



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

TITULO DE LA TESIS:

**MALFORMACIONES VENOSAS EN CABEZA Y
CUELLO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ENFOQUE
TERAPÉUTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DEL 2012 - 2018**

PRESENTA:

Dra. Silvia Angélica Carmona Cruz

TUTOR DE TESIS:

Dra. María Teresa García Romero

ASESORES METODOLÓGICOS:

Dra. Patricia Cravioto Quintana
Fis. Mat. Fernando Galván Castillo



Ciudad de México 2022



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

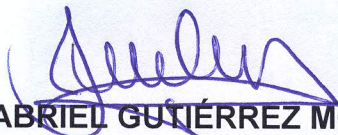
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

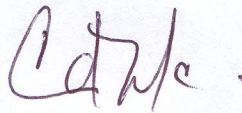
**MALFORMACIONES VENOSAS EN CABEZA Y CUELLO: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y ENFOQUE TERAPÉUTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DEL 2012 - 2018**



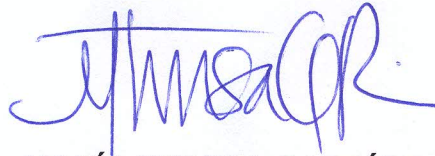
DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. CAROLA L. DURAN MCKINSTER
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. MARÍA TERESA GARCÍA ROMERO
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESORES METODOLÓGICOS



I ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	5
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	6
1.2 FISIOPATOLOGÍA.....	6
1.3 DIAGNÓSTICO.....	8
1.3A MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	8
1.3B ESTUDIOS DE IMAGEN.....	11
1.3C HISTOLOGÍA.....	14
1.4 TRATAMIENTO.....	14
1.4A MANEJO MÉDICO.....	15
1.4B MANEJO INTERVENCIONISTA.....	16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
3. JUSTIFICACIÓN.....	20
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
5. OBJETIVOS.....	21
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	21
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	21
6.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO.....	21
6.2A POBLACIÓN OBJETIVO.....	21
6.2B POBLACIÓN ELEGIBLE.....	22
6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
7. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	22
8. MÉTODOS.....	26
9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	26
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	26
12. RESULTADOS.....	27
12.1 DATOS GENERALES.....	27

12.2	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CARACTERÍSTICAS.....	28
12.3	TRATAMIENTO PREVIO ANTES DEL INGRESO AL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.....	30
12.4	TRATAMIENTO DENTRO DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.....	30
12.5	TRATAMIENTO EN CLÍNICA DE ANOMALÍAS VASCULARES....	31
12.6	MEDICAMENTOS EMPLEADOS PARA ESCLEROTERAPIA DENTRO DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.....	34
13.	DISCUSIÓN.....	37
14.	CONCLUSIONES.....	46
15.	BIBLIOGRAFÍA	47

MALFORMACIONES VENOSAS EN CABEZA Y CUELLO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ENFOQUE TERAPÉUTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DEL 2012 – 2018

1. ANTECEDENTES

Las anomalías vasculares comprenden trastornos congénitos de los vasos que pueden involucrar tanto a los tejidos blandos, como a órganos más profundos⁽¹⁾ y que son causados por errores en el desarrollo embriológico del sistema vascular.⁽²⁾

De acuerdo a la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares, (ISSVA, por sus siglas en inglés); las anomalías vasculares se dividen en tumores y malformaciones vasculares. Los tumores vasculares a su vez se dividen en benignos, localmente agresivos o limítrofes y malignos.

Las anomalías vasculares se dividen en simples, combinadas, de vasos mayores y, asociadas a otras anomalías. Dentro de las simples, éstas, a su vez se dividen en:

- a) Malformaciones capilares
- b) Malformaciones linfáticas
- c) Malformaciones venosas
- d) Malformaciones arteriovenosas y,
- e) Fístulas arteriovenosas⁽³⁾

En este reporte nos enfocaremos en las malformaciones venosas, las cuales, consisten en venas anormales que pueden ser localizadas o difusas.⁽⁴⁾ Son consecuencia de defectos en el desarrollo de la red venosa, ocasionando canales venosos dilatados y disfuncionales que son deficientes en células de músculo liso. Los canales se expanden progresivamente y sufren estasis venosas, lo que condiciona crecimiento lento y progresivo, sin regresión espontánea de las mismas, pudiendo infiltrar y comprimir los tejidos adyacentes normales.⁽⁵⁾

Dependiendo de sus características clínicas y fisiopatológicas se dividen en: a) comunes b) mucoso-cutáneas familiares c) multifocales cutáneas-gastrointestinales o síndrome de nevos azules ahulados, d) malformación glomovenosa, e) malformación cavernosa cerebral f) malformación vascular intraósea familiar g) malformación venosa verrucosa y h) otras. ⁽³⁾

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Las malformaciones venosas (MV) son las malformaciones vasculares más comunes en el cuerpo, con una frecuencia del 1% y una incidencia de 1 en 10, 000. Son las terceras más frecuentes en la localización de cabeza y cuello, después de los hemangiomas y de las malformaciones linfáticas. ^(5,6) Afectan por igual a hombres y a mujeres y no se ha observado predominio de raza. ^(1,7)

1.2 FISIOPATOLOGÍA

Se cree que las malformaciones venosas son producto de un defecto localizado de la vasculatura, que se caracteriza por canales venosos de células endoteliales alargadas rodeados por músculo liso vascular distribuido escasamente. ⁽⁴⁾

Se han encontrado mutaciones somáticas se han encontrado en dos genes: 60% de las malformaciones venosas presentan una mutación activadora en el gen TEK, el cual codifica a el receptor tirocin cinasa TIE 2 de las células endoteliales. ⁽⁵⁾

Las vías de señalización de TIE-2 son esenciales para la comunicación entre células endoteliales y de músculo liso durante el desarrollo de el sistema venoso, con activación de la familia de la angiopoyetina.

Más del 50% de las mutaciones del gen TIE-2 son causadas por una sustitución de Arg849 a triptófano R849W en el brazo largo del cromosoma 9 y son causantes del tipo familiar de malformaciones venosas. ^(4,8)

Se han identificado mutaciones somáticas en TEK/TIE2 en 85% de las MV esporádicas, aunque en estos casos la mutación L914F permite la sustitución de una leucina a fenilalanina, produciendo un efecto más fuerte de hiperfosforilización en TIE2 que la mutación heredada R849W en las malformaciones venosas mucocutáneas.

Las lesiones esporádicas se presentan en el nacimiento y no aparecen nuevas lesiones a lo largo del tiempo. ⁽⁸⁾

El 20% de las MV presenta una mutación en el gen PIK3CA, que permite una activación excesiva de la cinasa fosfoinositol 3 (PI3K).

Estas dos mutaciones inducen una activación excesiva de las cascadas de señalización intracelular y lo que es más importante, la ruta de la rapamicina (mTOR) diana de PI3K/AKT, que ocasiona una proliferación incontrolada de células endoteliales y una cobertura de pericitos interrumpida.

Las mutaciones en TEK se ha encontrado en pacientes con malformación mucocutánea y síndrome de Bean, mientras que mutaciones heredadas en la glomulina asociadas con lesiones de segundo golpe, se han detectado en las malformaciones glomovenosas. Otras mutaciones germinales en CCM1 o KRIT1 se has descrito. ⁽⁵⁾

Estudios in vitro han demostrado que mutaciones en los receptores de TIE2 en las MV heredadas y adquiridas sobrerregulan la señalización de Akt y del transductor de señal y activador la transcripción 1 (STAT1) que causa decremento de la producción y secreción del factor de crecimiento derivado de plaquetas B (PDGFB). Debido a que PDGFB es un importante reclutador de células murales y un mitógeno mesenquimatoso, esto puede explicar en parte por qué las capas de músculo liso de las MV son irregulares y atenuadas. ⁽⁸⁾

1.3 DIAGNÓSTICO

A. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las MV siempre están presentes desde el nacimiento, sin embargo no siempre son aparentes; crecen a la par del paciente, se expanden lentamente y no involucionan. El crecimiento lento y la localización profunda de algunas MV puede resultar en una presentación tardía durante la infancia, adolescencia o en la adultez temprana. ⁽⁵⁾

Se pueden clasificar en esporádicas o hereditarias. Las MV son frecuentemente unifocales, mientras que algunas de las formas hereditarias se manifiestan como multifocales. Aquellas esporádicas y unifocales, representan el 93% de los casos, mientras aquellas esporádicas y multifocales representan sólo el 1%. Las formas heredadas son generalmente multifocales, de los cuales 1% corresponden a MV mucocutáneas y 5% a malformaciones glomovenosas. ^(6,9,10)

Existen factores ambientales como la lesión traumática, intervenciones quirúrgicas, infecciones o fluctuación hormonal (pubertad o embarazo) que pueden exacerbar la progresión de las MV. ^(4,5,10)

Son generalmente lesiones solitarias, localizadas o segmentarias, superficiales o profundas.⁽⁸⁾ Más del 40% de las MV se encuentra en la cabeza y cuello, comúnmente en los músculos de la masticación, como el músculo temporal, masetero y los músculos de la lengua⁽⁵⁾; en el tracto gastrointestinal y tracto respiratorio superior, triángulo submandibular y cavidad oral⁽⁶⁾.

