



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

**ÉXITO EN EL TRATAMIENTO DE LAS  
MALFORMACIONES LINFÁTICAS CON OK-432:  
ESTUDIO PROSPECTIVO**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**CIRUGÍA PEDIÁTRICA**

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

**DR. JAVIER FRANCISCO LEAL OJEDA**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. EDUARDO BRACHO BLANCHET**



Ciudad de México, Febrero 2018



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).

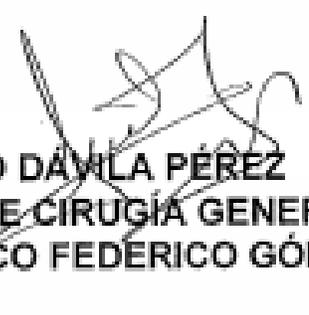
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**HOJA DE FIRMAS**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**TUTORES DR. EDUARDO BRACHO BLANCHET  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO CIRUGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. ROBERTO DÁVILA PÉREZ  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## DEDICATORIA

A JAVIER Y VIRGINIA, mis padres, por su comprensión, amor, apoyo, ayuda incondicionales que me brindan en todo momento y han sido unos pilares importantes en mi formación.

A ANEL, mi esposa, quien ha sido mi compañera, mi amiga y cómplice a lo largo de esta carrera, quien es ahora la causa de todo mi esfuerzo, conocimiento y amor.

A CARLOS, ALEJANDRO Y RODRIGO, mis hermanos, quienes me comprenden y apoyan en momentos difíciles.

A MIS ASESORES: DR. EDUARDO BRACHO BLANCHET Y DR. ROBERTO DÁVILA PÉREZ por la ayuda brindada durante la elaboración de la tesis y su valioso tiempo ofrecido en todo momento.

A MIS AMIGOS INCONDICIONALES por lo momentos alegres que compartimos y su comprensión en los momentos de estudio.

## ÍNDICE

• Resumen .....	5
• Antecedentes.....	6
• Marco teórico .....	10
• Planteamiento de Problema .....	11
• Justificación .....	12
• Objetivos .....	12
• Métodos .....	13
• Plan de Análisis Estadístico .....	15
• Descripción de variables .....	15
• Resultados .....	21
• Discusión .....	24
• Conclusiones .....	28
• Limitaciones del estudio .....	28
• Cronograma .....	29
• Bibliografía .....	30

## RESUMEN

Las malformaciones vasculares son errores en el desarrollo vascular. Las malformaciones linfáticas (ML) son malformaciones vasculares de alteraciones congénitas de los vasos linfáticos. El tratamiento de elección actual es la esclerosis. Se han utilizado varios tipos de esclerosante, sin embargo el más utilizado es el OK-432. Sin embargo existe controversia sobre la definición del éxito obtenido en el tratamiento con OK-432.

Se realizó un estudio tipo cohorte prospectiva, longitudinal, observacional y analítico. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Malformación Linfática entre los años comprendidos de 2014-2016 del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se excluyeron pacientes que hayan recibido tratamiento previo ya sea médico o quirúrgico para la malformación linfática. Se eliminaron pacientes que no cumplan el seguimiento mínimo de 5 meses. Se considero éxito a la disminución mayor del 90% de la ML. Para la comparación entre los pacientes con éxito y con fracaso al tratamiento se utilizaron en variables cuantitativas la prueba t de Student y para variables cualitativas o nominales se utilizará la prueba chí cuadrada. Se obtuvo el valor de p considerándolo como estadísticamente significativo cuando sea menor a 0.05, se obtendrán riesgo relativo (RR) cuando proceda, así como los Intervalos de confianza al 95% (IC). El objetivo fue determinar la tasa de éxito en el tratamiento de las ML con OK-432.

Se analizaron 27 pacientes. Quince fueron del género femenino y 12 masculinos. La edad al diagnóstico tuvo una mediana de 24 meses. La mediana de tiempo de evolución fue 7 meses. La mediana de edad de primera infiltración fue 26 meses, rango 1-191 meses. El sitio anatómico más frecuente fue cabeza y cuello en el 66.7%. El 51.9% fueron macroquísticas, 44.4% mixtas y 3.7% fueron microquísticas. El número de infiltraciones varió entre 1 y 4. Se obtuvo éxito en el 59.2% de los casos, respuesta parcial 22.2% y fracaso 18.5% de los casos. Se logró éxito en el 64.3% de las lesiones macroquísticas y 58.3% de las mixtas. En cinco pacientes se presentaron complicaciones: dos tuvieron en el seguimiento sangrado e infección ameritando punción-aspiración más antibiótico intravenoso con lo que se corrigió y tres requirieron antibiótico por fiebre y sospecha de infección. El rango del seguimiento fue entre 5 y 26 meses, con mediana de 11 meses.

Se obtuvo éxito en el 59.2% de los casos, porcentaje inferior a lo reportado en la mayoría de la literatura, sin embargo en dichos artículos se menciona éxito como disminución de más del 50% de la ML, en algunos estudios por clínica otros por estudios de imagen y otros por ambos. Las complicaciones fueron las mismas que se mencionan en la literatura.

La tasa de éxito es del 59.2%, es un tratamiento seguro que puede ser empleado en niños, y aunque no se obtenga éxito pueden presentar una respuesta parcial y mejorar las condiciones del paciente.

## ANTECEDENTES

Las malformaciones vasculares son errores en el proceso morfológico que regulan el desarrollo vascular ente la 4<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> semana del desarrollo embriológico. Pueden afectar cualquier segmento del árbol vascular, incluyendo arterial, venoso, capilar y vasos linfáticos (1,2). Las malformaciones linfáticas (ML) son malformaciones vasculares que resultan de alteraciones congénitas del sistema linfático caracterizados por múltiples linfáticos comunicados por canales y espacios quísticos. (3).

En 1987, Ogita et al, publicaron el primer reporte de tratamiento de las ML con infiltraciones de OK-432 (4), ahora es ampliamente utilizada en el manejo de las ML, incluso como primera línea de tratamiento esclerosante (5,6,7,8).

El picibanil u OK-432 es el nombre genérico del liofilizado de baja virulencia de la cepa del Estreptococo Pyogenes tipo III del humano, mezclado con Penicilina G potásica (bencilpenicilina), el cual ha perdido su estreptolisina S (4,9,10). Posterior a la infiltración, OK-432 permanece dentro la malformación, dando como resultado obliteración de los canales linfáticos, se han descrito fibrosis local mínima. Se piensa que ocurre daño endotelial secundario a la activación del sistema inmune del huésped. Existe evidencia que el OK-432 provoca una activación de neutrófilos, macrófagos, linfocitos naturalkiller y células citotóxicas y aumento de los niveles de mediadores inmunes como interleucina 1 y 2, interferón y factor activador de natural de natural killer. Posteriormente ocurre adhesión y colapso de las paredes del quiste. (11,12,13).

