PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MÉDICO CIRUJANO

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LINFANGIOMAS CON BLEOMICINA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE 0 A 18 AÑOS DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN PERIODO ENERO 2015- ENERO 2018

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

MILTON FABRICIO MEDINA QUEVEDO

Director: FREUD CACERES PhD. MGH. M.D.

QUITO, 2018

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:

Evaluación del tratamiento de linfangiomas con Bleomicina en población pediátrica de 0 a 18 años del hospital Carlos Andrade Marín periodo enero 2015 – enero 2018

LUGAR:

Servicio de cirugía pediátrica del hospital Carlos Andrade Marín

AUTORES:

Milton Fabricio Medina Quevedo, Estudiante de sexto año, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Director de Disertación: Dr. Freud Cáceres Aucatoma PhD. MGH. M.D.

LINEA DE INVESTIGACIÓN EN LA QUE SE CIRCUNSCRIBE EL PROYECTO

- Desarrollo congénito y recién nacido.
- Fármaco vigilancia

AGRADECIMIENTOS

A ti, mamita bella, gracias por el amor que me has entregado en cada segundo de mi existencia, por enseñarme que no existen límites y por recordarme cada día que aún tengo que seguir siendo aquel niño sencillo y humilde que debe luchar para trascender en su camino, además entender que el saber querer, es poder.

A mi padre, gracias por ser mi apoyo en todos los aspectos de mi vida, fiel compañero de viaje y el mejor maestro que sembró en mi alma aquellos valores que cada día me hacen ser un mejor ser humano.

A mis abuelitos Luis y Eudogia, que supieron sostener mis manitos en mi infancia, regalándome el amor más puro e infinito que se impregno por siempre en mi corazón.

A mis hermanos, Cristopher, Mathews, Luis, Silvia y Frank. Por acompañarme en mí camino, gracias por esas pláticas nocturnas, por enseñarme que cada día tengo algo que aprender, algo que olvidar y mucho que agradecer.

A mi complemento perfecto Sharon, porque eres una bendición y contigo soy plenamente feliz. Gracias por alegrarme el día, la noche y mi vida.

Finalmente, Dr. Freud C, Dra. Margarita S, Dra. Gálvez, Dra. Mónica O, Dra. Carmen C. por guiar mis pasos enseñándome a caminar en el sendero del saber, animarme a hacer con el tiempo otorgado, la mejor versión de mí mismo.

TABLA DE CONTENIDO

Agradecimientos....3

Tabla de contenido....4

Lista de Cuadros....6

Lista de figuras y Gráficos....7

Resumen....8

ABSTRACT....9

1. Introducción....10

1.1. Planteamiento del problema....10

1.2. Descripción del problema....11

1.3. Preguntas de Investigación....11

1.4. Justificación....11

1.5. Objetivos....12

1.6. Hipótesis....13

2. Marco Referencial....13

2.1. Marco Histórico....13

2.2. Marco Teórico....14

Capítulo iii 29

3. Metodología 29

3.1. Tipo de Estudio 29

3.2. Universo y Muestra 29

3.3. Criterios de Inclusión 32

3.4. Criterios de exclusión. 32

3.5. Aspectos Bioéticos 33

Operacionalización de Variables 35

4. Resultados 38

5. DISCUSIÓN 57

6. cONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 66

6.1. Conclusiones 66

6.2. Recomendaciones 67

Referencias Bibliográficas 68

Anexos 73

LISTA DE CUADROS

Tabla 1. *Edad según género.*

Tabla 2. *Distribución por género de los pacientes estudiados.*

Tabla 3. *Diámetro Máximo Según Género.*

Tabla 4. *Meses de seguimiento según género.*

Tabla 5. *Localización de los linfangiomas.*

Tabla 6. *Tipo de Linfangioma diagnosticado.*

Tabla 7. *Respuesta después de primera infiltración con Bleomicina.*

Tabla 8. *Respuesta después de segunda infiltración con Bleomicina.*

Tabla 9. *Respuesta después de tercera infiltración con Bleomicina.*

Tabla 10. *Porcentaje de respuesta según el número de infiltración.*

Tabla 11. *Complicaciones de los pacientes que recibieron infiltración con Bleomicina*

Tabla 12. *Tratamiento antes de recibir infiltración con Bleomicina.*

Tabla 13. *Variables que resultaron estadísticamente significativas. (*) resultado significativo.*

LISTA DE FIGURAS Y GRÁFICOS

Figura 1. *Sitios más frecuentes de localización de linfangiomas*

Gráfico 1. *Mediana y Rango de Edades de los pacientes estudiados.*

Gráfico 2. *Distribución por género de los pacientes estudiados*

Gráfico 3. *Mediana y Rango de Diámetro máximo de los linfangiomas de los pacientes estudiados.*

Gráfica 4. *Mediana y Rango de Meses de seguimiento de los linfangioma de los pacientes estudiados.*

Gráfico 5. *Localización de los linfangiomas en los pacientes estudiados*

Gráfica 6. *Distribución según el tipo de linfangioma diagnosticado*

Gráfica 7. *Respuestas después de la primera infiltración con Bleomicina*

Gráfica 8. *Respuestas después de la segunda infiltración con Bleomicina*

Gráfica 9. *Respuestas después de la tercera infiltración con Bleomicina*

Gráfico 10. *Mediana de Respuestas tras infiltraciones 1, 2 y 3*

Gráfico 11. *Frecuencia de complicaciones en los pacientes estudiados.*

Gráfico 12. *Tratamiento antes de recibir infiltración con Bleomicina.*

Gráfico 13. *Curva de Kaplan – Meier del total de pacientes según el número de infiltraciones realizadas.*