Las extremidades están afectadas en el 40% de los casos y el tronco en el 20% ⁽¹⁰⁾

Los planos anatómicos no restringen su crecimiento y tienen el potencial de crecer en cualquier localización, tejido u órgano. ⁽⁶⁾ El involucro del esqueleto cráneo facial puede ocurrir, más comúnmente en la mandíbula y con menor frecuencia en los huesos maxilares, nasales y craneales. ⁽⁵⁾

Aproximadamente el 80% de los casos que ocurren en la región de cabeza y cuello pueden causar desfiguración estética, asimetría facial y compromiso funcional. ⁽⁷⁾

A la exploración física, las MV aparecen como una protrusión, que puede ser el único signo de presentación y son generalmente unilaterales. Las lesiones son suaves, compresibles, que tienen un llenado rápido después de la compresión ⁽⁵⁾; causan asimetría y compromiso funcional. Característicamente incrementan de tamaño con la posición contra la gravedad y durante la maniobra del Valsalva. No existe una pulsación palpable, a menos que sean intraóseas ⁽⁷⁾.

La piel supradyacente suele aparecer sin cambios o mostrar una coloración azulada. Con el tiempo, pueden aparecer trombos o flebolitos que pueden ser palpables dentro de la masa venosa. ⁽⁵⁾

Los síntomas generalmente están ausentes cuando las lesiones son pequeñas y superficiales, con la expansión de las MV, los síntomas aparecen, dependiendo de la localización y del efecto de masa que ejerzan sobre los órganos y tejidos adyacentes. ⁽⁵⁾

El síntomas más común de las MV es el dolor, el cual puede estar causado por diferentes factores como 1) compresión local de las estructuras adyacentes incluyendo los músculos, articulaciones y nervios 2) congestión y trombosis debido a la estasis venosa en la malformación 3) hemorragia en los tejidos circundantes y articulaciones ⁽⁴⁾ y, 4) coagulopatía intravascular localizada, la cual es responsable del dolor crónico y recurrente.

La actividad física, las fluctuaciones hormonales, la temperatura extrema y la maniobra de Valsalva incrementan la dilatación venosa y pueden exacerbar el dolor. El dolor suele ser más pronunciado en la mañana al despertar debido a la estasis y a la inflamación. El dolor agudo debe hacer sospechar en trombosis venosa aguda que ocasiona un rápido crecimiento de la malformación, esto puede ser la primera indicación de involucro más profundo. ⁽⁵⁾

La presencia de hiperemia, una lesión pulsátil o la presencia de frémito debe hacer sospechar en otros diagnósticos. ⁽¹¹⁾

El involucro orbitario, causa exoftalmia y proptosis. Las lesiones orales causan mal alineación dental por el efecto de masa. Cuando se localizan en la cavidad oral o sobre la lengua pueden impedir el lenguaje, la masticación y la deglución. Si se localizan en el espacio parafaríngeo, paladar blando pueden causar obstrucción de la vía aérea.

La migraña es común en las MV que se localizan en el músculo temporal. Las lesiones orofaríngeas profundas, causan compresión y desviación de la vía aérea causando ronquido y apnea del sueño. Las lesiones laríngeas causan tos persistente, estridor y disnea. El involucro de superficies mucosas ocasiona otros síntomas como ulceración y sangrado intermitente. ⁽⁵⁾

Menos del 10% de los pacientes presentan lesiones multifocales, las cuales generalmente tienen un patrón hereditario, aunque algunas pueden ocurrir de manera esporádica. ⁽⁵⁾

Las MV glomovenosas son anomalías raras que tiene un patrón de herencia autosómico dominante, que, a pesar de que la localización mas frecuente es en extremidades, pueden aparecer en la región facial. Siempre involucran piel y tejido celular subcutáneo, con raro involucro de mucosas y extensión profunda muscular. ⁽⁵⁾

Generalmente son azul oscuro o violáceos, sobreelevadas y tienen una apariencia de adoquín con hiperqueratosis leve; son dolorosas a la palpación. ⁽⁵⁾

Las MV mucocutáneas son otro tipo de MV heredadas, que involucran el área cervicofacial en el 50% de los casos. Las lesiones son pequeñas y superficiales, fácilmente compresibles y de diferentes tonos de azul. Generalmente involucran piel y a la mucosa oral y raramente afectan músculo. Son asintomáticas y no son dolorosas a la compresión. ⁽⁵⁾

Las MV multifocales se asocian con el síndrome del nevo azul ahulado (Bean-Berline o BRBN). Éste síndrome asocia la presencia de múltiples MV que afectan la piel, los tejidos blandos y el tracto gastrointestinal. Las lesiones cutáneas a menudo son múltiples, pequeñas, redondas, gomosas y están ubicadas en las plantas, palmas y en cabeza y cuello. Las lesiones sésiles gastrointestinales causan sangrado crónico y anemia severa. Las MV multifocales nodulares cutáneas pequeñas ocurren en asociación con malformaciones cavernosas cerebrales, típicamente en la región de cabeza y cuello. ⁽⁵⁾

La inducción recurrente de la cascada de la coagulación consume los factores de la coagulación e incrementa la fibrinólisis ⁽¹¹⁾, ocasionando una anomalía de la coagulación conocida como coagulación intravascular localizada (CIL), la cual se presenta en aproximadamente 50% de las MV. Se caracteriza por elevación de los niveles de dímero D, niveles normales a bajos de fibrinógeno, niveles bajos de factor V, VIII y factor XIII. ⁽¹¹⁾ Los pacientes con CIL severa (Niveles dos veces mayores de los rangos normales de dímero D con niveles bajos de fibrinógeno) están en alto riesgo de descompensación a una coagulopatía intravascular diseminada en caso de trauma o procedimientos quirúrgicos. ⁽⁵⁾

La elevación del dímero D se ha reportado en el 33-42% de los pacientes, lo cual es más común en MV grandes y multifocales con flebolitos palpables. Por lo que en pacientes con MV grandes es esencial solicitar perfil de coagulación con recuento plaquetario, fibrinógeno y niveles de dímero D, particularmente si el paciente se someterá a procedimientos quirúrgicos. ⁽¹¹⁾

B. ESTUDIOS DE IMAGEN

El uso de estudios de imagen tiene un importante rol tanto en el diagnóstico como en el manejo de lesiones vasculares de la cabeza y cuello. El estudio de imagen confirma el diagnóstico, mapea la lesión e identifica anomalías asociadas y proporciona vigilancia de la enfermedad y, valora la respuesta al tratamiento. ⁽¹²⁾

Los rayos X pueden evidenciar flebolitos calcificados y el grado de calcificación distrófica en las MV, puede ser sugestiva del diagnóstico. Se ha visto que hasta 1/3 de las MV tienen cambios óseos. ⁽¹⁰⁾

El ultrasonido es más accesible y no es invasivo, se puede realizar el estudio sin anestesia. Se utiliza para evaluar lesiones superficiales, mientras es poco sensible para la evaluación de tejidos blandos más profundos y la anatomía ósea. ⁽¹²⁾

El ultrasonido es el examen de imagen inicial de elección en pacientes con masas de tejidos blandos, la imagen evidencia lesiones demarcadas en el tejido celular subcutáneo con canales tubulares hipoeoicos posicionados superficialmente, los canales deben ser compresibles y a la aplicación de Doppler color a la imagen, muestra bajo flujo en 85% de los casos. ⁽⁶⁾ El flujo puede aumentar con la compresión o con la maniobra de Valsalva. ⁽¹²⁾ Cerca del 16% no presentan flujo. ⁽¹⁰⁾ Los flebolitos son patognomónicos de las malformaciones venosas y se detectan en el 20% de los casos aproximadamente. Estos aparecen como focos ecogénicos con sombra acústica. ^(5,6)

La tomografía computada (TC) realiza cortes seccionales para evaluar la anatomía ósea y de estructuras más profundas, pero debido a la radiación ionizada que emite, la hace menos preferible en la población pediátrica, particularmente cuando se requiere un seguimiento a largo plazo con examinación radiológica constante. ⁽¹²⁾

Recientemente la imagen por resonancia magnética (IRM) se ha convertido en una herramienta indispensable debido a la resolución superior en la imagen que ofrece de los tejidos blandos y la ausencia de radiación ionizante. Las desventajas de la IRM es la lenta adquisición de la imagen y que el paciente permanezca inmóvil; lo cual en la población pediátrica requiere el uso de anestesia o sedación moderada para garantizar la calidad de la imagen.