### **Respuesta al OK-432 en la literatura:**

Existe mucha discrepancia de la definición de éxito, excelente respuesta o resolución completa en el resultado al tratamiento de las ML con OK-432.

Yoo y colaboradores, en su serie retrospectiva de 55 pacientes con ML en cabeza y cuello, evaluaron las respuestas inicial y a largo plazo; el seguimiento a largo plazo se definió como más de 2.5 años posteriores a la infiltración final. Clasifica la respuesta inicial como “respuesta completa” cuando no hay lesión a la inspección por palpación o por estudios de imagen, “respuesta casi completa” lesión no tosca a la inspección pero lesión mínima residual a la palpación o estudios de imagen, “respuesta marcada” a la disminución de tamaño más de la mitad, “respuesta parcial” a la disminución menor al 50% a la palpación o por imagen y “No respuesta” sin cambios o aumento de tamaño. La respuesta a largo plazo la clasifico como “respuesta marcada a completa” lesión no tosca a la inspección, palpación, o estudios de imagen, “Seguimiento asintomático” disminución menos de la mitad por palpación, inspección o estudios de imagen y sin síntomas, “Seguimiento sintomático” pacientes con síntomas (malestar de cuello, disfagia, desfiguración de cara, disnea) o lesión

remanente y “operación” pacientes que se operaron a pesar de la respuesta a la escleroterapia. Define éxito cuando la respuesta fue mejor que respuesta parcial. Reporta tasa de éxito a corto plazo de 83.5% posterior al tratamiento inicial, sin embargo no mencionan cuantos pacientes tuvieron respuesta completa, respuesta casi completa y respuesta parcial. Examinando los datos en los resultados también incluyen a los pacientes de “respuesta parcial” como éxito. Analizaron los factores asociados a éxito, reportando que las lesiones uniloculares tuvieron más que respuesta parcial en el 94% de los casos, la lesiones multiloculares fueron tratadas con éxito en el 69% de los casos; las ML macroquísticas mostraron más que respuesta parcial en el 92% de los casos, mientras que los microquísticos fueron tratados exitosamente en el 62% de los casos. Posterior al seguimiento a largo plazo el 54.8% de los pacientes presentaron respuesta marcada a respuesta completa y el 21.7% de los fueron asintomáticos en el seguimiento (14).

Okazaki et al, realizaron un estudio retrospectivo, reportando 128 pacientes con ML, de los cuales 50 pacientes recibieron escleroterapia como primera línea de tratamiento, 48 con OK-432 y 2 con bleomicina. Define tratamiento efectivo a la reducción del tamaño mayor al 50% valorado clínica y radiológicamente (ultrasonido, tomografía computada o resonancia magnética). Reportan que el 64% de los pacientes tuvieron tratamiento efectivo. Describen que la efectividad de la escleroterapia en las ML con un solo quiste se obtuvo en el 90.9%, en las ML macroquísticas en el 100%, las ML microquísticas en el 68% y las ML cavernomatosas (lesiones con múltiples quistes, sin límite de tamaño o número, con elementos sólidos que contienen canales microscópicos) en el 10% de los casos. (15)

Churchill y colaboradores realizaron una revisión del tratamiento de las ML con escleroterapia. Dentro de los estudios incluidos, 23 fueron con OK-432, en total 318 pacientes. Clasificaron la respuesta al tratamiento en 4 categorías basadas en el porcentaje de reducción del volumen de la lesión independientemente del volumen quístico medido. Define resultado “excelente” cuando el porcentaje de reducción de la lesión es mayor al 90%, “bueno” disminución entre el 50-89%, “regular” disminución entre 20-49% o “pobre” disminución <20%. Reportan resultado “excelente” en el 56% de los casos, resultado “bueno” en el 17% de los casos, resultado “regular” en el 11% y resultado “pobre” en el 16% (16).

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se realizó una tesis donde se valoró la efectividad del OK-432, se analizaron 145 pacientes de manera retrospectiva, de los cuales 67 pacientes fueron tratados exclusivamente con OK-432, se define como éxito la disminución mayor del 90% de la ML mediante exploración física o reporte de ultrasonido. Reporta éxito del 32.8% de los casos; disminución mayor al 50% en el 35.8%, disminución menor al 50% en 17 (25.4%) y no hubo cambio en el 6% de los pacientes. (17)

Cleasson y Kuylenstierna reportan la experiencia en el tratamiento con OK-432 en 31 pacientes. Definen respuesta excelente cuando no es visible restos de la ML a pesar de que puedan aún estar presentes pequeños fragmentos colapsados de tejido linfático

demostrables en tomografía computada o imagen de resonancia magnética. Reportan respuesta excelente en el 80.6% de los casos. El 64% de los pacientes que tuvieron respuesta excelente la ML se clasificó como macroquística, el 28% como mixta y el 8% como microquística. (18)

Smith y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo analizando la respuesta al tratamiento de las ML localizadas en cabeza y cuello en 117 pacientes. Se documentó la respuesta como el porcentaje de reducción del volumen mediante resonancia magnética o tomografía computada y clasificado como “completa” disminución del volumen del 90-100%, “considerable” reducción del volumen del 60-89%, “incompleta” reducción del volumen del 20-59%, o “ninguna” reducción del volumen del 0 al 19%. Definiendo éxito clínico como respuesta “completa” o “considerable”. Reportan éxito clínico en 68% de los pacientes. (19)

Gilony, et al, realizaron un estudio retrospectivo investigando el resultado de las diferentes modalidades de tratamiento en las ML en cabeza y cuello. El resultado del tratamiento fue catalogado como “completo” a la lesión residual no visible a la inspección clínica, “regular” a la reducción más del 50% del tamaño de la lesión en la inspección clínica y “pobre” a la reducción menor del 50% del tamaño de la lesión en la inspección clínica. Reportaron el resultado de 20 pacientes tratados con OK-432, 2 pacientes fueron adultos. El 45% de los pacientes desapareció completamente la lesión, el 50% presentaron resultado regular y pobre en el 5%. De los pacientes que presentaron resultado completo el 77.7% fueron ML tipo macroquísticos. (20)

