

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

Malformaciones Vasculares linfáticas en pediatría: Evaluación retrospectiva del tratamiento en pacientes pediátricos de 0 a 18 años tratados en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín desde enero del 2015 a diciembre de 2023.

Andrea Victoria Sarzosa Salazar, MD
Autor

Freud Cáceres Aucatoma, MD PHD
Director de trabajo de titulación

Michele Ugazzi Betancourt, MD
Director de Posgrado

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito
para la obtención del título de Cirujana Pediatra

Quito, 6 de Agosto del 2024

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE POSGRADOS


HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Malformaciones Vasculares Linfáticas en pediatría: Evaluación retrospectiva del tratamiento en pacientes pediátricos de 0 a 18 años, tratados en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín desde enero del 2015 a diciembre de 2023.

Andrea Victoria Sarzosa Salazar

Nombre del director del Programa: Michele José María Ugazzi Betancourt, MD
Título académico: Cirujano Pediatra
Director del programa de: Especialización de Cirugía Pediátrica

Nombre del Decano del colegio Académico: Edison Iván Cevallos Miranda, MD
Título académico: Director Académico
Decano del Colegio: Especialidades Médicas, USFQ

Nombre del Decano del Colegio de Posgrados:  Dario Niebieskikwiat, PhD
Título académico: Decano Colegio de Posgrados, USFQ

Quito, 6 de Agosto del 2024

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombre del estudiante: Andrea Victoria Sarzosa Salazar

Código de estudiante: 00213284

C.I.: 092682254-5

Lugar y fecha: Quito, 6 de Agosto del 2024

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETheses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETheses>.

DEDICATORIA

Este proyecto de titulación se lo dedico principalmente a Dios, quien guió mi camino desde el inicio del posgrado, me dio aliento, fuerza y valentía para no decaer ante los problemas que se presentaban. Y me demostró lo sublime del arte de curar en cada niño, en cada enfermo.

A mi dulce y tierna Isabella, eres mi orgullo, mi motivación y el impulso que necesitaba en mi vida. Te agradezco la alegría y la fortaleza que me brindas cada día desde la primera vez que nos conocimos. A ti cada uno de mis logros, de mis éxitos.

A mi compañero de desvelos, Andrés, quién con su amor, paciencia y comprensión. Siempre me impulsa a seguir ante las adversidades, a no decaer y saber que siempre hay un rinconcito para el café.

A mis hermanos y sus familias: Alexander, Gabriela, Fatima, les dedico este logro, donde la perseverancia y sobre todo la decisión valieron la pena.

A mis padres Alejandro y en especial a mi madre, Elena, gracias eternas por no descuidarme de niña, por la dulzura de tus abrazos, por amarme y enseñarme que no importa la adversidad. Que un abrazo cálido y un beso lo cura todo.

Y para finalizar a mis pacientes, mis niños. Quienes, en cada turno durante sus viajes por los pasillos o sus visitas inesperadas me dieron su ternura, alegría y sobre todo su fortaleza. Fueron el motivo de amar la Cirugía Pediátrica e impulsarme a seguir aprendiendo para ellos y por ellos.

AGRADECIMIENTOS

Mi profundo agradecimiento al Dr. Michele Ugazzi Betancourt por su dedicación, dirección académica en la especialidad. Que ha sido fundamental durante la duración del posgrado, por su incansable búsqueda de la excelencia y del que nunca se me olvidará: “Nunca dejar que te elija, sino tú elegirlos”.

A mi querido Hospital Pediátrico Baca Ortiz, quien me recibió en el servicio de Cirugía Pediátrica, apenas terminé mi servicio rural. Por enseñarme amar a la especialidad, a cada niño, y por la amistad con muchas personas entre administrativos, médicos, enfermería, auxiliares mi gratitud a ustedes.

A mis tutores: Yolanda Gálvez, José Daza, Álvaro Zurita, José Luis Salinas, Jacob Rodríguez. en especial al Dr. Eduardo Zambrano, Jefe de servicio de Cirugía Pediátrica, quien se convirtió en el transcurso de los años en amigo, mentor y me impulsó a seguir la carrera para mejorar la salud del paciente con malformaciones linfáticas.

A mis queridos doctores: Víctor Amaya, Luis Moreno, Estuardo Álvarez, Gabriela Bellorín, sin ustedes no hubiese sido igual mi posgrado donde me hicieron sentir que el hospital era mi casa.

A mi director de Tesis, Dr. Freud Cáceres Aucatoma, extendiendo mi sincero agradecimiento, por su orientación y apoyo constante durante toda la carrera. Por su estímulo a la investigación, por tener el don de la docencia. Es un honor y privilegio aprender bajo su tutela.

Y para finalizar agradezco al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, por abrirme sus puertas a inicios de mi especialidad y por permitirme realizar la presente investigación. Con la finalidad de mejorar la salud de los niños.

RESUMEN

Las malformaciones vasculares linfáticas (ML) conocidas también como "Linfangiomas", son anomalías congénitas de etiología desconocida. Su espectro de lesión varía desde lo simple a lo complejo, afectando a sitios contiguos con grados de obstrucción o compresión de órganos vitales.

Objetivo: Determinar la efectividad de los distintos tratamientos en pacientes con malformaciones linfáticas.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo descriptivo, sin intervención, se evaluó: datos antropométricos, evaluación clínica de inicio de tratamiento, tipo de tratamiento, desenlace clínico y complicaciones, de 53 pacientes del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

Resultados: Se obtuvieron 53 pacientes pediátricos, con distribución 1:1 en ambos sexos a los cuales tras la clasificación del subtipo de lesión se administró tratamiento esclerosante (Bleomicina ó Polidocanol) ó cirugía durante un periodo entre 1 a 48 meses. Se asociaron factores de riesgo entre los cuales se relacionaron la cirugía previa ($p < 0.005$) con mayores tasas de complicaciones. 52 pacientes mostraron una efectividad 98.1% del tratamiento durante el periodo evaluado.

Conclusión: Los datos antropométricos no presentaron diferencias significativas, existen factores de riesgo, como la cirugía previa, los cuales presentaron cambios en la respuesta al tratamiento y mayores tasas de complicaciones. El tratamiento más implementado fue las infiltraciones con Bleomicina, debido que al ser menos invasivo en relación a la cirugía y más accesible que el Polidocanol presenta mejores porcentajes de resolución.

Palabras clave (MESH): Anormalidades linfáticas, Bleomicina, Escleroterapia, Cirugía, Polidocanol.

ABSTRACT

Lymphatic vascular malformations (LM), also known as “Lymphangiomas”, are congenital anomalies of unknown etiology. The spectrum of injury varies from simple to complex, affecting continuous sites with degrees of obstruction or compression of vital organs. Objective: Determine the effectiveness of different treatments in patients with lymphatic malformations.

Methods: An observational retrospective descriptive cohort study was performed, without intervention, evaluating: anthropometric data, clinical evaluation of initiation of treatment, type of treatment, clinical outcome and complications, with 53 patients from the Carlos Andrade Marín Specialty Hospital.

Results: 53 pediatric patients were obtained, with 1:1 distribution in both genders, after classification of subtype, sclerosing treatment (Bleomycin or Polidocanol) or surgery was administered for a period between 1 to 48 months. Risk factors were associated, previous surgery was related ($p < 0.005$) with higher rates of complications. 52 patients showed 98.1% effectiveness of the treatment during these evaluated periods.

Conclusion: The anthropometric data is not a significant difference, there are risk factors, such as previous surgery, which presented changes in the response to treatment and higher rates of complications. The most implemented treatment was infiltrations with Bleomycin, because being less invasive in relation to surgery and more accessible than Polidocanol. Bleomycin presented better resolution percentages.

Keywords (MESH): Lymphatic Abnormalities, Bleomycin, Sclerotherapy, Surgery, Polidocanol.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	6
Abstract.....	7
Introducción.....	11
Revisión de la literatura.....	20
Metodología y diseño de la investigación.....	23
Análisis de datos.....	28
Conclusiones.....	44
Referencias.....	45
ÍNDICE DE ANEXOS.....	50

ÍNDICE DE TABLAS

**TABLA 1 #. RESUMEN CLÍNICO DE PACIENTES CON MALFORMACIONES
LINFÁTICAS. PÁGINA 57**

**TABLA 2. RESUMEN DE TRATAMIENTO DE MALFORMACIONES LINFÁTICAS.
PÁGINA 57**

**TABLA 3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN EL SUBTIPO DE MALFORMACIÓN
LINFÁTICA. PÁGINA 58**

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA # 1. DISTRIBUCIÓN POR PROVINCIA. PÁGINA 59

FIGURA # 2. RESOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD. PÁGINA 59

FIGURA # 3. RELACIÓN ENTRE RESOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y BLEOMICINA. PÁGINA 60

FIGURA # 4. RELACIÓN ENTRE COMPLICACIONES Y POLIDOCANOL. PÁGINA 60

FIGURA # 5. ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO Y LIBRE DE ENFERMEDAD. (FACTOR DE KRUSKAL-WALLIS). PÁGINA 61

FIGURA # 6. RELACIÓN ENTRE LA RESOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y EL TIPO DE TRATAMIENTO (CURVA DE KAPLAN-MEIER). PÁGINA 61

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema. Las malformaciones vasculares de tipo linfáticas, anteriormente conocidas como “Linfangiomas” son un problema relativamente poco frecuente. Sin embargo, cuando se presentan son lesiones que pueden tener consecuencias devastadoras y potencialmente mortales para los niños afectados y sus familias.

La etiología de las lesiones es desconocida. Sin embargo, el esfuerzo de la investigación biomédica ha dado como resultado mayores opciones en cuanto al tratamiento con la esperanza de encontrar la causa específica de la lesión. (Rockson S. G. (2019).

En Ecuador existen pocos estudios (series de casos) de pacientes tratados con terapia esclerosante informando la efectividad individual de los tratamientos (OK-432 y Bleomicina).

Motivo por el cual, existe la necesidad que el investigador plantee las interrogantes de esta investigación para determinar la eficacia de los tipos de tratamiento de las malformaciones linfáticas en un solo estudio estandarizado en la edad pediátrica.

Pregunta clínica de investigación (formato PICO).

P: Pacientes pediátricos de 0 a 18 años diagnosticados con malformaciones linfáticas atendidas en el hospital Carlos Andrade Marín Quito- Ecuador.

I: Pacientes pediátricos con malformación linfática tratados con terapia esclerosante y cirugía.

C: Pacientes pediátricos diagnosticados de malformaciones vasculares linfáticas, manejados con tratamiento esclerosante versus cirugía.

O: Determinar la eficacia de los medicamentos, tiempo de resolución y complicaciones de las malformaciones vasculares.

Pregunta clínica de investigación.

¿Cuál fue el tratamiento más eficaz en el manejo de malformaciones linfáticas en la población pediátrica de 0-18 años del Hospital Carlos Andrade Marín, desde enero del 2015 a diciembre del 2023?

Justificación. En los estudios realizados en Ecuador (Rodriguez J. et. Al, 2012) y Gálvez Y. et al 2021), para el tratamiento de pacientes con malformaciones linfáticas, han descrito a la escleroterapia como la mejor opción. Actualmente la Bleomicina y el Polidocanol son la terapia esclerosante implementada en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) de la Seguridad Social desde el año 2015 reservando a la cirugía en casos especiales.

Es por ello que con el presente estudio se crea la necesidad de investigar y detallar los tratamientos realizados con la finalidad de ayudar al cirujano pediatra en la toma de decisiones terapéuticas con la mayor evidencia científica disponible. Lo que conlleva a tratamientos efectivos, limitando la falla terapéutica para alcanzar un impacto positivo en la salud de los pacientes, su familia y la sociedad.

Objetivos. Objetivos Generales:

Determinar la efectividad de los tratamientos en malformaciones linfáticas en pacientes pediátricos de 0 a 18 años en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín desde enero del 2015 a diciembre del 2023.

Objetivos Específicos:

- Analizar parámetros sociodemográficos, antropométricos y clínicos de pacientes con malformaciones linfáticas.

- Determinar la prevalencia de malformaciones linfáticas
- Evaluar el tiempo de resolución del tratamiento farmacológico y no farmacológico en malformaciones linfáticas.
- Conocer el porcentaje de complicaciones y factores de riesgo asociadas al tratamiento.

Marco Teórico

Las malformaciones linfáticas (ML) son lesiones benignas, catalogadas como un subtipo de anomalías vasculares poco frecuentes (1:2000-4000 nacidos vivos) que generalmente se evidencian al nacer, comúnmente se diagnostican dentro de los primeros años de vida y en ocasiones en etapas pediátricas tardías. (Kulungowski, A. M., & Patel, M. (2020).