Para las MV de cabeza y cuello con involucro del tracto respiratorio o digestivo, de estructuras vasculares y neurales, la IRM contrastada dinámica multiplanar es el estudio de imagen de elección. Las lesiones aparecen como lesiones hiperintensas en T2, posterior al contraste, las secuencias en T1 muestra diferencias entre las partes avasculares y las partes de flujo lento restantes de la MV durante el curso del tratamiento. ⁽¹⁾ , La IRM convencional tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 24 al 33% para diferenciar las MV de las que no lo son. ⁽¹⁰⁾ El uso de contraste con gadolinio permite la diferenciación de malformaciones venosas de las linfáticas. El flujo lento a través de las lesiones venosas aparece resaltado dentro de la lesión, opuesto al realce de los bordes y los septos que se observan en las malformaciones linfáticas.⁽⁶⁾

La IRM es el método preferido para la planeación intervencionista, así como la evaluación post procedimientos en las MV. ⁽¹⁰⁾

Las imágenes con IRM son útiles para categorizar a las MV de acuerdo a su tamaño y a los márgenes, de acuerdo a la clasificación de Goyal en:

- Grado 1: < 5 cm, con márgenes bien definidos
- Grado 2A: > 5 cm, con márgenes bien definidos
- Grado 2B: < 5 cm, con márgenes mal definidos
- Grado 3: > 5 cm, con márgenes mal definidos ⁽¹¹⁾

En general, las lesiones grado 1, son las que responden más favorablemente a la escleroterapia. ⁽¹¹⁾

Con estas técnicas de imagen, la angiografía se reserva generalmente para el tratamiento. ⁽¹²⁾

La endoscopia flexible es necesaria para evaluar completamente el tracto respiratorio y digestivo superior; es importante para identificar MV ocultas que tienen riesgo de sangrado severo en caso de intubación. ⁽⁵⁾

C. HISTOLOGÍA

En el estudio histopatológico encontramos canales venosos aberrantes que se comunican unos con otros. Éstos suelen ser tortuosos, de paredes vasculares delgadas, sin membrana elástica interna y células de músculo liso desorganizadas. El flujo venoso de los vasos normales penetra en la lesión, sin poder escapar de la misma, lo que ocasiona una expansión gradual de la lesión con el paso del tiempo. Estas lesiones pueden invadir el tejido adyacente y la estasis sanguínea conlleva a la formación de trombosis y calcificación que puede evidenciarse en los cortes histológicos. ⁽¹³⁾

1.4 TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con malformaciones venosas debe ser individualizado y multidisciplinario. La ubicación de la malformación, la extensión de la lesión y lo más importante, los síntomas del paciente son importantes a considerar en el desarrollo de un plan de tratamiento integral con el objetivo de aliviar los síntomas y no necesariamente la erradicación completa de la lesión. ⁽⁴⁾

El tratamiento debe tomar en cuenta el impacto psicosocial tanto en los niños como en sus familias, ya que como se mencionó, las lesiones pueden causar una marcada desfiguración y particularmente, cuando se localizan en áreas visibles como la cabeza y cuello. ⁽¹⁴⁾

El impacto psicosocial se define como “el efecto causado por los factores ambientales y biológicos en los aspectos psicológicos y/o sociales de los individuos”. Los efectos psicosociales varían debido a que las MV tienen un amplio rango de manifestaciones y de severidad. ⁽¹⁴⁾

Hay que recordar que no existe una relación lineal entre el grado de deformidad y el grado de angustia; que los pacientes con lesiones más graves pueden tener

mejores mecanismos de afrontamiento para el impacto, desarrollados a través de múltiples encuentros médicos. ⁽¹⁴⁾

El tratamiento temprano puede proteger contra el desarrollo de una autoimagen negativa, independientemente del efecto estético. Los trabajadores de la salud deben ser sensibles al impacto psicológico de las anomalías vasculares en los padres.⁽¹⁴⁾ Es indispensable permanecer en sintonía con estos aspectos, ya que ésta ayuda es tan importante como realizar la intervención adecuada. ⁽¹⁵⁾

Con relación al tratamiento, este se divide en manejo médico, medidas compresivas y manejo intervencionista, el cual puede ser con base en escleroterapia, escisión quirúrgica o ablación con láser ⁽⁴⁾ y, usualmente se requiere de un abordaje multimodal.

A. MANEJO MÉDICO

La finalidad del manejo conservador es prevenir las complicaciones de la expansión progresiva de las MV y su asociación con la coagulopatía intravascular. ⁽⁵⁾

La elevación de la cabeza durante el sueño es importante para disminuir los periodos prolongados de presión hidrostática que pueden aumentar la expansión de las MV. Cuando el dolor es asociado a CIL, la administración de heparina de bajo peso molecular 100UI/kg/día es recomendada por 20 días o más si el dolor vuelve a presentarse. Esta acción también ayuda a prevenir la progresión de la CIL en los casos severos. ⁽¹¹⁾

Para el control del dolor, secundaria a la estasis venosa, algunos pacientes se benefician de bajas dosis de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos. El manejo conservador está indicado en MV asintomáticas.⁽⁵⁾

B.MANEJO INTERVENCIONISTA

Las lesiones pequeñas y bien delimitadas pueden ser removidas completamente con un solo procedimiento. Para las lesiones más grandes, la escisión completa suele ser complicada y ofrece un riesgo alto de lesión de estructuras adyacentes y la recurrencia es común. En tratamiento se guía por la profundidad de la lesión, la proximidad de estructuras vitales y la presencia de involucro de mucosa. ⁽¹³⁾

- Escleroterapia

La escleroterapia es el pilar de tratamiento en las MV ⁽¹⁰⁾, consiste en la inyección de un agente que oblitera los canales, causando daño endotelial con la subsecuente inflamación y fibrosis. Esto permite la disminución del volumen de la malformación antes del tratamiento quirúrgico o en casos en que la cirugía no sea posible. Múltiples tratamientos o sesiones son generalmente necesarias. Se ha descrito un promedio de 2 sesiones, sin embargo en la mayoría de los pacientes se necesitan de 1 a 4 sesiones. ⁽¹³⁾ Se realiza bajo anestesia general con fluoroscopia en tiempo real y monitorización por ultrasonido. ⁽⁵⁾

La aplicación percutánea de escleroterapia, usando altas concentraciones de etanol, se ha reportado como un tratamiento eficiente de las MV. ⁽⁷⁾

Es el agente más usado y el que tiene el poder esclerosante más alto con una tasa de remisión que va de 75 a 96%, sin embargo su uso se ha reducido por las frecuentes y severas complicaciones asociadas a su uso, como son la presencia de ampollas, necrosis cutánea, lesión nerviosa que ocurre en el 12 al 30% de los pacientes. ⁽⁵⁾

Otros agentes esclerosantes como la espuma de etoxisclerol o bleomicina son actualmente preferidos para esta localización.

Inflamación, endurecimiento y la presencia de dolor son efectos adversos comunes y duran algunos días. Las MV superficiales o aquellas que se localizan en mucosa se pueden ulcerar y deben ser tratadas con cuidados locales de la herida y uso de antibióticos⁽¹³⁾

La elección de los agentes esclerosantes debe ser basada en la profundidad de la MV, así como la capacidad de controlar el drenaje venoso, para dirigirlo directa y específicamente a la lesión.

Los agentes esclerosantes más potentes, como el alcohol, deben ser reservados para las MV más profundas; para las lesiones más superficiales se prefiere el uso de agentes antitumorales como la bleomicina o detergentes como el sulfato tetradecilo de sodio. ⁽¹¹⁾

En una revisión sistematizada realizada en Amsterdam(16), en donde se incluyeron 1155 artículos, con un total de 1552 pacientes, se evaluó la eficacia de pingiangmicina, etanol absoluto, OK 432, oleato de etanolamina, bleomicina, polidocanol, doxiciclina y sulfato tetradecil de sodio. Todos los agentes mostraron la misma efectividad y la respuesta global media varió de 71 a 100%. Las complicaciones ocurrieron con mayor frecuencia después del uso de etanol (18%) en comparación con otros agentes esclerosantes (0.6%). La celulitis y ulceración ocurrió después de la escleroterapia con la mayoría de las agentes esclerosantes, pero la necrosis se observó particularmente después del etanol. La parálisis del nervio facial ocurrió solo después de la aplicación de OK-432 (0.05%) y la escleroterapia con etanol 6%. ⁽¹⁶⁾

- Escisión quirúrgica

Cuando una lesión es pequeña, localizada, no involucra estructuras vitales y es accesible la escisión quirúrgica puede ofrecer excelentes resultados con un riesgo mínimo de recurrencia. ^(4,17)

Actualmente el tratamiento combinado se sugiere en la mayoría de los casos, sin embargo, sigue habiendo controversia de cual es el más adecuado. ⁽¹⁷⁾

Para los tumores grandes, la resección puede ser la primera línea de elección, aunque la realización de escleroterapia previa a la misma, puede ayudar a evitar complicaciones como la hemorragia y los efectos mutilantes del procedimiento.

Muchas veces se logra la remisión con una sola sesión de escleroterapia, sin embargo la recidiva es la regla, por lo que solo la resección quirúrgica puede brindar una solución definitiva. ⁽¹⁷⁾

Para lesiones que involucran una articulación, se ha recomendado la resección del componente intra-articular de la lesión, lo que se cree que evitaría la progresión del daño articular y el dolor asociado. El procedimiento generalmente tiene que ser abierto y aún no se conocen los resultados a largo plazo de este tipo de práctica. ⁽⁴⁾

- Láser

La terapia con láser es la piedra angular en el manejo de las malformaciones mucosas y cutáneas. La energía emitida por la luz del láser es absorbida selectivamente por las proteínas intravasculares, causando daño de los vasos, lo que ocasiona oclusión y fibrosis. El láser Nd:YAG y el fosfato titanil de potasio (KTP) son los más frecuentemente utilizados de manera transcutánea y transmucosa. Éstos solo pueden penetrar 1 – 3mm, por lo que las lesiones mas profundas no son afectadas por la terapia con láser. ⁽⁵⁾

El láser es frecuentemente usado en las lesiones de cabeza y cuello, particularmente las que involucran la mucosa gástrica o respiratoria; ⁽⁴⁾ particularmente resolviendo dolor y sangrado asociado, especialmente en las MV de labios y mucosa oral. ⁽⁹⁾

Generalmente se requieren sesiones seriadas de laser, con un intervalo de 3 meses entre ellas, para obtener mejores resultados. ⁽⁵⁾

Las tasas de control se han descrito en más del 94% de los pacientes, sin embargo hay ausencia de estudios controlados para tal fin. ⁽⁶⁾

