

Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquísticas con OK432 intralesional en pacientes del instituto nacional de pediatría en el periodo de __2006 a 2013



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas
macroquísticas con OK432 intralesional en pacientes del instituto
nacional de pediatría en el periodo de __2006 a 2013**

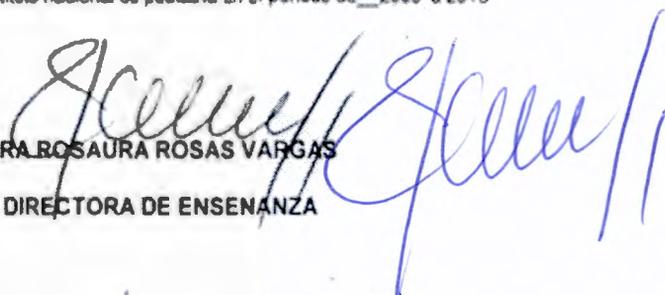
**TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE ALTA ESPECIALIDAD EN CIRUGIA
ONCOLOGICA PEDIATRICA**

**PRESENTA:
VANESSA CARRASQUEL VALECILLOS**

**TUTOR: CAROLA DURAN
JOSE MARTIN PALACIOS ACOSTA**

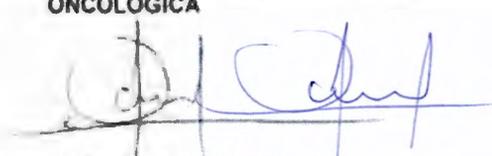
México D.F 2015.

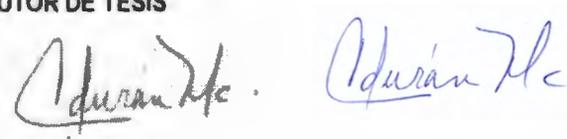
Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquisticas con OK432 intratecal
en pacientes del instituto nacional de pediatria en el periodo de 2006 a 2013


DRA ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. JOSE MARTIN PALACIOS ACOSTA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALTA ESPECIALIDAD EN CIRUGIA
ONCOLOGICA


DR. JOSE MARTIN PALACIOS ACOSTA
TUTOR DE TESIS


DRA CAROLA DURAN
CO TUTOR DE TESIS


LIC. ANAHI ANZO OSORIO
TUTOR METODOLOGICO



Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquisticas con OK432 intralesional en pacientes del instituto nacional de pediatria en el periodo de __2006 a 2013

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	11
GENERAL	11
ESPECÍFICOS	11
MATERIAL Y METODO:	11
Diseño del estudio	11
Población en estudio	11
Ubicación del estudio	11
Criterios de selección	11
Variables	13
CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	19
ANEXOS	20

RESUMEN

INTRODUCCION: Las malformaciones linfáticas macroquísticas, aunque son lesiones benignas, de naturaleza infiltrante, la pérdida de bordes bien delimitados y el compromiso de estructuras vitales llevan a una variedad de dilemas clínicos complicados. La escisión quirúrgica se consideraba el tratamiento de elección, sin embargo la infiltración de estas lesiones hacia estructuras adyacentes como nervios y vasos frecuentemente hace difícil la resección completa. Por lo que surge la terapia esclerosante con Picibanil OK-432. Se sospecha que genera una fase inflamatoria posterior a la aplicación de escleroterapia. Los resultados de la aplicación intralesional del OK432 fueron publicados por primera vez en 1987 por Ogita y colaboradores. Desde entonces se usa como tratamiento no quirúrgico a nivel mundial para el tratamiento de las Malformaciones linfáticas macroquísticas (MLMaQ). **OBJETIVO:** La intención del presente trabajo es la de evaluar la efectividad del el tratamiento intralesional del OK432 en los pacientes que padecen de malformaciones linfáticas macroquísticas que acudieron al INP en el periodo comprendido entre 2006-2013. **MATERIALES Y METODOS:** Se realizó una cohorte retrospectiva, evaluando los expedientes de los pacientes con la MLMaQ en el periodo comprendido entre 2006-2013. **RESULTADOS:** Se realizó un análisis descriptivo de los 34 pacientes durante el periodo comprendido entre 2006-2013. La media de edad de la muestra evaluada fue de 4.2 ± 0.71 años, La localización más frecuente fue cuello 51.5% (17casos) siendo el lado derecho el más comúnmente afectado con un 63.6% (21). La respuesta al tratamiento fue medida por ultrasonido, observándose en un 54.5% (18) respuesta total, un 36.4% (12) y respuesta parcial. El sexo femenino fue el más afectado con el 57.6%, (19) de los casos. La Morbilidad estuvo ausente en 90.9% (30) y presente en 3 (9.1%) La fibrosis local estuvo presente en 57.6% (19) y ausente en 32 y las complicaciones: 6.1% (2). **CONCLUSIONES:** Se evidencia la efectividad del Picibanil (OK-432) en el tratamiento de las MLMaQ, con menos morbilidad, pero es difícil de adquirir para la población que asiste a nuestro centro, por lo que se sugiere que esta pase a formar parte de los medicamentos subsidiados por el gobierno para su libre aplicación en las instituciones públicas