Las Malformaciones linfáticas no tienen predominio por ningún sexo (relación 1:1) y aparecen en cualquier región anatómica irrigada por una red linfática. Alrededor del 75% de las lesiones ocurren en la cabeza y el cuello debido al sistema linfático muy denso de esta región, seguido del tronco y extremidades (42%), abdomen y tórax (10%). (Poget, M y otros. (2022)

A la exploración física se identifican como masas indoloras, con color de piel normal y consistencia depresible o linfagiectasia cutánea/ mucosa. (Leboulanger, N y otros 2023)

La etiología de las malformaciones linfáticas es poco conocida. Sin embargo, varios autores plantean teorías como consecuencia de una falla de conexión entre las yemas endoteliales anormales y el sistema venoso por lo que se origina la pérdida de conexión entre las yemas endoteliales y el canal linfático. (Leboulanger, N y otros 2023)

Tian et al. en el año 2020, describe que las malformaciones linfáticas representan un espectro clínico de procesos patológicos linfáticos causados por las mutaciones somáticas activadoras de la vía PIK3CA. Esta mutación anormal conduce a una activación anormal de la

vía de señalización de la fosfatidilinositol-3'-quinasa (PI3K) /AKT, que a su vez conduce a la hiperplasia y acumulación linfáticas por falta de recanalización de la linfa. (Tian, R.,y otros 2020)

Clasificación. La clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA) es reconocida mundialmente y divide a las anomalías vasculares en tumores vasculares y malformaciones vasculares. (ISSVA. 2019)

El tamaño de las malformaciones vasculares puede ser progresivo, a diferencia de los tumores vasculares, que se caracterizan por una progresión espontánea. Las Malformaciones vasculares contiene dos subtipos de trastornos: trastornos de alto flujo (malformaciones arteriovenosas y fístulas arteriovenosas) y lesiones de bajo flujo (malformaciones venosas y linfáticas). ((ISSVA. 2019)

Según la clasificación de ISSVA, las malformaciones linfáticas (lesiones de bajo flujo) se subdividen en malformaciones linfáticas comunes que van a estar determinadas por el tamaño de la lesión: Macroquísticos (quistes >2 cm), Microquísticos (quistes <2 cm) y Lesiones mixtas. Además de malformaciones linfáticas complejas las cuales son malformaciones vasculares asociadas a síndromes (Kaposi formes, Linfangiomatosis, etc.). (McCuaig C.2017)

Manifestaciones Clínicas Al examen físico las malformaciones linfáticas, se evidencian como masas indoloras solitarias de tamaño variable con color de piel normal, consistencia depresible o con linfagiectasia y su tamaño define su clasificación (Microquísticos, Macroquísticos y lesiones mixtas). (Perkins JA y otros, 2010)

Los síntomas varían según el tamaño, la ubicación y la anatomía de los sitios involucrados. Las lesiones pequeñas (Microquísticos) pueden ser asintomáticas hasta que se desarrolla una infección o sangrado, mientras que las lesiones complejas pueden ir

acompañadas de dolor, edema, deformación e incluso compresión de las vías respiratorias. (Perkins JA y otros, 2010)

Los pacientes pueden sufrir desde una hinchazón leve hasta una obstrucción de las vías respiratorias potencialmente mortal, macroglosia, alteración de la alimentación oral, pérdida de visión, crecimiento excesivo de la mandíbula, defectos estéticos y dolor, cuando la lesión se localiza en la cabeza y el cuello. (Perkins JA y otros, 2010)

Mäkinen et al en el 2021, describe que las lesiones Macroquísticas se manifiestan como grandes cavidades llenas de líquido que comúnmente se localizan en el área del cuello, mientras que los Microquísticos y lesiones mixtas contienen pequeños quistes, que se presentan como lesiones difusas similares a vasos. (Mäkinen, T y otros,2021)

A veces los contornos de las lesiones están mal definidos, pudiendo llegar a invadir tejidos y estructuras adyacentes, lo que da lugar a complicaciones graves como disfunción orgánica, dificultad para respirar o tragar e inclusive obstrucción más cuando invaden órganos como cercanas a la vía aérea o intestino. (Mäkinen, T y otros,2021)

Diagnóstico. Las malformaciones linfáticas a menudo plantean un dilema diagnóstico, debido a la multiplicidad de aspectos, el amplio diagnóstico diferencial, y los diversos sistemas de clasificación. (Hussein, A., & Malguria, N., 2020)

La ultrasonografía en escala de grises combinada con imágenes Doppler son el método inicial para la detección de imágenes, debido a su accesibilidad (bajo costo, información en tiempo real sin radiación). Sin embargo, debido a limitantes como la precisión de evaluar la extensión de lesiones grande y profundas ha evaluado la utilización de resonancia magnética (RMN). (Hussein, A., & Malguria, N., 2020)

En la ecografía las malformaciones linfáticas macroquísticos suelen aparecer como múltiples espacios quísticos mayores de 2 cm anecóicos, con tabiques internos delgados, al

Doppler muestran a menudo ausencia de flujo dentro del quiste, ausencia de flujo dentro del quiste y baja densidad vascular dentro de los tabiques (Johnson, C. M., & Navarro, O. M.,2017)

Las malformaciones linfáticas Microquísticos regularmente aparecen como lesiones mal definidas, con quistes pequeños (< 2 cm). Al Doppler color muestra flujo bajo o nulo dentro de la lesión y en el caso de presentar cambios de la ecogenicidad de tejidos blandos adyacentes puede ser secundario a infecciones. (Johnson, C. M., & Navarro, O. M.,2017)

La tomografía multicorte (TMC) se puede utilizar como alternativa a la RMN como alternativa cuando no está disponible o está contraindicado. La mayoría de las malformaciones linfáticas se presenta en la TMC como lesiones quísticas homogéneas, la densidad heterogénea dentro de la lesión puede reflejar la presencia de proteínas o hemorragias con otros componentes dentro de la lesión. (Nosher, J. L.,2014)

La RMN es el método preferido para evaluar las malformaciones linfáticas y en particular en la etapa prenatal ya que evalúa y proporciona información anatómica sin radiación. También, evalúa la Anatomía de lesiones profundas y extensas. Es clásico encontrar las lesiones Macroquísticos, como lesiones lobuladas con múltiples planos con aumento de la intensidad ponderadas en T1 y alta intensidad en imágenes ponderadas en T2 a diferencias de las Microquísticos en las que presentan lesiones pequeñas mejor definidas en cuanto a su extensión. (Nosher, J. L.,2014)

Tratamiento. El objetivo del manejo y tratamiento de las malformaciones linfáticas es mantener la funcionalidad, controlar los síntomas asociados y preservar la integridad estética. (Jamal, N, y otros., 2012)

Dependiendo de su ubicación y extensión de la lesión, las malformaciones linfáticas pueden comprometer funciones vitales. Hasta el 75% de las malformaciones linfáticas, se

encuentra en la región Cervicofacial y su presencia en el tracto Aero-digestivo puede provocar la obstrucción de las vías respiratorias, que ponen en peligro la vida, alteraciones bucales para alimentación, así como dificultades del habla y la comunicación. (Jamal, N, y otros., 2012)

Las malformaciones linfáticas orbitarias pueden provocar pérdida de visión, disminución de la motilidad extraocular, ptosis, proptosis. (Jamal, N, y otros., 2012)

Existen varios tipos de tratamiento farmacológico y no farmacológico de las malformaciones linfáticas. Los tipos de tratamiento no farmacológico como la cirugía y la terapia con láser pueden proporcionar control local (estético) y alivio sintomático. Sin embargo, requieren de experiencia, tiempo y un enfoque preciso dado que las malformaciones linfáticas a menudo invaden estructuras anatómicas importantes adyacentes aumentando la recidiva. (Poget, M.,y otros., 2022)

El campo de las malformaciones vasculares es complejo, donde es esencial un enfoque terapéutico correcto. Los vasos linfáticos están formados por un endotelio discontinuo debajo del cual existe una membrana basal, carece de red de fibras elásticas pero la acción de la musculatura circundante actúa como sistema valvular, el cual se comprime para la circulación de la linfa evitando el retorno de la misma. (Fernández-Flores y otros.2023)

En pacientes con malformaciones linfáticas, el vaso linfático dismórfico aparece dilatado en la dermis papilar. Esta presentación fue denominada en el pasado como “Linfangioma”, que se acompaña de una pared extremadamente delgada con ciertos focos de engrosamiento, fascículos desorganizados de músculo liso entre los canales malformativos, con áreas de hiperqueratosis, hiperplasia epidérmica (Fernández-Flores y otros.2023)

Tratamiento no farmacológico. Cirugía

Actualmente el tratamiento quirúrgico, ha ido en descenso debido a las complicaciones existentes (daño neurovascular, quilotórax, fístulas, secuelas y recurrencias). Siendo reservado para casos específicos (malformaciones vasculares complejas y recidivas) en los que se necesitan mejorías clínicas y estéticas. (Poget, M.,y otros., 2022)

El tratamiento de las malformaciones linfáticas se basó solo en cirugía. Sin embargo, la tendencia al tratamiento conservado ha ido en auge. (Poget, M.,y otros., 2022)

Tratamiento Farmacológico Esclerosante. En nuestro país el tratamiento farmacológico ha sido mediante medicamentos esclerosante como el OK-432 (descontinuado desde 2012), Bleomicina y Polidocanol los cuales han sido utilizados como primera línea en las malformaciones linfáticas, mostrando buenos resultados con bajas tasa de recidiva.

Ok-432. El Ok-432 (Picibanil) es un producto biológico liofilizado que se prepara a partir de la cepa Su del Streptococcus Pyogenes (Grupo A) mediante tratamiento con Bencilpenicilina y calor. El calentamiento en presencia de penicilina al 37°C durante 20 min y 45 °C durante 30 minutos aumenta la actividad antitumoral de la cepa Su y elimina su capacidad productora de toxina. El OK-432 actúa sobre las malformaciones linfáticas a través de una cascada de agentes antitumorales secretados por neutrófilos, macrófagos, linfocitos Natural Killer (CD56+) y células T (CD3+), que activan el sistema inmune ocasionando un incremento de la permeabilidad endotelial del drenaje y flujo linfático, dando como resultado la reducción de lesión por efecto de contracción de los espacios quísticos. (Asching, G y otros.,2012)

Rodríguez, J, et al, en el 2012 realizó un estudio prospectivo de 1 año, donde obtuvo 15 pacientes con malformaciones linfáticas (macroquísticos, Microquísticos y mixtos) a los que administró OK-432. Al término de 10 semanas y tras 3 esquemas de escleroterapia (infiltraciones) determinó que el 13.4% mostraron excelentes resultados (ausencia de lesión

100%) la mayoría de tipo microquísticas y mixtas con 1 sola recidiva, la cual luego de tres infiltraciones y terapia láser desapareció. (Rodríguez, J. y otros., 2012).

Es importante destacar que la eficacia del tratamiento depende de varios factores entre antecedentes de cirugía y el tipo de malformación linfática. En la malformación linfática tipo microquística, es necesario la aplicación de técnicas de liposucción (ruptura de la pared) seguida de la administración del esclerosante para potenciar la eficacia de solución. Por lo que recomiendan evaluar la evolución de las lesiones con un registro fotográfico (observar tamaño) y con un estudio ecográfico cada 2 meses para identificar quistes menores de 5 mm con la finalidad de ajustar el tiempo y el número de infiltraciones. (Rodríguez, Y otros., 2012).

Bleomicina. La Bleomicina es un antibiótico antitumoral citotóxico con propiedades producidas por la fermentación del *Streptomyces Verticillus*. (Chaudry, G y otros., 2014)

En 1975 la FDA aprobó la aplicación de Bleomicina para terapia en carcinomas de células escamosas testiculares y linfomas malignos. Desde 1977, la Bleomicina ha sido administrado en paciente con malformaciones linfáticas, desde el cual se conoce que conduce al desarrollo de degradación del ADN de una y dos cadenas formación de un complejo de hierro intermedio; como tal es específico del ciclo celular. (Yura, J. y otros., 1977)

El mecanismo de acción preciso de Bleomicina en la escleroterapia no está claro. Tradicionalmente se ha considerado que causa daño en el endotelio vascular, con destrucción de los canales linfáticos, su uso intralesional no provoca efectos tóxicos sobre médula ósea ni compromiso pulmonar crónico marginal si la dosis utilizada no sobrepasa 0,2-1 mg/kg (0.2U/KG). La Bleomicina se diluye con una concentración de 15 UI con solución salina normal al 0.9% para obtener una concentración de 1 UI/ML. Tiene una amplia disponibilidad, bajo costo y mínimos efectos adversos. (Parashar, G y otros., 2020).