- Ablación por radiofrecuencia

Las ondas de radio de alta frecuencia (3.8-4 MHz), se han utilizado para extirpar térmicamente las anomalías vasculares, ocasionando muerte celular ya que alcanza temperaturas entre 60 y 100 C. ⁽¹⁸⁾ Se ha reportado que el procedimiento

causa mínimo dolor, es bien tolerado por los pacientes y ofrece una pronta recuperación. Sin embargo no hay evidencia sólida que lo sustente. ⁽⁶⁾ En una serie de 5 casos realizada en la India ⁽¹⁸⁾, se ocupó la radiofrecuencia posterior a la inyección de bleomicina intralesional, en donde se observó que después de la inyección de bleomicina hubo una reducción del 50% en el tamaño de las lesiones, y que éste incrementaba al 80% posterior a la radiofrecuencia, concluyendo que el manejo conjunto es efectivo para MV de cabeza y cuello que no han respondido de la manera deseada a la escleroterapia. ⁽¹⁸⁾

- Terapia dirigida

Recientemente el sirolimus ha abierto puerta a la terapia dirigida. La identificación de mutaciones activadores en la vía TIE2-PI3K-AKT-mTOR permite la evaluación de la eficacia de sirolimus. El sirolimus es un inhibidor de dos complejos que componen la proteína mTOR: el complejo mTOR1 y el 2. El sirolimus disminuye la proliferación de células endoteliales, con aparente mejoría del dolor, mejora de la movilidad funcional e incremento en la calidad de vida de los pacientes. Generalmente es bien tolerado con un mínimo de efectos adversos, como mucositis grado 1 y 2, fatiga, exantema y diarrea que son fácilmente manejados. Por lo que el sirolimus representa un agente promisorio en el tratamiento de estos pacientes. ⁽⁵⁾

Se ha reportado una mejoría de hasta el 80.4% en la disminución de síntomas y su correlación con métodos de imagen con una media de 10 semanas de uso. Sin embargo se necesitan más estudios para determinar su seguridad y eficacia, así como la dosis óptima para estas lesiones. ⁽¹¹⁾

Por lo anterior, es indispensable conocer la epidemiología y características clínicas de estas anomalías en nuestra población, describir las opciones de tratamiento que tenemos disponibles en nuestro instituto y con base en eso, determinar cual de éstas es las que aportan más beneficios en los pacientes,

para la remisión- curación de las lesiones con los menores efectos adversos posibles y menor frecuencia de recidivas.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Pediatría contamos con una Clínica de Anomalías Vasculares, en la cual se han abordado de manera multidisciplinaria cada una de estas, sin embargo no existe hasta el momento reporte de los resultados obtenidos con las distintas modalidades de tratamiento que existen en el instituto. Las malformaciones venosas son las terceras en frecuencia en la topografía de cabeza y cuello, las cuales son importantes debido a la repercusión estética y/o funcional que pueden conllevar en los pacientes. De manera que este estudio aportará información descriptiva relevante de esta patología en cuestión.

3. JUSTIFICACIÓN

Las malformaciones venosas en cabeza y cuello tienen una repercusión muy importante en los pacientes por el involucro estético y/o funcional, de manera que si conocemos ampliamente el perfil clínico de ellos, podremos brindar una atención integral y de calidad a los pacientes con este padecimiento.

A pesar de contar con una clínica destinada para estos padecimientos, pocos médicos pediatras conocen acerca de la evolución clínica; por lo que pretendemos dar a conocer a el médico las características clínicas, diagnósticas, de tratamiento y de evolución - pronóstico de estos pacientes.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, diagnósticas, de tratamiento y evolución de los pacientes con malformaciones venosas en cabeza y cuello del Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2012-1018?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, diagnósticas, de tratamiento y de evolución - pronóstico de los pacientes con malformaciones venosas en cabeza y cuello en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 2012-2018.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la frecuencia de recidivas dependiendo del manejo otorgado (escleroterapia, escisión quirúrgica, sirolimus)
- Describir si existen características clínicas (localización, tamaño, crecimiento acelerado) que presenten mayor frecuencia de recidivas y/o falla al tratamiento.
- Describir a la población tratada con sirolimus y su respuesta terapéutica.
- Comparar los resultados obtenidos con la literatura.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO:

TRANSVERSAL

Intervención: observacional, Dirección: retrospectivo, seguimiento: no aplica, fuente de datos: retrolectivo, análisis: descriptivo, muestra: heterodémica, muestreo: no probabilístico, asignación: no aplica, tipo de comparación: histórica, medición: abierta.

6.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO

A. POBLACIÓN OBJETIVO

Se tomarán en cuenta expedientes de pacientes de 0 meses a 18 años con malformaciones venosas en cabeza y cuello

B. POBLACIÓN ELEGIBLE

Expedientes de pacientes de 0 meses a 18 años con diagnóstico de malformación venosa en cabeza y/o cuello, que sean atendidos en el servicio de Dermatología/Clínica de Anomalías Vasculares del Instituto Nacional de Pediatría, del 1º de enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2018

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión** Todos los expedientes de los pacientes con malformación venosa en cabeza y/o cuello.

* Pacientes de ambos géneros

* De 0 meses a 18 años de edad

* Expedientes de pacientes en cuyos expedientes se encuentren por lo menos el 75% de las variables a estudiar.

- **Criterios de exclusión**

*Expedientes de los pacientes en cuyo expediente no haya información sobre el seguimiento después de la evaluación inicial

* Pacientes con malformación venosa en otra topografía diferente a cabeza y cuello.

7. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Ficha de identificación			
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de su valoración inicial	Intervalo	Años

Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Nominal, cualitativa, dicotómica	0 = masculino 1= femenino
Fecha de nacimiento	Día, mes y año de nacimiento del paciente	Cuantitativa continua	Dd/mm/aa
Fecha de diagnóstico	Día, mes y año en el que se realizó el diagnóstico de MV	Cuantitativa continua	Dd/mm/aa
Fecha de inicio de las manifestaciones clínicas	Día, mes y año en donde el paciente inició con manifestaciones	Cuantitativa continua	Dd/mm/aa
Manifestaciones clínicas iniciales	Manifestaciones clínicas	Cualitativa, Nominal Politómica	0= aumento de volumen 1. cambios de color 2. dolor 3. incapacidad funcional 4. compresión de vía aérea 5. sangrado 6. ninguna 7. otras
Cuadro clínico			

Tamaño de la lesión	Tamaño en centímetros de la malformación	Continua	Centímetros
Nivel de afección	Novel de afección reportada por estudios de gabinete	Cualitativa, nominal	0. superficial 1. profunda 2. mixto
Manifestaciones clínicas	manifestaciones clínicas	Cualitativa, nominal, politómica	0. aumento de volumen 1. cambios de color 2. dolor 3. incapacidad funcional 4. compresión de la vía aérea 5. sangrado 6. ninguna 7. otras
Repercusión estética	El paciente considera afección estética por alteración de la anatomía/simetría	Nominal	0= si 1 = no
Complicaciones	Presencia de ulceración o sangrado en la malformación	Nominal	0 = si 1 = no
Evolución			
Número de visitas a la clínica de anomalías vasculares	Número de consultas reportadas en el expediente	Cuantitativa continua	0-100

Tratamiento otorgado	Modalidad de tratamiento otorgado	Cualitativa, Ordinal	0 = Conservador 1 = escleroterapia 2 = Escisión quirúrgica 3 = Terapia combinada
Número de tratamiento empleado	Total de tratamientos empleados	Cuantitativa continua	0-100
Respuesta al tratamiento	Porcentaje de mejoría evaluado de manera subjetiva	Cuantitativa	0-100%
Recurrencia	Paciente con datos clínicos y síntomas asociados a la MV post tratamiento	Cualitativa, Nominal	0 = si 1 = no
Número de recurrencias	Número de recaídas posterior a tratamientos empleados	Cuantitativa continua	0-100

8. MÉTODOS

1. Se incluirán de forma consecutiva y no probabilística a todos los pacientes con malformaciones venosas en cabeza y/o cuello que acudan a consulta externa de Dermatología/Clínica de Anomalías Vasculares.

9. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra se hará por conveniencia, incluyendo de manera no probabilística los expedientes de todos los pacientes con malformaciones venosas en cabeza y/o cuello valorados en la consulta externa de Dermatología/Clínica de Anomalías Vasculares en el periodo de 1º de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2018, que cumplan los criterios de selección.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En virtud de que se trata de un estudio descriptivo, se realizará estadística univariada, que comprenderá medidas de resumen y de tendencia central. En el caso de las variables cuantitativas con distribución normal se utilizará media y desviación estándar; en aquellas que no cumplan con distribución normal se utilizará mediana y máximos y mínimos. Para las variables cualitativas se utilizarán tasas y proporciones.

El análisis estadístico se realizará con la plataforma IBM SPSS Statistics, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. IBM Corp.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este proyecto solamente se revisarán expedientes, por lo cual los pacientes no estarán expuestos a maniobras del investigador. Sin embargo, los investigadores nos comprometemos a mantener y salvaguardar el anonimato y la confidencialidad de cada uno de los pacientes cuyos expedientes fueron revisados.