RESUMEN

Introducción: A pesar que los linfangiomas son una malformación muy infrecuente a escala mundial, constituye una gran preocupación para los padres del infante y está asociado no solamente a problemas estéticos sino también a posibles efectos deletéreos debido a la obstrucción o compresión de órganos vitales. En la gran mayoría de estudios publicados para el tratamiento de linfangiomas se ha descrito a la escleroterapia como la mejor opción para los mismos. **Objetivo**: Determinar la eficiencia del tratamiento con Bleomicina en linfangiomas en la población pediátrica de 0 a 18 años en el hospital Carlos Andrade Marín desde enero del 2015 a enero 2018. **Metodología:** Se realizó un estudio transversal analítico retrospectivo. Se estudiaron todos los pacientes diagnosticados con linfangiomas y tratados con Bleomicina en el Hospital Carlos Andrade Marín, desde enero 2015 hasta enero 2018. **Resultados:** Se encontraron 20 pacientes. Uno de ellos presentó 2 linfangiomas. La edad promedio al diagnóstico fue de 6,69 +/- 4,45 años. 10 pacientes fueron del género masculino y 10 femenino. El promedio de seguimiento fue de 26,86 +/- 16,78 meses. El tamaño promedio de los linfangiomas fue 5,77 +/- 3,73 cm. La localización más frecuente fue cervical (52,38%). La mayoría fueron macronodulares (85,71%). Las respuestas fueron buenas o excelentes en el 81% de los casos con la primera infiltración y subió al 95% con las infiltraciones 2da y 3ra en los casos que lo ameritaron. **Conclusiones:** Se pudo concluir que el tratamiento de los linfangiomas con Bleomicina es altamente efectivo en la población estudiada.

ABSTRACT

Introduction: Although lymphangiomas is a very infrequent malformation worldwide, it is a great concern for the parents of the infant and is associated not only with aesthetic problems but also with possible deleterious effects due to the obstruction or compression of vital organs. In the majority of studies published for the treatment of lymphangiomas, sclerotherapy has been described as the best option for them. Objective: To determine the efficiency of treatment with bleomycin in lymphangioma in the pediatric population from 0 to 18 years in the Carlos Andrade Marín Hospital from January 2015 to January 2018. **Methodology**: A retrospective analytical cross-sectional study was conducted. All patients diagnosed with lymphangiomas and treated with bleomycin were studied at the Carlos Andrade Marín Hospital, from January 2015 to January 2018. **Results**: Twenty patients were studied. One of them presented 2 lymphangiomas. The average age at diagnosis was 6.69 +/- 4.45 years. 10 patients were male and 10 female. The average follow-up was 26.86 +/- 16.78 months. The average size of lymphangiomas was 5.77 +/- 3.73. The most frequent location was cervical (52.38%). The majority were macronodular (85.71%). The answers were good or excellent in 81% of the cases with the first infiltration and rose to 95% with infiltrations 2nd and 3rd in the cases that warranted it. **Conclusions**: It was concluded that the treatment of lymphangiomas with Bleomycin is highly effective in the population studied.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

A pesar que los linfangiomas son malformaciones infrecuentes a escala mundial, constituye una gran preocupación para los padres del infante y está asociado no solamente a problemas estéticos, sino también a posibles efectos deletéreos debido a la obstrucción o compresión de órganos vitales.

Aunque se desconoce cuál es la razón, en algunos países del oriente como India, su incidencia es más frecuente que en las Américas.

El poco número de casos ha ocasionado que las series de estudios sean pequeñas o los artículos publicados acerca del tema lo constituyan reportes de casos y revisión de la literatura.

En Ecuador el estudio más importante fue llevado a cabo en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz. A diferencia del Hospital Carlos Andrade Marín en el cual no se habían desarrollado estudios similares, a pesar de estar realizándose tratamiento con Bleomicina.

Todo ello llevó a que el investigador se plantee las interrogantes de esta investigación fundamentalmente dirigida a determinar la eficiencia de la Bleomicina para la resolución de los linfangiomas.

1.2. Descripción del problema

Los linfangiomas son anomalías infrecuentes pero importantes por los posibles efectos sobre la vida del paciente y la frecuencia de las complicaciones, Es importante su estudio para emplear alternativas terapéuticas válidas para la resolución definitiva de la entidad.

1.3. Preguntas de Investigación

¿Cuál es la eficiencia del uso de la Bleomicina en el tratamiento de linfangioma en la población pediátrica de 0 a 18 años en el hospital Carlos Andrade Marín desde enero del 2015 a enero 2018?

1.4. Justificación

En la gran mayoría de estudios publicados para el tratamiento de linfangiomas se ha descrito a la escleroterapia como la mejor opción para los mismos. Es así que en el Ecuador a nivel del MSP se disponía hasta el 2015 (nueva administración no autoriza la compra después de este año) de OK-432, (esclerosante de primera elección) luego de esta fecha se utiliza solo Bleomicina y en IESS particularmente el Hospital Carlos Andrade Marín desde el año 2015 se realizaron varias gestiones por el departamento de cirugía pediátrica, logrando implementar a la Bleomicina como primera línea para el tratamiento de dicha patología, la misma que al ser usada durante tres años consecutivos, se ve necesario documentar y evidenciar los resultados obtenidos.

Además, al ser una anomalía con una baja prevalencia, no disponemos más que de un estudio publicado en Ecuador (J. Rodríguez, 2012), en el que se evalúa el éxito del

tratamiento con OK-432, con dicho precedente este estudio nos permitirá conocer y contrastar el porcentaje de éxito tras el uso de Bleomicina en los casos de linfangiomas diagnosticados en el HCAM, esta razón denota aún más la importancia del desarrollo de esta tesis.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo General

Determinar la eficiencia del tratamiento con Bleomicina en linfangioma en la población pediátrica de 0 a 18 años en el hospital Carlos Andrade Marín desde enero del 2015 a enero 2018.

1.5.2. Objetivos Específicos

1. Analizar los factores epidemiológicos (edad y sexo) asociado a los linfangiomas.
2. Delimitar la ubicación anatómica, el tipo de linfangioma, la duración del tratamiento, tratamientos previos, los efectos secundarios y las recidivas de los pacientes con linfangioma posterior al uso de Bleomicina
3. Identificar el número de infiltraciones eficientes con Bleomicina, para obtener un resultado aceptable.

1.6. Hipótesis

El tratamiento con Bleomicina en linfangioma es eficiente en la población pediátrica de 0 a 18 años en el hospital Carlos Andrade Marín desde enero del 2015 a enero 2018.