En Ecuador, Gálvez Y y colaboradores realizan la primera investigación acerca de implementación de Bleomicina en pacientes con malformaciones linfáticas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS). Donde en un estudio transversal de pacientes pediátricos diagnosticados de Linfangioma, se les administró Bleomicina intralesional ecoguiada dando mayor eficacia al tratamiento. El 81% de los casos presentó excelentes resultados (ausencia de lesión) con la primera infiltración y subió al 95% con la segunda y tercera administración. La supervivencia libre de eventos (recidiva) fue del 95% con una sobrevida del 100% durante el periodo evaluado por lo que demostró buenos resultados en la población estudiada (Gálvez Y. y otros.,2021)

Cha et al. en el 2022 refiere que la escleroterapia de infusión lenta con Bleomicina mediante una bomba de jeringuillas proporcionó un llenado gradual esclerosante en lesiones Microquísticas y mixtas. Por lo cual es una técnica segura y factible en el tratamiento de dichas lesiones. (Cha, J. G y otros 2022).

Polidocanol. El Polidocanol es un agente esclerosante tenso activo no iónico, que daña directamente las células endoteliales vasculares activando la señalización del calcio celular y las vías del óxido nítrico, reduciendo así el volumen de malformaciones. (Yamaki T y otros.,2017)

La espuma de Polidocanol reemplaza la sangre en lugar de diluir y controla estrictamente la concentración de agentes en los vasos sanguíneos y los distribuye uniformemente por toda la luz. (Yamaki T y otros.,2017)

Yamaki et al. Estudio 32 pacientes durante 13 años y demostró que la escleroterapia con espuma Polidocanol era un tratamiento eficaz y seguro. El estudio mostró que el 88% de los pacientes experimentaron respuestas excelentes (47%) y moderada (41%) con 2.8 (rango 1-15) sesiones con un volumen de espuma de 4.6 (rango 1-10) mililitros. Además, se observó

sangrado intra lesional en el 13% de los pacientes el que se resolvió espontáneamente y un paciente con malformación linfática mixta desarrolló infección en sitio de punción. Sin embargo, el resto de pacientes no desarrollaron ninguna complicación posterior (Yamaki T y otros.,2017)

REVISIÓN DE LA LITERATURA

La revisión de la literatura se realizará buscando artículos actuales sobre Malformaciones vasculares linfáticas, en revistas indexadas como Pubmed que es una base de datos de referencia bibliográfica en temas de campo de la salud.

Pubmed es un repositorio mantenido por la biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés) y es parte de los recursos ofrecidos por los Institutos Nacionales de Salud (NIH), a través de journals los cuales proporcionan información relevante acerca de la patología investigada.

La búsqueda se llevó a cabo mediante búsqueda avanzada con palabras claves estandarizadas (Lymphatic Malformations) AND (Bleomycin) AND (Sclerotherapy) AND (Polidocanol) y (Lymphatic Malformations) AND (Surgery) mediante google chrome.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo de estudio. Es un estudio analítico, transversal, retrospectivo

Universo y Muestreo. El universo y muestra fueron 53 pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de malformaciones linfáticas tratados en el hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Escenarios. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), en Quito, Ecuador. Desde enero del 2015 a diciembre del 2023 se recopiló una muestra de 53 pacientes con diagnóstico de Malformación Vascular linfática “Linfangioma”.

Participantes. Se incluyeron pacientes pediátricos en edades comprendidas desde los 0 a 18 años de edad con diagnóstico de Linfangioma, de ambos sexos y de cualquier grupo étnico atendidos y sometidos a tratamiento en el HECAM.

Criterios de Inclusión. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Malformaciones Linfáticas “Linfangioma”, pacientes de ambos sexos y de cualquier etnia atendidos y sometidos a tratamiento en el HECAM.

Criterios de Exclusión. Pacientes pediátricos mayores de 18 años ó que fallecieron durante la realización del estudio.

Historias clínicas incompletas u otro tipo de tratamientos.

Variables. Las características sociodemográficas (edad, sexo, etnia, nacionalidad, lugar de residencia), antropométricos (peso, talla, IMC), Parámetros Clínicos (Ubicación, tipo de malformación linfática, método de diagnóstico empleado, factores de riesgo, tipo de tratamiento empleado, complicaciones, tipo de complicaciones, resultados, desenlace terapéutico).(Anexo operacionalización de variables)

Fuente de datos. Accedimos a los datos para la investigación, mediante historias clínicas anonimizadas, en las cuales ningún paciente puede ser identificado, ya que no consten

sus nombres ni registros de cédula de identidad. Los mismos fueron obtenidos mediante solicitud al servicio de Investigación del HECAM, Quito, Ecuador.

Control de sesgos. *El sesgo de muestreo* no fue evidente en nuestro estudio ya que tuvimos una recopilación de datos de los participantes precisa y estandarizada con una sola persona (Investigador principal), el cual utilizó la hoja de recolección de datos aprobada por el CEISH de la Universidad San Francisco de Quito. Y el procesamiento de los datos fue realizado por los participantes de la investigación.

Sesgo de información: No se evidencia en nuestro estudio por que los datos obtenidos por el investigador principal son a través de la historia clínica anonimizada. Datos específicos sin alteración de las variables, lo que hace que la información sea precisa y confiable. Además, se utilizó estadística descriptiva para presentar la información de manera clara y objetiva.

Sesgo de selección: Con la estandarización de los procesos de evaluación aplicados a todos los pacientes y a la estructuración de la toma ordenada de datos. Se garantiza que el investigador principal no se deje influir por sus percepciones y siga los datos requeridos en la hoja de recolección.

Sesgo de memoria: Con la revisión de la información directa obtenida de la historia clínica y el registro de la misma en la hoja de recolección. La recolección de los datos no permite que los datos sean subjetivos, evaluando la evolución sin dejar influir por la información.

Tamaño de estudio. Se incluyen todos los pacientes diagnosticados con malformaciones vasculares con un total: 738 pacientes, de los cuales posterior a seleccionar según el diagnóstico de CIE D18.0 (Linfangioma en cualquier sitio) quedaron 320 pacientes de los que únicamente 53 cumplieron los criterios de inclusión.

Método Estadístico. El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva y gráfica para el análisis de este en el programa estadístico International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 26.

En el análisis descriptivo las variables cualitativas se expresarán en porcentaje y las cuantitativas en mediana y rangos.

Para el análisis inferencial se utilizó la prueba Chi cuadrado y la prueba de Kruskal-Wallis, se consideró un valor de p menor a 0,05 como resultado significativo.

Y se aplicó el test Kaplan Meir para valorar la eficacia de la respuesta al tratamiento.

Criterios de selección: Todos los participantes fueron seleccionados en base a los criterios previamente descritos. No existió ningún tipo de discriminación étnica, género, condición social, económica, religión, ideología política u otra similar. Los principios de beneficencia, equidad, justicia y respeto se garantizan en el proceso y desarrollo de esta investigación. Se respetó las preferencias, costumbres sociales y culturales conforme lo detalla la carta magna de los derechos humanos. Se realizó una selección equitativa de la muestra de los pacientes, tratando de incluir a todos los pacientes posibles.

Riesgos: No existen riesgos físicos, psicológicos para los pacientes ya que se trata de un estudio analítico, descriptivo de las historias clínicas **anonimizadas** sin intervención experimental. Además, se respeta la confidencialidad al obtener datos **anonimizados**.

Beneficios de los participantes: El estudio beneficia a todos los pacientes, porque permite el tratamiento oportuno y adecuado para cada paciente. Además, al ser de carácter retrospectivo, no requiere el consentimiento informado ya que el paciente al ya haber recibido un tratamiento no aplica ningún tipo de intervención durante el estudio, únicamente al análisis de resultados. Cumpliéndose el principio de beneficencia.

Seguridad y confidencialidad: Se mantendrá la confidencialidad de los resultados de cada paciente, y la información recolectada será **anónima**. Se realizará una selección equitativa de la muestra de pacientes, tratando de incluir a todos los pacientes posibles, se protegerá a la población vulnerable, en este caso todos los pacientes del estudio que son niños.

Se mantendrá la seguridad de los datos, ya que están guardadas en una computadora externa con clave mientras dure la evaluación del estudio. Así como también, la confidencialidad de los datos obtenidos de cada paciente ya que cada hoja de recolección será manejada con un código asignado individualmente para cada participante en donde no se expondrá su identidad y únicamente el investigador principal y tutor tendrán acceso mientras dure el estudio. Posteriormente los datos serán administrados por la unidad ejecutora (Hospital Carlos Andrade Marín)

Consentimiento Informado: El presente estudio al ser de carácter retrospectivo, anonimizado, *no requiere de consentimiento informado*. Ya que el paciente al haber recibido un tratamiento no aplica ningún tipo de intervención durante el estudio. Únicamente se analizará los resultados de los datos obtenidos de manera anónima de la historia clínica cumpliéndose el principio de confidencialidad y beneficencia. (Se adjunta la justificación de no firma del consentimiento informado)

“No se necesita aplicar el consentimiento informado, ya que la información obtenida será anonimizada. Además, se trata de un estudio retrospectivo (resultados ya registrados en la historia) observacional (sin intervención, ni manipulación de variables) y anónima, no se identificó a los pacientes ni se obtuvieron imágenes ni fotografías de este.

Además, se asignan códigos o seudónimos para reemplazar los nombres y no se contará con cualquier información del paciente que permita identificarlo. Respetando así los principios de bioética, autonomía, beneficencia y confidencialidad.

Es importante recalcar que únicamente el investigador, usará la información clínica y la mantendrá segura y protegida fuera de la institución en un computador personal hasta el análisis de los datos y una vez finalizado el estudio. La información será de uso exclusivo por la institución.”

Responsabilidad de los Investigadores: Los investigadores asumen toda la responsabilidad sobre el desarrollo de la investigación y la seguridad de los pacientes. Recibimos la aprobación del Comité de Ética en Investigación con seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), con la aprobación del Oficio N.073-2024-CA24021TPG-CEISH-USFQ aprobado el 9 de abril del 2024.

ANÁLISIS DE DATOS

Análisis Descriptivo.

De un total de 53 pacientes con diagnóstico de malformación linfática “Linfangioma” el sexo masculino, tuvo un 50.9% (n=27), y el sexo femenino, con un 49,1% (n=26). (Tabla 1).

En cuanto a la edad a la que fueron sometidos al tratamiento (cirugía ó escleroterapia), esta fue en un rango entre 0,3 años (edad mínima) a 17 años (edad máxima) con una mediana de 5 años. (Tabla 1).

La etnia en la mayoría de los pacientes fué mestiza con 98,1% (52 pacientes). La provincia con mayores casos de malformaciones linfáticas fue Pichincha con el 71,7% (38 pacientes) seguido de Imbabura con 9,4% (5 pacientes). (Figura 1) El peso mínimo de los pacientes del estudio fue de 4 kilogramos y el máximo en 71 kg con una mediana de 19 kilogramos. El índice de masa corporal obtuvo una mediana de 18,02 con un rango de 11 a 25,2.

La clasificación de la malformación vascular linfática en el estudio fué de acuerdo a las frecuencias de sitio anatómico y tipo de malformación según resultado ecográfico (Macroquísticas > 2cm, Macroquísticas < 2 cm y Mixtas). El sitio anatómico más frecuente fue el cuello con 37.7% (n=20), seguida de tórax 20,8% (n=11), cabeza 17% (n=9), extremidad superior 11,3% (n=6), extremidad inferior 11,3(n=6) y abdomen 1,9%(n=1).

Según el subtipo de lesión, en el estudio la mayoría fueron Macroquísticos 67,9% (n=36) seguido de Mixtos 18,9% (n=10) y finalmente de Microquísticos 13,2% (n=7). (Tabla 1)

En relación al método de imagen empleado para la evaluación de las malformaciones linfáticas previo al tratamiento fué en conjunto la ecografía y tomografía con un 54,7% (29 casos), seguido de solo ecografía 41,5% (22 casos), resonancia magnética 3,8% (2 casos) .

Los factores de riesgo presentados en el estudio fueron las infecciones respiratorias (sinusitis, amigdalitis, faringitis, neumonía) en 20,8% (11 pacientes), seguido de cirugías previas (biopsia y resección) 17,0% (9 casos), traumas (caídas o golpes) con el 11,3% (6 casos) y los genéticos (predisposición familiar, Síndrome de Klippel-Trenaunay, Síndrome de Poland) en el 7,5% (6 casos). (Tabla 1)

En relación al tipo de tratamiento el 84,9% (n=45) fueron sometidos a escleroterapia entre Bleomicina fue 56,6% (30 pacientes), Polidocanol 28,3% (15 pacientes) y 8 pacientes sometidos a cirugía con el 15,1%. (tabla 2)

En general el 34 % de pacientes sometidos a escleroterapia únicamente necesitaron 1 sola infiltración, el 20,8% (2 infiltraciones) lo que corresponde al promedio general de infiltraciones con una mediana de 2 (rango de 1-6). (tabla 2)

La cantidad de esclerosante utilizado durante cada infiltración presentó una mediana de 3 mililitros con un rango entre 0-24 mililitros.