12. RESULTADOS

12.1 Datos generales

Se estudiaron 16 pacientes con malformaciones venosas en cabeza y cuello de los cuales 9 (56.2%) fueron mujeres y 7 (43.7%) hombres. La edad promedio de los pacientes fue de 11.7 años (DE ± 5.3) y la edad promedio del inicio de las manifestaciones fue de 1.6 años (DE ± 2.4)

La edad promedio del diagnóstico inicial fue a los 5.7 años (DE ± 3.6) y la edad promedio de diagnóstico final fue a los 7.4 años (DE ± 3.8) (Tabla 1)

Tabla 1. Datos generales de los pacientes con malformaciones venosas en cabeza y cuello

Número total de pacientes = 16	
Edad	Promedio 11.7 años (DE ± 5.3)
Genero	
Hombres	7 (43.7%)
Mujeres	9 (56.2%)
Edad de inicio de manifestaciones	Promedio 1.6 años (DE ± 2.4)
Edad al diagnóstico inicial	Promedio 5.7 años (DE ± 3.6)
Edad al diagnóstico final	Promedio 7.4 años (DE ± 3.8)

12.2 Manifestaciones clínicas y características de las malformaciones venosas

En cuanto a la presentación clínica de los pacientes, el 100% (16 pacientes) tuvieron aumento de volumen; 15 pacientes (93.7%) tuvieron cambios en la coloración, 4 (25%) refirieron dolor y ninguno presentó incapacidad funcional, compresión de la vía aérea o sangrado. Un paciente, presentó hipooftalmos secundario a su malformación.

El 93.7% presentó malformación venosa de tipo común y sólo 1 paciente (6.25%) tuvo malformación venosa clasificada como mucocutánea. (Figura 1)

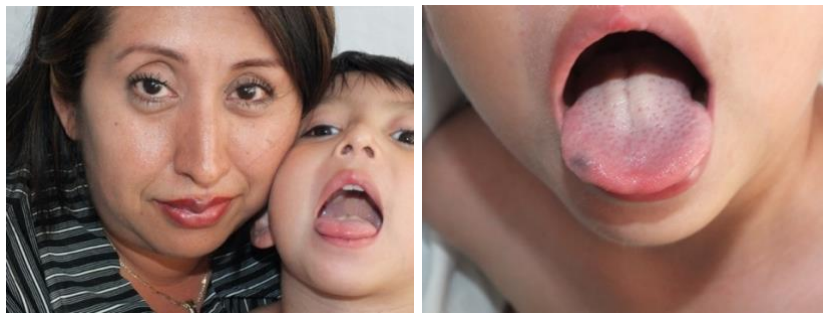


Figura 1. Paciente acompañado de su madre quienes presentaban MV en cavidad oral y labio superior

El tamaño de dos dimensiones estuvo disponible en 13 de 16 pacientes, y el tamaño promedio fue de 3.9 (DE ± 2.6) cm x 2.7 cm (DE ± 2.5)

En 11 pacientes (68.75%) la MV fue localizada, en tres pacientes (18.75%) la malformación venosa afectaba la cavidad oral y en dos pacientes, había afección extensa (1) y difusa (1), respectivamente.

El 56.25% de los pacientes presentó afección superficial de la MV, 5 pacientes (31.25%) presentaron afección profunda y 2 (12.5%), ambas.

La mayoría de las malformaciones se localizaron en cara (87.5%) y el resto (12.5%) en cuello. (Tabla 2)

Tabla 2. Características clínicas de las malformaciones venosas (MV)

Características clínicas de las MV	n (%)
Aumento de volumen	16 (100)
Cambios de color	15 (93.75)
Dolor	4 (25)
Incapacidad funcional	0 (0)
Compresión de la vía aérea	0 (0)
Sangrado	0 (0)
Otros	1 (6.25)
Tipo de malformación venosa	
Común	15 (93.75)
Mucocutánea	1 (6.25)
Tamaño 13/16	Promedio: 3.9 cm (DE \pm 2.6) x 2.7 cm (DE \pm 2.5)
Extensión	
Localizada	11 (68.75)
Extensa	1 (6.25)
Difusa	1 (6.25)
Cavidad oral	3 (18.75)
Nivel de afección	
Superficial	9 (56.25)
Profunda	5 (31.25)
Ambos	2 (12.5)
Topografía	
Cara	14 (87.5)
Cuello	2 (12.5)

12. 3 Tratamiento previo antes del ingreso al Instituto Nacional de Pediatría

Previamente a su llegada al Instituto Nacional de Pediatría, seis pacientes (37.5%) tuvieron algún tratamiento: a uno le realizaron cirugía, a dos pacientes (33.33%) se les realizó escleroterapia y a 3 pacientes (50%) se les administró propranolol vía oral por la sospecha de hemangioma infantil. (Tabla 3)

Tabla 3. Tratamiento previo a Clínica de Anomalías Vasculares y fuera del Instituto Nacional de Pediatría

Tratamiento previo a CAV (Total= 6 pacientes)	
Tratamiento previo al ingreso al INP	Número (%)
Cirugía	1 (16.66)
Escleroterapia	2 (33.33)
Médico*	3 (50)

* En los 3 casos se utilizó propranolol como tratamiento de hemangioma infantil

12. 4 Tratamiento dentro del INP

A su llegada al Instituto Nacional de Pediatría, 3 pacientes (18.75%) fueron atendidos por los servicios de Estomatología, Oftalmología y Neurología respectivamente. A uno de ellos se le realizó escleroterapia, con respuesta al tratamiento del 100% y no presentó ninguna complicación o recurrencia.

Otro paciente fue tratado por el servicio de Oftalmología, al cual se le practicó resección parcial de su lesión con una respuesta al tratamiento del 80%, sin presentar complicaciones, pero si tuvo recurrencia.

Finalmente a otro paciente lo valoró el servicio de Neurocirugía, quien solo indicó vigilancia de la lesión al descartar que hubiera comunicación intracraneal. (Tabla 4)

Tabla 4. Tratamiento previo en otro servicio dentro del Instituto Nacional de Pediatría

Tratamiento previo en otro servicio diferente a CAV (Total= 3 pacientes)					
Servicio	Tratamiento	Número (%)	Respuesta al tratamiento (%)	Complicaciones	Recurrencia
Estomatología	Escleroterapia	1 (33.33)	100	No	No
Oftalmología	Cirugía	1 (33.33)	80	No	Si
Neurocirugía	Vigilancia	1 (33.33)	0	NA	NA

12. 5 Tratamiento en Clínica de Anomalías Vasculares

Una vez identificados en la Clínica de Anomalías Vasculares (CAV) el promedio de visitas a la misma fue de 2.23 (DE \pm 1.09)

En la CAV el tratamiento más frecuentemente utilizado fue la realización de escleroterapias, ésta modalidad de tratamiento se utilizó en 9 pacientes (56.25%), seguida del uso de terapia combinada (cirugía + escleroterapia) en 3 pacientes (18.75%) y la monoterapia con cirugía (1), tratamiento médico (1) o vigilancia (1), se utilizó en un paciente respectivamente.

Con relación a la respuesta al tratamiento, el paciente en el que se utilizó cirugía como tratamiento, tuvo una respuesta del 80% documentada en el expediente clínico, sin recurrencias o complicaciones.

A los 9 pacientes en los que se utilizó escleroterapia como tratamiento, se les tuvo que realizar en promedio 4 procedimientos (DE \pm 1.7) Con esta modalidad de

tratamiento hubo una mejoría promedio del 40% en la comparación fotográfica (la información estuvo disponible en 4 de 9 pacientes).

De los 9 pacientes, solo 5 tuvieron información acerca de la mejoría por estudio de imagen; el promedio de mejoría fue del 46%.

Finalmente en 8 de 9 pacientes se pudo evaluar la mejoría clínica, debido a que 1 de los pacientes aún se encuentra en tratamiento y no contamos con información en el expediente clínico o archivo imagenológico de su respuesta. El promedio de mejoría clínica de los 8 pacientes fue del 60%.

Hubo recurrencia en dos pacientes y no se reportó ninguna complicación.

Tres pacientes (18.75%) recibieron tratamiento combinado (cirugía + escleroterapia). El promedio de procedimientos quirúrgicos en estos pacientes fue de 1.6 (DE ± 1.15) y el promedio de escleroterapias fue de 6.3 (DE ± 6.6)

La información acerca de la respuesta al tratamiento tanto fotográfico como por imagen estuvo disponible en 1 paciente, por lo que la mejoría fue del 90% y 80%, respectivamente. La mejoría clínica se documentó en los 3 pacientes, con un promedio de mejoría del 80%. En este grupo se documentó una complicación, que correspondió a necrosis cutánea, secundaria a escleroterapia con alcohol absoluto. Un paciente de 3, presentó recurrencia de su MV.

Dentro de la CAV, un paciente se trató con tratamiento médico con base en sirolimus (inhibidor de la vía mTOR) vía oral a dosis de 0.8 mg/m²/dosis cada 12 horas con lo que mostró una mejoría clínica del 90% y radiológica del 70%. Este paciente previamente había sido tratado por el servicio de Oftalmología con resección parcial de la MV, sin embargo presentó recidiva, motivo por el cual se inició el tratamiento médico. Con el sirolimus no se reportó ninguna complicación ni recidiva.