Wook Kim realizó un estudio prospectivo donde analizó la respuesta del OK-432 en 26 pacientes y analizó los factores relacionados al resultado, incluyendo población pediátrica y adultos. Especifica como éxito la desaparición completa del componente quístico, reportado en los hallazgos del ultrasonido y falla cuando persistía componente quístico a pesar de disminución de volumen. Reportó éxito en el 50% de los casos. Entre los factores relacionados al éxito reportó que las ML macroquísticas y el grado de aspiración de aspiración de la ML mostraron una relación significativa en el éxito de la escleroterapia con OK-432. (21)

Tu y colaboradores, reportaron la experiencia en el tratamiento de las ML. Diez pacientes fueron tratados con OK-432. La respuesta al tratamiento fue clasificada como “excelente” cuando desaparecía de la deformidad de la lesión tumoral y adquirieron una apariencia simétrica en la exploración física, “buena respuesta” cuando presentaba reducción del tamaño mayor al 50% a la exploración, “respuesta regular” a una ligera reducción de la ML y “pobre resultado” cuando la lesión no se modificó o empeoró. Definió éxito clínico cuando presentaron respuesta excelente o buena respuesta. Reportaron éxito clínico en el 80% de los casos, sin embargo el 40% presentó excelente respuesta. Reportan recurrencia en el 30% de los casos. (22)

Gallego, et al, realizaron un estudio retrospectivo donde analizaron pacientes tratados con esclerosante, de estos 29 pacientes fueron tratados con OK-432. Considerando éxito los pacientes que presentaron reducción de la lesión valorada como completa (100%) o significativa (50-99%), incluyendo mejoría clínica, se consideró fracaso a la ausencia de respuesta (<50%), progresión de la lesión o empeoramiento sintomatológico o por imagen en las revisiones posteriores. Reportan una tasa de éxito del 79% (23).

### **Cantidad de OK-432 utilizada y tiempo de aplicación en la literatura:**

La dosis empleada en la aplicación de OK-432 que se reporta en la literatura es 0.1 mg diluido en 10ml (7,14); pero se ha reportado como máximo 0.3mg ó 30 ml de la dilución (14), la cantidad de OK-432 depende de la cantidad de mililitros aspirados de líquido de la ML. El número de aplicaciones varía, se ha reportado desde 1 hasta 23 aplicaciones (13,14). Se describe la aplicación de OK-432 mediante guía por USG y bajo anestesia general (13,14). El lapso de tiempo entre una aplicación y otra de OK-432 varía desde 3 semana hasta 12, sin existir un consenso sobre el periodo de tiempo más adecuado para la aplicación de las dosis subsecuentes del medicamento (13,14). Nosotros encontramos que, después de a 5 infiltraciones ya no se obtiene disminución en el tamaño de las ML. (17)

### **Complicaciones del tratamiento con OK-432**

Entre los efectos adversos reportados en la literatura se ha descrito fiebre y calor local en las primeras 48 horas como la complicación más común, sin embargo, dependiendo de la localización pueden existir otras como linforrea, infección, sangrado, obstrucción de la vía aérea, ronquera, odinofagia y dolor (12, 13, 14, 15, 17).

## MARCO TEÓRICO

El término anomalía vascular es amplio, incluye lesiones de la piel y órganos, excluyendo anomalías del corazón y grandes arterias y venas. Todas las anomalías vasculares cutáneas se ven similares, tienen varios tonos de azul, rosa, púrpura o rojo. Cualquier clasificación eficaz de la enfermedad requiere una definición adecuada de los términos. El sufijo griego *-oma* significa "inflamación" o "tumor"; sin embargo, el uso moderno, *-omadeno* a un tumor que crece por hiperplasia celular. Este refinamiento semántico es central para la clasificación biológica de las anomalías vasculares. Un sistema nosológico fue descrito en 1982, donde se correlaciona las características celulares de las anomalías vasculares con características clínicas e historia natural. Las anomalías vasculares se dividen en dos categorías principales: Tumores (la mayoría son hemangiomas) y malformaciones.

Las malformaciones vasculares son errores en el desarrollo morfológico, se componen de vasos displásicos. Usualmente crecen proporcionalmente con el paciente. Las ML pertenecen a las malformaciones vasculares de bajo flujo. Conocidos erróneamente como linfangiomas o higroma quístico (24). Se clasifican de acuerdo al tamaño de las cavidades linfáticas o quistes en: Microquísticos o capilares que contienen pequeñas cavidades, con un diámetro menor de 1cm; Macroquísticos, que contiene largas cavidades quísticas, mayor de 1cm de diámetro y mixtos. (20, 25, 26).

La incidencia reportada en la literatura internacional es variable, con rangos comprendidos entre 4 por 6,000 nacimientos y 1 por 16, 000 nacimientos (16).

Las ML ocurren primariamente en la cabeza y cuello en el 75% de los casos, seguido por tronco y extremidades (15,23). Generalmente son diagnosticados al nacimiento entre el 50% de los casos, el 90% se hacen clínicamente evidentes a los 2 años de edad (27,28,29), habitualmente como una masa asintomática en la región afectada, sin embargo la detección prenatal ha ido en aumento por el uso de estudios de imagen (30,31). El resto se presenta debido a problemas de las vías respiratorias o disfagia. El diagnóstico retrasado o una presentación oculta ocurren por un aumento súbito en el tamaño secundario a hemorragia espontánea o infección de la ML, usualmente como resultado de una infección del tracto respiratorio (30). Las lesiones en la cabeza y cuello pueden comprometer la vía aérea ameritando traqueostomía de urgencia, dificultad para la deglución, problema de lenguaje y deformidad facial. Estas lesiones pueden persistir como una fuente de estrés social y psicológico secundario a alteraciones cosméticas.

Los estudios de imagen inicialmente practicados son radiografías simples o ultrasonido, sin embargo para evaluar la profundidad de las lesiones, con frecuencia se requiere de estudios especializados como tomografía axial computada (TAC) o imagen por resonancia magnética (IRM) y con ello definir las características de la lesión (microquístico, macroquístico, mixto) (32).

