



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**INP  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION**

**TRATAMIENTO INTRALESIONAL DE MALFORMACIONES  
LINFATICAS MACROQUISTICAS CON OK-432 EN NIÑOS  
ANALISIS DE 27 CASOS**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN**

**DR. JUAN CARLOS DUARTE VALENCIA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA CURSO AVANZADO EN  
CIRUGIA ONCOLOGICA PEDIATRICA**

**DRA. BLANCA ROSA DEL POZZO MAGAÑA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN  
PEDIATRIA**



**MEXICO, D. F.**

**2001**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TRATAMIENTO INTRALESIONAL DE MALFORMACIONES  
LINFÁTICAS MACROQUISTICAS CON OK-432 EN NIÑOS  
ANALISIS DE 27 CASOS**

Trabajo de investigación que presentan

**DR. JUAN CARLOS DUARTE VALENCIA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA CURSO AVANZADO EN  
CIRUGIA ONCOLOGICA PEDIATRICA**

**DRA. BLANCA ROSA DEL POZZO MAGAÑA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN  
PEDIATRIA**

**MEXICO, D.F.**

**AÑO 2001**

**TRATAMIENTO INTRALESIONAL DE MALFORMACIONES  
LINFÁTICAS MACROQUISTICAS CON OK-432 EN NIÑOS  
ANÁLISIS DE 27 CASOS**



**Dr. Pedro A. Sánchez Márquez**  
Director de Enseñanza y Profesor Titular  
del curso de especialización en pediatría.



**Dr. Luis Heshiki Nakandakari**  
Jefe del Departamento de Enseñanza  
De Pre y Posgrado.



**Dr. José Manuel Ruano Aguilar.**  
Profesor Titular del Curso Avanzado de  
Cirugía Oncológica Pediátrica y Tutor del  
Trabajo de Investigación.

## Resumen.

Las malformaciones linfáticas macroquísticas son malformaciones congénitas del sistema linfático. La cirugía se considera por la mayoría de los cirujanos como el tratamiento de elección, pero los resultados ha sido poco satisfactorios con un alto porcentaje de complicaciones. Es bien conocido que el endotelio de estas malformaciones linfáticas es vulnerable a la infección y/o a irritantes químicos, por lo que diversos agentes esclerosantes han sido inyectados dentro de la lesión para provocar una reacción inflamatoria, fibrosis y curación. Pero, estos agentes presentan la desventaja de difundir a través de las paredes delgadas del quiste provocando una cicatrización que se extiende más allá de los confines de la lesión. El OK-432 es un inmunomodulador de la respuesta biológica producto de la liofilización del cultivo mixto de la cepa Su de baja virulencia del *Streptococcus pyogenes* grupo A, tipo III de origen humano. La inyección intralesional ha probado en estudios clínicos no presentar las desventajas de la cirugía u otros agentes esclerosantes, con altos porcentajes de curación, resultado cosmético excelente y a un menor costo.

## Objetivos

Informar los resultados obtenidos en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquísticas con OK-432 intralesional en nuestra Institución.

## Material y Métodos.

Estudio prospectivo, transversal, descriptivo, observacional y clínico, realizado en el periodo de febrero de 1997 a mayo del 2000. Se incluyó a pacientes con malformación linfática macroquística que no hallan recibido anteriormente ninguna modalidad terapéutica. 1) Se determinó el volumen de la lesión mediante ultrasonido (US), 2) El OK-432 se preparó disolviendo 0.1 mg en 10 mL de solución fisiológica al 0.9%, 3) Aspirar el líquido intraquistico de la lesión con una aguja fina e inyección de la solución OK 432. 4) Si existe reacción inflamatoria la siguiente inyección se realiza en seis semanas, si no se presenta se administra nuevamente a los 7 días. 5) Antes de cada administración se realiza una valoración clínica y por US el volumen de la enfermedad residual. 6) Se evaluó la respuesta de acuerdo a la reducción de la lesión y al resultado cosmético.

## Resultados.

Se evaluaron 27 pacientes con malformaciones linfáticas macroquísticas tratados con OK-432. Diez y seis del sexo femenino. El 44 % (n=12) fueron menores de dos años de edad, con una mediana de 36 meses (r: 1-120 meses). El signo clínico principal fue aumento de volumen (100%). En 17 pacientes se presentó en cabeza y cuello, en el 88% (n=15) se ubicó en la región cervicoparotídea. El volumen inicial en promedio fue de 99 cm<sup>3</sup> (r: 20-450 cm<sup>3</sup>), con un volumen promedio al final del tratamiento de 3 cm<sup>3</sup> (0 - 6 cm<sup>3</sup>). El número de dosis en promedio fue de 2 con un rango de 1 a 6. El 45% (n:12) presentó resolución de la lesión con una sola dosis. El 89% (n:24) presentó resolución completa de la malformación linfática; el 11 % (n:3) presentó reducción del volumen mayor al 95%, el volumen residual fue fibrosis. Los principales efectos colaterales inmediatos fueron; fiebre (38 a 39 °C) en todos los pacientes durante 2 a 3 días; reacción inflamatoria local, con hipersensibilidad, eritema y edema de la lesión durante 5 a 10 días. Las reacciones locales no provocaron daño sobre la piel ni causaron cicatriz deformante en ningún caso. No se observaron reacciones anafilácticas, complicaciones mayores ni recidiva de la lesión. El periodo de seguimiento fue en de 6 a 36 meses.

## Conclusiones.

El OK 432 respresenta en la actualidad una terapia segura, fácil y efectiva para el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquísticas.

# **TRATAMIENTO INTRALESIONAL DE MALFORMACIONES LINFÁTICAS MACROQUÍSTICAS CON OK-432 EN NIÑOS. ANÁLISIS DE 27 CASOS**

## **AUTORES:**

Dr. Juan Carlos Duarte Valencia,\*

Dra. Blanca Rosa del Pozzo Magaña, \*\*

## **COLABORADORES;**

Dr. Carlos Alberto Calderón Elvir,\*

Dr. José Manuel Ruano Aguilar, \*

Dr. José Antonio Gutiérrez Ureña, \*

Dr. Eduardo Vázquez Gutiérrez,\*

Dra. Gabriela Sangri, \*\*\*

Dra. Sara Solorzano Morales,\*\*\*

Dra. Ofelia Ham Mancilla\*\*\*\*

Servicio de Cirugía Oncológica \*

Servicio de Pediatría Médica \*\*

Departamento de Radiología e Imagen \*\*\*

Servicio de Anestesiología\*\*\*\*

## **Antecedentes**

### **Anomalías Vasculares.**

El término "*anomalía vascular*" es amplio y comprende lesiones formadas por venas, arterias, capilares, linfáticos o combinación de estas, que afectan la piel y/o las vísceras, excluyendo las anormalidades que afectan al corazón y los grandes vasos. Por lo general se manifiestan como lesiones cervico-faciales o cutáneas, también afectan las extremidades, la pared y cavidad toraco-abdominal, órganos sólidos, vísceras huecas y el cerebro. Pueden ser únicas o múltiples. Aunque la manifestación inicial es una alteración cosmética (deformación), las anomalías vasculares pueden provocar síntomas y/o signos que ponen en peligro la vida, como; sangrado, compresión a estructuras vitales (vrg. vía aérea) por efecto de masa e insuficiencia cardíaca <sup>1</sup>.

Una nomenclatura confusa es, en gran parte, responsable del poco entendimiento, del diagnóstico impreciso y un inapropiado tratamiento de las anomalías vasculares. Una clasificación histopatológica estricta sin correlación clínica no es útil para el diagnóstico y tratamiento de los niños con anomalías vasculares. En 1982, Mulliken y Glowacki <sup>2</sup> proponen un sistema de clasificación biológico, que define las características celulares de las anomalías vasculares, y que correlaciona las características clínicas con la historia natural. De acuerdo a esta clasificación existen dos grandes grupos de anomalías vasculares en niños; los tumores (principalmente hemangiomas) y las malformaciones vasculares (tabla 1). Estas dos categorías biológicas pueden distinguirse mediante evaluaciones clínicas, radiológicas, histopatológicas y hemodinámicas <sup>3,4</sup>. Una terminología precisa es esencial, debido a que el pronóstico y el tratamiento son diferentes para cada una de estas lesiones.