ANTECEDENTES

Lograr una definición y clasificación de las malformaciones vasculares ha sido una de las tareas más difíciles en la historia de estas lesiones. En un principio, las anomalías vasculares se dividían en tumores y malformaciones. Dentro de los primeros; considerándose así neoplasias, los más frecuentes eran los hemangiomas, habitualmente no presentes, aunque sí de forma premonitoria en el nacimiento, que durante 10-12 meses crecen por hiperplasia, para posteriormente involucionar de forma progresiva durante un período que puede llegar a durar entre 10 y 12 años. Su incidencia es de hasta un 12% de los recién nacidos, ocurre más en las niñas y se dividen en superficiales, profundos y compuestos. Los hemangiomas congénitos y aquéllos que no involucionan, se consideran entidades raras. Por otra parte, estaban las malformaciones vasculares con una incidencia menor que los hemangiomas, siempre presentes en el nacimiento, que característicamente crecen por hipertrofia y nunca involucionan. Según la clasificación de la ISSVA, las malformaciones vasculares se dividen en función del vaso afectado en capilares o venulares (mancha en vino de Oporto), venosas, linfáticas, arteriovenosas y combinadas o complejas. Cada una de ellas, con unas peculiaridades clínicas y hemodinámicas definitorias. Dentro del último grupo, se incluyen algunas de bajo flujo, como el síndrome de Klippel-Trenaunay (malformación vascular venular linfática y venosa asociada a hipertrofia músculo-esquelética de una extremidad) y otras de alto flujo como el síndrome de Parkes-Weber⁽¹⁻³⁾.

En el caso de las malformaciones linfáticas, fue compleja la definición de su existencia. Al formar parte de las clasificaciones, las malformaciones linfáticas se definieron como neoplasias provenientes de los vasos linfáticos de características benignas y que se dividían en: Higroma quístico, malformaciones linfáticas macroquísticas y microquísticas.

El sistema linfático se forma a partir de la 5ta semana del periodo embrionario; pues se piensa que proviene de prolongaciones del sistema venoso primario. Para la 8ª semana, se han formado 2 sacos linfáticos en la región yugular, 2 en la región de las venas ilíacas uno en la raíz del mesenterio y uno posterior a este último. Finalmente, se conforman y se anastomosan todos estos sacos entre sí por medio de los conductos torácicos, el derecho conectándose al sistema venoso en la parte inferior del tórax y el izquierdo conectándose en el límite entre cuello y tórax, en la confluencia entre vena yugular y subclavias izquierdas. La razón del desarrollo de las malformaciones macroquísticas es desconocida; pero se considera que está relacionado con la falla en el desarrollo las conexiones del sistema linfático y el sistema venoso.^(2,4-6). Esto explica porque dichas lesiones aparecen con más frecuencia en cabeza, cuello y tórax; pues la localización más frecuente es en las confluencias del sistema venoso con el sistema linfático^(2,4-6).

El tratamiento consistió durante mucho tiempo exclusivamente en el tratamiento quirúrgico que proporcionaba éxito variable según la complejidad y el tamaño de la lesión^(7,8). La incidencia de complicaciones posoperatorias se reporta de 18 al 31% que incluyen infección, seroma posoperatorio, lesión nerviosa hasta en un 25%; dificultad para hacer una disección y resección completa de la lesión y recidiva de las MLMaQ. Esto conlleva a sugerir la búsqueda de otros métodos de tratamiento⁽⁹⁾.