En relación al tiempo de resolución de la enfermedad, de manera general se evidenció resolución de la enfermedad desde 1 mes (rango mínimo) hasta 48 meses (rango máximo) con una mediana de 1 y media de 8,21 meses.

El porcentaje general de complicaciones fue de 30,2% (16 pacientes). La hiperpigmentación (n=5) y el dolor (n=5) encabezaron las complicaciones con el 9,4%, cada uno, seguido de la recidiva con el 5,7%, infecciones 3,8% y vómito 1,9%. (tabla 2)

En relación al tipo a la resolución de la enfermedad el 98,1% manifestó encontrarse libre de la enfermedad, mientras que el 1,9% (1 paciente) evidenció cambios leves durante su evaluación en la consulta externa. La mayoría de las respuestas al tratamiento fueron excelentes (ausencia de lesión > 90%) el 75,5% (n=40), seguidas del 22,6% (n=12) consideradas como

muy buenas (ausencia de lesión <90%). Únicamente se evidenció un resultado regular <50% en 1 paciente lo que significó que el 1,9% la minoría en el estudio. (Figura.2)

Análisis de Asociación

La evaluación clínica al inicio del tratamiento determinó con un valor de $p < 0,05$ se relacionaron las frecuencias entre tipo de malformación linfática y la ubicación. Siendo los Macroquísticos de mayor presentación en cabeza 7,55% (n=4), cuello 28,3% (n=15), tórax 16,98% (n=9), abdomen 1,89%(n=1), extremidades superiores 7,55 (n=4) e inferiores 6,88 (n=3). Seguido de los Mixtos 18,85% (10 casos) donde su distribución fue igualitaria en todos los sitios anatómicos con el 3,77% (2 casos) en cada uno a excepción del abdomen donde no se evidencio ningún caso. Con relación a los microquístico se presentaron en el 13,21% (7 casos) donde la cabeza y la región cervical contaron con el 5,66% (3 casos) cada uno, seguido de la extremidad superior 1 caso con el 1,89%. no se evidencio presencia en resto de sitios anatómicos.

La evaluación clínica al inicio del tratamiento determinó que las lesiones Macroquísticas se asociaron con la presencia de septos en 26,42% (14 casos), seguido de las malformaciones linfáticas mixtas en 11,32%(6 casos) y Microquísticos en 3,77% (2 casos).

Con relación a los factores de riesgo se realizó una correlación entre el tipo de malformación linfática y factores de riesgo donde el 56,6% de los casos se asocian a factores de riesgo con valores de significativos ($p < 0,05$) para la manifestación de las malformaciones linfáticas. El factor de riesgo más frecuente fué las infecciones respiratorias (sinusitis, amigdalitis, faringitis, neumonía) en 20,8% (11 pacientes) asociándose con lesiones de tipo macroquísticas 15,1% y mixtas el 5,7%, seguidos de los que sometieron a cirugías previas (biopsia y resección) 17,0% (9 casos) asociadas el 9,4% a lesiones de tipo Macroquístico y

5,7% mixto. El trauma como factor de riesgo fue intermedio con el 11,3% (6 casos) la mayoría de tipo Macroquístico por caídas y los genéticos (predisposición familiar, Síndrome de Klippel-Trénaunay, Síndrome de Poland) en el 7,5% (6 casos) donde las lesiones de tipo mixta se asociaron en el 5,7% .(tabla 1).

De acuerdo a la ubicación de malformación asociada a la administración de Bleomicina, el sitio más frecuente fue el cervical con el 28,3%, seguido del tórax 11,3%, Extremidades superiores 7,5%, cabeza 5,7% y finalmente extremidades inferiores 3,8%.

La relación con el tipo de malformación linfática y tratamiento con Bleomicina las lesiones más frecuentes fueron las macroquísticas con el 39,6% (n=21) seguidas de 9,4%(n=5) microquísticas y 7,5% de las mixtas (n=4). (tabla 3)

La evaluación clínica al término del tratamiento con Bleomicina se realizó una relación entre número de infiltraciones y dosis total recibida por el paciente. 18 pacientes recibieron 1 infiltración (33.96%) considerada como exitosa durante el primer mes, seguida del 20,75% (n= 11) con 2 infiltraciones.

El tiempo de resolución tras la administración Bleomicina presentó mediana de 2 con media 8,2 meses (rango 1 a 48 meses) de resolución, el 26,4% se resolvieron dentro del primer mes, seguido de 7,5% a los dos meses y el 1,9% para los meses restantes

El 11,3% (6 casos) presentaron complicaciones tras la administración de Bleomicina tales como hiperpigmentación 7,54% (4), vómito 1,88% (1), infección 1,88 (1). Siendo esto considerado como complicaciones leves ya que no comprometieron la vida ni el desarrollo normal del paciente.

El desenlace terapéutico tras la administración de Bleomicina presentó valores significativos en el número de infiltraciones, la resolución de la enfermedad ($p < 0,05$) en

varianza bilateral. El 41,51 % (22 pacientes) presentaron excelentes resultados con resolución de la enfermedad mayor del 90%, mientras que el 15,09 % (8 pacientes) presentaron muy buenos resultados con resolución de la enfermedad menor de 90%. Lo que da como resultado la resolución importante de la Bleomicina frente las malformaciones linfáticas sin presentación de recidivas. (Gráfico 3)

En cuanto a la escleroterapia con Polidocanol 28,3% (15 pacientes) implementaron el tratamiento esclerosante. De acuerdo a la ubicación, el sitio más frecuente fue el Tórax con el 9,4% (n=5), seguido de la cabeza 7,5% (n=4), Extremidades inferior 7,5% (n=4), y finalmente en extremidades superiores 3,8% (n=4).

Según el tipo de malformación linfática, las lesiones más frecuentes a las que se administró Polidocanol fueron las macroquísticas con el 15,1% (n=8) seguidas de 11,3% (n=6) mixtas y 1,9% de las microquísticas (n=1). (tabla 3)

El tiempo de resolución de las malformaciones linfáticas con relación a la administración Polidocanol presentó mediana de 12 meses, con una media 14,6 meses (rango 1 a 48 meses) de resolución, el 9,44% se resolvieron dentro del primer mes, seguido de 5,66 % a los 24 meses y el 1,88 % distribuido hasta los 48 meses.

En cuanto a la evaluación clínica al término del tratamiento con Polidocanol se realizó una relación entre número de infiltraciones y dosis total recibida por el paciente. 4 pacientes recibieron 3 infiltraciones (10 %) considerada como exitosa, seguida del 7,5% (3) con 2 infiltraciones. (Gráfico 4)

El 15,1 % (8 casos) presentaron complicaciones tras la administración de Polidocanol tales como Dolor, con el 7,55 % (4), 5,66% (3) recidiva, 1,88% (1) hiperpigmentación. Siendo

esto considerado como complicaciones leve-moderadas por la recidiva de la lesión la que amerita mayor tiempo de aplicación de Polidocanol para la resolución de la enfermedad.

En relación a los tratamientos no esclerosante, la cirugía resolvió el 15,09% (8) casos de pacientes con malformaciones linfáticas, La región cervical, fué el sitio más frecuente con el 9,4% (5 casos), seguidos cabeza 3,8% (2 casos) y finalmente el abdomen con el 1,9% (1 caso).

Según el tipo de lesión, las de tipo Macroquístico fueron frecuentes con el 13,21% (7 casos) mientras que las microquísticas fueron la minoría con el 1,89% (1 caso). No se evidenciaron lesiones de tipo mixto con tratamiento a base de cirugía. (tabla 3)

Los factores de riesgo que se asociaron con necesidad quirúrgica fueron las infecciones respiratorias en 3,8% los cuales predispusieron a lesiones macroquísticas en la región cervical las cuales se asocian a dificultad deglutoria, dificultad respiratoria. Por lo que fue necesaria la resección de las lesiones para salvaguardar la vida del paciente.

Durante el seguimiento del paciente se observaron 3,8% de complicaciones tras realizarse la resección de la lesión, entre las complicaciones presentadas está la infección 1,9% (1 paciente) seguida del dolor postquirúrgico 1,9% (1). Siendo estas complicaciones consideradas como leves que ameritan solo cobertura antibiótica y analgesia sin riesgo de la vida del paciente.

En cuanto al tiempo de resolución el 15,4% (8 pacientes) durante el primer mes sin recidiva y resolución absoluta de la enfermedad con valores significativos $p < 0,001$.

Análisis Inferencial

Los resultados significativos ($p < 0,05$) fueron para las siguientes variables: tipo de malformación linfática, distribución anatómica, factores de riesgo, tipo de tratamiento, N° de infiltraciones, complicaciones, tipo de complicación (Tabla 1,2 y 3).

Se analizó la asociación entre estado de enfermedad (1=libre de enfermedad y 2=persiste con la enfermedad) y factores de riesgo con resultado significativo ($p < 0,05$) para antecedente de cirugía previa según el tipo de Linfangioma, para el resto de variables no existió diferencias significativas. (Figura 5).

El estudio de la supervivencia fue realizado mediante curva de Kaplan-Meier entre la resolución de la enfermedad con respecto al tipo de tratamiento. Los 53 pacientes con malformaciones linfáticas sometidos a tratamiento esclerosante y quirúrgico fueron evaluados durante un periodo entre 1 mes a 48 meses. Donde un paciente sometido a tratamiento con Polidocanol presentó recidiva de la lesión a los 24 meses y catalogó al tratamiento como regular (resolución $< 50\%$). Los 52 pacientes restantes, mostraron una efectividad del 98,1 % durante el periodo evaluado, ya que consideraron los resultados como excelentes y buenos. (figura 6)

En general la mayoría de pacientes tratados de malformaciones linfáticas en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, fueron de tipo Macroquístico ubicados en la región cervical a los que se administró escleroterapia a base de Bleomicina. Debido a que la mayoría de pacientes fueron vistos por el servicio de cirugía pediátrica quienes son tratados por un solo especialista, es importante recalcar la efectividad debido al apoyo ecosonográfico durante la punción y la concentración establecida únicamente por el especialista a cargo. A diferencia de otros servicios quienes el tratamiento de estas lesiones no es por un solo especialista, lo que puede alterar la concentración del tratamiento esclerosante.

Los casos resueltos mediante cirugía presentaron buenos resultados, debido al tipo de lesión (macroquísticas), donde existe menos tasa de recidiva debido a la exéresis total de lesión.

A diferencia de las lesiones microquísticas o mixtas donde resulta casi imposible reseca la totalidad de lesión por lo que afecta a la tasa de efectividad por complicaciones que pueden encontrarse.

Se determinó que existe una diferencia significativa en aquellos pacientes que presentaron factores de riesgo como la cirugía previa (biopsia o resección) los cuales predisponen a un aumento de la proliferación linfática. Puede generar aumento del tamaño de la lesión y trastornos obstructivos dependiendo de la ubicación de la lesión.

Discusión.