Los hemangiomas presentan una gran proliferación celular. Son tumores benignos que crecen durante el primer año de vida e involucionan durante la infancia y nunca aparecen durante la adolescencia o en la etapa adulta <sup>1,5-7</sup>. En contraste, las malformaciones vasculares son errores en el desarrollo, formados por vasos displásicos con células endoteliales en reposo; nunca presentan regresión y

algunas incluso se expanden <sup>1,8</sup> (tabla 2). Las malformaciones vasculares se pueden subclasificar de acuerdo a la estructura del vaso anormal que predomine (vrg. capilar, linfático, etc.) y a las características del flujo. De acuerdo al flujo existen dos grandes categorías; (1) *malformaciones flujo-lento* (malformaciones capilares, malformaciones linfáticas, malformaciones venosas y telangiectacias), y (2) *malformaciones de flujo-rápido* (malformaciones arteriales, fistulas arterio-venosas).

Existen además las malformaciones vasculares combinadas-complejas; (1) flujo-lento (vrg. malformación capilar-linfática, malformaciones capilar linfático-venosas) y las (2) flujo-rápido (vrg. malformación capilar linfático arterio-venosa, malformación arteriovenosa capilar-linfática) <sup>1,8</sup> (tabla 3).

En más del 90% de los pacientes, el tipo de anomalía vascular puede ser correctamente diagnosticada correlacionando la historia clínica y los hallazgos a la exploración física. Las lesiones subcutáneas profundas, las intramusculares y las viscerales son difíciles de identificar y requieren de una evaluación radiológica para establecer el diagnóstico.

### **Malformaciones Linfáticas.**

La naturaleza de las malformaciones linfáticas ha despertado gran interés desde que fueron descritas por Redenbacher en 1828. Los primeros investigadores creían que las malformaciones linfáticas eran verdaderas neoplasias. En la actualidad, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que las malformaciones linfáticas no son neoplasias, sino errores en el desarrollo morfológico del sistema linfático durante la cuarta a décima semana de la vida fetal, compuesto principalmente de vasos linfáticos displásicos delineados por células endoteliales en reposo. Adoptando el término de "*malformación linfática*" para enfatizar este hecho <sup>1,8</sup>.

Conocidas erróneamente por más de 150 años como *linfangiomas* o *higroma quístico*, estas anomalías vasculares de bajo flujo consisten en malformaciones congénitas localizadas o difusas del sistema linfático <sup>1</sup>. Las malformaciones linfáticas consisten en vesículas o canales dilatados llenos de líquido linfático. Se

describen como microquistico si el tamaño de las lesiones quísticas es de milímetros, macroquistico si el tamaño de las lesiones quísticas es de centímetros o mixtos que es una combinación de ambos. Los términos "*linfangioma* o *linfangioma cavernoso*" para las malformaciones linfáticas microquisticas e "*higroma quístico* o *linfangioma quístico*" para las malformaciones macroquisticas en la actualidad están en desuso. La raíz griega del sufijo "-oma" significa "edema" o "tumor". El uso moderno del sufijo "-oma" denomina una lesión que se caracteriza por hiperplasia (crecimiento en número celular). Como en todas las malformaciones vasculares, las células endoteliales y el musculo liso que componen las malformaciones linfáticas posee un ciclo de replicación celular normal<sup>2</sup>.

Las malformaciones linfáticas macroquisticas, microquisticas o mixtas poseen las mismas características histológicas<sup>9</sup>; cavidad dilatada del vaso linfático, linfa que llena la cavidad linfática y el tejido "estroma" entre los quistes que llenan el espacio entre las cavidades dilatadas de los vasos linfáticos. La pared interior del vaso linfático tiene una sola capa de células endoteliales. El estroma entre los quistes incluye tejido muscular, venas, tejido conjuntivo elástico y tejido conectivo que posee colecciones nodulares de linfocitos con centros germinales.

Se han propuesto dos teorías de la embriogénesis del sistema linfático para explicar el origen de las malformaciones linfáticas. Sabin<sup>10</sup>, propuso que el sistema linfático se desarrolla a partir de cinco sacos linfáticos primitivos que brotan del sistema venoso. A partir de estos sacos linfáticos primitivos las células endoteliales se extienden hacia los tejidos formando los vasos linfáticos del sistema linfático (teoría centrifuga). McClure<sup>11</sup>, propuso que el sistema linfático se desarrolla como hendiduras en el tejido mesenquimatoso a partir del reticulo de los plexos venosos, extendiendose hacia el sistema venoso para formar los sacos linfáticos primitivos (teoría centripeta). Las malformaciones linfáticas resultan del secuestro o bloqueo congénito de los vasos linfáticos.



La frecuencia actual de las malformaciones linfáticas en la población pediátrica se desconoce, pero estas malformaciones son relativamente raras. Bill y Sumner<sup>12</sup> informan 5 casos por 3000 ingresos al año. Otros autores informan una frecuencia de 1 en 4000 nacidos vivos. En general, 50 a 60 % de las malformaciones linfáticas están presentes al nacimiento y el 80 a 90% se diagnóstica antes de los 2 años<sup>12,13</sup>. Se presentan en cualquier sitio pero la localización más común es cervicofacial, axilar y región dorsal, seguido del tronco y las extremidades. En cabeza, la cavidad oral y el área facial son las más frecuentes. En el cuello, tanto el triángulo anterior como el posterior tienen la misma frecuencia de presentación. Se observa cierta predilección por el lado izquierdo. Las malformaciones macroquísticas comúnmente se observan en cuello (75%) y región axilar (20%), en tanto que las malformaciones microquísticas muestran predilección por la lengua, tórax, extremidades y área retroperitoneal. Las malformaciones linfáticas en región frontal, órbita y mejillas frecuentemente presentan una combinación de lesión macroquística y microquística que provocan asimetría facial y deformación<sup>14-18</sup>. Aproximadamente el 10% a 15% de las malformaciones linfáticas cervicales y axilares tienen extensión al mediastino anterior, provocando en ocasiones derrame pleural o pericárdico recurrente. La afección a vísceras es rara. Las malformaciones linfáticas pueden asumir un número diferente de presentaciones clínicas, dependiendo de la naturaleza de la malformación. Las lesiones pueden variar en tamaño desde verrugas cutáneas minúsculas a grandes quistes multiloculares. La localización y evolución de la lesión determina la sintomatología (tabla 4). Las malformaciones linfáticas macroquísticas se presentan comúnmente como una masa blanda, depresible, ahulada, fluctuante, consistencia quística, multiloculada, no dolorosa, sin cambios de coloración sobre la piel suprayacente. Se observa un tinte azul sobre la piel si existe un quiste grande subyacente<sup>1</sup>. En la región cervico-facial las malformaciones macroquísticas y microquísticas pueden ocasionar compresión sobre la vía aérea que requiera la realización de una traqueostomía. Una lengua voluminosa cubierta de vesículas (microquística) impide hablar, y se complica con

infecciones recurrentes, edema, sangrado, pobre higiene dental y caries. Las malformaciones linfáticas extensas en las extremidades se acompañan de linfaedema, hipertrofia y deformación.

Las complicaciones pueden ocasionar sintomatología que ponga en peligro la vida. En recién nacidos con malformaciones macroquísticas cervicofaciales la vía aérea y digestiva son los problemas principales y frecuentemente requieren la realización de una traqueostomía y gastrostomía. El dolor es raro a menos de que se presente hemorragia o infección de la lesión. Un 8 a 12% de los casos informados presentan incremento súbito de la lesión por hemorragia en el interior de la lesión<sup>19</sup>. Típicamente, las malformaciones linfáticas aumentan de volumen durante las infecciones respiratorias. En estos casos las lesiones de lengua, cervicales y mediastino pueden poner en peligro la vida<sup>1</sup>. La infección y la celulitis es una urgencia y amerita la administración intravenosa de antibióticos. La hemorragia y la infección pueden transformar las lesiones macroquísticas en microquísticas con la formación de cicatriz.