En este momento, se comenzaron a idear formas de manejo no quirúrgico para mejorar los resultados funcionales y estéticos en los pacientes portadores de malformaciones linfáticas macroquísticas⁽⁴⁻⁶⁾. Estos conceptos se han modificado en el transcurso de los años debido a los avances en radiología y patología, cambiando las clasificaciones y el manejo clínico. Sin embargo, estas lesiones han sido tratadas de forma quirúrgica durante muchos años. Y de hecho, aún hay casos en los que son tratadas de forma quirúrgica⁽⁷⁻⁹⁾. Pero; en vista de las dificultades, la recidiva de las lesiones y complicaciones en el tratamiento quirúrgico, se comenzaron a investigar nuevas formas de tratamiento para estas lesiones. Se descubrieron innumerables sustancias que provocan mejoría de las lesiones mediante la aplicación intralesional por medio de diferentes mecanismos^(10,11). Es así, que Ogita

y colaboradores, en 1987, introducen el uso de OK-432 como tratamiento de las malformaciones linfáticas macroquísticas⁽¹²⁾.

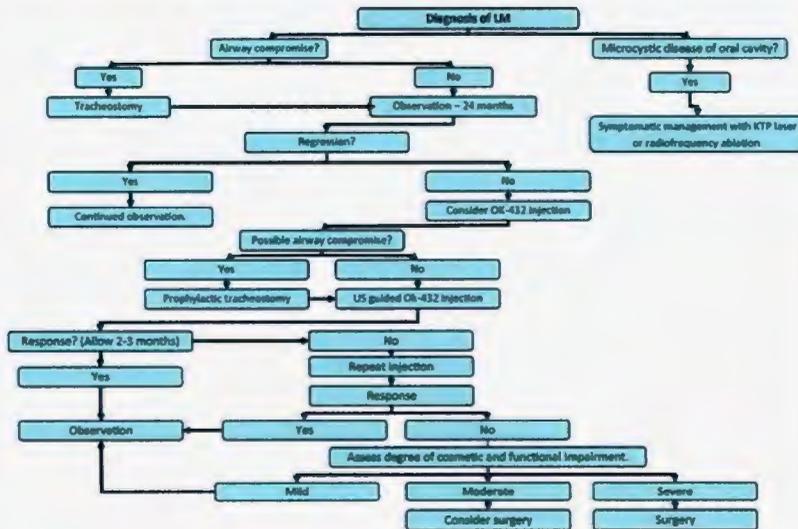
El OK-432 fue creado en 1966 por Okamoto, quien combinó una suspensión de *Streptococcus pyogenes* no virulenta con una suspensión de Bernheimer basal medio (BBM); la cual contenía Penicilina G y la incubó a 37°C, con posterior calentamiento a 47°C^(13,14). Su efecto sobre las lesiones es por estímulo de la respuesta inmunológica sobre el área tratada, mediante la inducción de la acción de neutrófilos, macrófagos y Células NK para responder al agente agresor; en este caso el Picibanil (OK-432), en forma local. Esta sustancia se demostró que ha sido útil como inmunomodulador en pacientes con ascitis por cáncer y melanoma⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Luego de su descubrimiento como inmunomodulador, Ogita inició su experimento en pacientes portadores de MLMaQ calculando como dosis. 0.1mg diluidos en 10ml de solución salina, aspirando el contenido del quiste e instilando la mezcla en la cavidad de la lesión, sin superar los 20ml de solución OK432^(20,21). Por lo general y debido al tamaño de las lesiones; es requerida más de 1 aplicación, lográndose respuesta total, respuesta parcial o respuesta nula⁽²²⁻²⁴⁾.

Con respecto a los terminos mencionados, se entiende por respuesta total, cuando hay una reducción del número de cámaras y el tamaño de estas en un 90-100%; respuesta parcial cuando el tamaño y numero de las cámaras reduce en un 50-70% y respuesta nula cuando no se observan cambios en el tamaño de la lesión ni en el tamaño de las cámaras luego de la aplicación del esclerosante.