El objetivo principal el tratamiento de las ML es el restablecimiento o preservación de la integridad estética y funcional. La historia natural de las ML es la persistencia. Hay reportes

de resolución espontánea, pero únicamente en el 3% de los casos (33). El tratamiento de primera línea históricamente fue escisión quirúrgica, ya que las ML cervicales comúnmente se extienden hacia el mediastino y/o regiones submandibulares o cara; por lo que los resultados son a menudo insatisfactorios debido a resecciones incompletas o por complicaciones incluyendo daño a estructuras circunvecinas, particularmente nervios y vasos sanguíneos, cicatriz, recurrencia debido a una incompleta escisión o complicaciones estéticas, además se ha reportado una recurrencia del 15-53% (10,12,30,31). La escleroterapia ha emergido como terapia alternativa al tratamiento quirúrgico de las ML en niños, considerado como el tratamiento de primera línea actualmente. El tratamiento con escleroterapia con morruato de sodio fue empleado por primera vez en 1933, y desde entonces se han reportado múltiples sustancias para tratar de esclerosar los quistes, entre otros: yodo, alcohol, bleomicina, solución hipertónica, doxiciclina y ciclofosfamida. La bleomicina fue empleada como agente esclerosante en higroma quístico en 1976 (13,34). Sin embargo, la mayor preocupación del uso de la bleomicina es el potencial riesgo de neumonía intersticial y fibrosis pulmonar (12). La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro, también es un inhibidor de las metaloproteinasas. Entre las complicaciones reportadas en el uso de Doxiciclina son anemia hemolítica, hipoglucemia, acidosis metabólica, lesión dérmica por fuga al momento de la aplicación, decoloración de los dientes; a largo plazo pueden presentar Síndrome de Horner, parálisis facial; otro inconveniente en su uso, es la necesidad de remover el esclerosante posterior a ser infiltrado (12, 31). El uso del Etanol es limitado es casos selectos. Complicaciones como depresión respiratoria, arritmias cardiacas, convulsiones, rabdomiólisis están bien documentadas. La solución hipertónica se usa en ocasiones en las ML, entre los efectos adversos hipernatremia, hipercloridía (12).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Dada la alta incidencia de malformaciones vasculares tipo linfáticas y el hecho de que los reportes del éxito o excelente respuesta con OK-432 es ambiguo y con tamaño de muestra pequeños, es necesario conocer la efectividad de este tipo de tratamiento en los niños.

## **JUSTIFICACIÓN**

Dada la gran afluencia de pacientes con malformaciones vasculares linfáticas en nuestro hospital y dado que no existe un consenso universal acerca de la eficacia del OK-432, se hace necesario realizar el presente trabajo por su carácter prospectivo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la efectividad del ok-432 en el tratamiento de las malformaciones vasculares linfáticas?

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar la frecuencia de éxito en el tratamiento de las malformaciones vasculares tipo linfáticas con la aplicación de OK-432 en nuestro hospital.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Determinar cuáles son los factores del paciente asociados al éxito o fracaso con esta modalidad terapéutica.

Conocer las características de las malformaciones linfáticas que responden con éxito a la aplicación de OK 432

Conocer el número máximo de infiltraciones de OK 432 para lograr éxito en el tratamiento de las malformaciones linfáticas.

## MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio tipo cohorte prospectiva, longitudinal, observacional y analítico.

### POBLACIÓN MUESTRA

Todos los pacientes con diagnóstico de Malformación Linfática entre los años comprendidos de 2014-2016 del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de malformación linfática del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que hayan recibido tratamiento previo ya sea médico o quirúrgico para la malformación linfática.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no cumplan el seguimiento mínimo de 5 meses.

### TÉCNICA:

Los pacientes fueron infiltrados con OK-432 (Picibanil; ChugaiPharmaceutical Co. Tokio, Japón) dosis 0.1mg diluido en 10 ml de solución fisiológica 0.9%. Con el apoyo del servicio de radiología, mediante ultrasonido (equipo Siemens modelo Acuson Antares) por el adscrito radiólogo, se realiza rastreo 2D y con Doppler color para evaluar la vascularidad de la lesión, el número de quistes, el tamaño de los mismos y el volumen total de la malformación en centímetros cúbicos. El procedimiento se llevó a cabo mediante anestesia general o sedación con hidrato de cloral (dosis 0.5ml/kgdo) más tramadol (dosis 1mg/kgdo) sublingual y monitorización hemodinámica. Una vez localizado por ultrasonido el quiste de mayor

diámetro, se introduce una jeringa con aguja calibre 18Ga adosado a jeringa de 20 cc y se aspira el contenido; una vez aspirado, se cuantifica y sin sacar la aguja, se cambia de jeringa con el medicamento y se inyecta el OK-432 en la misma cantidad que se aspiró, hasta un máximo de 20cc o 0.2 mg de OK-432. El esclerosante no se retira posterior a la infiltración. Se realiza compresión manual ligera en el sitio de punción posterior al retiro de la aguja para prevenir fuga del esclerosante. Se cubre el sitio de punción con gasa. Se indica ibuprofeno como analgésico y anti inflamatorio por 3 días.

## SEGUIMIENTO:

Los pacientes se citan 4 a 6 semanas después de la infiltración, con un ultrasonido de control. En ese momento se evalúa el resultado de la escleroterapia (disminución del volumen de la malformación) con base al ultrasonido realizado. Dependiendo del resultado de la primera infiltración se decide una segunda si la disminución es menor al 90% y sucesivamente se vuelve a citar 4 a 6 semanas después con nuevo ultrasonido. En base a experiencia previa (17) se decidió que el número máximo de infiltraciones sería de 5. El resultado final de cada paciente fue evaluado en alguna de las siguientes circunstancias: si disminuyó el volumen más del 90% y se catalogó como éxito. Si después de infiltrar OK-432 la malformación se encontró por ultrasonido sin quistes mayores de 1 cm, se consideró que ya no era necesario volver a infiltrar y se catalogó la respuesta dependiendo de la disminución del volumen de la malformación. También se evaluó la respuesta cuando, después de infiltrar OK-432 se consideró necesario llevar a cirugía por falta de disminución, catalogando la respuesta como fracaso. Cuando un paciente disminuyó el volumen de la malformación, pero completó 5 infiltraciones, en ese momento se evaluó el resultado dependiendo de la disminución del volumen de la malformación.

Se tomaron fotografías en los pacientes que se infiltraron antes y después del procedimiento.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se explicó al familiar sobre el tratamiento de OK-432 y las posibles complicaciones, se firmó consentimiento informado. Las posibles complicaciones representan un riesgo alto.

## ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos se concentraron en hojas electrónicas de SPSS. Se utilizó la estadística descriptiva para analizar los datos y obtener las medidas de tendencia central como frecuencia, promedio, mediana y moda dependiendo de la distribución de las variables. Para la comparación entre los pacientes con éxito y con fracaso al tratamiento se utilizó en variables cuantitativas la prueba t de Student y para variables cualitativas o nominales se utilizó la prueba chí cuadrada. Se obtendrá el valor de p, considerándolo como estadísticamente significativo cuando sea menor a 0.05, se obtendrán riesgo relativo (RR) cuando proceda, así como los Intervalos de confianza al 95% (IC)

### VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIONES		TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
	CONCEPTUAL	OPERACIONAL			
<b>Variables dependientes</b>					
<i>Éxito</i>	Disminución mayor al 90% de la ML	Disminución mayor del 90% de la ML por USG	Cualitativa	Nominal	Sí o No
<i>Respuesta parcial</i>	Disminución entre el 50-89% de la ML	Disminución entre el 50-89% de la ML por USG	Cualitativa	Nominal	Sí o No

<i>Fracaso</i>	Disminución menor al 50% o aumento de volumen de la ML	Disminución menor al 50% o aumento de volumen de la ML por USG	Cualitativa	Nominal	Si o No
<b>Variables independientes</b>					
<i>Número de infiltraciones de OK-432</i>	Cantidad de aplicaciones de OK-432	Total de infiltraciones recibidas en el tratamiento de la ML	Cuantitativo	Discreto	Numérico
<i>Intervalo entre infiltraciones</i>	Espacio de tiempo que hay entre aplicaciones de OK-432	Tiempo transcurrido entre una infiltración otra	Cuantitativo	Discreto	Meses
<b>Variables potencialmente confusoras</b>					
<i>Localización</i>	Determinar el sitio donde se halla la MF	Área anatómica donde se sitúa la ML	Cualitativa	Nominal	Si o No

<i>Edad de diagnóstico</i>	Tiempo que ha vivido el paciente y presenta signos y síntomas de la ML	Edad a la cual ingresa al Hospital Infantil de México Federico Gómez y se hizo el diagnóstico de ML	Cuantitativa	Discreto	Meses
<i>Cuadro clínico</i>	Conjunto de signos y síntomas que se presentan ante un padecimiento.	Signos y síntomas manifestados ante a ML	Cualitativo	Nominal	Si o No
<i>Edad de Primera infiltración</i>	Tiempo que ha vivido el paciente y se realiza aplicación del esclerosante	Edad a en la cual se realiza primera infiltración de OK-432	Cuantitativa	Discreto	meses
<i>Recién Nacido</i>	Individuo menor de 28 días de vida	Paciente desde el nacimiento hasta los 28 días de vida	Cualitativa	Nominal	Si o No
<i>Lactante</i>	Etapa que	Paciente de 29	cuantitativa	Discreta	Si o No

<i>menor</i>	transcurre desde los 29 días de vida hasta los 11 meses	días de vida extrauterina hasta los 11 meses de edad		(intervalo)	
<i>Lactante mayor</i>	Etapa comprendida entre los 12 años y 23 meses.	Pacientes de 12 meses de vida hasta los 23 meses.	Cuantitativa	Discreta (intervalo)	Si o No
<i>Preescolar</i>	Etapa comprendida entre 2 años y 5 meses	Pacientes de 2 años de vida hasta los 5 años	Cuantitativa	Discreta (intervalo)	Si o No
<i>Escolar</i>	Etapa que transcurre entre los 5 y 10 años	Pacientes de edad comprendida entre los 5 y 10 años	Cuantitativa	Discreta (intervalo)	Si o No
<i>Adolescente</i>	Etapa que transcurre entre los 11 y 19 años	Pacientes de edad comprendida entre 11 y 19 años	Cuantitativa	Discreta (intervalo)	Si o No
<i>Antecedente de Infección</i>	Colonización por agente bacteriano la ML	Manifestada por fiebre, secreción purulenta de	cualitativa	Nominal	Si o No

		ML y amerito tratamiento antimicrobiano			
<i>Número de quistes</i>	Cantidad de quistes contenidos en la ML	Número de quistes reportados por estudio de imagen de la ML	cuantitativa	Discreta	Numérico
<i>Tamaño de los quistes</i>	Mayor diámetro del quiste dentro de la ML	Diámetro medido por imagen de los quistes de la ML (<1cm, 1-5cm, >5cm)	Cuantitativo	Discreto (intervalo)	Centímetros
<i>Volumen total de la ML</i>	Medidas de los diámetros trasverso, longitudinal y anteroposterior de la ML	Medidas de los diámetros trasverso, longitudinal y anteroposterior de la ML, el cálculo se realiza en forma automática por el equipo	cuantitativo	Discreto (intervalo)	Centímetros cúbicos
<i>Cantidad de líquido extraído en</i>	Cantidad de linfa aspirada en la primera	Cantidad de linfa aspirada en la primera	cuantitativo	Discreto	mililitros

<i>la primera infiltración</i>	infiltración	aspiración medido en ml			
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	Operación empleada como medio de curación	Resección de ML por cirugía	Cualitativo	Nominal	Si o No
<i>Complicaciones</i>	Respuesta opuesta a la deseada	Efectos adversos que se presentaron tanto en las infiltraciones como en tratamiento quirúrgico	Cualitativo	Nominal	Si o No
<i>Seguimiento</i>	Aplicación de controles periódicos de las variables seleccionadas	Periodo de tiempo que estuvieron en tratamiento y/o vigilancia por el servicio de Cirugía Pediátrica	Cuantitativo	Discreta	Meses

## RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo del estudio llegaron al Hospital Infantil de México Federico Gómez 77 pacientes de primera vez con diagnóstico de ML. De ellos, se excluyeron 48 por las siguientes razones: 42 pacientes fueron infiltrados sin guía ultrasonográfica, 3 pacientes fueron diagnósticos erróneos y 3 fueron neonatos en los que se inició tratamiento con sirolimus (en uno la malformación se encontraba cervical e infiltraba la laringe, ameritó traqueostomía, otro con ML cervical y en lengua y en el último, la ML se localizaba en pared de abdomen e infiltraba retroperitoneo), 29 se infiltraron de manera adecuada, sin embargo 2 pacientes aun no terminan el seguimiento, por lo que la muestra analizada consistió de 27 pacientes.

En relación al género, 15 (55.6%) corresponden al género femenino y 12 (44.4%) al masculino. La mediana de edad al diagnóstico de la ML fue 24 meses, con rango 0-191 meses. En cuanto a la distribución por grupos etáreos, tuvimos 1 recién nacido (3.7%), 6 (22.2%) lactantes menores, 6 (22.2%) lactantes mayores, 7 (25.9%) preescolares, 5 (18.5%) escolares y 2 (7.4%) adolescentes. La mediana de tiempo de evolución fue 7 meses, con un rango 0-191.

El cuadro clínico por el que acudieron fue aumento de volumen y deformidad en 25 pacientes (92.6%) o aumento de volumen y dificultad respiratoria en 2 pacientes (7.4%). Cinco pacientes (18.5%) tenían antecedente de infección previa de la ML.

Al momento de la primera infiltración, el rango de edad fue 1-191 meses con mediana de 26 meses.