Finalmente, 1 paciente se mantuvo en vigilancia sin presentar ninguna sintomatología asociada. (Tabla 5)

Tabla 5. Tratamiento y evolución de los pacientes manejados en la Clínica de Anomalías Vasculares

Visitas a la clínica	Promedio 2.23 (DE \pm 1.09)				
Tratamiento empleado	Número de pacientes	Número de procedimientos (promedio)	Respuesta al tratamiento (%)	Recurrencia	Complicaciones
Cirugía	1 (6.25%)	1	Expediente: 80	No	No
Escleroterapia*	9 (56.25%)	4 procedimientos (DE \pm 1.7)	Fotográfico (4/9)= promedio 40% Radiológico (5/9), promedio 46% Clínica (8/9)** , promedio 60%	2/9	No
Cirugía + escleroterapia	3 (18.75%)	Quirúrgicos; promedio: 1.6 (DE \pm 1.15) Escleroterapia; promedio: 6.3 (DE \pm 6.6)	Fotográfico (1/3)= 90% Radiológico (1/3)=80% Clínica (3/3)=	1/3	Si ^q (1/3)

			promedio 80%		
Médico [^]	1 (6.25%)	NA	Fotográfico o y por clínica: 90% Radiológico: 70%	No	No
Vigilancia	1 (6.25%)	NA	0	NA	NA

* 1 paciente se trató por el servicio de Estomatología con dos escleroterapias con polidocanol.

** Un paciente aún permanece en tratamiento con escleroterapias por lo que la respuesta clínica no se puede evaluar.

♀ Desarrolló necrosis cutánea secundaria a la escleroterapia con alcohol absoluto.

^Este paciente se había tratado anteriormente fuera de la Clínica de Anomalías Vasculares, por el servicio de Oftalmología con resección parcial de la lesión; actualmente en tratamiento con sirolimus vía oral

12. 6 Medicamentos empleados para escleroterapia dentro del INP

La realización de escleroterapias fue la modalidad terapéutica más empleada en los pacientes (13/16) ya sea como monoterapia o como tratamiento combinado, tanto por otros servicios como en la CAV. El agente esclerosante más frecuentemente utilizado fue el polidocanol en el 69.23% (9/13), con el cual no se documentó ningún efecto adverso.

El alcohol absoluto se utilizó en 2 pacientes (15.38%); sin embargo 1 paciente tuvo necrosis cutánea tras la realización de la escleroterapia con éste agente. (Figura 2)



Figura 2. Paciente con MV en mejilla izquierda a los 2 años de edad (A) y a los 18 años (B) en la cual se observa la cicatriz secundaria a complicación de escleroterapia con alcohol.

Finalmente, en dos pacientes se utilizaron diferentes agentes esclerosantes en distintos momentos, entre ellos, alcohol absoluto y bleomicina. En ninguno de ellos se reportaron efectos adversos. (Tabla 6)

Tabla 6. Agentes esclerosantes utilizados para las escleroterapias y sus efectos

Medicamento empleado	Número de pacientes (%)	Efectos adversos tras la aplicación
Polidocanol	9 (69.23%)	Ninguno
Alcohol absoluto	2 (15.38)	1 paciente desarrolló necrosis cutánea tras la escleroterapia
Más de 1 agente en diferentes procedimientos	2 (15.38)	Ninguno

13. DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo de pacientes con MV atendidos en nuestra institución, encontramos 16 pacientes con malformaciones venosas en cabeza y cuello, los cuales presentaron diferentes topografías de afección condicionando principalmente repercusión estética y preocupación debido al crecimiento progresivo evidenciado. Algunos pacientes habían recibido otros tratamientos por tiempo prolongado sin presentar mejoría debido a que el diagnóstico no era el correcto, incrementando la ansiedad de los padres.

En este estudio describimos las características clínicas, evolución, tratamiento (intervencionista o médico) y la respuesta al tratamiento de nuestros pacientes para que el médico de primer contacto pueda considerar a las malformaciones venosas entre sus diagnósticos diferenciales al momento de evaluar una neoformación de aspecto vascular, de evolución congénita en cabeza y cuello.

A continuación se describen nuestros hallazgos:

En comparación con los estudios reportados por Sadik y Judith ^(1,7), en nuestra población hubo un discreto predominio de afección por el género femenino del 56.2% con una relación de 1.2:1. Dicho predominio por el género femenino se evidenció también en el estudio realizado por RiKihisa et al. ⁽¹⁹⁾

Un dato importante es que la edad promedio del inicio de los síntomas fue de 1.6 años (DE \pm 2.4), sin embargo la edad promedio del diagnóstico inicial fue a los 5.7 años (DE \pm 3.6) y la edad promedio de diagnóstico final fue a los 7.8 años (DE \pm 3.8).

Si bien hubo un retraso de aproximadamente 3 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico inicial, cabe destacar que el diagnóstico inicial no fue forzosamente correcto, ya que en 3 casos, se mal diagnosticó la MV como hemangioma infantil,

incluso esos 3 pacientes recibieron tratamiento con propranolol, sin mostrar mejoría, motivo por el cual fue necesario excluir otros diagnósticos.

Esto sugiere desconocimiento por parte de los médicos de atención primaria, pediatras y personales de la salud en general, acerca de las manifestaciones clínicas clave para la identificación de las anomalías vasculares, en este caso de las MV.

Un ejemplo de lo anterior es el de dos casos reportados por Hamilton et al ⁽²⁰⁾ en los que a dos pacientes del género femenino se les diagnosticó una MV a la edad de 30 y 46 años, respectivamente, y que previamente se habían considerado sialodentitis de repetición.

Otro dato importante es que desde el diagnóstico inicial al diagnóstico final pasaron aproximadamente 2 años. Solo 3 pacientes fueron valorados por otros servicios diferentes a la Clínica de Anomalías Vasculares (CAV) en el Instituto, los cuales llegaron al diagnóstico correcto y el resto fue diagnosticado en la CAV.

Lo anterior destaca la importancia de contar con personal capacitado y familiarizado con la patología, debido a que la pronta identificación de las lesiones permite realizar tratamientos oportunos. Aunque en nuestro caso ningún paciente tuvo discapacidad funcional, el reconocimiento temprano de las MV podrá prevenir el desarrollo de complicaciones.

El 68.7% de los pacientes tuvieron MV localizada o unifocal, porcentaje discretamente más bajo con relación a otras revisiones que reportan una frecuencia alrededor del 90%-93% ^(9; 21)

En 3 pacientes la MV se localizó en cavidad oral (18.7%), 1 paciente tuvo MV extensa (6.25%) y otro MV difusa.

El motivo de la discrepancia entre el porcentaje más bajo de MV localizadas en nuestra serie comparado con estudios previos, quizá radica en que éstos estudios

solo dividieron a las MV en dos grupos: unifocal y multifocal, sin hacer distinción topográfica o de extensión como en nuestro caso.

En cuanto a las manifestaciones clínicas iniciales, el 100% de nuestra población presentó aumento de volumen con un cambio de coloración azulada en 15 (93.75%). Dichos signos se incluyen dentro de las manifestaciones más frecuentes de las MV en el resto de la literatura ⁽²²⁾. A pesar de que el dolor es el síntoma más común en las MV en general ⁽⁴⁾, en nuestra población solo 4 pacientes lo presentaron.

Con relación al dolor, Rikihisa et al realizaron un estudio multicéntrico, retrospectivo y transversal en el que describieron la frecuencia de dolor en diferentes topografías de 878 MV. Aquellas MV que se localizaron en cabeza y cuello con afección superficial solamente reportaron dolor en el 11% comparado con el 28% que se encontraban en la misma topografía, pero que tuvieron afección más profunda. Por otra parte las MV en tronco y extremidades reportaron dolor del 79% y 43% cuando eran profundas o superficiales, respectivamente. ⁽¹⁹⁾

En el mismo estudio, además de la topografía, la presencia de dolor estuvo determinada por la profundidad y el tamaño de la MV. La edad fue otro factor determinante, puesto que los pacientes más jóvenes experimentaron menos dolor que los pacientes mayores. ⁽¹⁹⁾ Lo anterior correlaciona con lo observado con nuestros pacientes, puesto que toda nuestra población de estudio se trató de pacientes en edad pediátrica.

La baja frecuencia del dolor reportado en este grupo etario quizá esté en relación con el crecimiento gradual y paulatino que sufren las MV como parte de su evolución natural, de tal manera que, a mayor edad, mayor tamaño y por lo tanto, mayor dolor. Por esta razón, el tratamiento debe instaurarse desde el momento del diagnóstico a manera de prevenir los síntomas asociados al crecimiento de las mismas. ⁽²¹⁾

En nuestra muestra, solo 1 paciente presentó malformación mucocutánea. Estas malformaciones se presentan en la región centrofacial hasta en el 50% de los casos, además de involucrar la mucosa oral y ser asintomáticas ⁽⁵⁾, como en el caso de nuestro paciente.

Si bien la coagulación intravascular localizada está descrita en las MV (22), ninguno de los pacientes en nuestra serie lo presentó. Seguramente porque esta complicación está más asociada a anomalías vasculares más grandes, multifocales y con flebolitos palpables ⁽¹¹⁾, que ninguno de nuestros pacientes presentaba.

Los estudios de imagen son indispensables en la identificación, seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento de las malformaciones venosas. ^(12; 22)

Los estudios con radiografías simples están descritos en la identificación de flebolitos ⁽¹⁰⁾, sin embargo ninguno de nuestros pacientes se sometió a dicha evaluación. Los estudios de imagen que más información aportan son el ultrasonido Doppler y la resonancia magnética ^(10, 12) y precisamente éstos métodos fueron utilizados en la evaluación de la respuesta al tratamiento de nuestros pacientes.