En el caso de la respuesta parcial o nula, se realiza la combinación de múltiples modalidades terapéuticas (esclerosis + cirugía, cambio del esclerosante + cirugía o Cirugía y aplicación de esclerosante)^(9,25-27). Pero en su gran mayoría, la respuesta ha sido satisfactoria^(23,28-31). Por otro lado, también existen casos descritos en la literatura, en que los resultados no son los deseados⁽³²⁾.

Oosthuizen y col propusieron el siguiente algoritmo para el manejo de los pacientes con MLMaQ⁽⁸⁾:



Muchos estudios se han hecho sobre la razón de la respuesta parcial o completa en los pacientes portadores de las malformaciones macroquísticas a las escleroterapias. Esto se ha visto relacionado con la presencia y mayor expresión de los receptores similares a Toll en los monocitos y linfocitos en la sangre de los respondedores altos a escleroterapia con OK-432, lo cual permite la estimulación de CD4 y posterior inicio de la respuesta inflamatoria, provocando fibrosis local y posterior colapso de las cámaras de las malformaciones linfáticas macroquísticas (MLMaQ)⁽³³⁾.

En México, se ha usado la escleroterapia a base de OK-432 desde 1993 en varios centros del país con resultados predominantemente alentadores, aunque en algunos casos la respuesta ha sido parcial o nula^(32,33).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque hay evidencia clínica y bibliográfica de la efectividad del tratamiento de malformaciones linfáticas con la administración intralesional de OK-432, en México no existe casuística que demuestren la utilidad, éxito o falla del manejo médico de estas anomalías vasculares. Los resultados estéticos y económicos mencionados en la literatura internacional acerca del uso de Picibanil (OK-432) para el manejo de las malformaciones linfáticas macroquísticas son prometedores evidenciando buenos resultados y escaso costo en tratamiento. En el país existen centros médicos de atención pediátrica con cirujanos pediatras que se hacen cargo del manejo definitivo de estas anomalías, actualmente en el 99% de los casos mediante resección quirúrgica. Debido a la frecuente infiltración a estructuras vecinas, dicho manejo, suele conllevar que la resección quirúrgica completa sin lesión a las estructuras adyacentes sea difícil y en ocasiones imposible con una elevada frecuencia de recurrencia y complicaciones graves que obliga a realizar múltiples procedimientos quirúrgicos, elevando el costo del tratamiento con resultados funcionales y cosméticos poco satisfactorios. La experiencia con el tratamiento no quirúrgico con las diversas sustancias esclerosantes ha dado diversos resultados(32–34).

JUSTIFICACIÓN

La evaluación del tratamiento intralesional de OK-432 en malformaciones linfáticas macroquísticas en niños se ha realizado en hospitales pediátricos de México, pero sus resultados continúan siendo desconocidos dado que no existen reportes de estudios clínicos ni de seguimiento.

Desde el año 2006, en el Instituto Nacional de Pediatría se utiliza OK-432 para el tratamiento de malformaciones linfáticas sin embargo, no existe un registro, revisión o protocolo de manejo de las dosis utilizadas, además de que existe una ausencia en el conocimiento descrito en cuanto a prevalencia en la localización de las malformaciones, resultados obtenidos o complicaciones presentadas. Es por ello que consideramos importante realizar un estudio que describa los resultados en el

Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquísticas con OK432 intralesional en pacientes del instituto nacional de pediatría en el periodo de__2006 a 2013

tratamiento de malformaciones linfáticas macroquísticas con OK432 intralesional en Instituto Nacional de Pediatría; así como, saber la cantidad de pacientes que tenemos en nuestra institución con esta malformación, localización de la malformación linfática macroquísticas, a que pacientes se ha tratado con dicho método y sus resultados. Situación que permitiría conocer si el manejo médico de MLMaQ con OK-432 resulta una mejor opción en cuanto al costo-beneficio de ésta intervención, a través de la observación de las complicaciones del tratamiento y los resultados tanto funcionales como cosméticos.

OBJETIVOS

GENERAL

Describir las características clínicas y radiológicas de los pacientes con MLMaQ tratados con OK-432 del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

ESPECÍFICOS.