Los estudios de imagen como el ultrasonido (US), la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son útiles dependiendo de la composición y localización de la malformación linfática. El ultrasonido con Doppler color define la extensión y naturaleza de la anomalía localizando con precisión las estructuras vecinas. Las malformaciones linfáticas macroquísticas en el ultrasonido se muestran como una masa multilocular quística, con quistes con un volumen de 2 ml o más<sup>30</sup>, observándose como imágenes hipoecóicas múltiples o anecóicas sin flujo sanguíneo en el interior del quiste durante la exploración Doppler, excepto en los septos que separan a los quistes los cuales se observan como imágenes lineales hiperecóicas<sup>31</sup> (figura 1). Este estudio es menos útil para demostrar lesiones con extensión a tórax, mediastino, o retroperitoneo. En la TC se observa una masa con baja atenuación con reforzamiento de las paredes periféricas y septos intraquisticos posterior a la inyección del material de contraste. La RMN es un estudio excelente para evaluar la región cervical, el tórax, mediastino y las extremidades<sup>4,31</sup>.

No obstante la histología benigna, estas lesiones pueden expandirse alrededor de los tejidos y/o infiltrar estructuras vitales de manera similar a las neoplasias malignas, causando en ocasiones complicaciones que amenazan la vida <sup>20-22</sup>.

La resección completa de las malformaciones linfáticas cervicofaciales grandes no siempre es posible en un primer procedimiento quirúrgico por lo que la cirugía por estadios es necesaria en muchos pacientes. La resección quirúrgica total con preservación de las estructuras vasculares y nerviosas infiltradas (vrg. nervios craneales -facial, hipogloso, espinal- y grandes vasos -yugular-carótida-, la hipofaringe, parótidas, y la traquea) es considerada por la mayoría de los cirujanos como el tratamiento de elección; este es un procedimiento difícil debido a las múltiples proyecciones digitiformes que caracterizan a esta lesión y que infiltran las estructuras adyacentes <sup>23</sup>. La resección completa es posible únicamente en 18 a 50% de los casos <sup>24</sup>, y se asocia con recurrencia (10 a 15%), lesión nerviosa inadvertida (12 a 33%), dificultad para reconocer las estructuras anatómicas adyacentes en una segunda cirugía, y muerte (2 a 6%) <sup>25</sup>.

La recurrencia depende del procedimiento quirúrgico, con un 10% a 27% en resecciones completas y de 50 al 100% en resecciones parciales <sup>19</sup>. Problemas neurológicos importantes pueden resultar de excisiones cervicales radicales; usualmente involucran daño al nervio facial o sus ramas. El daño al noveno, décimo, onceavo y doceavo nervio craneal también ha sido informado <sup>27,14</sup>. El síndrome de Homer secundario a lesión de las cadenas simpáticas, la parálisis diafragmática por lesión del nervio frénico y el quilotórax se ha informado en cirugía de lesiones mediastinales o torácicas. Otras intervenciones quirúrgicas, incluyen; la aspiración de la linfa mediante la punción con aguja, la incisión y el drenaje de los quistes. Ambas técnicas pueden ser usadas como medidas de emergencia para la descompresión si existe obstrucción respiratoria inminente o para el tratamiento de la infección aguda. Ninguna se acepta como tratamiento a largo plazo de estas malformaciones.

El principio fundamental de la cirugía se basa en que las malformaciones linfáticas no son lesiones malignas, y por lo tanto no deben de ser sujetas a grandes

excisiones o cirugías radicales que provoquen gran deformidad cosmética o pérdida de la función.

El tratamiento no quirúrgico se ha utilizado con el fin de evitar las complicaciones inherentes a la cirugía, pero los resultados han sido poco satisfactorios <sup>14</sup>. El endotelio de las malformaciones linfáticas es vulnerable a la infección y/o a irritantes químicos, en un intento por explotar este fenómeno, varios agentes esclerosantes han sido inyectados dentro de la lesión para provocar una reacción inflamatoria y fibrosis. Desde que Harrower y col. utilizaron murrato de sodio en 1939, algunos otros agentes esclerosantes incluyendo el isodine, el oleato de etanolamina, alcohol, bleomicina, tetraciclinas, ciclofosfamida, fibrina adhesiva <sup>29</sup>, el sotradecol (sulfato tetradecyl sódico), solución alcohólica de Zein e interferón alfa, se han investigado con considerables efectos colaterales locales y sistémicos <sup>26</sup>. La administración de bleomicina en emulsión de microesferas alcanza altas concentraciones en el sitio de administración, provocando una reacción inflamatoria que lesiona las células endoteliales del quiste. La administración de esta esta contraindicada en pacientes menores de 6 meses de edad. Sin embargo su alto costo y asociación con el riesgo de fibrosis pulmonar no relacionado con la dosis ha representado grandes desventajas para su uso.

Desafortunadamente, estos agentes difunden através de las paredes delgadas del quiste provocando una cicatrización que se extiende más allá de los confines de la malformación linfática, haciendo que el procedimiento quirúrgico subsecuente, si este se requiere, mucho más difícil y acercando el espacio quístico a las estructuras vitales adyacentes con el riesgo de lesión <sup>28</sup>. Estas limitaciones hacen de la mayoría de los agentes esclerosantes formas poco útiles de tratamiento.

Un nuevo agente a mostrado tener buenos resultados en el tratamiento de malformaciones linfáticas macroquísticas en niños sin los inconvenientes de las otras sustancias, el OK-432 <sup>14,19,24,28-28</sup>.

En 1987, Ogita y cols <sup>27</sup> administraron OK-432 intralesional en malformaciones linfáticas macroquísticas provocando una reacción inflamatoria con una subsecuente curación, sin evidencia complicaciones serias. El OK-432, es un

agente inmunomodulador, producto de la liofilización del cultivo mixto de la cepa Su de baja virulencia del *Streptococcus pyogenes*, grupo A, tipo III de origen humano, el cual ha sido incubado con penicilina G potásica. El OK-432 ha sido usado en el Japón como agente terapéutico para inmunoterapia en pacientes con tumores malignos y ha sido aprobado por el ministerio Japonés de Salud y Bienestar para su uso biológico en tratamiento de malformaciones linfáticas macro y microquísticas<sup>27</sup>.

### **JUSTIFICACION.**

Las malformaciones linfáticas macroquísticas son las lesiones congénitas del sistema linfático más frecuentes en la edad pediátrica. A pesar de la histología benigna, estas lesiones infiltran estructuras vitales provocando 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 tampoco a mostrado resolver el problema.

Es importante para la resolución de estas lesiones proporcionar un tratamiento libre de recidiva, sin alteración funcional y con resultado cosmético satisfactorio. La evaluación del tratamiento intralesional de OK-432 en malformaciones linfáticas macroquísticas en niños no se ha realizado en ningún hospital pediátrico de México, por lo que consideramos de interés evaluar la utilidad de este procedimiento terapéutico.

### **OBJETIVOS.**

Conocer el perfil clínico de los pacientes con malformación linfática macroquística en el Instituto Nacional de Pediatría; evaluar la respuesta al tratamiento con OK-432 intralesional; así como determinar la frecuencia de complicaciones y recurrencia de la malformación linfática.

## **HIPOTESIS.**

- 1) La administración intralesional de OK-432 es útil (resolución) en el tratamiento de las malformaciones linfáticas macroquísticas en niños.
- 2) El tratamiento intralesional con OK-432 no provoca lesión funcional (nerviosa) sobre las estructuras infiltradas por la malformación linfática macroquística.
- 3) La reacción inflamatoria local ocasionada por la inyección intralesional de OK-432 no ocasiona lesión o cicatriz deformante sobre la piel suprayacente.
- 4) El OK-432 es una terapia que permite disminuir la recidiva de las malformaciones linfáticas macroquísticas en niños.
- 5) El tratamiento con OK-432 disminuye el número días de hospitalización y de procedimientos quirúrgicos en pacientes con malformación linfática macroquística.