El sitio anatómico fue: cabeza y cuello en 18 (66.7%), tórax y axila en 7 (25.9%) y otros (pared de abdomen y glúteo) 2 pacientes (7.4%).

De acuerdo a las características radiológicas, el tipo de ML más frecuentemente encontrada fue macroquística en 14 (51.9%), seguido de mixtas en 12 (44.4%) y microquísticas en 1 (3.7%). En relación al número de quistes: 7 (25.9%) tuvieron quiste único y 20 (74.1%) 2 ó más quistes. Todos los pacientes que presentaron un solo quiste fueron macroquísticos.

En cuanto al volumen de la ML medido por USG, la mediana fue de 59 cc<sup>3</sup> y rango de 7.7-398 cc<sup>3</sup>. El quiste mayor de la ML tuvo mediana 4.8 y rango 0.9-9cm.

El número de infiltraciones varió entre 1 y 4 con mediana de 1 y moda de 1. En 13 (48.1%) se aplicó una sola infiltración, en nueve (33.3%) se utilizaron 2

infiltraciones, en tres (11.1%) se infiltró 3 veces y dos pacientes (7.4%) se infiltraron en 4 ocasiones.

El rango de la cantidad de linfa aspirada al momento de realizar la infiltración fue de 1-190 ml con mediana de 26ml. De los pacientes que se infiltraron más de una ocasión, la mediana de tiempo entre la primera y segunda infiltración fue de 3 meses; entre la 2ª y 3ª infiltraciones fue 2 meses, y los dos pacientes que ameritaron 4ª infiltración, el tiempo entre ellas tuvo mediana de 1.5 meses.

En relación a la respuesta obtenida con la infiltración de OK-432 encontramos que hubo éxito en 16 (59.2%) de los pacientes (9 con una infiltración, 5 con dos infiltraciones, 1 con tres infiltraciones y 1 con cuatro infiltraciones), 6 (22.2%) presentaron disminución del 50% al 89% (2 con una infiltración, 3 con dos infiltraciones, 1 con tres infiltraciones), 3 (11.1%) pacientes presentaron disminución menor del 50% (1 con una infiltración, 1 con dos infiltración y 1 con tres infiltraciones) y 2 (7.4%) presentaron aumento (1 con una infiltración, 1 con cuatro infiltraciones). Todos se manejaron en forma ambulatoria, excepto uno que tenía la malformación cervical y en la retrofaringe, se infiltró en quirófano con anestesia general y se decidió dejarlo intubado por 48 horas por seguridad. Los dos pacientes que presentaron aumento del volumen de la malformación fueron programados para cirugía, uno después de una infiltración, por encontrarse en el ultrasonido solo tejido mayormente sólido, sin quistes grandes que pudieran infiltrarse y el otro paciente porque después de cuatro infiltraciones tenía la malformación igual, sin quistes grandes.

En correlación a la respuesta obtenida con el tratamiento y la clasificación de ML se logró éxito en 9 (64.3%) de las macroquísticas y en 7 (58.3%) de las mixtas; disminución del 50% al 89% en 2 (14.3%) de las macroquísticas, en la única microquística (100%) y en 3 (25%) de las mixtas; disminución menor del 50% en 3 (21.4%) de las macroquísticas; presentaron aumento de volumen 2 (16.7%) de las mixtas. En relación al volumen total de la ML, se dividió dos grupos de acuerdo a la mediana: mayor de 59cc y menor de 59cc; catorce tuvieron volumen mayor a 59cc, de éstos, en 7 la respuesta fue éxito (50%), 4 tuvieron disminución del 50% al 89% (28.6%), 2 tuvieron disminución menor al 50% (14.3%) y 1 presentó aumento de volumen (7.1%); por otra parte, trece pacientes tuvieron volumen menor a 59cc, de éstos, en 9 se obtuvo éxito (69.3%), 2 tuvieron disminución mayor al 50% (15.4%), 1 tuvo disminución menor al 50% (7.7%) y uno presentó aumento de volumen (7.7%).

En cuanto al diámetro del quiste mayor, se dividió en dos grupos de acuerdo a la mediana: mayor y menor de 5cm; once tuvieron un diámetro mayor de 5cm, de éstos, 7 presentaron éxito (63.6%), 2 tuvieron disminución del 50% al 89%

(18.2%), 1 tuvo disminución menor al 50% (9.1%) y 1 tuvo aumento de volumen (9.1%); dieciséis tuvieron diámetro menor de 5cm, de los cuales en 9 la respuesta fue éxito (56.3%), en 4 se obtuvo disminución del 50% al 89% (25%), 2 tuvieron disminución menor al 50% (12.5%) y uno presentó aumento de volumen (6.3%).

En relación a complicaciones: encontramos que 5 las presentaron: dos tuvieron en el seguimiento sangrado e infección ameritando punción-aspiración más antibiótico intravenoso con lo que se corrigió y tres requirieron antibiótico por fiebre y sospecha de infección.

El rango del seguimiento fue entre 5 y 26 meses, con mediana de 11 meses.

## DISCUSIÓN

Las ML son malformaciones vasculares que resultan de alteraciones congénitas del sistema linfáticos caracterizados por múltiples quísticos y canales comunicados entre sí (3).

En relación al género se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino, esto contrasta con lo reportado donde es más frecuente en el género masculino (15,3), probablemente debido a que la muestra es pequeña.

El diagnóstico al nacimiento se ha reportado en la literatura que ocurre entre el 50-75% de los casos y el 90% se diagnostican antes de los 2 años (3,32). Nosotros encontramos que un solo caso se diagnosticó en el periodo neonatal y el 48.1% de los casos se había diagnosticado a los dos años de edad, esto puede ser debido a que la población que se atiende en el HIMG es de escasos recursos y acuden de manera tardía a algún tipo de atención médica. Sin embargo, en casos de malformaciones grandes, lo ideal es el diagnóstico prenatal por lo que es importante un control prenatal adecuado. (3)

En nuestro estudio, como lo publica Oosthuizen y cols (3), la mayoría se presentó como aumento de volumen y deformidad, sin embargo, es importante tener en cuenta que el 7.4% se presentó con dificultad respiratoria por compresión cervical.

En cuanto a la localización de la malformación, la gran mayoría se localizó en cabeza y cuello, seguida del tronco y axila. Esto concuerda con los reportes de Okazaki y Gallego quienes mencionan a la cabeza y cuello como la principal localización. (15,23)

La edad promedio de inicio de tratamiento que reporta Acevedo y colaboradores en su revisión sistemática es a los 6.2 años (28). En este trabajo reportamos el promedio de edad al inicio del tratamiento fue 3.4 años, menor a la reportada en la literatura, sin embargo, el rango de edad de la revisión sistemática realizada por Acevedo y colaboradores es muy amplia, de 1.8 a 11.3 años de edad, motivo por el que no concuerda con los resultados de este trabajo.