Anteriormente se consideraba que las malformaciones linfáticas al ser lesiones congénitas, estas se debían a trastornos relacionados con el secuestro sacular de los vasos linfáticos. Con la evolución de la ciencia y la biomedicina, esta premisa ha sufrido varios cambios entre los que se ha evidenciado la mutación somática de tipo mosaico sobre la vía PIK3CA. La cual está ligada al ADN y que puede relacionarse con las malformaciones linfáticas aisladas durante la etapa embrionaria, la cual identifica la rareza de la enfermedad por lo cual a nivel de Asia y Europa sea objeto de estudio y espera de resultados alentadores ya que dan conocer la etiología el tratamiento será específico en un futuro. (Luks, V. L. y otros. 2015)

La etnia en la mayoría de los pacientes fué mestiza con 98,1% (52 pacientes) En un estudio estadounidense con una gran cohorte de pacientes hispano-latinos, se evidencia el predominio sobre la etnia blanca con malformaciones linfáticas, seguida de otros entre los que podría encontrarse nuestra etnia (mestiza) en los que producto de la migración pudieran correlacionarse con los datos del estudio. (Mohnasky, M y otros colaboradores. 2023)

El tratamiento tradicional fue la escisión quirúrgica, pero en la actualidad muchos médicos prefieren tratamientos más conservadores como la escleroterapia (infiltraciones) como

primera elección debido a las bajas recurrencias postquirúrgicas, los resultados estéticos y las bajas tasas de complicaciones. (Sun J. y colaboradores.2023)

Una revisión y Metanálisis realizado en Brasil en el 2023 (Sun j. y colaboradores en el 2023) determinaron la eficacia de la Bleomicina en estudios retrospectivos y prospectivos. Todos los estudios presentaron una población no mayor de 70 pacientes con lo que se confirma la rareza de la enfermedad. Además presentaron un rango de edad entre los 2 días de vida (1 estudio) y 18 años. La mayoría de los estudios se enfocaron en los 3 meses, la mediana de edad osciló en 4,5 a 5 lo cual coincide con los datos obtenidos en nuestro estudio ya que se observó una mediana de 5 por lo que podemos determinar que la Bleomicina ha sido mayormente incorporada en el tratamiento de pacientes menores del año de edad. Favoreciendo la resolución de la enfermedad y evitando complicaciones en pacientes de tan corta edad. (Sun J. y colaboradores.2023)

En un estudio de Italia del 2022 Se estudiaron 20 pacientes de los cuales 7 eran pediátricos menores de 18 años, con un rango entre 7-18 años y mediana de 6 años. A los cuales se implementó el tratamiento esclerosante con Polidocanol. Respecto a nuestro estudio el rango fue menor 2-17 años, a pesar de eso se concluyó tener beneficio sobre pacientes mayores de 1 año de edad. (De Corso, E. y colaboradores. 2022)

En el 2020 Bonilla J. y colaboradores realizaron un estudio donde 63 pacientes entre los 6 y 74 meses con una media de 51 meses (aproximadamente 5 años). En relación a nuestro estudio, se aproxima, pero esto puede deberse a cantidad de años (20 años) de estudio donde recogió la cantidad de pacientes. A diferencia de nuestro estudio donde apenas fueron 8 años y se obtuvo más del 50 % de pacientes. (Bonilla J. y colaboradores. 2020)

Una vez conocido que las malformaciones linfáticas son lesiones de tipo benignas, congénitas que responde a un espectro de lesiones. Estas lesiones crecen proporcionalmente al

crecimiento del paciente. Por lo general se identifican durante la primera infancia con un 50-65% (al nacer), un 80-90% después de los 2 años de edad y rara vez después de la adolescencia. (White. C.L y colaboradores.2016)

Por lo que podemos concluir que, aun existiendo una variación anatómica de presentación, la edad no es una variante significativa con respecto al tipo de tratamiento. Ya que todos son pacientes pediátricos con límites de edad en donde las lesiones al ser evidentes desde el nacimiento ponen a los padres en alerta para el diagnóstico precoz. (Fernandes S. y colaboradores.2022).

En un estudio en Nigeria del 2023, estudiaron la eficacia y los resultados clínicos de la inyección de Bleomicina para el tratamiento de malformaciones linfáticas. El 66.6% fueron hombres y 33,3% fueron mujeres con un promedio 2:1 entre hombres y mujeres. En el presente estudio la relación 1:1 con lo que contrapone a la relación entre ambos sexos. (Siki, F. O. y colaboradores.2023)

A diferencia de los datos evidenciados por De Corso, E. y colaboradores. Quienes reportan un predominio en ambos sexos tras la administración de Polidocanol (60%), así como en nuestro estudio donde el 41,55 % fueron de sexo masculino en relación 1:1. (De Corso, E. y colaboradores .2022)

El 47,6% de pacientes de sexo masculino frente al 52,4% del sexo femenino en el estudio de (Bonilla J. y colaboradores) no evidenciaron cambios significados en cuenta a la relación de los sexos con la cirugía. Esto puede deberse a su asociación con la mutación somática del gen PIK3CA el cual se refiere a que no ocurre en las células somáticas del individuo (dominante) ni en las reproductoras. Únicamente ocurre a nivel de las células epiteliales haciendo que la dispersión del gen sea igualitaria y no dominante. Por lo que

concluimos que no hay diferencia significativa entre el sexo y exposición relacionada al tipo de tratamiento. (Castillo, S. D. y colaboradores.2019)

De acuerdo a la ubicación de las malformaciones linfáticas, la mayoría de los estudios concuerdan que el sitio frecuente es el cervical, pero puede existir variación de acuerdo al tipo de tratamiento. En relación a la Bleomicina Siki y Colaboradores demostraron que 28,3% fueron cervicales. A diferencia de los que fueron tratados con Polidocanol, estudios como el de Japón del 2017. Donde Yamaki T. y colaboradores refieren que el tronco con el 38% de los casos presentaron mejores resultados y menos complicaciones. (Yamaki, T.y colaboradores.2017)

En el estudio de Bonilla J. está de acuerdo que el sitio más frecuente es el cuello con el 71,4% de los casos. Si bien en el presente estudio, está en relación al 9,4% esto pudo deberse a la cantidad de pacientes sometidos a cirugía en la edad pediátrica. Quienes optan por tratamientos menos invasivos, debido a las complicaciones y secuelas que pueda dejar las resección o biopsia. Esto al igual que el resto de tratamientos se enfoca la disposición anatómica de los vasos linfáticos a nivel corporal en especial los tejidos blandos (cuello y tórax) donde el sistema linfático se conecta con la cisterna de Chyli y con el conducto torácico las cuales luego drenan hacia el sistema venoso. El conducto torácico recorre a lo largo de las vértebras y drena al sistema venosos, el cual juega un papel crucial en el mecanismo de defensa, el balance de fluidos y el transporte linfático diario. (Bonilla J. y colaboradores. 2020)

En el presente estudio los macroquísticos con 67,9% lideraron la frecuencia de presentación seguida de los mixtos. Cuando se administró Bleomicina a los pacientes el 39,6% fueron macroquísticos seguidos del 9,4% de los Microquísticos. Parcialmente comparado con Siki y colaboradores donde el 44,4% subsecuente al Macroquístico fue llevado por los mixtos. (Siki, F. O. y colaboradores.2023)

El 53.8% de los pacientes estudiados De Corso E. y colaboradores se asociaron al tipo microquístico, seguido por mixtos con el 38,5% por lo que dicho estudio comparte la administración de Polidocanol a los pacientes con estos subtipos de lesión dejando el 7,7% para los tipos microquístico quienes debido al tamaño de lesión son imposibles de administrar espuma esclerosante. (De Corso, E. y colaboradores .2022)

La cirugía debe ser únicamente realizada en pacientes, quienes cumplan las indicaciones de cirugía tales como: macroquísticos que se localicen nivel de cuello, lesiones que secreten linfa y debido a la gravedad de los síntomas, la localización y la complejidad de la malformación pudieran causar procesos obstructivos poniendo en riesgo la vida del paciente. (Moreno-Alfonso, J. C. y colaboradores.2024)

En el 2023, Petkova M. realiza un estudio acerca de la interacción del sistema inmunitario con el subtipo endotelial linfático. Donde establece la alteración que sufre la señalización de la vía PI3K, la cual se liga a la infiltración tisular de las células mieloides las que producen factores pro-linfangiogénicos durante las primeras etapas del crecimiento vascular activo lo que se traducirá en un aumento de citocinas y expansión de un subtipo de lesión de la célula endotelial. La expresión endotelial del Pik3ca H1047R induce a un brote excesivo del vaso linfático con dilatación localizada. Es por esto que relación al presente estudio existió una variación significativa entre tipo de malformación linfática, su tratamiento (esclerosante o quirúrgico) y su ubicación. (Petkova M. y colaboradores.2023)

Al tener un espectro de lesiones, las malformaciones están predispuestas a un crecimiento repentino como respuesta a estímulos inmunológicos ya conocidos. Frecuentemente por infecciones (resfriados), trauma (hemorragia), cirugía, y ciertos factores genéticos que predisponen a la proliferación de la enfermedad de lenta a rápida por lo que son más evidentes pudiendo experimentar cambios repentinos de tamaño que a su vez pueden

conducir a cambios anatómicos como crecimiento por estiramiento de los vasos capsulares o ruptura septal.(White C.L y colaboradores. 2016)

En el estudio de Moreno y Colaboradores incluyeron 112 niños los cuales se sometieron a cirugía para resección de malformaciones linfáticas en diferentes centros. Se incluyeron 49 casos y 63 controles con una edad media de 34 meses (aproximadamente 3 años) donde evidenciaron que el 88% presentaron complicaciones neurológicas (parálisis) y hubo enfermedad residual (recidiva) en el 65%. Con lo que concluyeron que los pacientes menores de 12 meses con malformaciones microquísticas tuvieron un riesgo de secuelas postoperatorias hasta 12 veces mayor. (Moreno-Alfonso, J.C y colaboradores 2024)

En relación al presente estudio, se evidenciaron distintos tipos de factores de riesgo que predisponen a detectar precozmente la enfermedad tales como: infecciones respiratorias (20,8%), traumas (11,3%) y Genéticos (7,5%). Sin embargo, encontramos también que existían un 17,09% de los pacientes los cuales habían recibido cirugía previa (resección o biopsia) como parte del diagnóstico de la enfermedad y a quienes predispuso a complicaciones a futuro. Esta predisposición a complicaciones estaría relacionado a los cambios morfológicos dados por la fisiopatología alternante como la señalización, alteran la vía *Pik3ca* traumática (cirugía). Donde apunta a mecanismos paracrinos secundarios los cuales actúan de forma sinérgica y contribuyen a la progresión de la enfermedad, observando un aumento de la señalización del factor de crecimiento endotelial (VEGF-C) con lo cual se asociaría la significancia presente en nuestro estudio. (Petkova, M., Ferby, I., & Mäkinen, T. 2024)

En el presente estudio encontramos una significancia estadística importante en relación al tipo de tratamiento ya que el 84,9% de los pacientes se sometieron a escleroterapia y el 15,9% a cirugía. Esto puede deberse a la efectividad concluyente de Fernandes S. y colaboradores, quienes refieren que la Bleomicina fue el esclerosante primario en 13 estudios y eficaz con más

del 50% de resolución de síntomas y menos del 10% de complicaciones, mientras que el Polidocanol (Lauromacrogol) presentó alta tasa de complicaciones y fue administrado en escasos pacientes debido a su baja resolución de síntomas. (Fernandes S. y colaboradores.2022).

Históricamente la resección quirúrgica se consideró el tratamiento estándar para las malformaciones linfáticas. Sin embargo, la cirugía se asocia con la recurrencia de la lesión en el 15 % al 53% de los casos y el resultado estético y funcional puede ser malo según Yamaki T y colaboradores. A diferencia del 98,4% del estudio de Bonilla J. y colaboradores quienes refieren que lograron una buena resolución dentro de la mediana de seguimiento que fueron 12 meses y que no evidenciaron secuelas o complicaciones a largo plazo en el 92% únicamente 5 niños informaron un grado de preocupación estética. Según la fisiopatología de la lesión cada tratamiento va actuar diferente, se ha comprobado que los esclerosantes actúan sobre la señalización de varias vías como mTOR, Pik3ca, Cox las cuales tardíamente actuarán en conjunto con las funciones paracrinos de los linfáticos a diferencia de la cirugía en donde la resección completa únicamente se limita a lesiones macroquísticas con menos tasas de complicaciones por la limitación de la proliferación alternante en la vía Pik3ca-VEGF-C. (Petkova, M., Ferby, I., & Mäkinen, T. 2024)

En el presente estudio se determinó que los pacientes sometidos a escleroterapia únicamente necesitaron una sola infiltración (34%), seguida de 2 infiltraciones el 20,8 y excelentes respuestas. De acuerdo con Fernandes y colaboradores quienes en la mayoría de estudios con Bleomicina implementaron entre 1-2 infiltraciones con buenos resultados al igual que Sun J. y colaboradores quienes en su Metanálisis corroboran la dosificación de esclerosante (Bleomicina) a 0,5 mg/kg con una concentración no mayor a 15 UI mientras con Polidocanol. Mejores resultados presentaron Galvez Y. y colaboradores en el 2018 donde obtuvieron un 81%

de respuestas excelentes en la resolución de síntomas tras una infiltración, el resto que se sometieron a más de 2 infiltraciones por variación de respuesta según el tipo de lesión y riesgos previos a la administración no tratados en el estudio la cual sería un limitante. (Fernandes S. y colaboradores.2022) (Gálvez Y. y colaboradores en el 2018).

En relación al Polidocanol Yamaki T y colaboradores discrepan en el número de infiltraciones en los cuales presentaron una media de 2,8 sesiones con rango entre 1 y 15 y un volumen de 4,6 mililitros con resultados de mejoría del 46%. Esto puede deberse a la variación de concentración de del fármaco el cual en algunos fue del 1, 2 y 3% de concentración por lo que puede ser necesario más infiltraciones para alcanzar una concentración idónea la cual acude sobre el endotelio y produce la esclerosis del vaso.(Yamaki, T.y colaboradores.2017)

Por lo que concluimos que en nuestro estudio se corrobora la variación significativa entre el tratamiento y en el caso de los esclerosantes su efectividad será medida de acuerdo a alcanzar la concentración del fármaco.