## **MATERIAL Y METODO.**

### **1. Tipo de estudio.**

Estudio transversal, observacional, retrolectivo, con determinación de la utilidad de una medida terapéutica.

### **2. Población objetivo y criterios de inclusión.**

Se incluyó en el estudio los expedientes clínico-radiológicos de pacientes con edad de 1 día a 17 años, de cualquier género que acudieron al servicio de cirugía oncológica pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México con diagnóstico clínico-radiológico de malformación linfática macroquística que anteriormente no hayan recibido ningún tipo de tratamiento médico y/o quirúrgico.

### **3. Criterios de exclusión.**

Se excluyó del estudio a los expedientes de pacientes pediátricos con malformación linfática, que clínica y radiológicamente no correspondieran a una malformación linfática macroquística, además de aquellos en con malformación linfática macroquística que anteriormente hubieran recibido cualquier tipo de tratamiento médico y/o quirúrgico.

#### 4. Descripción del método.

##### Previo al tratamiento con OK-432:

El diagnóstico de malformación linfática macroquistica se realizó a través de las características clínicas y ultrasonograficas de la lesión. Se tomaron fotografías de la región afectada previo al tratamiento y al término del mismo. Se registro en el formato de recolección datos elaborado ex-profeso; la edad en meses, el sexo, localización de la lesión, el volumen en  $\text{cm}^3$  inicial y al final del tratamiento de la lesión determinado mediante ultrasonido de tiempo real, la dosis utilizadas en miligramos del OK 432, el número de dosis aplicadas de OK-432, los efectos secundarios, los días de hospitalización, el número de procedimientos quirúrgicos posterior al tratamiento con OK-432 para la resolución completa de la lesión, las complicaciones, la recurrencia de la lesión y la respuesta al tratamiento. Para determinar el volumen en  $\text{cm}^3$  de la malformación linfática macroquistica inicial y al final del tratamiento, se realizaron rastreos transversales de la lesión al mismo nivel en todos los ultrasonidos y se consideró a la malformación linfática macroquistica en forma esférica para determinar el volumen.

##### Tratamiento con OK-432.

El OK-432 esta disponible para uso clínico en viales de 0.02 mg, 0.05 mg, 0.1 mg y de 0.5 mg de células liofilizadas de estreptococo que contienen penicilina G potásica a una dosis de 26,900 unidades por mg del liofilizado.

En este estudio se utilizaron viales de OK-432 de 0.1 mg.

El OK-432 se preparó diluyendo 0.1 mg OK-432 en 10 mL de solución fisiológica al 0.9% (0.01 mg/mL).

Se efectúa con una aguja número 25 o 23 punción directa de la malformación linfática macroquistica para aspirar el líquido intraquistico. Posterior a la punción, la solución con OK-432 es inyectada en el interior de la lesión, reemplazando el líquido aspirado con la solución de OK-432, aplicando una dosis máxima de 0.2 mg (20 mL) por aplicación. Si la

aspiración del líquido intraquístico es difícil o imposible, se inyecta la solución de OK-432 en el interior de la lesión hasta ocasionar aumento en la tensión.

En las malformaciones linfáticas macroquísticas localizadas en cabeza y cuello se realizó sedación del paciente en el área de terapia ambulatoria del servicio de oncología médica.

#### Respuesta al tratamiento OK-432.

Posterior a la inyección intralesional de la solución de OK-432, se espera incremento de la temperatura sistémica de 38 a 39 grados centígrados en las siguientes 6 horas. Una respuesta inflamatoria de la malformación linfática macroquística manifestada por incremento de volumen, dolor y aumento de la temperatura local, edema y eritema se observa a los 2 a 5 días de la administración. Si no se presenta la reacción inflamatoria se administra siete días después una nueva dosis de OK-432 (algoritmo 1).

#### Seguimiento del tratamiento con OK-432.

La aplicación subsecuente de OK-432 se administra 6 a 8 semanas después de la primera, hasta obtener una reducción completa o una respuesta clínica satisfactoria.

Al final del tratamiento se tomaron fotos del sitio afectado y se determinó el volumen de la lesión mediante ultrasonido.

#### Posterior al tratamiento con OK-432.

El porcentaje de reducción de la lesión al final del tratamiento con OK-432 se calculó tomando el volumen inicial (cm<sup>3</sup>) como el 100%. La respuesta al tratamiento se calificó como;

##### a) Remisión completa (efecto notable):

Clinica y ultrasonográficamente no hay evidencia de la lesión con desaparición íntegra de la malformación macroquística quedando únicamente pequeñas masas de fibrosis, con excelente resultado cosmético. No hay necesidad de continuar con el tratamiento.



**b) Mas del 50% (respuesta marcada);**

Reducción clinica y ultrasonografica del volumen ( $\text{cm}^3$ ) de la malformación macroquistica mayor del 50%; mejoría al disminuir el volumen de la lesión sin desaparecer completamente; con resultado cosmético aceptable sin deformación del sitio afectado.

**c) Menos del 50% (respuesta leve);**

Reducción clinica y ultrasonografica del volumen ( $\text{cm}^3$ ) de la malformación macroquistica menor del 50%; con la presencia de deformación del sitio afectado manifestado por concavidad de la piel.

**d) Sin efecto;**

Sin reducción clinica y ultrasonografica del volumen ( $\text{cm}^3$ ) de la malformación macroquistica; sin respuesta al no modificarse el volumen de la lesión con deformación cosmética del sitio afectado.

**5. Análisis estadístico de la información.**

Se efectuó descripción de las variables epidemiológicas mediante medidas de tendencia central y de dispersión.

**CONSIDERACIONES ETICAS.**

Dado que se trata de un estudio retrolectivo donde se examinaron los expedientes clinicos y radiológicos (ultrasonido) de pacientes con malformacion linfática macroquistica sin ningun tratamiento previo al momento del diagnóstico, donde se evaluó en forma retrospectiva el uso de un procedimiento terapéutico no fue necesario someter el proyecto al comité de ética para su autorización.

**RESULTADOS.**

Se revisaron los expedientes clinico-radiológicos de 27 pacientes con diagnóstico de malformación linfática macroquistica, tratados en el servicio de Cirugía Oncológica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de febrero de 1997 a mayo de 2000. Se excluyeron del estudio a todos los pacientes con malformación

linfática macroquistica y/o que hubieran recibido tratamiento médico-quirúrgico previo y aquellas malformaciones linfáticas que no fueran macroquisticas.

La edad más frecuente observada fue de 36 meses (mediana) con un rango de 1 a 120 meses. El 44% (n:12) fueron menores de 48 meses de edad y el 63% (n:17) fue menor de 5 años de edad. Diez y seis pacientes (60%) fueron de sexo femenino y 11 de sexo masculino (40%), lo que da una razón de 1.4 a :1 a favor del sexo femenino (gráfico 1). Ningún paciente presentó infección, reacción inflamatoria y/o sangrado previo al tratamiento. Todos los pacientes (100%) presentaron aumento de volumen del sitio afectado manifestado por una masa blanda, depresible, fluctuante, de consistencia quística, multiloculada, no dolorosa, sin cambios de coloración sobre la piel suprayacente. En 17 (63%) pacientes se localizó en cabeza y cuello, en el 88% (n:15) se ubicó en la región cervicoparotídea. En el 19% (n:5) se localizó en región axilar (tabla 5 y 6). El lado izquierdo fue el más afectado con 52% de los pacientes (n:14), 11 pacientes se localizó en lado derecho y dos en la línea media.

El volumen inicial de las malformaciones linfáticas macroquisticas en promedio fue de 99 cm<sup>3</sup>, con un rango de 20 a 450 cm<sup>3</sup>, con un volumen final al tratamiento de 1 cm<sup>3</sup>, con un rango de 0 a 6 cm<sup>3</sup>.