CAPÍTULO II

2. MARCO REFERENCIAL

2.1. Marco Histórico

Los linfáticos son parte del sistema circulatorio, se encargan de transportar el exceso de líquido que dejan los capilares sanguíneos en el espacio intersticial (linfa). Están constituídos por vasos que desmbocan en los ganglios y estos a su vez, en el conducto torácico (el mayor vaso linfático del cuerpo), todo este sistema se encuentra formado de adentro hacia afuera por células endoteliales, una capa de músculo liso y adventicia (Lord, 1968)

En el año 450 antes de cristo, Hipócrates teorizó acerca de la existencia del sistema linfático y llamó a los ganglios “glándulas” y a los pequeños vasos por los que circulaba una sustancia incolora “lacteus”. Sin embargo, pensó que dichos vasos transportaban la comida por el cuerpo. El término “linfático” fue usado por primera vez por Aristóteles, quien los describió como pequeños vasos que contenían un líquido menos coloreado; quizás inspirado por los textos hipocráticos. (Lord, 1968)

Eustáquio descubrió por primera vez el conducto torácico en un caballo. Gaspar Aselli estudió los linfáticos en muchos animales pero no en el Hombre, e influenciado por Galeno, estableció su origen en el hígado y su función el transporte de nutrientes. En 1634 Johann Vesling fue el primero que observó los linfáticos en el ser humano. Jean Pecquet estudió la anatomía de la cisterna del quilo, por lo que ésta estructura ha sido conocida con el nombre de "cisterna de Pecquet". Le Dran en 1685, describió por primera vez la diseminación del cáncer por vía linfática. (Lord, 1968)

Los linfangiomas, descritos por primera vez por Redenbacher en 1828 (S. Miguelez, 2018). Bill y Sumer, en 1965, presentaron el concepto de los higromas quísticos y los linfangiomas son variaciones de una única entidad y que su clasificación está determinada por su localización en la cabeza y cuello. (Grasso, Pelizzo, Zocconi, & Scheleef, 2008)

2.2. Marco Teórico

2.2.1. Linfangiomas

Los linfangiomas son malformaciones congénitas del sistema linfático, anatómicamente formados por sinusoides llenos de líquido linfático cubierto por endotelio y que afectan frecuentemente a la piel y al tejido celular subcutáneo. (Arzoz Fábregas, y otros, 2006).

2.2.2. Epidemiología

Los linfangiomas representan el 4 % de todos las anomalías vasculares y aproximadamente el 25% de las malformaciones vasculares benignas en los niños.

Se presentan de igual manera en varones como en mujeres (Robert A Schwartz, 2017). Algunos tipos especiales de linfangiomas predominan en mujeres, como es el caso de los linfantiomas de la glándula adrenal. (Michalopoulos, Laskou, Karayannopoulou, Pavlidis, & Kanellos, 2015). El 90% de los linfangiomas son diagnosticados antes de los 2 años de vida; casi el 50% de los mismos están presentes al nacimiento como una masa benigna de crecimiento lento. Sin embargo, cuando no se controla su desarrollo puede llegar a comprimir el órgano aledaño a su localización. (Riitta Rautio, 2002). La incidencia oscila entre 1:1000 a 16000 nacidos vivos. (Kumar, y otros, 2012)

EL 75% de los linfangiomas se encuentran en cabeza y cuello, seguido de los miembros superiores, glúteos y tronco. No obstante, pueden presentarse en cualquier parte de la piel o membranas mucosas. (Robert A Schwartz, 2017). Los linfangiomas son bastantes raros en el abdomen y solamente cuentan 5% de todas las malformaciones vasculares de la cavidad abdominal. (Joliat, y otros, 2015).

La incidencia y prevalencia de malformaciones vasculares está incrementada en pacientes con síndrome de Turner, síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Edwards, Síndrome de Patau, Síndrome de Noonan, síndrome pterigium, pentalogía de Cantrel, Síndrome de Fryns, Síndrome de Apert, Síndrome de Pena-Shokeir y acondroplasia. (Monteanu, y otros, 2016). Por esta razón, se recomienda el consejo genético y cariotipo para todo paciente con linfangioma que se sospeche síndrome genético. (Lu, Wang, Zeng, & Peng, 2015).

2.2.3. Fisiopatología

Los vasos linfáticos empiezan a formarse al final de la 5ta semana de gestación, los sacos linfáticos se forman de la confluencia de los capilares y rápidamente se conectan al sistema yugular. Los ganglios linfáticos se forman en la semana 9 postgestación. Sin una adecuada conección los sacos comienzan a agrandarse por la acumulación de líquido. (Monteanu, y otros, 2016).

Los linfangiomas resultan de anormalidades congénitas o adquiridas del sistema linfático. Las fórmas congénitas se observan típicamente en menores de 5 años y se deben a la inapropiada conección de los vasos linfáticos al conducto de drenaje. Los linfangiomas adquiridos como una secuela a la interrupción del drenaje previamente normal tales como cirugía, traumatismo, malignidad y radioterapia. (Miceli & Stewart, 2017).

Aunque la fisiopatología de los linfangiomas no está muy bien descrita, Whimster en 1976, llegó a la conclusión de que el proceso patológico básico se debe a un error en la embriogénesis. Un saco linfático primitivo pasa a formar cisternas y no se conecta con el resto de vasos linfaticos. Los mismos iran aumentando de tamaño por la dilatación linfática periférica, producto de la acción del factor de crecimiento del endotelio vascular y el receptor VEGF3 (Robert A Schwartz, 2017)

2.2.4. Histología

Al examen histopatológico, los linfangiomas son una colección de grandes cisternas linfáticas en las capas profundas del plano subcutáneo que se comunican con vasos cutáneos y con hiperplasia de células endoteliales. (Miceli & Stewart, 2017)

Según la sociedad internacional para el estudio de malformaciones vasculares se las puede dividir en tres grupos: Micronodular, Macronodular o mixto (ISSVA, 2018)

El linfangioma micronodular son vasos linfáticos anormalmente dilatados los cuales afectan a la parte superficial de la dermis. Está constituído por más de un quiste y menos de cinco, con un diámetro de 1 centímetro o menos de 2cc por cada quiste. Son de características transparentes además pueden presentar fugas intermitentes de líquido linfático. Éstos se presentan principalmente en extremidades proximales, tronco, axila y cavidad oral. (ISSVA, 2018)

El linfangioma macronodular, también llamado higroma quístico, es producto de la interconexión de grandes quistes linfáticos recubiertos de un endotelio delgado, compuesto por cinco o más quistes con un diámetro mayor de 1 cm o mayor a 2cc. Su principal localización es región cervicofacial, axila y pared lateral del tórax. (ISSVA, 2018)

El linfangioma mixto es quel que tiene caracteristicas tanto del macro como el micro- nodular. (ISSVA,2018)