Es importante destacar que variables antropométricas como la edad, sexo no fueron estadísticamente significativas, esto podría presentar una variación si se las relacionaría con complicaciones en las cuales pudieran dar valores y porcentajes ligadas al sexo y a la edad lo cual no fue objetivo de nuestro estudio.

Con relación a los sesgos pudiera existir uno de tipo muestra ya que se tomó de una base de datos otorgada por la casa de salud. Otra de los sesgos que puede presentarse es el de concentración del fármaco en el caso de Polidocanol ya que este fue variante por cada médico tratante por lo cual los pacientes ameritan mayor número de infiltraciones para alcanzar la concentración a la cual la lesión respuesta con resolución mayor del 50%. Al haber estudiado todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio no se obtuvo la prevalencia de la enfermedad ya que todos los pacientes tenían como diagnóstico

malformaciones linfáticas. Consideramos que una mejor evaluación a futuro podría ser determinado que todos los pacientes con malformaciones linfáticas mantengan un solo tipo de codificación de Cie-10 lo cual nos ayudaría a tener mayor cantidad de pacientes y tener una serie importante a pesar de la rareza de la enfermedad y poder promover estudios a futuro de tipo genético el cual pudiera ligar la etnicidad como factor concomitante de la enfermedad.

En cuanto al tiempo de resolución, pudimos observar como varios estudios tras la única administración y dentro del mes en el cual actúa el esclerosante o el periodo de ventana tras la resolución quirúrgica obtuvimos buenos resultados.

En cuanto al porcentaje de complicaciones pudimos observar que son mínimas y más por la implementación de Bleomicina, la cual a pesar de tener complicaciones leves (hiperpigmentación, dolor) no fueron causa de ingreso y fueron de tratamiento domiciliario.

Es importante recalcar que al ser las malformaciones linfáticas un espectro de lesiones, que pueden ir desde lo más sencillo como las macroquísticas hasta las complejas de tipo microquístico y mixto que exposición a factores de riesgo entre ellos las cirugías previas (biopsia o resección) fisiopatológicamente complementan una alteración a nivel de la vía de señalización del Pi3kCA, la cual estaría ligada a la función paracrinos activada por la migración de macrófagos. Lo que a la larga actuaría sobre los factores pro-angiogénicos aumentando el tamaño de la lesión conduciendo a mayor tasa de complicaciones y falta de resolución.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, consideramos la exclusión de las historias incompletas, las cuales fueron eliminadas para evitar el sesgo de información. Por lo que sería beneficioso la obtención anexa de la historia clínica completa para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

Se determinó que todos los tratamientos son eficientes para la resolución de malformaciones linfáticas en pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad del Hospital Carlos Andrade Marín. El porcentaje de resolución varió según el tipo de lesión y la administración del tratamiento ya sea este esclerosante (Bleomicina ó Polidocanol) u quirúrgico.

No evidenciamos diferencias significativas entre las variantes antropométricas en nuestro estudio.

Existen variables significativas como los factores de riesgo, dentro del cual la cirugía previa, cambió la respuesta al tratamiento. Dichos pacientes presentaron complicaciones significativas en relación a los tratamientos esclerosantes y los cuales desarrollaron complicaciones moderadas como infecciones y escurrimiento linfático.

En general la localización más frecuente fué la cervical con lesiones de tipo Macroquístico. El tratamiento mayormente implementado fué las infiltraciones con Bleomicina , el cual resultó como el tratamiento mayormente implementado, menos invasivo y con menos tasas de complicaciones

REFERENCIAS

- Asching, G., Dollinger, C., Spindel, S., & Tepeneu, N. F. (2022). Treatment of lymphangiomas by means of sclerotherapy with OK-432 (Picibanil®) is safe and effective - A retrospective case series. *Annals of medicine and surgery* (2012), 81, 104531. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104531>.
- Bonilla-Velez, J., Moore, B. P., Cleves, M. A., Buckmiller, L., & Richter, G. T. (2020). Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 134, 110013. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110013>
- Castillo, S. D., Baselga, E., & Graupera, M. (2019). PIK3CA mutations in vascular malformations. *Current opinion in hematology*, 26(3), 170–178. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000496>.
- Classification International Society for the Study of Vascular Anomalies. <https://www.issva.org/classification>. Accessed 27 November 2019
- Cha, J. G., Lee, J., Lee, S. Y., Chung, H. Y., Lee, S. J., Huh, S., Kim, J. Y., & Hong, J. (2022). Safety and Efficacy of Bleomycin Slow Infusion Sclerotherapy Using a Syringe Pump for Microcystic and Mixed Lymphatic Malformations. *Cardiovascular and interventional radiology*, 45(9), 1288–1294. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03224-w>.
- Chaudry, G., Guevara, C. J., Rialon, K. L., Kerr, C., Mulliken, J. B., Greene, A. K., Fishman, S. J., Boyer, D., & Alomari, A. I. (2014). Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. *Cardiovascular and interventional radiology*, 37(6), 1476–1481. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0932-z>.
- De Corso, E., Cina, A., Salonna, G., Di Cintio, G., Gaudino, S., Panfili, M., Colosimo, C., & Paludetti, G. (2022). Sclerotherapy with polidocanol microfoam in head and neck venous and lymphatic malformations. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 42(2), 116–125. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N1310>.
- Fernandez-Flores, A., Cassarino, D., & Colmenero, I. (2023). Vascular Malformations: A Histopathologic and Conceptual Appraisal. *Actas dermo-sifiliograficas*, 114(3), 213–228. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.10.035>.
- Gálvez Y. Medina M & Cáceres F. Evaluation of the treatment of lymphangiomas with bleomycin in a pediatric population aged 0 to 18 years. *Cambios rev. méd* ; 20(2): 53-59, 30 Diciembre 2021.

- Hussein, A., & Malguria, N. (2020). Imaging of Vascular Malformations. *Radiologic clinics of North America*, 58(4), 815–830. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.02.003>.
- Jamal, N., Ahmed, S., Miller, T., Bent, J., Brook, A., Parikh, S., & Ankola, A. (2012). Doxycycline sclerotherapy for pediatric head and neck macrocystic lymphatic malformations: a case series and review of the literature. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 76(8), 1127–1131. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.04.015>.
- Johnson, C. M., & Navarro, O. M. (2017). Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 2: vascular malformations. *Pediatric radiology*, 47(9), 1196–1208. <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3906-x>.
- Kulungowski, A. M., & Patel, M. (2020). Lymphatic malformations. *Seminars in pediatric surgery*, 29(5), 150971. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150971>.
- Leboulanger, N., Bisdorff, A., Boccaro, O., Domp Martin, A., Guibaud, L., Labreze, C., Lagier, J., Lebrun-Vignes, B., Herbreteau, D., Joly, A., Malloizel-Delaunay, J., Martel, A., Munck, S., Saint-Aubin, F., & Maruani, A. (2023). French national diagnosis and care protocol (PNDS, protocole national de diagnostic et de soins): cystic lymphatic malformations. *Orphanet journal of rare diseases*, 18(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02608-y>.
- Mäkinen, T., Boon, L. M., Vikkula, M., & Alitalo, K. (2021). Lymphatic Malformations: Genetics, Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Circulation research*, 129(1), 136–154. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318142>.
- McCuaig C. C. (2017). Update on classification and diagnosis of vascular malformations. *Current opinion in pediatrics*, 29(4), 448–454. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000518>Wiegand, S., Ott, A., Zimmermann, A. P., Wilhelm, T., Eivazi, B., & Werner, J. A. (2013). Localization of lymphatic malformations of the neck. *Lymphatic research and biology*, 11(2), 101–103. <https://doi.org/10.1089/lrb.2013.0001>.
- Mohnasky, M., Brondon, J., Lee, S. Y., & Kim, K. R. (2023). Sociodemographic characteristics of pediatric patients with vascular malformations: Results of a single site study. *Frontiers in pediatrics*, 11, 1078611. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1078611>.
- Moreno-Alfonso, J. C., Triana, P., Miguel Ferrero, M., Díaz González, M., & López Gutiérrez, J. C. (2024). Risk factors for sequelae after surgery for lymphatic malformations in children. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 12(2), 101730. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.101730>.
- Nosher, J. L., Murillo, P. G., Liszewski, M., Gendel, V., & Gribbin, C. E. (2014). Vascular anomalies: A pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment. *World journal of radiology*, 6(9), 677–692.

- <https://doi.org/10.4329/wjr.v6.i9.677>. Parashar, G., Shankar, G., Sahadev, R., & Santhanakrishnan, R. (2020). Intralesional Sclerotherapy with Bleomycin in Lymphatic Malformation of Tongue an Institutional Experience and Outcomes. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 25(2), 80–84. https://doi.org/10.4103/jiaps.JIAPS_2_19.
- Perkins, J. A., Manning, S. C., Tempero, R. M., Cunningham, M. J., Edmonds, J. L., Jr, Hoffer, F. A., & Egbert, M. A. (2010). Lymphatic malformations: current cellular and clinical investigations. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 142(6), 789–794. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.02.025>.
- Petkova, M., Ferby, I., & Mäkinen, T. (2024). Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. *The Journal of clinical investigation*, 134(6), e172844. <https://doi.org/10.1172/JCI172844>.
- Petkova, M., Kraft, M., Stritt, S., Martinez-Corral, I., Ortsäter, H., Vanlandewijck, M., Jakic, B., Baselga, E., Castillo, S. D., Graupera, M., Betsholtz, C., & Mäkinen, T. (2023). Immune-interacting lymphatic endothelial subtype at capillary terminals drives lymphatic malformation. *The Journal of experimental medicine*, 220(4), e20220741. <https://doi.org/10.1084/jem.20220741>
- Poget, M., Fresa, M., El Ezzi, O., Saliou, G., Doan, M. T., & de Buys Roessingh, A. (2022). Lymphatic malformations in children: retrospective review of surgical and interventional management. *Pediatric surgery international*, 39(1), 36. <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05320-x>.
- Rockson S. G. (2019). Progress in the Approach to Lymphatic Vascular Malformation. *Lymphatic research and biology*, 17(5), 495. <https://doi.org/10.1089/lrb.2019.29071.sr>.
- Rodríguez, J., Cáceres, F., & Vargas, P. (2012). Manejo del linfangioma con infiltración de OK-432 [Treatment of lymphangioma with OK-432 infiltration]. *Cirugia pediátrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediátrica*, 25(4), 201–204.
- Siki, F. O., Sarikaya, M., Gunduz, M., Sekmenli, T., Koksai, Y., & Ciftci, I. (2023). Efficiency and clinical results of bleomycin injection in the treatment of lymphatic malformations. *Nigerian journal of clinical practice*, 26(8), 1165–1170. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_99_23.
- Tian, R., Liang, Y., Zhang, W., Wang, J., Shan, Y., Gao, H., Xie, C., Li, J., Xu, M., & Gu, S. (2020). Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations: Single center report of 56 cases. *Journal of pediatric surgery*, 55(11), 2454–2458. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.12.021>.
- Yamaki, T., Sasaki, Y., Hasegawa, Y., Osada, A., Konoeda, H., Hamahata, A., Nozaki, M., & Sakurai, H. (2017). Percutaneous ultrasound-guided sclerotherapy with polydocanol microfoam for lymphatic malformations. *Journal of vascular*

- surgery. *Venous and lymphatic disorders*, 5(5), 707–714.
<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.03.017>.
- Yura, J., Hashimoto, T., Tsuruga, N., & Shibata, K. (1977). Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. *Nihon geka hokan. Archiv fur japanische Chirurgie*, 46(5), 607–614.
- White, C. L., Olivieri, B., Restrepo, R., McKeon, B., Karakas, S. P., & Lee, E. Y. (2016). Low-Flow Vascular Malformation Pitfalls: From Clinical Examination to Practical Imaging Evaluation--Part 1, Lymphatic Malformation Mimickers. *AJR. American journal of roentgenology*, 206(5), 940–951.
<https://doi.org/10.2214/AJR.15.15793>.
- Wu, Z., Zou, Y., Fu, R., Jin, P., & Yuan, H. (2022). A nomogram for predicting sclerotherapy response for treatment of lymphatic malformations in children. *European journal of medical research*, 27(1), 209.
<https://doi.org/10.1186/s40001-022-00844-3>.

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A Operacionalización de variables.....	50.
ANEXO B. Carta de interés institucional.....	54.
ANEXO C. Autorización CEISH-USFQ.....	55.
TABLA 1. Resumen clínico de pacientes con malformaciones linfáticas.....	57.
TABLA 2. Resumen del tratamiento de pacientes con malformaciones linfáticas.....	57.
TABLA 3. Respuesta al tratamiento según el subtipo de malformaciones linfáticas.....	58.
Figura 1. Distribución de pacientes con malformaciones linfáticas por provincia	59.
Figura 2. Resolución de la enfermedad de pacientes con malformaciones linfáticas.....	59.
Figura 3. Relación entre resolución de la enfermedad y escleroterapia con Bleomicina.....	60.
Figura 4. Relación entre resolución de la enfermedad y escleroterapia con Polidocanol.....	60.
Figura 5. Factor de Kruskal- Wallis.....	61.
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier.....	61.