1. Reportar población de pacientes con diagnóstico de MLMaQ tratadas con OK-432 en el Instituto Nacional de Pediatría.
2. Describir resultado obtenido posterior a la aplicación de OK-432 como tratamiento de MLMaQ en niños.
3. Reportar la frecuencia del lugar de presentación de las MLMaQ.
4. Describir los esquemas de administración de OK-432 aplicados en el tratamiento de las MLMaQ.

MATERIAL Y METODO:

Diseño del estudio

Cohorte retrospectiva.

Población en estudio

Pacientes diagnosticados con MLMaQ tratados con OK-432 intralesional del 2006 al 2013 de 1-14 años de edad, cuyos expedientes estén activos durante el intervalo de tiempo establecido y sean tratados por el servicio de cirugía oncológica, clínica de malformaciones vasculares o que se encuentren en vigilancia durante el periodo establecido para el estudio.

Ubicación del estudio

El estudio se realizó en el servicio de cirugía oncológica del Instituto Nacional de Pediatría, en colaboración de la clínica de Malformaciones Vasculares.

Criterios de selección

Inclusión:

Con expedientes clínicos y radiológicos con diagnóstico de MLMaQ

Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquisticas con OK432 intralesional en pacientes del instituto nacional de pediatria en el periodo de __2006 a 2013

De 1 a 14 años de edad

Con tratamiento con OK-432

Exclusión:

Que hayan recibido cualquier tipo de tratamiento médico y/o quirúrgico

Eliminación

Se eliminará a aquellos pacientes que no cumplan con al menos el 50% de la información requerida en el instrumento de recolección de datos.

ANALISIS ESTADISTICO:

Para Evaluar la distribución por edad se midió por desviación estándar: mientras que la distribución por sexo, localización y respuesta a tratamiento se analizó mediante promedio simple. La significancia estadística del presente trabajo se midió mediante la Prueba exacta de Fisher (Numero de sesiones asociado a localización), la correlación de Spermán (relación entre ancho y largo de la lesión). Mediante la U de Mann- Whitney, se logró establecer la relación estadísticamente significativa entre el tamaño de la lesión y el número de sesiones. Se analizó la respuesta al tratamiento relacionado al género, aunque no se encontró estadísticamente significativo.

Variables

ANEXO1.Cuadro de variables

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	CATEGORIAS
EDAD	Tiempo en existencia desde el nacimiento	Tiempo de vida en años tomado de la fecha de nacimiento registrada en el expediente.	Cuantitativa discreta	
SEXO	Termino biológico que determina el sexo	Condición orgánica que define a hombre y mujer registrada en el expediente	Cualitativa Dicotómica	H: Hombre M: Mujer
ESTUDIO RADIOLOGICO	Proceso mediante el cual una maquinaria emitirá una forma de energía ionizante o no ionizante para visualizar y analizar órganos internos del cuerpo> <u>Ultrasonografía</u> (USG): Estudio que obtiene imágenes del	Forma de estudio que emite energía para el análisis de órganos que no están a la simple vista del ojo humano. USG será el estudio de elección que se usara para valorar las MLMaQ y administrar el OK-432	Cuantitativa continua	USG: medición de tamaño de las cámaras en cms y cuantificación de numero de cámaras

Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquisticas con OK432 intralesional en pacientes del instituto nacional de pediatria en el periodo de __2006 a 2013

	interior del cuerpo específicamente órganos blandos que no son visibles mediante la radiología convencional, mediante el uso ondas ultrasónicas.			
VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	CATEGORIAS
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Toda aquella manifestación de mejoría de una patología luego de aplicación de algún tratamiento médico o quirúrgico	Resultado del manejo con el tratamiento obtenido registrada en el expediente	Cualitativa general	RT: Respuesta Total (90-100%) RP: Respuesta parcial Reducción de numero de cámaras de y tamaño de la lesión en 50% SR: No modificación de tamaño o número de cámaras en la lesión
MORBILIDAD	Sintomas o patologías causados por la presencia de una enfermedad en un órgano determinado	Toda aquella sintomatología asociada a la presencia de la malformación vascular macroquistica	Cualitativa general	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dificultad respiratoria. ➤ Disfagia ➤ Odinofagia ➤ Respuesta estética a la presencia de la lesión

Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquísticas con OK432 intralesional en pacientes del instituto nacional de pediatría en el periodo de 2006 a 2013

COMPLICACION	Enfermedades que se originan debido a la aplicación de un tratamiento específico para una enfermedad	Toda morbilidad causada como consecuencia del uso del tratamiento	Cualitativa general	> Desviación de columna cervical > Hematomas > Hemorragias > Cicatriz hipertrófica > Exceso de piel

Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquísticas con OK432 intralesional en pacientes del instituto nacional de pediatría en el periodo de__2006 a 2013

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación se considera sin riesgo, de acuerdo con el artículo 17 inciso I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Se mantendrá la confidencialidad de la Información

RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés, en donde el tamaño total de la muestra estudiada fue de 34 pacientes que cumplieron con los criterios de selección durante el periodo comprendido entre 2006-2013. La media de edad de la muestra evaluada fue de 4.2 ± 0.71 años, en donde la edad mínima fue de 22 días y la edad máxima de 17 años. La localización más frecuente fue cuello 51.5% (17 casos) Cara 21.2% (7) Hemitórax 9.1% (3). El lado afectado más común fue el derecho con un 63.6% (21), el lado izquierdo tuvo un porcentaje de afección de 33.3% (11) y 2 en posición central.

La respuesta al tratamiento fue medida por ultrasonido, observándose en un 54.5% (18) respuesta total, un 36.4% (14) respuesta parcial y sólo en un paciente se detectó crecimiento y en otro no hubo respuesta. El sexo femenino fue el más afectado con el 57.6%, (19) de los casos

La Morbilidad estuvo ausente en 90.9% (31) y presente en 3 (9.1%)

La fibrosis local estuvo presente en 57.6% (19) y ausente en 15 y las complicaciones: 6.1% (2)

Cuando se buscó la asociación entre número de sesiones y localización, no resultó estadísticamente significativa $F = .943$

La correlación del largo con ancho resultó significativa desde el punto de vista estadístico $P = .022$

La correlación en el tamaño de la lesión con el número de sesiones no se encontró diferencia significativa $P = \text{largo } P = .755$ y $P = \text{Ancho } P = .258$.

El sexo femenino responde mejor al tratamiento aunque no es estadísticamente significativo

DISCUSION

Las malformaciones linfáticas macroquísticas conforman el 5% de las patologías en la población infantil; cosa que pudimos corroborarlo en nuestra investigación. Es más frecuente en niñas que en niños, basada en el estudio de Okazaki et al¹⁰⁻¹⁵. La localización más frecuente según Del Pozo y colaboradores es cabeza y cuello³⁵, igual que en nuestro estudio. Como hemos mencionado antes, la manera preferible y recomendada para el manejo de esta patología es la escleroterapia con agentes como OK-423, Bleomicina, alcohol absoluto y Glucosa al 50%³⁵. En nuestro centro fueron tratados 34 pacientes que acudieron y se manejaron de forma percutánea con OK-432 durante el periodo mencionado, el cual fue usado de forma continuada en nuestra institución por 3 años, brindando resultados satisfactorios desde la primera aplicación, este hecho no ha podido compararse con lo relatado en la literatura, pues no hay mención de la tasa de éxito relacionado al número de sesiones o aplicaciones del producto^{8, 15,20}. No pudimos establecer en este trabajo la relación entre el tamaño, número de sesiones o respuesta a la aplicación intralesional de OK-432; pero no pudimos reconocer la causa de este hecho. En la literatura se reporta escasa morbilidad con duración temporal de la misma, así como algunos casos en los que no hay respuesta al medicamento³⁴; pero en nuestro estudio no se reportaron las complicaciones mencionadas en la literatura como lo son fiebre, edema y parálisis de algún nervio cercano a la lesión¹⁷, sino que vimos con escasa frecuencia la presencia de dermatosis local. Dicha complicación, no se ha visto reportada en la literatura citada y no fue posible evaluar si fue temporal o permanente; ya que, no fue reportado en los expedientes durante el seguimiento de los pacientes. Entendemos que por haberse aplicado el Picibanil guiado por USG o en quirófano bajo sedación, las complicaciones relacionadas a la pericia del médico fueron mucho menores¹⁹.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio cuenta con las limitantes propias de los estudios retrospectivos, así que quedan muchas dudas sobre el éxito largo plazo de la terapia mencionada, así como de las complicaciones asociadas. Lamentablemente, esta terapia ha sido dejado del lado porque, aunque ha sido efectivo desde la primera aplicación; es difícil de obtener en nuestro medio y al lograrse conseguir resulta costoso para la población que acude a nuestra institución. A esto sumamos que el INP es un centro de referencia nacional y somos receptores de pacientes que provienen de todo el país, haciendo aún más difícil la asistencia de los pacientes de pocos recursos económicos a sus citas y aplicaciones del medicamento programadas; haciendo efectivo en tiempo más prolongado el tratamiento percutáneo que suele ser efectivo en periodos de tiempo más cortos²⁵⁻³⁵.