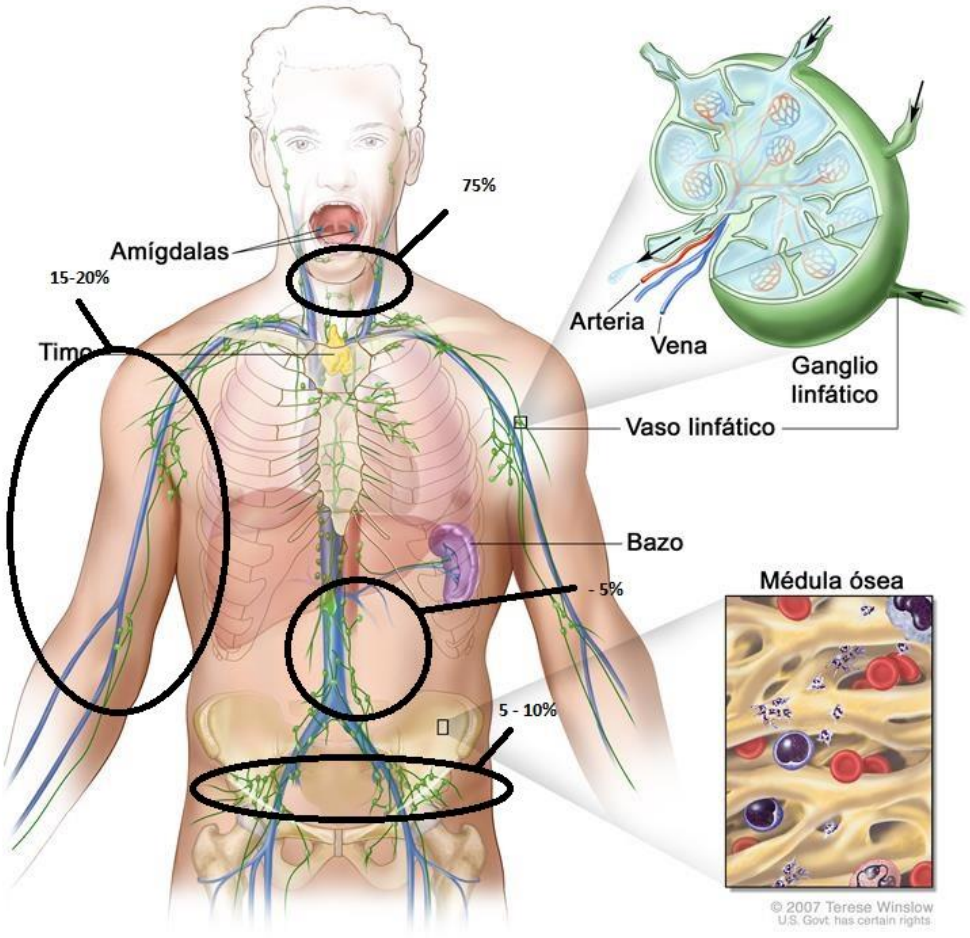
En una revisión de 145 casos en España, setenta y siete (46%) fueron quísticos, 33 linfangiomas cavernosos (23%), y 35 casos mixtos (24%). El contenido de los quistes fue

lechoso y/o hemorrágico. (Gimeno Arangurez, Colomar Palmer, González Mediero, & Ollero Caprani, 1996)

2.2.5. Clínica

Al menos 90 % de todos los linfangiomas cursan asintomáticos y se localizan con mayor frecuencia en la región cervical, detrás del músculo esternocleidomastoideo. Generalmente se presenta al nacimiento y en ocasiones hasta los 3 años de edad, con aumento progresivo de tamaño. Por otra parte, es considerada una malformación prenatal, que puede afectar gravemente al feto durante el parto y la más común entre las que suelen ocasionar alteraciones en la arteria cervical profunda. Al momento del nacimiento, el neonato no puede iniciar su respiración y se produce la asfixia posparto, incluso con una masa no muy grande. (Laurencio Vallina, Fuentes Figueredo, & Hernández Lin, 2017). La presentación clínica depende de su localización. Los del cuello generalmente son aumentos de volumen renitentes sin síntomas concomitantes hacen que su deformación ocasionalmente pueden dar síntomas por compresión de órganos que pueden manifestarse con disfagia si comprime el esófago o disnea si comprime la tráquea. (Basuko-Kuba, y otros, 2016).

Figura 1. *Localizaciones más frecuentes de los linfangiomas.*



(Winslow, 2007)

2.2.6. Diagnóstico

Los linfangiomas se pueden diagnosticar en el periodo prenatal alrededor del primer trimestre de embarazo por medio del ultrasonido. Se observa una imagen quística simple o multilocular en la región nucal o a lo largo de todo el cuerpo o al momento del nacimiento al presentar una gran masa blanda poco delimitada translúcida, cubierta por piel normal. (Lynn L Simpson, 2017)

Después del nacimiento podemos basarnos en estudios de imagen. Éstos nos permitirán delimitar la extensión y constitución de la masa. (Gregory Torres-Palomino, 2014). El estudio de diagnóstico de elección es la resonancia magnetica, que permite su evaluación y que además permite seleccionar el abordaje quirúrgico. El ultrasonido puede mostrar: una masa hipoecoica, con trabéculas que puede mostrar su relación con las estructuras adyacentes. (Basuko-Kuba, y otros, 2016). Además, en casos difíciles se pueden emplear estudios de inmunohistoquímico como el antígeno relacionado al factor VIII que es positivo en hemangiomas y negativo en linfangiomas. (Gregory Torres-Palomino, 2014)

Aunque para el diagnóstico se podría realizar biopsia, no se utiliza habitualmente, más bien es netamente clínico e imagenológico (Francois, Martin, Costa, Urbain , & Mana, 2018)

El diagnóstico diferencial durante el período neonatal se realiza con las afecciones siguientes: teratoma quístico benigno, hemangiomas, anomalías del arco braquial y del conducto tirogloso y tortícolis congénita; en niños mayores, con linfoadenitis, neurofibromas, tumores salivares y de tiroides, linfoma de Hodgkin, neuroblastoma cervical, rabdomiosarcoma, leucemia e histiocitosis X. (Laurencio Vallina, Fuentes Figueredo, & Hernández Lin, 2017).