En relación a las características radiológicas se encontró con mayor frecuencia las malformaciones tipo macroquísticas, seguido de mixtas y por último microquísticas lo que concuerda con los reportes de Smith (19) y Gilony (20) quienes reportan la macroquística como la más común.

En cuanto al volumen de la ML encontramos una mediana de 59cc, con rango de 7.7-398cc, en la literatura no se menciona el volumen de la ML. En relación al quiste de mayor tamaño se encontró una mediana de 4.8cm con rango de 0.9-

9cm. Wook (21) reporta en su serie de casos un diámetro promedio de 5cm, con rango entre 2-10cm, similar a lo que encontramos.

El número de infiltraciones para obtener el éxito es controversial. Gilony y colaboradores reporta un rango de infiltraciones de 1-6, el criterio que utilizó para continuar con las infiltraciones es que persista la ML con alguna lesión macroquística en el estudio de imagen (20). Yoo y colaboradores reportan hasta 7 infiltraciones, este grupo realiza hasta 3 infiltraciones cuando no hay reducción del quiste y cuando la ML disminuía más del 50%, continuaban infiltrando hasta que el paciente no presentara síntomas o malestar (14). Okasaki y colaboradores reportan un rango de infiltraciones entre 1 y 23, sin embargo ellos mismos reportan que los pacientes que tuvieron éxito el promedio de infiltraciones fue 2.8 +/- 2.6 y los que no tuvieron éxito el promedio fue de 7 +/- 6.8 (15). En el Hospital Infantil de México se realizó una tesis donde se encontró que después de 5 infiltraciones ya no se obtiene ningún tipo de respuesta al tratamiento (17), motivo por el cual en el presente trabajo el número de infiltraciones fue máximo de 4.

Ogita y colaboradores sugieren que el intervalo de tiempo entre infiltraciones sea de 3 a 5 semanas (10). Por otra parte Yoo y colaboradores reportan lapso de tiempo entre filtraciones de 2 semanas a 3 meses (14). En este trabajo reportamos un intervalo de tiempo entre 1.5 a 3 meses, diferente a lo que sugiere Ogita, esto es debido a que la mayoría de los pacientes son foráneos y no les es posible acudir a las consultas en un lapso de tiempo menor.

En la literatura existen controversias en cuanto a la definición de éxito del tratamiento de las ML con OK 432, ya que la evaluación de la respuesta en la mayoría de los estudios es muy subjetiva, por ejemplo "respuesta excelente", "buena respuesta", "respuesta favorable". Yoo y colaboradores definen éxito cuando la ML disminuyó más del 50%, evaluado por inspección o por estudio de imagen, sin embargo, incluyeron los pacientes que tuvieron respuesta parcial, lo que incrementó el "éxito" al 83.5% (14). Okasaki y colaboradores definen "tratamiento efectivo" a la disminución del 50% de la ML por clínica y estudios de imagen, reportando el 64% como tratamiento efectivo (15). Tu y colaboradores reportan "éxito" cuando se presenta reducción mayor al 50% evaluado por exploración física, reportando éxito en el 80%, (22). Gallego y colaboradores llaman "éxito" cuando se obtuvo disminución mayor del 50% por clínica y estudios de imagen (USG o IMR), reportando "éxito" en 79%, (23). Smith y colaboradores reportan como éxito la disminución mayor del 60%, confirmado mediante estudio de imagen, reportan éxito en 68% de los pacientes (19). A pesar de que estos autores reportaron "éxito" cuando disminuían mayor del 50% de la lesión, ésta aún persiste, ocasionando deformidad. Gilony catalogó como resultado completo a la

lesión residual no visible de manera clínica, reportándolo en el 45% (20). Sin embargo, valorar por clínica la respuesta es subjetivo y puede estar sesgada la valoración del resultado por la persona que lo evalúa. Woo Kim reportó como éxito a la desaparición completa del componente quístico reportado por USG, obteniendo éxito en el 50% de los casos (21). Churchill y colaboradores, en una revisión sistemática de 23 artículos denominaron resultado “excelente” a la disminución del 90% valorado ya sea por clínica o radiológicamente. Reportan 56% de resultado excelente. Cleasson y Kuylens tierna reportaron “respuesta excelente” cuando no son visibles restos de la ML, valorado por tomografía computarizada o resonancia magnética y reportan respuesta excelente en el 80.6% de los casos (18). En nuestro trabajo, para valorar de una manera estricta y objetiva la respuesta del OK-432, llamamos éxito a la disminución mayor del 90% de la ML y se realizó la medición por USG para evaluar dicha respuesta. Obtuvimos éxito en el 59.2% de los casos, que contrasta con varios reportes de la literatura debido a lo mencionado sobre la definición y medición de la respuesta, sin embargo, pensamos que es una cifra muy certera de la probabilidad de tener una gran disminución del tamaño de la malformación. Con la disminución mayor del 90% de la ML, creemos que tanto el familiar como el paciente se sienten satisfechos con ese resultado y por ello utilizamos esa cifra de disminución para catalogarlo como éxito.

En relación a las complicaciones, fueron escasas y coinciden con las que se han reportado en la literatura (15, 32).

Acerca de los factores pronósticos para éxito después de la escleroterapia con OK-432, Woo (21) reporta una marcada relación entre el grado de aspiración de linfa de la ML con éxito, mientras mayor sea la cantidad de linfa aspirada aumenta la tasa de éxito. En nuestro trabajo no se analizó la cantidad de líquido aspirado de la linfa durante la escleroterapia, por lo que no es claro que exista un umbral en el cual, cuando se aspira por encima de esa cantidad se asocie con mayor frecuencia a éxito, sin embargo se debe de aspirar la mayor cantidad de linfa posible durante el procedimiento, como lo sugiere Woo. Este mismo autor reporta una relación significativa entre los tipos de ML y éxito, encontró mayor éxito en las malformaciones macroquísticas, y menor en las microquísticas. Yoo (14) y Churchill (16) coinciden que las macroquísticas tienen mayor éxito comparado con las lesiones microquísticas. En nuestro trabajo, en concordancia con esta literatura, encontramos que las ML macroquísticas presentaron éxito con mayor frecuencia, aunque no fue significativamente estadístico ( $p=0.43$ ) probablemente por el tamaño de la muestra. En cuanto a las ML microquísticas se debe de revalorar si es adecuado realizar escleroterapia con OK-432 ya que la respuesta exitosa en este tipo de malformación es baja.