El 100% presentó resolución completa de la lesión (efecto notable) definido por ausencia clínica y ultrasonográfica de la lesión con desaparición íntegra de la malformación macroquistica quedando únicamente pequeñas masas de fibrosis, con excelente resultado cosmético. No hubo necesidad de continuar con el tratamiento. En tres pacientes (casos 25,26 y 27) el ultrasonido mostró áreas de fibrosis que no provocaban deformidad cosmética (tabla 5).

El número de dosis en promedio fue de dos (0.2mg) con un rango de 1 a 6 dosis.

El 45% (n:12) resolución completa de la lesión con una dosis (0.1 mg), el 78% presentó resolución completa con dos dosis (0.2 mg) (tabla 7).

Todos los pacientes (100%) presentaron fiebre de 38 a 39 grados centígrados en las primeras 24 horas de la administración del OK-432, con duración de 24 a 72

horas que se controló con antipiréticos. La reacción inflamatoria se observó en el 100% de los pacientes y se presentó 5 a 10 días posterior a la administración del OK-432, manifestada por dolor a la palpación, incremento de la temperatura local, aumento de volumen e incremento de la tensión de la malformación linfática macroquistica. La reacción inflamatoria no provocó en ningún paciente daño sobre la piel suprayacente, ni cicatriz deformante.

Ningún paciente fue hospitalizado en el transcurso del tratamiento con OK-432, todos fueron valorados y tratados en el área de consulta externa del servicio de cirugía oncológica, no se requirió ningún procedimiento quirúrgico para obtener resolución completa de la lesión.

En un periodo de seguimiento de seis a 36 meses no ha existido recidiva de ninguna lesión.

#### **DISCUSION.**

La malformación linfática macroquistica es una de las causas más frecuentes de anomalía vascular en la edad pediátrica. A pesar de la histología benigna, estas lesiones se expanden alrededor de los tejidos e infiltran estructuras vitales de manera similar a las neoplasias malignas, esta característica en particular ha hecho que la mayoría de los tratamientos quirúrgicos y/o no quirúrgicos no obtengan un resultado funcional y cosmético satisfactorio con porcentajes elevados de recidiva, lo que complica el tratamiento subsecuente del paciente.

A diferencia, de lo mencionado en la literatura internacional se observó en este estudio que el 44% de los pacientes eran menores de 48 meses de edad. En forma similar a lo descrito el sexo femenino fue el más afectado y la localización más frecuente fue en la región cervico-parotídea.

En todos los casos el examen físico identificó una deformación del sitio donde se localizaba la malformación linfática macroquistica a expensas de una masa blanda, depresible, ahulada, fluctuante, de consistencia quística, multiloculada, no dolorosa, sin cambios de coloración sobre la piel suprayacente.

En todos los casos el ultrasonido identificó una masa multilocular quística, con quistes con un volumen promedio de 2 ml o más, con imágenes múltiples

hipoecóicas o anecóicas sin flujo sanguíneo en el interior del quiste durante la exploración Doppler, excepto en los septos que separan a los quistes los cuales se observan como imágenes lineales hiperecóicas.

El OK-432 es un polvo liofilizado del *estreptococo pyogenes* grupo A, tipo III, cepa Su cultivado en penicilina G potásica, lo cual bioquímicamente lo desprovee de la capacidad de síntesis de ácidos grasos, proteínas, ácidos nucleicos y de la producción de estreptolisinas "O" y "S". Y ha sido aprobado por el Ministerio de Salud y Bienestar de el Japón para su comercialización como agente anti-tumoral<sup>31</sup>. En 1993, el Dr. Pérez Lucio y col. en el norte del país fueron los primeros en utilizar OK-432 en niños mexicanos, con excelente resultado. En 1997, la Dra Mejía y col. informan un éxito de 83% en doce niños con malformación linfática.

Se ha identificado en modelos animales experimentales y en estudios clínicos que el OK-432 posee diversas actividades inmunofarmacológicas, como: incremento en la actividad citotóxica de los linfocitos T citotóxicos, células asesinas naturales (NK), linfocito asesinos activados (LAK) y macrófagos; la estimulación para producir diversas citocinas como el interferón alfa y beta; interleucina-1 y -2; factor activador de monocitos (MCF), factor activador de células asesinas naturales (NKAF), factor citotóxico de células asesinas naturales (NKCF) y el factor de necrosis tumoral (TNF), además de la reducción y/o eliminación de la actividad supresora de los macrófagos.

El OK-432, es un inmunomodulador de la respuesta biológica y no una sustancia esclerosante. En el interior de la malformación linfática el OK-432 provoca una reacción inflamatoria con migración de linfocitos y macrófagos provenientes de los capilares circundantes con producción de citocinas (vrg. interleucina 1,2 y factor de necrosis tumoral, etc), siendo estas últimas las que inician la reacción inflamatoria, lesionando el endotelio linfático con incremento de la permeabilidad del endotelio, fuga del líquido linfático y colapso de la malformación linfática macroquistica. El hecho de ser inmunomodulador de la respuesta biológica y no una sustancia esclerosante explica por que el OK-432 no provoca lesión sobre la

piel y otras estructuras vitales, lo cual le otorga una gran ventaja sobre otras sustancias utilizadas en el tratamiento no quirúrgico (figura 1).

En todos los casos se observó una reacción inflamatoria posterior a la administración intralesional de OK-432.

Al igual que lo informado por Ogita y colaboradores<sup>27-28</sup>, el promedio de dosis administradas para obtener resolución completa de la malformación linfática macroquistica fue de dos.

El porcentaje curación referido por otros autores varía de 85 a 95%,<sup>14,19,20-21,27-28</sup>, en nuestro grupo de pacientes fue del 100%. Este último resultado puede explicarlo el hecho de que ningún paciente recibió tratamiento previo a la administración de OK-432, permitiendo que el agente inmunomodulador difundiera uniformemente a todos los quistes, creando una reacción inflamatoria en toda la malformación.

Similar a la literatura el porcentaje de recidiva en un periodo de seguimiento de 6 a 36 meses fue de cero.

#### **CONCLUSIONES.**

El perfil clínico de los pacientes con malformaciones linfáticas macroquisticas que observamos en el Instituto Nacional de Pediatría es similar a los informado en la literatura internacional. La respuesta inmunomoduladora provocada por la administración intralesional de OK-432 es útil en el tratamiento de las malformaciones linfáticas macroquisticas, resolviendo en su totalidad la lesión, sin provocar alteración funcional del nervio facial, sin formación de cicatriz deformante en la piel suprayacente y con cero recidivas a 36 meses de seguimiento.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Fishman SJ, Mulliken JB. Vascular anomalies. *Pediatr Clin Nort Am* 1998;45:1455-77.
2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformation in infant and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic Reconstr Surg* 1982;69:412-23.
3. Martínez PD. Not all hemangiomas look like strawberry; uncommon presentation of the most common tumor of infancy. *Pediatr Dermatol* 1995;12:1.
4. Meyer JS, Hoffer FA, Barnes PD. MR correlation of the biological classification of the soft tissue vascular anomalies. *Am J Radiol* 1991;157:559-64.
5. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP. Cellular marker that distinguish the phases of hemangiomas during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994;93:2357-64.
6. Mulliken JB. Management of hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 1997;14:60-62.
7. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Eng J Med* 1992;326:1456-63.
8. Mulliken JB, Fishman SJ. Vascular anomalies: hemangiomas and malformations. In: Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, eds. *Surgery of Infants and Children. Scientific principles and practice*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998, pp 1939-51.
9. Batsakis JG. Tumors of the head and neck: clinical and pathological consideration, 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979:301-4
10. Sabin FR. The lymphatic system in human embryos with a considerations of the morphology of the system as a whole. *Am J Anat* 1909;9:43-47.
11. McClure CFW, Silvester CF. A comparative study of the lymphatico-venous communication in adult mammals. I. Primates, carnivora, rodentia, ungulata, and marsupialia. *Anat Rec* 1909;3:534-41.
12. Bill AH Jr, Sumner DS. A unified concept of lymphangioma and cystic hygroma. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:79-81.
13. Levine C. Primary disorders of the lymphatic vessels—a unified concept. *J Pediatr Surg*. 1989;24:233-240.