Por esto proponemos que este medicamento sea incluido entre todos aquellos que se encuentran en el listado de Seguro popular, para así ser subsidiado para su uso institucional. Si bien es cierto que existen otras terapias más económicas y efectivas, lo son con mayor número de aplicaciones y más tiempo de terapia. El OK-432 es efectivo en escasas aplicaciones y con resultados a largo plazo con menos complicaciones temporales o permanentes¹⁷.

Así mismo, sugerimos la promulgación del algoritmo recomendado en la guías internacionales, en las que se menciona la aplicación del agente esclerosante guiada por ultrasonido. Esto disminuye las complicaciones relacionadas a parálisis nerviosa y no efectividad por no aplicarse en la lesión¹⁹.

ANEXOS

COMPENDIO DE DATOS DEL PACIENTE

A. FICHA GENERAL			
Fecha			
Expediente		Fecha de nacimiento	No.
Edad	Sexo	Nombre	
C. DIAGNOSTICO		Fecha	
D. TRATAMIENTO			

H. Reporte de estudio radiológico				
		Si (√)	No (X)	No evaluado
Dimensión de la lesión				
Vascularidad				
Diámetro				
	US	CLINICA		
Tamaño de la lesión inicial				
Tamaño de la lesión al final de tratamiento				

EVOLUCION	BUENA	MALA
MORBILIDAD	No ()	Si ()
DESTINO	ALTA	COMPLICACIÓN

BIBLIOGRAFIA:

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:412–22.
2. Fishman SJ, Mulliken JB. Vascular anomalies: A primer for pediatricians. *Pediatric Clinics of North America.* 1998. p. 1455–77.
3. Fletcher CDM. Distinctive soft tissue tumors of the head and neck. *Mod Pathol.* 2002;15:324–30.
4. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Greene AK. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:347–51.
5. Ameh EA, Caouette-laberge L. Lymphangiomas.
6. Hoff SR, Rastatter JC, Richter GT. Head and Neck Vascular Lesions. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2015 Feb [cited 2014 Dec 5];48(1):29–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439548>
7. Levine C. Primary disorders of the lymphatic vessels—a unified concept. *Journal of pediatric surgery.* 1989. p. 233–40.
8. Oosthuizen JC, Burns P, Russell JD. Lymphatic malformations: a proposed management algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Apr [cited 2014 Dec 23];74(4):398–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20170968>
9. Gilony D, Schwartz M, Shpitzer T, Feinmesser R, Komreich L, Raveh E. Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach. *J Pediatr Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Oct [cited 2014 Dec 23];47(10):1837–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084194>

10. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N. OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *Journal of pediatric surgery*. 1991. p. 263–8; discussion 268–70.
11. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 therapy for lymphangioma in children: Why and how does it work? *J Pediatr Surg* [Internet]. 1996 Apr;31(4):477–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346896904789>
12. Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, Pasmans S. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature. *J Craniofac Surg*. 2009;20:1159–62.
13. Trán-Ngoc-Ninh, Trán-Xuân-Ninh. Cystic hygroma in children: a report of 126 cases. *J Pediatr Surg*. 1974;9:191–5.
14. Astner S, Anderson RR. Treating vascular lesions. *Dermatologic Therapy*. 2005. p. 267–81.
15. Emery PJ, Bailey CM, Evans JN. Cystic hygroma of the head and neck. A review of 37 cases. *The Journal of laryngology and otology*. 1984. p. 613–9.
16. Mehta MR. Cystic hygroma: Presentation of two casfes with a review of the literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;52:319–22.
17. Ohta N, Fukase S, Watanabe T, Ito T, Aoyagi M. Effects and mechanism of OK-432 therapy in various neck cystic lesions. *Acta oto-laryngologica*. 2010. p. 1287–92.
18. Fujino A, Moriya Y, Morikawa Y, Hoshino K, Watanabe T, Shimojima N, et al. A role of cytokines in OK-432 injection therapy for cystic lymphangioma: an approach to the mechanism. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2003 Dec [cited 2014 Dec 23];38(12):1806–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346803006390>