Además de ser útiles en la evaluación del tratamiento, los estudios de imagen aportan información valiosa cuando nos enfrentamos a MV que tengan hiperplasia endotelial papilar intravascular (tumor de Masson) o cuando se localizan a nivel intramuscular, o como en el caso de uno de nuestros pacientes, a nivel intraorbitario. ⁽²²⁾

En tales casos las MV pueden confundirse con diferentes imitadores como los tumores de la vaina del nervio periférico, hamartomas de tejido conectivo, anomalías vasculares fibroadiposas, hemangioendotelioma de células fusiformes o el fibrosarcoma congénito, entre otras. ⁽²²⁾

Sin embargo, en el USG doppler las MV se describen como canales dilatados, compresibles, con o sin flebolitos ⁽²¹⁾, de textura heterogénea, tanto hipo (82%) como

hiperecoicas (10%) o isoecoicas (8%) con respecto a las estructuras adyacentes. Además a la aplicación de Doppler, existe un flujo monofásico típico de las estructuras venosas en el 78%. ^(22; 23)

En el caso de la IRM, las MV son de hipointensas a isointensas en T1 y debido a su bajo flujo por naturaleza, las MV son hiperintensas en las secuencias sensibles a los líquidos. ⁽²²⁾ La conjunción de estos hallazgos, asociados a la clínica del paciente, nos orientará a el diagnóstico correcto.

La información acerca de la mejoría radiológica, en la cual se comparó el estudio inicial y el último registrado en el archivo imagenológico, estuvo disponible en 5 de los 9 pacientes en los que se utilizó escleroterapia como monoterapia, con una mediana de respuesta del 46% y en 1 de 3 de los que utilizaron terapia combinada (escleroterapia + cirugía) con una respuesta del 80%.

Debido al poco acceso o falta de estudios de imagen previos y posteriores al tratamiento de las MV, la comparación objetiva de la respuesta al tratamiento se dificulta, por lo anterior, es importante que en todos los centros en los que se atiendan malformaciones vasculares exista un archivo fotográfico actualizado de cada visita del paciente que incluya la percepción del paciente acerca de sus síntomas de mejoría o de no respuesta, además de documentar efectos adversos asociados a cada modalidad terapéutica.

Debido a la heterogeneidad de las lesiones tanto en su topografía, tamaño y profundidad, el tratamiento debe individualizarse. A pesar de esto, actualmente, la modalidad preferida de tratamiento es la escleroterapia ⁽⁵⁾. En nuestros pacientes ésta fue la modalidad más frecuentemente utilizada, sola o combinada con cirugía y/o tratamiento médico. La ventaja de la escleroterapia frente a la resección quirúrgica radica en la menor incidencia de cicatrices y desfiguración cosmética. Además, la cirugía presenta otros riesgos como la pérdida de la función nerviosa ya sea, sensitiva o motora y el riesgo de sangrado masivo debido a la proximidad de

estructuras neurovasculares en la cabeza y cuello. ⁽²³⁾ Una medida preventiva de la hemorragia masiva asociada a la resección quirúrgica en MV es la realización de embolización prequirúrgica con n-butil-cianoacrilato. Éste polímero al entrar en contacto con la sangre o agua crea una masa firme dentro de la MV que facilita la resección completa mientras minimiza la pérdida de sangre. ⁽²¹⁾

Está descrito en la literatura un promedio de 2 procedimientos para la mejoría clínica, con un rango que va de 1 a 4 sesiones ⁽¹³⁾. En un estudio realizado por Castrén et al ⁽²⁴⁾ en el que evaluaron la respuesta de 75 pacientes a la escleroterapia, el número promedio de procedimientos fue de 2, sin embargo, el rango iba de 1-13. En nuestro caso, el número de procedimientos fue de un promedio de 4 procedimientos (DE ± 1.7).

A pesar de que la escleroterapia es una de las terapias actualmente más utilizadas, no hay que olvidar que no está libre de complicaciones, entre las que destacan úlceras cutáneas, lesión nerviosa, necrosis tisular, problemas de coagulación sanguínea, hipertensión pulmonar e incluso complicaciones letales como la tromboembolia pulmonar. ⁽²⁴⁾

Citando nuevamente a Castrén, en su estudio, 13 de 75 pacientes (17.3%) desarrollaron complicaciones asociadas a la escleroterapia, de los cuales, 10 pacientes tuvieron complicaciones leves. Sin embargo a largo plazo, éstos pacientes tuvieron que someterse a más procedimientos de escleroterapia e incluso, tuvieron mayor necesidad de cirugía después de la escleroterapia, en comparación con los pacientes en los que no hubo complicaciones (p= 0.007). ⁽²⁴⁾

Existe una amplia gama de agentes esclerosantes. En nuestra serie el agente que más se utilizó fue el polidocanol en el 69.23%. Ningún paciente al que se le aplicó este medicamento desarrolló complicaciones. Sin embargo, en otros estudios, el agente más utilizado para el tratamiento de MV es el tetradecil sulfato de sodio ^{(21; 23;}

La seguridad del polidocanol como agente esclerosante se corrobora en el estudio de Castrén ⁽²⁴⁾, en el cual se evaluaron diferentes agentes como el sulfato de sodio, la bleomicina, etanol al 95%, doxiciclina, detergentes esclerosantes y polidocanol. De 9 pacientes en los que se utilizó polidocanol como monoterapia, solo 1 desarrolló una complicación y todos los procedimientos demostraron buena respuesta pos tratamiento.

Está reportado que el alcohol es uno de los agentes esclerosantes más eficaz para el tratamiento de las MV con tasas de remisión de hasta el 96% y además presenta las tasas más bajas de recurrencia, es costo efectivo, tiene cualidades antisépticas y está ampliamente disponible ⁽²³⁾; sin embargo, la necrosis cutánea es uno de los efectos adversos más frecuentemente reportados, por lo que se ha limitado su uso. ^(5, 16; 24, 25) La razón es que el etanol es directamente citotóxico con el endotelio y causa una respuesta inflamatoria exagerada. El riesgo de presentar alguna complicación mayor es de alrededor del 10%, además de que se necesita anestesia general con apoyo ventilatorio avanzado, debido a que la administración del mismo es muy doloroso y existe el riesgo de edema faríngeo. ⁽²³⁾ En nuestra serie, hubieron dos pacientes en los que se utilizó alcohol absoluto como agente esclerosante, sin embargo, uno de ellos desarrolló necrosis cutánea con necesidad de varias intervenciones quirúrgicas como tratamiento de las secuelas.

Dos pacientes utilizaron diferentes agentes esclerosantes, entre ellos la bleomicina, si bien este agente se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de malformaciones linfáticas, también figura entre las opciones para el tratamiento de MV. Helal et al, realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado y ciego, en donde utilizaron bleomicina líquida en 15 pacientes y bleomicina en espuma en otros 15 pacientes, que tenían MV en la región centrofacial, encontrando que con ambas presentaciones de la bleomicina hubo respuesta clínica de más del 90% en cerca del 70%. Sin embargo, en aquellos en los que se utilizó bleomicina en espuma tuvieron una menor necesidad de procedimientos múltiples, lo que reduce la

necesidad de más dosis, el riesgo de efectos adversos y otorga mayor costo-beneficio al tratamiento. ⁽²⁶⁾

La terapia combinada quirúrgica, principalmente con escleroterapia es de elección en malformaciones grandes y complejas, ya que el uso de escleroterapia puede reducir el tamaño de la lesión facilitando la extirpación quirúrgica y reduciendo así, el riesgo de recidivas y complicaciones. ⁽²¹⁾ Hubo 3 pacientes en los que se realizó cirugía+ escleroterapia como tratamiento de su MV, 1 de ellos tuvo recurrencia de la lesión. La extirpación quirúrgica puede ser una buena opción en MV que sean pequeñas y superficiales, fácilmente accesible y que no involucren estructuras vitales. ⁽¹⁷⁾

Finalmente, entre las opciones terapéuticas utilizadas en nuestros pacientes, destaca el uso de sirolimus (inhibidor de la vía mTOR), el cual actúa disminuyendo la angiogénesis y aporta mejoría sintomática tanto del dolor como la función y/o calidad de vida. ⁽²¹⁾

Hasta un 20% aproximadamente de las MV tienen mutaciones en PIK3CA, que conducen a la activación constitutiva de la vía mTOR (5), por lo que el uso del sirolimus puede estar indicado como tratamiento de aquellas MV que sean difíciles de tratar debido a su situación anatómica, a la falla de múltiples tratamientos previos y aquellas que comprometan la función ⁽²⁷⁾; ocasionando estabilización del crecimiento e impidiendo la progresión. El tiempo de respuesta es variable; en un estudio realizado por Gómez et al ⁽²⁷⁾ en donde evaluaron 6 anomalías vasculares refractarias a múltiples tratamientos y en donde 2 de ellas eran MV, el tiempo de respuesta fue de 3-6 meses con un rango entre 20 días a 9 meses. La dosis establecida de sirolimus para el manejo de lesiones vasculares es de 0.8 mg/m² cada 12 horas y se deben mantener niveles terapéuticos séricos entre 5-15 ng/ml. Aun no se determina el tiempo de duración del tratamiento, ni los efectos adversos a largo plazo, sin embargo se considera que si existe respuesta terapéutica el tratamiento debe continuarse por tiempo indefinido. ⁽²⁷⁾

Entre los efectos adversos más comunes asociados a la toma de sirolimus, se encuentran el incremento del colesterol sérico y la mucositis y menos comúnmente, la linfopenia. ⁽²⁷⁾ La tasa de respuesta se ha reportado en alrededor del 80%. ⁽²⁷⁾ La respuesta a nivel clínico y fotográfico en el paciente que utiliza sirolimus en nuestra serie fue del 90%, sin embargo a nivel radiológico fue del 70%, lo que corresponde a lo reportado en la literatura. ⁽²⁷⁾

Este medicamento continua utilizándose en un paciente con una MV intraorbitaria, en quien anteriormente se realizó resección parcial de su malformación por el servicio de Oftalmología, pero que posteriormente, presentó recidiva. Sin embargo, debido a la topografía de alto riesgo, no fue candidato a una nueva resección quirúrgica, por lo que recurrimos al uso de sirolimus con lo que se obtuvo excelente respuesta clínica, sin la presencia de efectos adversos a la fecha.