ANEXO A: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

	Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Medida Estadística
1	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa ordinal	Edad biológica por rangos	Numérica	Mediana y rangos
2	Sexo	Condición fenotípica	Cualitativa nominal dicotómica	Tipo de sexo	Masculino=1 Femenino =2	Porcentaje %
3	Etnia	Personas que pertenecen a una misma grupo étnico	Cualitativa nominal	Etnia a la que pertenece	Mestiza =1 Afroecuatoriano =2 Blanca =3 Indígena =4 otro =5	Porcentaje %
4	Nacionalidad	País donde se produce el nacimiento	Cualitativa nominal	Lugar geográfica	Ecuatoriana=1 Otra =2	Porcentaje %
5	Lugar de Residencia	Lugar en donde vive	Cualitativa nominal	Lugar geográfico	Pichincha=1 Cañar =2 Chimborazo=3 Cotopaxi =4 Guayas =5 Imbabura =6 Loja =7 Manabí = 8 sucumbios =9	Porcentaje %
6	Peso	Masa del cuerpo en kilogramos	Cuantitativa ordinal	Kilogramos	Numérica	Mediana y rangos
7	Talla	Estatura del cuerpo en centímetros	Cuantitativa ordinal	Centímetros/ metros	Numérica	Mediana y rangos
8	Índice de masa corporal	Medida de asociación entre peso y talla	Cuantitativa nominal	Desviación estándar	Numérica	Mediana y rangos

9	Ubicación de la malformación linfática	Localización	Descriptiva nominal	Sitio de presentación	Cabeza = 1 Cuello = 2 Tórax = 3 Abdomen = 4 Extremidades superiores = 5 Extremidades inferiores = 6	Porcentaje %
10	Diagnóstico	Tipo de condición del paciente	Cualitativa nominal	Característica de diferenciación (subtipo)	Microquística =1 Macroquísticos =2 Mixta =3	Porcentaje %
11	Método de Diagnóstico	Tipo de estudio Imagenológico implementado para el diagnóstico	Descriptiva nominal	Método de diagnóstico	Ecografía = 1 Tomografía = 2 Ecografía y Tomografía = 3 Resonancia =4	Porcentaje %
12	Presencia de factores de riesgo	Predisposición a la malformación	Descriptiva nominal	Antecedentes	Genéticos =1 Procedencia = 2 (Urbana)/3 (rural) Traumatismos = 4 Infección respiratoria =5 cirugía previa =6	Porcentaje %
13	Tipo de tratamiento Tipo de manejo implementado para la resolución de la enfermedad Descriptiva nominal			Cirugía	Si =1 No = 2	Porcentaje %
				Escleroterapia	Si =1 No = 2	Porcentaje %

				Bleomicina	Si =1 No = 2	Porcentaje %
				Polidocanol	Si =1 No = 2	Porcentaje %
14	Complicaciones	afección patológica como resultado del tratamiento implementado	Descriptiva nominal cualitativa	Complicación	Si =1 No = 2	Porcentaje %
15	COMPLICACIONES	afección patológica como resultado del tratamiento implementado	Descriptiva nominal cuantitativa	Complicación	fiebre dolor eritema hiperpigmentación caída de cabello vómitos diarrea dificultad respiratoria infección sangrado hematoma recidiva	Nª y porcentaje %
16	Desenlace terapéutica	Resultados finales de la enfermedad	Descriptiva nominal	resultados	Resolución Si= 1 No= 2 Excelente (remisión >90%) = 1	Porcentaje %

					Muy bueno (remisión 50-90%) = 2	Porcentaje %
					Buena (<50%)= 3	Porcentaje %
					Mala (menos del 40%) = 4	Porcentaje %
					Recidiva = 5	Porcentaje %

ANEXO B: CARTA DE INTERÉS INSTITUCIONAL



CII-HECAM-2024-008

CARTA DE INTERÉS INSTITUCIONAL

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente, se manifiesta que el proyecto titulado **"MALFORMACIONES VASCULARES LINFATICAS EN PEDIATRIA: EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DEL TRATAMIENTO"** cuenta con el interés del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. El mismo se debe a que, potencialmente, los resultados obtenidos de este estudio podrían enriquecer el conocimiento médico y las prácticas clínicas, además de contribuir de manera significativa al avance científico y a la mejor atención de los pacientes de esta casa de salud.

Se destaca que la participación del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en este proyecto es completamente libre y voluntaria, y se asegura que, en caso de requerir datos, la institución a través de la Coordinación General de Investigación entregara a los investigadores los mismos de manera pseudoanonimizada y minimizada. Este proceso garantiza un firme compromiso con la confidencialidad y con la implementación de puntos de control estrictos para evitar la divulgación no autorizada de información, conforme a lo estipulado en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales.

Los investigadores son responsables del financiamiento y de proveer los recursos necesarios para la ejecución del proyecto de investigación. Por consiguiente, el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín no proveerá financiamiento para el desarrollo de este estudio. En caso de que el investigador requiera talento humano o insumos de este establecimiento para la ejecución de este proyecto de investigación, se debe suscribir un convenio siempre y cuando sea de interés para esta casa de salud según, siguiendo lo establecido en el Acuerdo Ministerial No. 00011-2020 "Reglamento de Suscripción y Ejecución de Convenios del MSP", publicado en el Registro Oficial – Edición especial No. 590 de 20 de mayo de 2020.

Este documento no implica una autorización ni la aprobación del proyecto o del uso de recursos humanos o insumos de la institución. Se informa, además, que una vez que la investigación obtenga la aprobación de un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos autorizado por el Ministerio de Salud Pública, el Investigador Principal estará en posición de solicitar los datos de los sujetos de estudio o datos de salud, adjuntando para su revisión el protocolo de investigación, el Compromiso de Confidencialidad, la carta de aprobación emitida por el CEISH y otros documentos de ley.

Con la certeza de que este proyecto contribuirá significativamente al avance de la medicina y al bienestar de la sociedad, reiteramos nuestro apoyo y mejores deseos para su exitosa realización.

Quito, 18 de marzo de 2024.



Dr. Raúl Francisco Pérez Tustocilla

COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACION HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN

ANEXO C: AUTORIZACIÓN CEISH-USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO - USFQ



Oficio N.073-2024-CA24021TPG-CEISH-USFQ
Quito, 09 de abril de 2024

Andrea Victoria Sarzosa MD,
Investigadora Principal
Universidad San Francisco de Quito
Presente. -

Asunto: Aprobación de Investigación
Referencia: Investigación 2024-021TPG

De nuestra consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito "CEISH-USFQ", notifica a usted que, evaluó los aspectos éticos, metodológicos y jurídicos de la investigación "Malformaciones Vasculares Infáticas en pediatría: Evaluación retrospectiva del tratamiento en pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad tratados en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín desde Enero del 2015 a Diciembre del 2023" con código 2024-021TPG, acordando su Aprobación.

Título de la Investigación	Malformaciones Vasculares Infáticas en pediatría: Evaluación retrospectiva del tratamiento en pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad tratados en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín desde Enero del 2015 a Diciembre del 2023			
Tipo de Investigación	Investigación con recopilación de información privada anonimizada, almacenada en establecimientos de salud			
Campo de Investigación	Ciencias de la Salud			
Equipo de Investigación	#	Rol	Nombre	Institución
	1	Investigador principal	Andrea Victoria Sarzosa Salazar	Universidad San Francisco de Quito
	2	Coinvestigador	Freud Cáceres	Universidad San Francisco de Quito
Duración de la Investigación	7 meses			

Como respaldo de la aprobación, reposan en los archivos del CEISH-USFQ la documentación presentada por la investigadora principal y la empleada por el Comité para la evaluación de la investigación.

En tal virtud, se adjunta a la presente la siguiente documentación con certificación del CEISH-USFQ:

Documentos aprobados	Idioma Versión	Fecha	# Págs.
1. Protocolo de investigación	E02	08/04/2024	19
2. Instrumento de la investigación (Hoja de recolección de información).	E02	08/04/2024	02

La vigencia de aprobación de la investigación es de 7 meses, desde el 09 de abril de 2024 hasta el 09 de noviembre de 2024, tomando en consideración el periodo de duración descrito en el protocolo de investigación aprobado.

Recordamos que usted deberá:



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO - USFQ



- Conducir la investigación de conformidad a lo estipulado en el protocolo de investigación aprobado por el CEISH-USFQ.
- Aplicar el consentimiento informado según los procesos y formatos aprobados por el CEISH-USFQ (si aplica).
- Solicitar al CEISH-USFQ la evaluación y aprobación de enmiendas a la investigación y/o documentación relacionada, previo a su implementación.
- De requerir una enmienda por cambio de período de duración de la investigación, se debe solicitar la misma, con al menos, 60 días de anticipación a la caducidad de la fecha de aprobación señalada en este oficio.
- Presentar informe de inicio (máximo 30 días después de iniciada la investigación) y final de la investigación (máximo 30 días después de concluida la investigación).
- Emitir al CEISH-USFQ publicación científica oficial de la investigación.
- Cumplir con las demás obligaciones contraídas con el CEISH-USFQ en la "Declaración de Responsabilidad del investigador principal".

La documentación presentada ante el CEISH-USFQ es de responsabilidad exclusiva de la investigadora principal, quien asume su veracidad, originalidad y autoría.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Guinara Borja MD. PhD.
 Presidente CEISH-USFQ
ceishusfq@usfq.edu.ec

Ximena Garza Villaiba MD. PhD.
 Secretaria CEISH-USFQ



TABLA 1 #. RESUMEN CLÍNICO DE PACIENTES CON MALFORMACIONES LINFÁTICAS

Tabla 1 Resumen Clínico de pacientes con malformaciones linfáticas

Categoría	Nº pacientes	P(<0,05) X ²
Edad, años	Mediana: 5 (rango 0,7-17)	
Sexo (masculino/femenino)	27/26 (50,9%/49,1%)	
Tipo de malformación linfática		p=0,001
Macroquísticos	67,9% (36/53)	
Microquísticos	13,2 (7/53)	
Mixtos	18,9% (10/53)	
Distribución Anatómica		p=0,001
Cervical	37,7% (20/53)	
Tórax	20,8% (11/53)	
Cabeza	17%(9/53)	
Abdomen	1,9% (1/53)	
Extremidad Superior	11,3% (6/53)	
Extremidad Inferior	11,3% (6/53)	
Factores de Riesgo		p=0,001
Infecciones Respiratorias	20,8% (11/53)	
Genéticos	5,7 (6/53)	
Trauma	11,3%(6/53)	
Cirugía Previa	17% (9/53)	

Nota: datos obtenidos mediante análisis del programa SPSS versión 26.
Resultados: % (porcentaje). Mediana y rangos.
Fuente: Datos anonimizados HECAM-2024

TABLA 2. RESUMEN DE TRATAMIENTO DE MALFORMACIONES LINFÁTICAS

Tabla 2. Resumen de Tratamiento de pacientes con malformaciones linfáticas

Categoría	Nº pacientes	P(<0,05) X ²
Tipo de tratamiento		p=0,001
Escleroterapia con Bleomicina	56,6% (30/53)	
Escleroterapia con Polidocanol	28,3% (15/53)	
Cirugía	15,1% (8/53)	
Nº de infiltraciones		p=0,001
1	34 % (18/45)	
2	20,8% (11/45)	
>3	30,1% (16/45)	
Complicaciones		P= 0,004
Escleroterapia con Bleomicina	11,6 % (6/53)	
Escleroterapia con Polidocanol	15,1% (8/53)	
Cirugía	3,8% (2/53)	
Tipo de complicación		p=0,001
Hiperpigmentación	9,4 % (5/53)	
Dolor	9,4 (5/53)	
Recidiva	5,7 %(3/53)	
Infección	3,8% (2/53)	
Vomito	1,88% (1/53)	

Nota: datos obtenidos mediante análisis del programa spss versión 26.
Resultados: % (porcentaje). Mediana y rangos.
Fuente: Datos anonimizados HECAM-2024