En relación a las complicaciones coinciden con las que se han reportado en la literatura. (15, 32).

## **CONCLUSIONES**

- El éxito del tratamiento de las ML con OK 432 es del 59.2%.
- Es un tratamiento seguro.
- Se necesitan trabajos prospectivos con claras definiciones y medición del resultado y mayor número de pacientes para cuantificar correctamente el mismo y poder ofrecer una cifra pronóstica a los padres de los pacientes con ML.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El tamaño de la muestra es pequeño, por lo que no obtuvimos significancia al realizar el análisis de los datos. Se necesita realizar un estudio con mayor cantidad de muestra.

## **CRONOGRAMA**

- Elaboración de antecedentes y marco teórico: Abril a Octubre 2014.
- Finalización del protocolo: Noviembre a Diciembre de 2014.
- Recolección de datos: Noviembre 2014 a Marzo 2017.
- Análisis de datos: Junio 2017.
- Finalización de tesis: Junio 2017

## BIBLIOGRAFÍA

1. Christison E, Fishman S. Vascular Anomalies. SurgClin N Am. 2006; 86: 393-425.
2. Mulliken J, Borrows P, Fishman S. Vascular Anomalies. Oxford. 2013. Second edition.
3. Oosthuizen J, Burns P, Russell J. Lymphatic malformations: A proposed management algorithm. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2010; 74: 398-403.
4. Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T. Intracyst injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. Br. J. Surg. 1987; 74: 690-691.
5. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al. Ok-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J PediatrSurg 1994; 29:784-5.
6. Giguère C, Bauman N, Sato Y, et al. Treatment of Lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) Sclerotherapy. A prospective Multi-institutional Trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 128:1137-1144.
7. Hall N, Ade-Ajayi N, Brewis C, et al. Is intralesional injection of OK-432 effective in the treatment of lymphangioma in children? SURGERY 2003; 133:238-42.
8. Weitz A, Rautio R, Valkila J, et al. Efficacy of OK-432 sclerotherapy in treatment of lymphatic malformations: long-term follow-up results. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; 271: 385-390.
9. Brewis C, Pracy J, Albert D. Treatment of lymphangiomas of the head and neck in children by intralesional injection of OK.432 (Picinabil). Clin. Otolaryngol. 2000; 25: 130-134.
10. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai Naomi. OK-432 Therapy for Unresectable Lymphangiomas in Children. Journal of Pediatric Surgery. 1991; 3: 263-270.
11. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa, Iwai N. OK-432 Therapy for Lymphangioma in Children: Why and How Does It Work? Journal of Pediatric Surgery. 1996; 31: 477-480.
12. Perkins J, Manning S, Tempero R, Cunningham M, Edmonds J, Hoffer F, et al. Lymphatic malformations: Review of current treatment. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2010; 142: 795-803.
13. Kim M, Kim S, Lee J, Eun Y, Yeo S. The Therapeutic Effect of OK-432 (Picibanil) Sclerotherapy for Bening Neck Cysts. The Laryngoscope. 2008; 118: 2177-2181.

14. Yoo J, Ahn Y, Lim Y, Hah J, Kwon T, Sung M, Kim K. OK-432 sclerotherapy in head and neck lymphangiomas: Long-Term follow-up result. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009; 140: 120-123.
15. Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 42: 386-389.
16. Churchill P, Ota D, Pemberton J, Ali A, Flageole H, Walton J. Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011; 46: 912-922.
17. Leal Javier, Bracho Eduardo, Dávila Roberto. Efectividad del tratamiento con OK-432 en las malformaciones vasculares tipo linfáticas. Tesis para obtener el título de Pediatra. Universidad Autónoma de México. Facultad de Medicina. 2014, 40 h.
18. Cleasson G, Kuylenstierna R. OK-432 therapy for lymphatic malformations in 32 patients (28 children). *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2002; 65: 1-6.
19. Smith M, Zimmerman M, Burke D, Bauman N, Sato Y, Smith R. Efficacy and Safety of OK-432 Immunotherapy of Lymphatic Malformations. *Laryngoscope*. 2009; 119: 107-115.
20. Gilony D, Schwartz M, Shpitzer T, Feinmesser R, Kornreich L, Raveh E. Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012; 47: 1837-1842.
21. Wook D. OK-432 sclerotherapy of lymphatic malformation in the head and neck: factors related to outcome. *PediatrRadiol*. 2014; 44: 857-862.
22. Tu J, Do H, Patel V, Yeom K, Teng J. Sclerotherapy for lymphatic malformations of the head and neck in the pediatric population. *J. Neurointervent Surg*. 2016; 0: 1-5.
23. Gallego C, Cutillas V. Tratamiento percutáneo de las malformaciones linfáticas en edad pediátrica: experiencia y resultados según el esclerosante empleado. *Rdiología*; 2017.
24. Weitz A, Rautio R, Valkila J, Keski H, keski L, Laranne J. Efficacy of OK-432 sclerotherapy in treatment of lymphatic malformations: long-term follow-up results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271: 385-390.
25. Mulliken J, Burrows P, Fishman S. 2013. Boston, USA. Oxford.

26. Shiels W, Kang R, Murakami J, Hogan M, Wiet G. Percutaneous treatment of lymphatic malformations. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009; 141: 219-224.
27. Farnoosh S, Don D, Koempel J, Panossian A, Anselmo D, Stanley P. Efficacy of doxycycline and sodium tetradeclsufate sclerotherapy in pediatric head and neck lymphatic malformations. 2015. 79; 883-887.
28. Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138: 418-24.
29. Greinwald Jr J, Cohen AP, Hemanackah S, et al. Massive lymphatic malformations of the head, neck, and chest. *J Otolaryngol Head Neck Surg*2008;37:169-73.
30. Sanlialp I, Karnak I, Tanyel FC, et al. Sclerotherapy for lymphangioma in children. *Int J PediatrOtorhinolaryngol* 2003; 67:795-800.
31. Nehra D, Jacobson L, Barnes P, Mallory B, Albanese C, Sylvester K. Doxycycline sclerotherapy as primary treatment of head and neck lymphatic malformations in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008: 43; 451-560.
32. Cahill A, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N, et al. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011; 46: 2083-2095.
33. Konez O, Burrows P. An appropriate diagnostic workup for suspected vascular birthmarks. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2004; 21: 505-510.
34. Smith RJ. Lymphatic malformations. *Lymphat Res Biol* 2004;2(1): 25-31.