14. Ogita S. Tsuto T. Deguchi E. Tokiwa K. Nagashima M. Iwai N. OK-432 therapy for unresectable lymphangioma in children. *J Pediatr Surg.* 1991;26:263-270.
15. Brock MR, Smith RJH, Parey SE, Mobley DL. Lymphangioma: an otolaryngologic perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987;14:133-140.
16. Brooks JE. Cystic hygroma of the neck. *Laryngoscope* 1973;83:117-128.
17. Broomhead IW. Cystic hygroma of the neck. *Br J Plast Surg* 1964;17:225-244.
18. Cohen SR, Thompson JW. Lymphangiomas of the larynx in infants and children: a survey of pediatric lymphangioma. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1986;127:1-20.
19. Mejía SM, Sanchez NJ, Duarte V. Linfangiomas tratados con OK-432 intratumoral en niños. Experiencia con 12 casos. *Acta Pediatrica Mex*, 1998; 19:143-7.
20. Ravitch MM, Rush BF Jr. Cystic hygroma, in Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, et al (eds): *Pediatric Surgery*. Chicago, IL, Year Book Medical, 1986, pp 533-539.
21. Ninh TN, Ninh TX. Cystic hygroma in children: a report of 126 cases. *J Pediatr Surg* 1974;9:191-195.
22. Emery P, Bailey C, Evans J. Cystic hygroma of the head and neck: a review of 37 cases. *J Laryngol Otol.* 1984;98:613-619.
23. Motiwale S, Karmarkar S, Oak S, Deshmukh s. OK-432 injections therapy for lymphangiomas. *Indian Pediatr* .1996;33 :686-688.
24. Smith R, Burke D, Sato Y, Poust R, Kimura K, Bauman N. OK-432 therapy for lymphangioma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:1195-1199.
25. Orford J, Baker A, Thonell S, King P, Murphy J. Bleomycin therapy for cystic hygroma. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1282-1287.
26. Mikhail M, Kennedy R, Cramer B, Smith T. Sclerosing of recurrent lymphangioma using OK-432. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1159-1160.
27. Ogita, S., Tokiwa, K., Takahashi, T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 690-1.
28. Ogita S. Tsuto T. Nakamura K. Deguchi E. Iwai N. OK-432 therapy in 64 patient with lymphangioma. *J Pediatr Surg.* 1994;29:784-785.

29. Gutierrez San Roman, J., Barrios, J., Lluna, F., Cols. Treatment of cervical Lymphangioma Using Fibrin adhesive. Eur J Pediatr Surg 1993;356-8.
30. Greinwald JH Jr, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM, Smith RJ. Treatment of lymphangiomas in children: a update of picibanil (OK-432) sclerotherapy. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;121:381-7.
31. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. Pediatr Radiol 1999;29:879-93.
32. Ishida N. Immunopotentiating activities of OK-432. Recent advances in the understanding of its mechanism of action. Excerpta Medica 1986: 1-98.

INF  
CENTRO DE INFORMACION  
DOCUMENTACION

#### AGRADECIMIENTO.

Dr. Shuhei Ogita, cirujano pediatra de la Universidad de Kyoto, Japón, por su asesoría y la donación de OK-432.

Dra. Patricia Ibarra Torres de Ciudad Juárez, Chihuahua, presidenta de la Fundación Carlos Chan America Linfangioma por su colaboración en la obtención de OK-432.

Dr. Jorge Pérez Lucio, Pediatra de Ciudad Juárez, Chihuahua - con posgrado de la Universidad de Kyoto, Japón, en malformaciones linfáticas, por su asesoría.



**Tabla 1**  
**Clasificación de las Anomalías Vasculares en Niños**

<b>Tumores</b>	<b>Malformaciones Vasculares</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemangiomas</li><li>• Hemangioma Congénito</li><li>• Hemangioendotelioma Kaposiforme</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Capilares</li><li>• Venosas</li><li>• Arteriales</li><li>• Linfáticas</li><li>• Fístulas</li></ul>

**Tabla 2**  
**Características clínicas y celulares de las anomalías vasculares en pediatría**

<b>Tumores</b>	<b>Malformaciones Vasculares</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Proliferación celular endotelial</li><li>• El 40% están presentes al nacimiento</li><li>• Crecimiento postnatal rápido con involución lenta</li><li>• Femenino:Masculino, 5:1</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ciclo celular endotelial normal</li><li>• El 90% están presentes al nacimiento</li><li>• Crecen proporcionalmente con el niño</li><li>• Femenino:Masculino, 1:1</li></ul>

**Tabla 3**  
**Malformaciones Vasculares en Niños**

Puras	Complejas-Combinadas
<b>Flujo-lento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capilares</li> <li>• Telangiectacia</li> <li>• Linfáticas</li> <li>• Venosas</li> </ul> <b>Flujo-Rápido:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriales: aneurisma, coartación, ectasia, estenosis</li> <li>• Fístula arterio-venosa</li> <li>• Arteriovenosas</li> </ul>	<b>Flujo-lento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Klippel-Trenauney</li> <li>• Síndrome de Proteus</li> <li>• Síndrome de Salomon</li> </ul> <b>Flujo-rápido:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Parkes-Weber</li> </ul>

**Tabla 4**  
**Cuadro Clínico de las Malformaciones Linfáticas**

Presión (efecto masa)	Infección	Funcional	Cosmético	Oseo
Diseña Disfagia Estridor Compresión a vasos Visuales	Infección Absceso Sepsis	Dificultad para abrir la boca Deglutar Hablar Maloclusión	Deformación facial Apariencia grotesca	Osteólisis Sobrecrecimiento mandibular

**Tabla 5**  
**Características clínicas y respuesta al tratamiento**

No	Edad (m) Inicio	Sexo	Localización	Lado	Volumen Inicial (cm <sup>3</sup> )	Volumen Final (cm <sup>3</sup> )	Número dosis	Respuesta al tratamiento	Observación
1	84	M	Cervico-parotídeo	Izquierdo	50	0	1	Respuesta completa	Foto 1
2	5	F	Cervico-parotídeo	Izquierdo	110	0	6	Respuesta completa	
3	12	M	Cervico-parotideo-submandibular	Izquierdo	400	0	2	Respuesta completa	Foto 2
4	4	F	Cervico-parotídeo	Derecho	60	0	6	Respuesta completa	Foto 3
5	72	F	Cervico-parotideo	Derecho	70	0	1	Respuesta completa	
6	85	F	Cervico-parotideo-submandibular	Izquierdo	90	0	3	Respuesta completa	
7	84	M	Axilar-supraclavicular	Izquierdo	120	0	2	Respuesta completa	Foto 4
8	82	F	Cervico-parotideo-submandibular	Izquierdo	30	0	2	Respuesta completa	
9	30	F	Supraesternal	Centro	80	0	1	Respuesta completa	Foto 5
10	5	M	Supraescapular	Izquierdo	20	0	1	Respuesta completa	
11	114	M	Supraclavicular	Derecho	70	0	1	Respuesta completa	
12	60	F	Axilar-supraclavicular	Izquierdo	450	0	2	Respuesta completa	Foto 6
13	120	M	Submandibular	Derecho	50	0	1	Respuesta completa	
14	98	F	Cervical	Izquierdo	20	0	1	Respuesta completa	Foto 7
15	1	M	Cervico-parotídeo	Derecho	120	0	1	Respuesta completa	
16	18	M	Cervico-parotídeo	Derecho	70	0	1	Respuesta completa	
17	20	M	Axilar	Izquierdo	95	0	3	Respuesta completa	
18	60	F	Cervico-parotideo-submandibular	Derecho	30	0	2	Respuesta completa	
19	10	F	Cervico-parotideo-submandibular	Derecho	85	0	2	Respuesta completa	
20	36	M	Supraesternal	Centro	110	0	1	Respuesta completa	
21	70	M	Supraclavicular	Izquierdo	60	0	2	Respuesta completa	
22	96	F	Cervico-parotídeo	Izquierdo	45	0	3	Respuesta completa	
23	12	F	Cervico-parotídeo	Derecho	50	0	1	Respuesta completa	
24	14	F	Axilar	Izquierdo	150	0	1	Respuesta completa	
25	18	F	Cervico-parotídeo	Izquierdo	80	6*	2	Respuesta completa	
26	20	F	Axilar	Derecho	120	3*	3	Respuesta completa	
27	50	F	Cervico-parotídeo	Derecho	40	3*	2	Respuesta completa	