2.2.6.1 Ecosonografía

En el diagnóstico prenatal los linfangiomas se presentan como tumoraciones fetales, 75% en cuello y cabeza, 20% en la región axilar, 2% abdominal y retroperitoneal,

1% en extremidades y 1% en mediastino. Los encontrados por debajo del diafragma se ubican en 63% de los casos en el lado izquierdo.

Los linfangiomas abdominales se observan en la ultrasonografía fetal como grandes masas quísticas con múltiples tabiques delgados en su interior, sin flujo evidente al Doppler. Los retroperitoneales aparecen como masas quísticas pequeñas que habitualmente se comunican con la piel de la espalda o glútea, formando en el tejido subcutáneo zonas quísticas de tamaño variable. (Lacunza Paredes & Lazo Santana, 2015).

2.2.6.2 Tomografía

La tomografía, además de ofrecer ventaja diagnóstica sobre la ultrasonografía en linfangiomas encontrados en tórax, abdomen y pelvis; ofrece la posibilidad de delimitar mejor la lesión, identificar infiltración o daño de estructuras anatómicas contiguas y planificar el abordaje quirúrgico. El hallazgo incidental de linfangiomas con Tomografía por emisión de positrones (PET/CT); ha sido usado para mejorar el diagnóstico en linfangiomas en adultos ya que estos exhiben una alta intensidad de captación mimetizando malignidad. (Don Kwon, Ah Chun, Jung Kong, & Ho Cho, 2016). También ha sido usada de manera anecdótica la linfoescintigrafía con tecnecio 99. (Tulsyan, y otros, 2017).

2.2.6.3 Resonancia Magnética Nuclear

La ventaja de la Resonancia Magnética Nuclear sobre la Tomografía es que goza de mayor seguridad en el diagnóstico prenatal y su combinación con la ecografía puede aclarar el diagnóstico prenatal dudoso. Su principal desventaja es la dificultad para

realizarse en neonatos y lactantes debido a la imposibilidad de controlar los movimientos del infante por lo que puede ser necesaria la sedación. La resonancia y la ultrasonografía pueden ser inseparables para el diagnóstico, evaluación y óptimo manejo de las masas cervicales fetales. (Leroy, Garabedian, Fourguet, Clogueur, & Coulon, 2016).

2.2.7. Conducta y Tratamiento

2.2.7.1. Tratamiento quirúrgico

La remisión espontánea se observa en el 6% de los casos, con el resto se puede tener una actitud expectante; sin embargo, generalmente se requiere una intervención terapéutica ya que al aumentar su tamaño puede comprometer órganos vecinos. Aunque se sigue usando la cirugía escisional no está libre de riesgos. Entre sus complicaciones podemos tener daño vascular o nervioso, lo cual la limitaría a una escisión parcial; además del potencial daño estético del paciente y recidivas de hasta un 50% de los casos. (Gregory Torres-Palomino, 2014).

La incisión de abordaje debe realizarse en pliegues que aseguren un adecuado resultado estético. Durante el procedimiento se separen y conserven los nervios y vasos sanguíneos. Se recomienda utilizar para la disección el bisturí armónico (pinza Focus^{MR}) para menor pérdida sanguínea y ahorro de tiempo quirúrgico. Se debe identificar el o los vasos linfáticos cercanos al conducto torácico, los cuales se deben ligar y seccionar, para evitar los seromas y las recidivas. (Basuko-Kuba, y otros, 2016)

El procedimiento EXIT ha mejorado el manejo inicial de aquellos pacientes afectos de malformaciones vasculares cervicales de gran tramaño con compromiso de la

vía aérea. Es una técnica diseñada para permitir un parto fetal parcial mediante la realización de una histerotomía controlada y el establecimiento de una vía aérea fetal segura a través de intubación, broncoscopia o traqueotomía, mientras la oxigenación fetal se mantiene a través de la circulación uteroplacentaria. (Molino, y otros, 2010).

Aunque el tratamiento quirúrgico sigue siendo una buena alternativa, la recurrencia postoperatoria a alcanzado en algunos estudios hasta el 27%. Esto, sumado a la mortalidad asociada al precedimiento (2 a 6%) y los efectos secndarios de la misma que incluyen formación de fístulas, infección y dehiscencia de la herida ha llevado a desarrollar otras formas de terapia; tales como la aplicación de agentes esclerosantes. (Olímpio Hde, Bustorff-Silva, Oliveira Filho, & Araujo, 2014)

2.2.7.2. Tratamiento Médico

En términos de respuesta al tratamiento médico se considera una respuesta "Excelente" cuando hay regresión completa sin induración. Respuesta "Buena" cuando hay 50% o más de regresión y pobre cuando hay menos de 50% de regresión.

Se han incorporado con éxito infiltraciones con agentes esclerosantes tales como: la Bleomicina, las tetraciclinas, el etanol, el OK-432 (Picibanil) o agentes hemostático-sellantes como el sellador o cola de fibrina Tissucol®, su uso individual o combinado con la cirugía, así como los resultados definitivos dependen en gran parte de la localización de la malformación y el tipo histológico. Las malformaciones macroquísticos presentan mejor respuesta a la infiltración de sustancias esclerosantes. De cualquier modo, no

existen protocolos reconocidos para establecer la actitud terapéutica en este tipo de lesiones.

Se han descrito infiltraciones con OK-432 en el periodo prenatal con resultados seguros y satisfactorios en casos seleccionados. Por tratarse de una serie histórica, no podemos comparar los resultados con los diferentes agentes esclerosantes. (Molino, y otros, 2010). La ventaja del OK-432 sobre los demás tratamientos es la ausencia de fibrosis perilesional lo que facilitaría la alternativa quirúrgica en caso de recurrencias. (Grasso, Pelizzo, Zocconi, & Scheleef, 2008).

En un estudio realizado entre noviembre de 2010 a julio de 2011 en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, fueron diagnosticados 15 pacientes con linfangioma con edades entre 12 días y 12 años de edad. Todos ellos fueron infiltrados con OK-432 en 6 casos (40%) el resultado fue excelente, en 5 casos (33,4%) el resultado fue bueno y en 4 casos (26,6%) malo. Hubo una recurrencia (6,6%) y no se observaron complicaciones. (Rodriguez, Caceres, & Vargas, 2012).