TABLA 3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN EL SUBTIPO DE MALFORMACIÓN LINFÁTICA

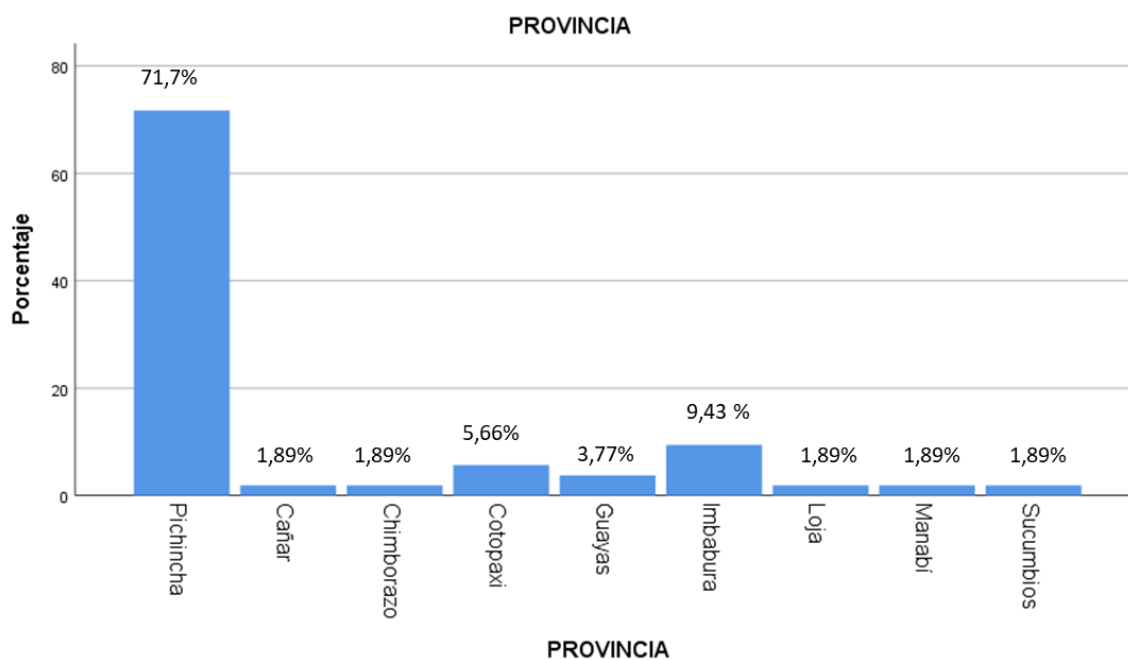
Tabla 3. Respuesta al tipo de tratamiento según subtipo de malformación linfática

	Macroquísticas (n=36)	Microquísticas (n=7)	Mixtas (n=10)	P(<0,05) χ^2
Distribución Anatómica				p=0,001
Cabeza	4(7,55%)	3(5,66%)	2(3,77%)	
Cervical	15 (28,3%)	3(5,66%)	2(3,77%)	
Tórax	9 (16,98)	-	2(3,77%)	
Abdomen	1(1,89%)	-	-	
Extremidad Superior	4 (7,55%)	1(1,89%)	2(3,77%)	
Extremidad Inferior	3(5,35%)	-	2(3,77%)	
Septos				p=0,001
Si	14(26,42%)	2(3,77%)	6(11,32%)	
Factor de Riesgo				p=0,001
Cirugía Previa	(37,7%)	(1,9 %)	(17,1%)	
Tipo de Tratamiento				p=0,001
E. Bleomicina	21 (39,6%)	5 (9,4%)	4 (7,5%)	
E. Polidocanol	8 (15,1%)	1 (1,9%)	6(11,3%)	
Cirugía	7 (13,21)	1 (1,89)	-	

Nota: datos obtenidos mediante análisis del programa spss versión 26.**Resultados:** % (porcentaje). Mediana y rangos.**Fuente:** Datos anonimizados HECAM-2024

FIGURA # 1. DISTRIBUCIÓN POR PROVINCIA

Figura 1. Distribución de pacientes con malformaciones linfáticas por provincia



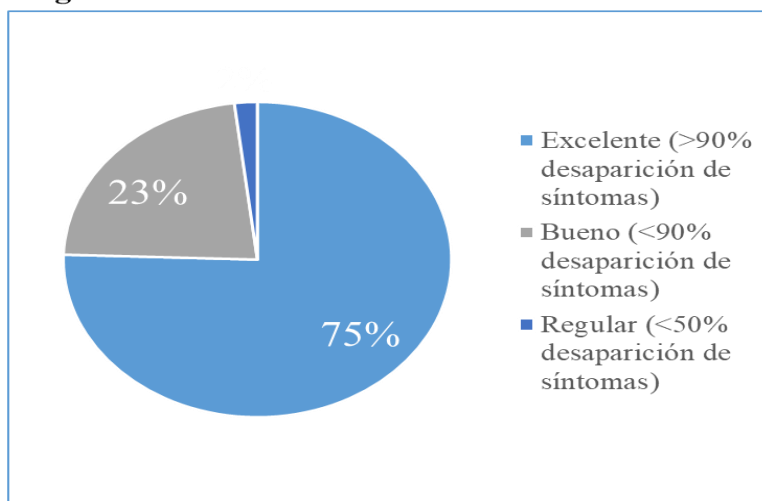
Nota: datos obtenidos mediante análisis del programa spss versión 26.

Resultados: % (porcentaje)..

Fuente: Datos anonimizados HECAM-2024

FIGURA # 2. RESOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Figura 2. Resolución de la enfermedad



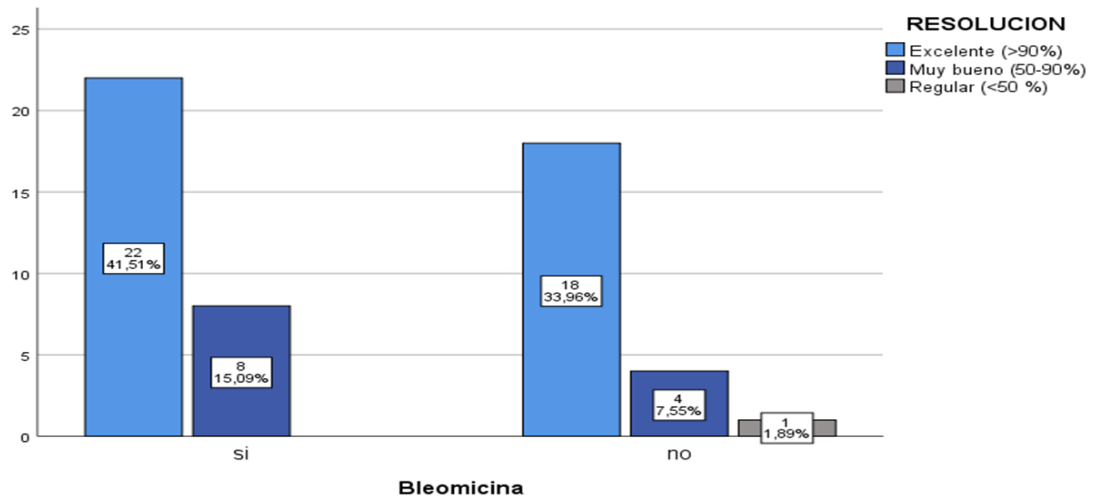
Nota: datos obtenidos mediante análisis del programa spss versión 26.

Resultados: % (porcentaje)..

Fuente: Datos anonimizados HECAM-2024

FIGURA # 3. RELACIÓN ENTRE RESOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y BLEOMICINA

Figura 3. Relación entre resolución de la enfermedad y escleroterapia con Bleomicina



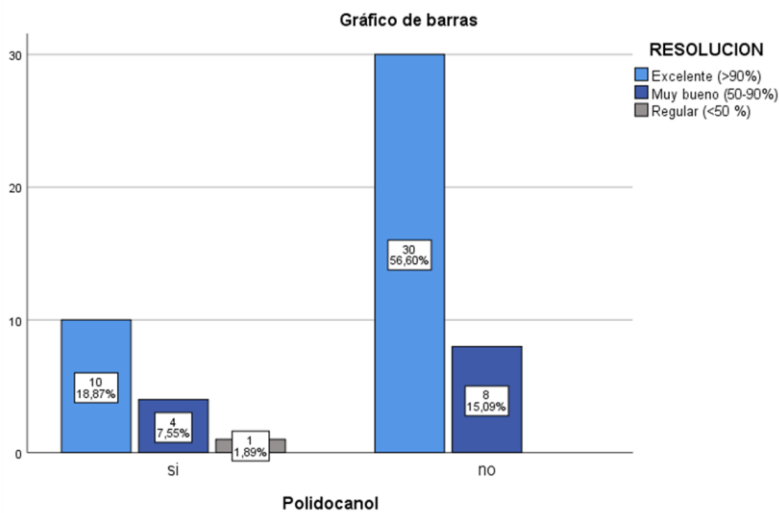
Nota: datos obtenidos mediante análisis del programa spss versión 26.

Resultados: % (porcentaje). Numero.

Fuente: Datos anonimizados HECAM-2024

FIGURA # 4. RELACIÓN ENTRE COMPLICACIONES Y POLIDOCANOL

Figura 4. Relación entre resolución de la enfermedad con Polidocanol



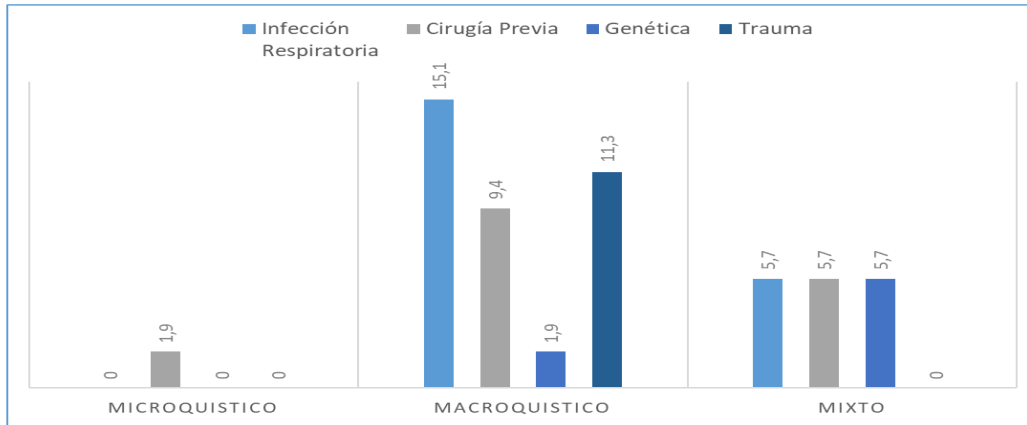
Nota: datos obtenidos mediante análisis del programa spss versión 26.

Resultados: % (porcentaje). Numero.

Fuente: Datos anonimizados HECAM-2024

FIGURA # 5. ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO Y LIBRE DE ENFERMEDAD. (FACTOR DE KRUSKAL-WALLIS)

Figura 5 . Factor de Kruskal Wallis-Factor de Riesgo y tipo de malformación linfática.
Datos expresados en porcentaje



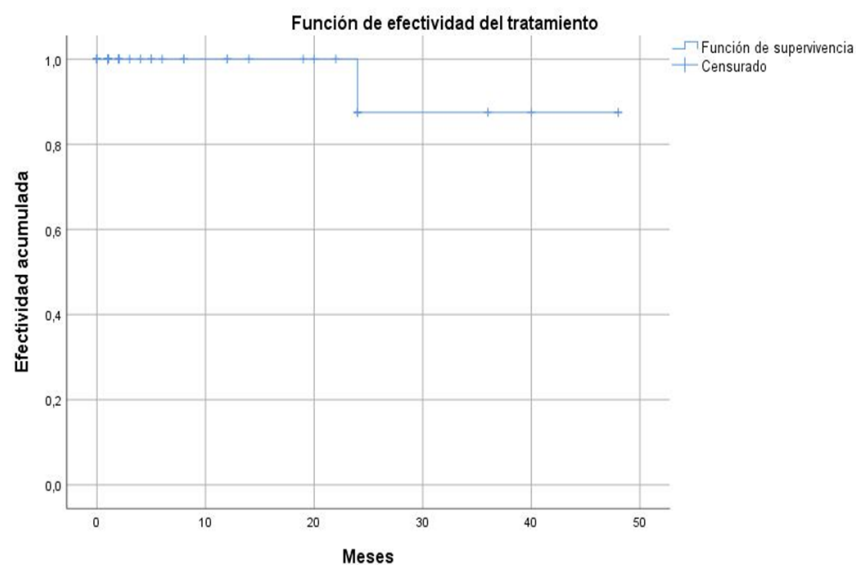
Nota: datos obtenidos mediante análisis del programa spss versión 26.

Resultados: % (porcentaje). * factor de riesgo asociado con complicaciones

Fuente: Datos anonimizados HECAM-2024

FIGURA # 6. RELACIÓN ENTRE RESOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y EL TIPO DE TRATAMIENTO

Figura 6. Curva de Kaplan- Meir. Relación efectividad del tratamiento y resolución de la enfermedad.



Nota: datos obtenidos mediante análisis del programa spss versión 26.

Resultados: Función de supervivencia

Fuente: Datos anonimizados HECAM-2024