\* fibrosis/Edad (r: 1-120); Promedio: 48.74 Mediana:36 Moda: 50/Volumen Inicial (r:450-20); Promedio: 99.07 Mediana: 70 Moda: 50/No. Dosis (r:1-6); Promedio: 2 Mediana: 2 Moda: 1

**Tabla 6**  
**Localización de las malformaciones linfáticas macroquisticas**

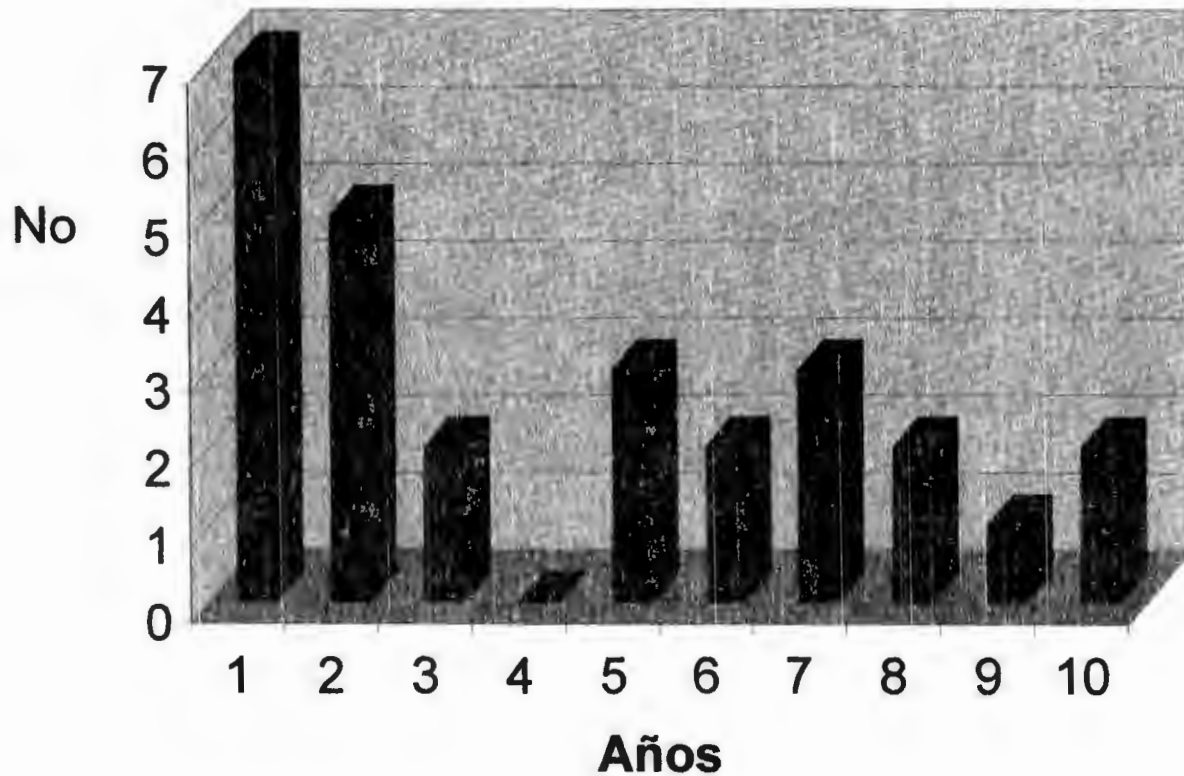
Localización	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
Cervico-Parotídeo	11	40.7
Cervico-Parotideo-Submandibular	4	14.8
Submandibular	1	3.7
Cervical	1	3.7
Supraclavicular	2	7.4
Axilar	3	11.1
Axilar-Supraclavicular	2	7.4
Supraesternal	2	7.4
Supraescapular	1	3.7

**Tabla 7**  
**Dosis aplicadas para la resolución completa de la**  
**Malformación linfática macroquistica**

<b>Número de dosis</b>	<b>Frecuencia absoluta (n)</b>	<b>Frecuencia relativa (%)</b>
Una dosis	12	44.4
Dos dosis	9	33.3
Tres dosis	4	14.8
Seis dosis	2	7.4