También se ha descrito el uso de propanolol, crioterapia, escleroterapia con salina hipertónica al 23,4%, vaporización con láser de dióxido de carbono. No obstante, los agentes esclerosantes como el OK-432 y Bleomicina intralesional han ido ganando terreno por sus menores complicaciones comparada con los procedimientos invasivos; pero se describe como efecto adverso la fibrosis pulmonar, caída del cabello y pigmentación cutánea. (Medscape, 2017).

Los agentes esclerosantes más utilizados en la actualidad son el etanol al 98%, la solución alcohólica de zein (Ethibloc®), la doxiciclina, el OK-432 , el Sotradecol® y la Bleomicina. El etanol es buen agente esclerosante pero es doloroso y está relacionado a necrosis cutaneomuscular y neuropatía. La doxiclina es un derivado de la tetraciclina y relativamente barato, pero no se han llevado a cabo suficientes estudios con ella. El OK-432 es un preparado obtenido de bacterias por incubación de *Streptococcus pyogenes* de origen humano con penicilina G benzatínica. Su efecto es esclerosante e inmunomodulador.

Las Bleomicinas son una familia de glicopéptidos aislados del hongo *Streptomyces verticillus,* identificados inicialmente por Umezawa, en 1966. La Bleomicina es un agente antineoplásico atractivo debido a que tiene un efecto mínimo como mielosupresor e inmunosupresor.

La Bleomicina produce esclerosis debido a la generación de radicales de oxígeno radiactivo tales como iones hidroxilo, superóxido y peróxido de hidrógeno, que reaccionan rápidamente con moléculas en forma inespecífica oxidando lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Las células del endotelio vascular son particularmente susceptibles a la Bleomicina; sin embargo, el mecanismo mediante el cual lo ocasiona se desconoce. (Cabrera Benitez, 2006).

En un estudio llevado a cabo en la India y con un seguimiento mínimo de dos años de 35 pacientes, se encontró respuesta a la esclerosis con Bleomicina Excelente en 7(20%), Buena en 26(74,29%) y Pobre en 2 (5,71%). (Kumar, y otros, 2012). Sanliap y

otros han revisado los resultados de 15 niños inyectados con Bleomicina. Ellos reportaron 90% de regresión en 53,4% de ellos y más del 50% de regresión en 26,7% de ellos. Los efectos secundarios fueron fiebre en 11%, reacciones locales 4% y vómitos en 2% todas fueron complicaciones menores en más de 55 inyecciones. (Sanlialp, Karnak, Tanyel, Senokak, & Buyukpamakcu, 2003).

La terapia con Bleomicina intralesional es una alternativa efectiva a la cirugía donde se puede sospechar daño a estructuras vitales, pobres resultados cosméticos o debido a compromiso neurológico. Los resultados a largo plazo son también satisfactorios. Se pueden ver muy pocos problemas después de la inyección tales como fiebre e inflamación local por algunos días. No obstante, se han reportado también complicaciones mayores incluyendo mortalidad posiblemente asociada a fibrosis pulmonar. Por lo tanto, se recomienda que la aplicación se haga con guía ecosonográfica. (Yetiser & Karaman, 2011).

En un estudio realizado en Malasia de 24 niños con linfangioma se utilizó la Bleomicina como agente esclerosante de ellos 15 alcanzaron una resolución completa (63%), y una buena respuesta 5(20%). La Bleomicina intralesional falló en 4 de estos pacientes. Las complicaciones inmediatas incluyeron fiebre, dolor e inflamación local y eritema en el sitio de la inyección. Todo fue controlado con antipirético oral. Un paciente presentó vómitos grado IV atribuidos a la sedación. Ninguna de las complicaciones puso en peligro la vida de los niños. (Rozman, Thambidorai, Zaleha, Zakaria, & Zulfiqar, 2011)

En 1995, Orford et al, publicó el uso de Bleomicina intralesional como terapia esclerosante para linfangiomas con 16 pacientes teniendo como resolución completa en el 44% de los pacientes y muy bueno (>50% de resolución) en 44% de los pacientes, el 12% restante tuvieron una respuesta pobre o nula, (J. Orford, 1995). En Ecuador no hay muchos estudios que describan el manejo de linfangiomas con Bleomicina. No obstante, se ha descrito un trabajo en el 2012 de manejo de linfangiomas con infiltración de OK-432 con 15 pacientes teniendo como resultados 40% con resultado excelente, 33.4% fueron buenos y el 26.6% malo (J. Rodríguez, 2012).

En un metanálisis de terapias no quirúrgicas para el linfangioma que incluyó 22 estudios, en su mayoría de revisión de casos, encontraron respuestas buenas y excelentes de 43% y 23,5% respectivamente con el uso de OK-432 y de 35,2% y 37,1% con el uso de Bleomicina como terapia esclerosante. Los autores concluyen que la escleroterapia para linfangiomas de cabeza y cuello tiene respuestas excelentes/buenas en la mayoría de los pacientes y anecdóticamente no complican cirugías posteriores. (Acevedo, Shah, & Brietzke, 2008).

En un estudio indio, se analizaron 27 pacientes sometidos a esclerosis con Bleomicina por el diagnóstico de linfangioma macronodular. 16 de ellos recibieron 3 sesiones o menos, los otros 11 recibieron de 4 a 6 sesiones. Se encontró respuesta excelente en 22 y buena en 5. Ningún paciente tuvo pobre respuesta. De los veintisiete, 11 pacientes presentaron efectos colaterales: fiebre 4; infección local 2; aumento de volumen transitorio 1; sangramiento intraquístico 1; y decoloración local 1. Después de

la conclusión de la escleroterapia 2 de ellos fueron sometidos a intervenciones estéticas sin complicaciones. (Bhatnagar, Upadhyaya,, Kumar, Neyaz, & Kushwaha, 2017).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Estudio

Estudio transversal analítico

3.2. Universo y Muestra

El universo constituye los niños/as de 0 a 18 años que han sido diagnosticados de linfangioma y tratados con Bleomicina en el Hospital Carlos Andrade Marín, desde enero 2015 hasta enero 2018

El método de muestreo empleado será no probabilístico. La determinación del tamaño de la muestra se realizará en base al cálculo para estimar una proporción, los criterios fijados son:

El nivel de confianza: para una seguridad del 95%=1.96

Precisión: 5%

Prevalencia: 0.0001% (1 en 6000) de linfangiomas

$$n=\frac{z^2 .p .q}{d^2} \qquad n=\frac{(1.96)^2 \text{ x } 0.0001 \text{ x } (1-0.0001)}{(0.05)^2} = \mathbf{0.015}$$

Al realizar el cálculo anterior con población infinita utilizando la prevalencia de linfangiomas, no se obtuvo una muestra significativa ya que el resultado es menor a un paciente.