19. Reismann M, Ghaffarpour N, Luvall E, Jirno AC, Winqvist O, Radtke J, et al. Dynamic Toll-like receptor expression predicts outcome of sclerotherapy for lymphatic malformations with OK-432 in children. *J Surg Res [Internet]*. 2014 Mar [cited 2014 Dec 23];187(1):197–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215906>
20. Okamoto M, Oshikawa T, Tano T, Ohe G, Furuichi S, Nishikawa H, et al. Involvement of Toll-like receptor 4 signaling in interferon-gamma production and antitumor effect by streptococcal agent OK-432. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:316–26.
21. Toge T, Kuroi K, Baba N, Kegoya Y, Takayama T, Yanagawa E. Interference of the induction of suppressor cells by a streptococcal preparation, OK-432 through the blocking of suppressor inducer T-cells. *Int J Immunopharmacol*. 1990;12:107–12.
22. Smith RJ, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM. OK-432 therapy for lymphangiomas. *Archives of otolaryngology—head & neck surgery*. 1996 p. 1195–9.
23. Sichel J-Y, Udassin R, Gozal D, Koplewitz BZ, Dano I, Eliashar R. OK-432 therapy for cervical lymphangioma. *Laryngoscope*. 2004;114:1805–9.
24. Claesson G, Kuylenstierna R. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;65:1–6.
25. Chen W, Huang Z, Chai Q, Zhang D, Wang Y, Wang H, et al. Percutaneous sclerotherapy of massive macrocystic lymphatic malformations of the face and neck using fibrin glue with OK-432 and bleomycin. *Int J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2011 Jun [cited 2014 Dec 17];40(6):572–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367582>
26. Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr*

- Surg [Internet]. 2007 Feb [cited 2014 Dec 23];42(2):386–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270554>
27. Ememann U, Kramer U, Miller S, Bisdas S, Rebmann H, Breuninger H, et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies. Eur J Radiol [Internet]. 2010 Jul [cited 2014 Dec 22];75(1):2–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466500>
 28. Ohta N, Fukase S, Suzuki Y, Ishida A, Aoyagi M. Treatments of various otolaryngological cystic diseases by OK-432: Its indications and limitations. Laryngoscope. 2010;120:2193–6.
 29. Matsukuma E, Aoki Y, Sakai M, Kawamoto N, Watanabe H, Iwagaki S, et al. Treatment with OK-432 for persistent congenital chylothorax in newborn infants resistant to octreotide. J Pediatr Surg [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Mar [cited 2014 Dec 23];44(3):e37–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302843>
 30. Giguère CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. Archives of otolaryngology–head & neck surgery. 2002 p. 1137–44.
 31. Kim MG, Kim SG, Lee JH, Eun YG, Yeo SG. The therapeutic effect of OK-432 (picibanil) sclerotherapy for benign neck cysts. Laryngoscope. 2008;118:2177–81.
 32. Lanuza García a, Bañón Navarro R, Llorca Cardeñosa a, Delgado Navarro C. [Unsuccessful treatment with OK-432 picibanil for orbital lymphangioma]. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Dec 23];87(1):17–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248653>
 33. Factores de riesgo para recidiva postquirúrgica de linfangiomas en niños..pdf.

Experiencia en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquísticas con OK432 intralesional en pacientes del instituto nacional de pediatría en el periodo de__2006 a 2013

34. Pozo J Del, López-gutiérrez MGJC. Malformaciones vasculares en la infancia. 2012;103(8).