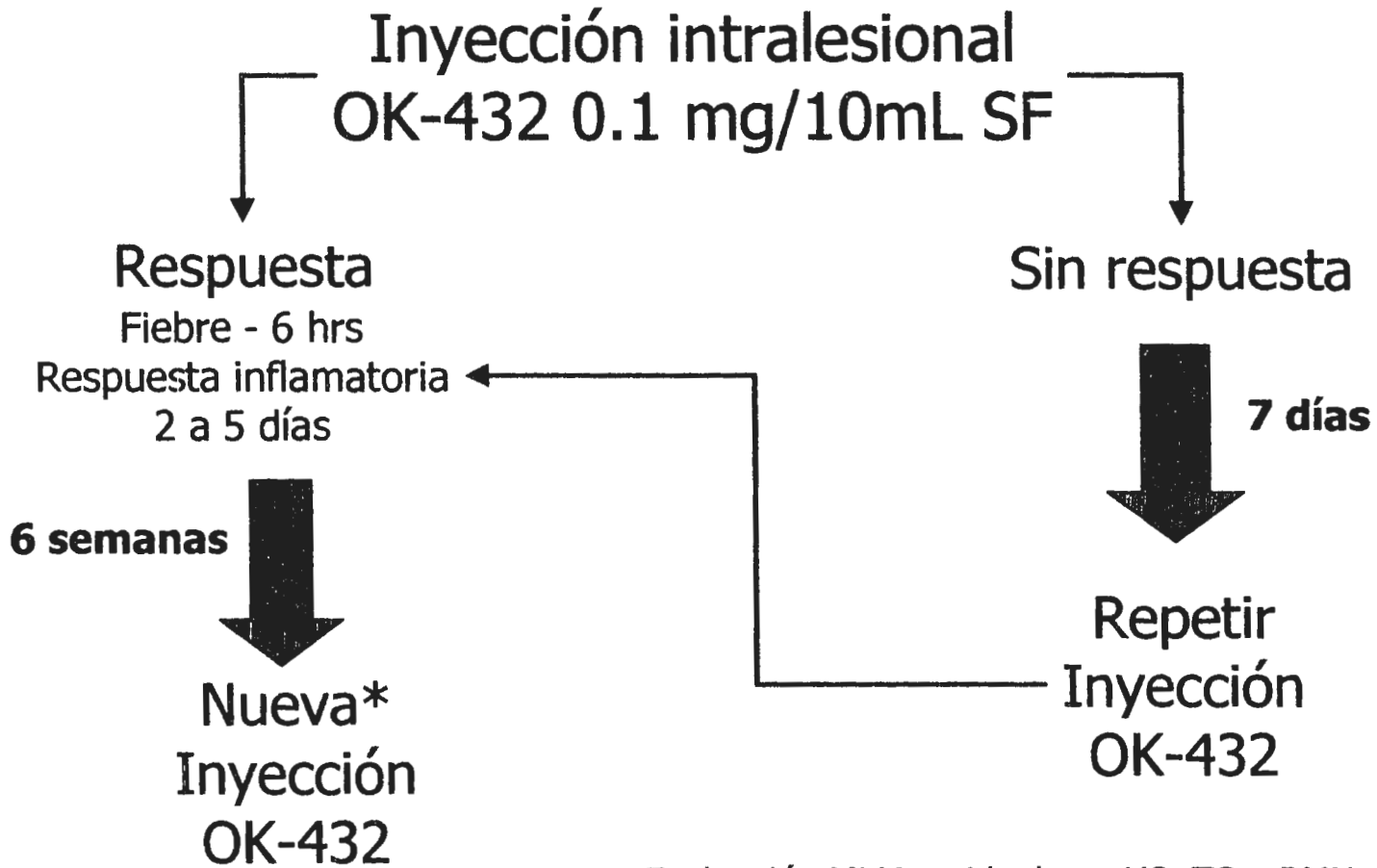
n. 27

## Edad-Sexo



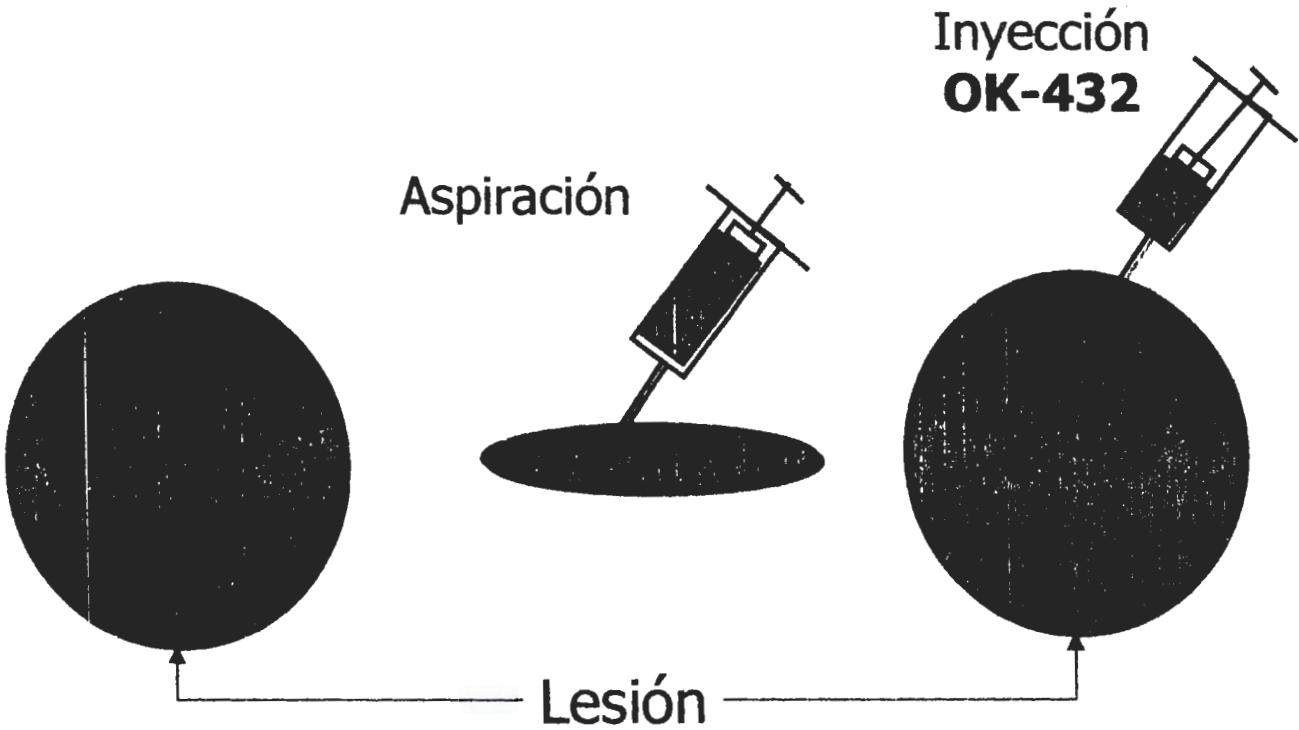
■ Femenino    □ Masculino

# Protocolo



\* Evaluación MLM residual con US, TC o RMN  
*Ogita y cols. J Pediatr Surg 1994;29:784-85*

# Protocolo Procedimiento








### Como funciona OK-432

Antes



vaso linfático normal

capilar



-  NK
-  Macrófago
-  Linfocitos Tc

FNT; Factor de necrosis tumoral



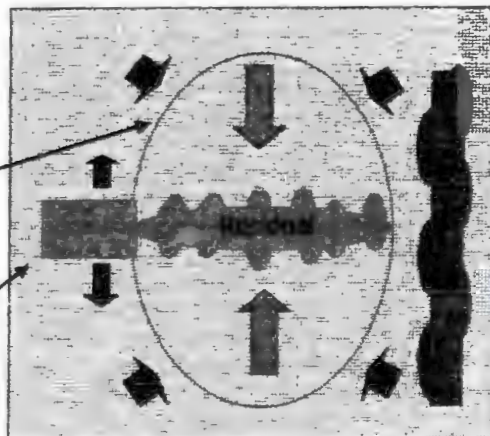
Ishida y cols. *Excerpta Medica* 1986:1-98

### Como funciona OK-432

Reducción-Colapso espacio quístico   
 espacio quístico 

Aumento permeabilidad endotelial

Dilatación linfático



Ishida y cols. *Excerpta Medica* 1986:1-98

CASO: 1

Edad: 84 meses

Localización: Cervico-parotídeo

Sexo: Masculino

US inicial: 50 cc US Final: 0 cc

Dosis: 0.1 mg OK-432



PREVIO OK-432



POSTERIOR OK-432

CASO: 03

Edad: 12 meses

Sexo: Masculino

Dosis: 0.2 mg OK-432

Localización: Cervico-parotideo-submandibular

US inicial: 400 cc US Final: 0 cc



PREVIO OK-432



POSTERIOR OK-432

CASO: 4

Edad: 04 meses

Localización: Cervico-parotídeo

Sexo: Femenino

US inicial: 60 cc US Final: 0 cc

Dosis: 0.6 mg OK-432



PREVIO OK-432



POSTERIOR OK-432

CASO: 7

Edad: 84 meses

Localización: Axilar-Supraclavicular

Sexo: Masculino

US inicial: 120 cc US Final: 0 cc

Dosis: 0.2 mg OK-432



PREVIO OK-432



POSTERIOR OK-432

CASO: 09

Edad: 30 meses

Localización: Supraesternal

Sexo: Femenino

US inicial: 80 cc US Final: 0 cc

Dosis: 0.1 mg OK-432



PREVIO OK-432



POSTERIOR OK-432

CASO: 12

Edad: 60 meses

Localización: Axilar-Supraclavicular

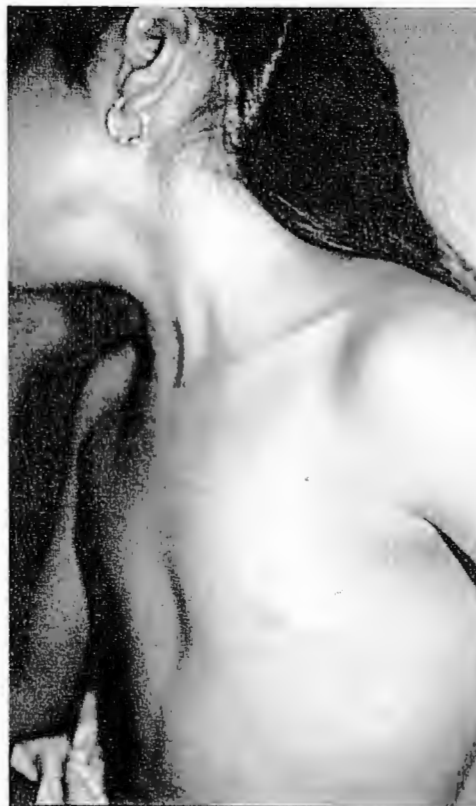
Sexo: Femenino

US inicial: 450 cc US Final: 0 cc

Dosis: 0.2 mg OK-432



PREVIO OK-432



POSTERIOR OK-432



CASO: 14

Edad: 98 meses

Localización: Cervical

Sexo: Femenino

US inicial: 20 cc US Final: 0 cc

Dosis: 0.1 mg OK-432



PREVIO OK-432



POSTERIOR OK-432