Existen otras terapias recientemente descritas, como el láser (Nd:YAG) para el tratamiento de MV, en esta modalidad se utilizan longitudes de onda de 1064 nm y están indicadas en el tratamiento de lesiones superficiales, particularmente aquellas situadas en cavidad oral, faringe y laringe. ⁽²¹⁾ La utilidad del láser radica en su efecto fototermolítico, lo que ocasiona muerte celular y desnaturalización del colágeno, con remodelación dérmica y fibrosis de tejido. ⁽²³⁾

Actualmente en nuestra CAV no contamos con láser como modalidad terapéutica, sin embargo es importante intentar contar con el arsenal completo para poder ofrecer a los pacientes un tratamiento más individualizado, libre de complicaciones y con buena respuesta terapéutica.

La relevancia de este estudio radica en que es el primero que se realiza en población pediátrica mexicana con MV en el cual se describe la forma de presentación clínica más frecuente, las modalidades terapéuticas empleadas, las complicaciones asociadas y la respuesta terapéutica en las malformaciones venosas.

Nuestro estudio destaca varios aspectos, uno de los más importantes es la evidencia del retraso en el diagnóstico debido seguramente a la falta de familiarización con la entidad entre el personal de salud que se enfrenta a pacientes pediátricos con malformaciones venosas y a la falta de clínicas de especialización que cuenten con las modalidades terapéuticas pertinentes, principalmente el uso de escleroterapia que se considera la piedra angular para el tratamiento de las MV.

Aunque en nuestro estudio encontramos muchas similitudes con la literatura, nos encontramos con algunas limitaciones. Nuestra serie de casos es pequeña, por lo que el análisis de diferentes variables no se puede realizar para describir asociaciones entre el tamaño, profundidad, y la respuesta al tratamiento; entre otras.

Por otra parte al ser un estudio retrospectivo, algunas variables a estudiar no se encontraron en los expedientes clínicos, principalmente la información acerca de la percepción del paciente de su respuesta al tratamiento, algunas veces las dosis específicas del medicamento esclerosante y principalmente la respuesta clínica o fotográfica en porcentaje que dificulta la evaluación objetiva.

Al ser un padecimiento dinámico con riesgo de recrecimiento principalmente en la etapa de la adolescencia o asociado a algún trauma; el seguimiento menor a 3 meses después del último tratamiento algunos casos no permitió incluir a estos pacientes en nuestra serie.

Por lo anterior, es necesario realizar estudios prospectivos en los que se evalúen todas las variables asociadas a las malformaciones venosas y en general a las anomalías vasculares, con la finalidad de conocer más ampliamente su comportamiento clínico y poder enriquecer el conocimiento a los médicos de atención primaria para su pronta identificación y tratamiento.

14. CONCLUSIONES

- Las MV son anomalías vasculares comunes, en donde la cabeza y el cuello son los sitios de presentación más comunes y generalmente se manifiestan desde el nacimiento, por lo que el reconocimiento de las mismas de una forma temprana ayudará a prevenir complicaciones asociadas a su crecimiento progresivo.
- La sintomatología más frecuentemente asociada a las MV es el aumento de volumen y el cambio de coloración (azul morado) en la piel suprayacente.
- A pesar de que las MV generalmente no conllevan implicaciones más allá de las estéticas, existe un grupo que puede causar discapacidad funcional e incluso poner en peligro la vida debido a su extensión, topografía y/o profundidad.
- Los estudios de imagen que deben solicitarse a priori son el USG doppler y/o la IRM contrastada para poder realizar el diagnóstico diferencial y delimitar la extensión o involucro de estructuras vitales adyacentes.
- Existen múltiples modalidades de tratamiento para las MV, sin embargo, la escleroterapia se considera el pilar de tratamiento por su alta efectividad en condicionar mejoría clínica y por su alta seguridad. Sin embargo en ciertas ocasiones, es necesario combinarla con cirugía y/o tratamiento médico.
- En caso de MV que son resistentes a tratamiento, son irresecables y/o causan demasiada alteración funcional, el uso de sirolimus está indicado a dosis de 0.8 mg/m²/do hasta alcanzar niveles terapéuticos.
- Todo el personal médico de atención primaria, entre ellos pediatras, debe estar familiarizado con la forma de presentación clínica en general de las anomalías vasculares más frecuentes.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Sadick M, Wohlgemuth WA, Huelse R, Lange B, Henzler T, Schoenberg SO, et al. Interdisciplinary Management of Head and Neck Vascular Anomalies: Clinical Presentation, Diagnostic Findings and Minimalinvasive Therapies. *Eur J Radiol Open* [Internet]. 2017;4(February):63–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2017.05.001>
2. Horbach SER, Rongen APM, O TM, Waner M, van der Horst CMAM. Outcome Measurement for Vascular Malformations of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(1):111–7.
3. ISSVA. ISSVA classification for vascular anomalies (approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018). 2018;(April 2014). Available from: <http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>
4. Dasgupta R PM. Venous malformations. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2014;63(4):198–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.019>
5. Seront E, Vikkula M, Boon LM. Venous Malformations of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2018;51(1):173–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.003>
6. Fowell C, Vereza Linares C, Jones R, Nishikawa H, Monaghan A. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;55(1):3–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.10.023>
7. Judith N, Ulrike E, Siegmar R, Matthias N, Jürgen H. Current concepts in diagnosis and treatment of venous malformations. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2014;42(7):1300–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2014.03.014>
8. North PE. Classification and Pathology of Congenital and Perinatal Vascular Anomalies of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2018;51(1):1–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.020>

9. Park H, Kim JS, Park H, Kim JY, Huh S, Lee JM, et al. Venous malformations of the head and neck: A retrospective review of 82 cases. *Arch Plast Surg*. 2019;46(1):23–33.
10. Behraves S, Yakes W, Gupta N, Naidu S, Chong BW, Khademhosseini A, et al. Venous malformations: Clinical diagnosis and treatment. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(6):557–69.
11. Hage AN, Beecham Chick JF, Srinivasa RN, Bundy JJ, Chauhan NR, Acord M, et al. Treatment of Venous Malformations: The Data, Where We Are, and How It Is Done. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2018;21(2):45–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2018.03.001>
12. Steinklein JM, Shatzkes DR. Imaging of Vascular Lesions of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2018;51(1):55–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.007>
13. Hoff SR, Rastatter JC, Richter GT. Head and neck vascular lesions. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2015;48(1):29–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2014.09.004>
14. Espinel AG, Bauman NM. Psychosocial Impact of Vascular Anomalies on Children and Their Families. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2018;51(1):99–110. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.018>
15. Chandrasekhar SS. Multidisciplinary Approach to Vascular Anomalies Maximizes Outcomes. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2018;51(1):15–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.023>
16. Horbach SER, Lokhorst MM, Saeed P, De Goüyon Matignon De Pontouraudé CMF, Rothová A, Van Der Horst CMAM. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2016;69(3):295–304.
17. Hontanilla B, Qiu SS, Marre D. Surgical management of large venous malformations of the lower face. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013;51(8):752–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.06.008>

18. Garg S, Kumar S, Singh YB. Intralesional radiofrequency in venous malformations. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;53(3):213–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.10.002>
19. Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S. Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(2):244-250. doi:10.1016/j.jvsv.2019.03.008
20. Hamilton J, Gupta R. Avoiding misdiagnosis in venous malformation of the parotid. *Ear Nose Throat J*. 2012;91(8):317-318.
21. Gallant SC, Chewning RH, Orbach DB, Trenor CC 3rd, Cunningham MJ. Contemporary Management of Vascular Anomalies of the Head and Neck- Part 1: Vascular Malformations: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(2):197-206. doi:10.1001/jamaoto.2020.4353
22. Olivieri B, White CL, Restrepo R, McKeon B, Karakas SP, Lee EY. Low-Flow Vascular Malformation Pitfalls: From Clinical Examination to Practical Imaging Evaluation--Part 2, Venous Malformation Mimickers. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(5):952-962. doi:10.2214/AJR.15.15794
23. Bertino F, Trofimova AV, Gilyard SN, Hawkins CM. Vascular anomalies of the head and neck: diagnosis and treatment. *Pediatr Radiol*. 2021;51(7):1162-1184. doi:10.1007/s00247-021-04968-2
24. Castrén E, Aronniemi J, Klockars T, et al. Complications of sclerotherapy for 75 head and neck venous malformations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):1027-1036. doi:10.1007/s00405-015-3577-x
25. Khaitovich B, Kalderon E, Komisar O, Eifer M, Raskin D, Rimon U. Venous Malformations Sclerotherapy: Outcomes, Patient Satisfaction and Predictors of Treatment Success. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(12):1695-1701. doi:10.1007/s00270-019-02338-y
26. Helal HA, Mahmoud NA. Effect of foam and liquid bleomycin in the management of venous malformations in head and neck region: A comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73(1):90-97. doi:10.1016/j.bjps.2019.05.034

27. Gómez Sánchez A, Redondo Sedano JV, Pérez Alonso V, et al. Oral rapamycin: an alternative in children with complicated vascular abnormalities. *Cir Pediatr.* 2020;33(4):183-187. 1.