Para el cálculo muestral se utilizó la fórmula para una población finita o una población conocida de 20 pacientes que han sido el número total de los pacientes tratados con Bleomicina en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo antes mencionado, diagnosticados de linfangioma.

$$n = \frac{N * Z_\alpha^2 * p * q}{d^2 * (N-1) + Z_\alpha^2 * p * q}$$

donde:

n= muestra

N= Total de la población

Z_α^2= 1,96 ^{2} para una seguridad del 95%

p= proporción esperada, en este caso 5%= 0,05

q= 1-p, en este caso 1- 0,05= 0,95

d= precisión en este caso 3%

$$n = \frac{N * 1{,}96^2 * 0{,}05 * 0{,}95}{0.03^2 * (N-1) + 1{,}96^2 * 0{,}05 * 0{,}95}$$

$$n = \frac{N * 0{,}182476}{0{,}0009 * (N-1) + 0{,}182476}$$

$$n = \frac{20 * 0{,}182476}{0{,}0009 * (20 - 1) + 0{,}182476}$$

$$n = \frac{3{,}64952}{0{,}199576}$$

$$n = 18{,}2863$$

La muestra del estudio es de 18 pacientes con un IC del 97%, sin embargo, se tomará la muestra total de 20 pacientes ya que al ser una malformación con una incidencia del 0,012 al 0,6%, es preciso valorar el éxito del tratamiento en el total de los mismos, a su vez dicha muestra permitirá analizar estadísticamente de mejor manera los datos obtenidos.

Cabe recalcar que, aunque el tamaño de la muestra es pequeño, es representativa ya que la prevalencia de esta malformación se encuentra entre 1 en 6000 y 1 en 10000 nacimientos, el HCAM es el lugar de acopio a nivel nacional de esta anomalía en cuanto a IESS, además el único estudio publicado en el país con relación de linfangiomas logra recolectar una muestra de 15 pacientes y fue realizado en el Hospital Baca Ortiz titulado "Manejo de linfangiomas con infiltración de OK-432" en el año 2012.

La selección del hospital se basó en su capacidad resolutiva ya que al ser de III nivel es el único lugar donde se dispone de Bleomicina para el tratamiento de esta

malformación vascular, además son centros docentes que mantienen convenio vigente con la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y en los cuales ha realizado y aprobado los créditos académicos.

3.3. Criterios de Inclusión.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron:

- Pacientes de 0 a 18 años que acudan con diagnóstico de linfangioma al Hospital Carlos Andrade Marín.
- Pacientes que tras estudios de imagen (Eco y Angio-Tac) se ha llegado al diagnóstico de linfangioma
- Pacientes diagnosticados de linfangiomas que han recibido Bleomicina para su tratamiento en el periodo de tiempo antes descrito.

3.4. Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión para el estudio serán:

- Pacientes fuera del rango de edad mencionado
- Pacientes con sospecha diagnostica de linfangioma sin embargo no se realizaron los estudios de imagen y no acudieron a la cita de control.
- Pacientes diagnosticados de linfangioma sin embargo no ha recibido Bleomicina para su tratamiento.
- Niños/as con otras malformaciones vasculares que no sean linfangiomas.

3.5. Aspectos Bioéticos

3.5.1. Propósito del Estudio

A pesar de que los linfangiomas no son muy frecuentes, los pacientes que lo poseen tienen un riesgo inminente si no reciben tratamiento, ya que cuando empieza a crecer aumenta la morbi-mortalidad dependiendo del órgano en el que se encuentre presionando o localizado, de la misma manera en el HCAM no se dispone de OK-432 el cual se ha descrito como el fármaco de elección para el manejo de linfangiomas , entonces lo que se busca con este trabajo es determinar el éxito de la Bleomicina el mismo que si se dispone en el hospital para el tratamiento de linfangiomas, determinando además el impacto sobre la sobrevida de los pacientes con este tratamiento.

3.5.2. Procedimiento

Se utilizó el sistema AS-400 del IESS un sistema medico informático donde se encuentran registrados todas las historias clínicas de los pacientes a estudiar. Para la recolección de datos se contó con un estudiante de sexto año de medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, además del apoyo otorgado por la Dra. Yolanda Gálvez (Cirujana Pediátrica) quien se encarga de la aplicación de Bleomicina en los pacientes con diagnóstico de linfangioma, Junto con la Autorización del jefe de servicio Freud Cáceres PhD. MGH. M.D. Todos capacitados para este tipo de trabajo. Luego se analizó la información y describirá el éxito del tratamiento de linfangiomas con Bleomicina durante el periodo de enero 2015 a enero 2018.

3.5.3. Obtención del consentimiento

Al ser un estudio en el cual se tomó datos directamente de un sistema medico informático no se necesitó la firma de consentimientos informados por parte de los participantes, sin embargo, este protocolo fue previamente presentado en la jefatura de investigación del Hospital Carlos Andrade Marín y cuenta con la aprobación para su desempeño.

3.5.4. Confidencialidad de la información

La información es confidencial, cada paciente fue manejada con un código asignado por el autor, manteniendo en el anonimato, de tal manera que el manejo de los datos se realizó partir del código asignado, y por lo tanto se conservó la confidencialidad de los datos obtenidos.

Si los resultados de este estudio se publican o presentan, no utilizare el nombre de los participantes.

Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPUTAL	DIMENSIONES	INDICADOR / DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	MEDIDA ESATADÍSTICA
Paciente	Niños/as diagnosticado de linfangioma	Edad	Años de vida del paciente	Numérico	Mediana y rangos (gráfico de Tukey)
		Sexo	Conjunto de características biológicas y física, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos	Masculino=1	%
				Femenino=2	
Linfangioma	Características del linfangioma	Ubicación	Sitio en el que se presenta el linfangioma	Cabeza =1	%
				Cuello =2	
				Tórax = 3	
				Abdomen =4	
				Extremidades superiores =5	
				Extremidades inferiores =6	
		Tipo	Características con las cuales diferenciamos los linfangiomas	Micronodular =1	%
				Macronodular =2	

				Mixto =3	
Tratamiento previo	Paciente que ha recibido otro tratamiento para linfangioma previo a la Bleomicina	Cirugía	Paciente que ha tenido cirugía escisional previa para el tratamiento de linfangioma	Si = 1	%
				No=2	
		Escleroterapia	Paciente que ha tenido escleroterapia para el tratamiento de linfangioma previa al uso de Bleomicina	Ok-432=1	%
		Otros	Paciente que ha recibido otro tratamiento para linfangioma	Propanolol=1	%
				Solución Salina hipertónica=2	
				Crioterapia=3	
				Laser= 4	
Tratamiento con Bleomicina	Aplicación intralesional de Bleomicina la cual es una mezcla citotóxica de polipéptidos con propiedades antibacterianas, antivirales y antitumorales	Numero de infiltraciones	Cantidad de veces que se aplica Bleomicina	Variable numérica	Mediana y rangos (gráfico de Tukey)
		Duración del tratamiento	Periodo de tiempo en el cual el paciente ha alcanzado la remisión	Variable numérica en meses	Mediana y rangos (gráfico de Tukey)
		Efectos secundarios	Toxicidad mucocutánea (rash, eritema,	Si = 1	%
				No=2	%

			hiperpigmentación y urticaria)		
			Fiebre	Si = 1	%
				No=2	
			Fibrosis pulmonar	Si = 1	%
				No=2	
		Éxito terapéutico	Porcentaje de remisión de linfangioma tras la aplicación de Bleomicina	Excelente - remisión >90 % =1	%
				Muy buena - remisión entre el 80 al 89 % =2	%
				Buena -remisión 60 al 79% =3	%
				Pobre menos del 60%	%
		Recidiva	Reaparición de linfangioma ya tratado con Bleomicina	Si = 1	%
				No=2	% Curvas de Kaplan Meier (supervivencia)

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

Análisis descriptivo.

Tabla 1. Edad según género

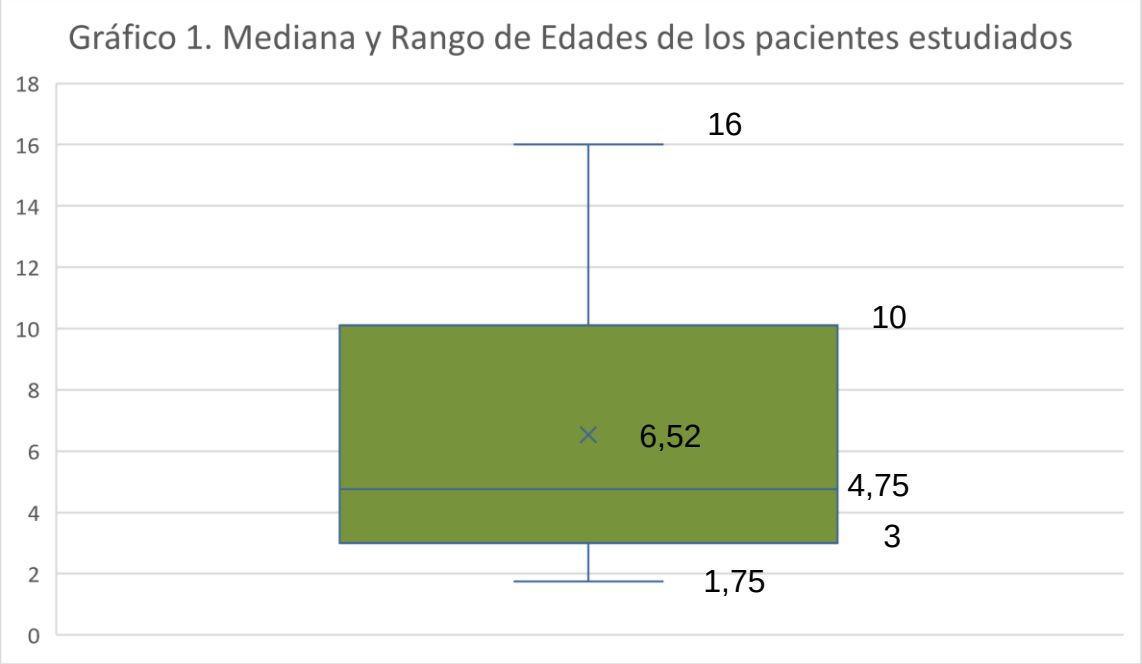
En esta investigación se determinó un promedio de edad de 6,52 +/- 4,45 años. La mediana fue más baja y se ubicó en 4,75 años. El rango de edades estuvo comprendido entre 1,75 a 16 años. El promedio de edad de las mujeres fue ligeramente superior de los varones al momento del diagnóstico: 7,95 +/- 4,68 contra 5,3 +/- 3,6 años. (Tabla 1)

Tabla 1. *Distribución por edad según género de pacientes con linfangioma. Datos expresados como mediana y rangos. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018.*

	General	Femenino	Masculino
Mediana (rango)	4,75 (1,75 – 16)	6,25 (3 – 16)	3,8 (1,75 – 11,1)

La mediana del diagnóstico en las mujeres fue de 6,25 años contra 3,8 años de los varones. Esta pequeña diferencia de medias y medianas se debe a que la paciente con mayor edad fue una niña de 16 años lo que desvió un poco estas medidas de tendencia central. Llama la atención que el diagnóstico se realizó a un promedio de edad alto, si consideramos que se trata de una patología congénita. Esto puede deberse a razones culturales por la poca importancia que pueden dar algunos padres al aumento de volumen en la zona afectada por el carácter asintomático de la lesión en la mayoría de los casos.

Otra causa puede ser la falta de control de niño sano o un control inadecuado por parte del pediatra, lo que ocasionó un subdiagnóstico de la entidad.



Fuente: Tabla 1.

En esta investigación se encontró un promedio de edad de 6,52 +/- 4,45 años. La mediana fue más baja y se ubicó en 4,75 años. El rango de edades estuvo comprendido entre 1,75 a 16 años. El promedio de edad de las mujeres fue ligeramente superior de los varones al momento del diagnóstico: 7,95 +/- 4,68 contra 5,3 +/- 3,6 años. La mediana del diagnóstico en las mujeres fue de 6,25 años contra 3,8 años de los varones. Esta pequeña diferencia de medias y medianas se debe a que la paciente con mayor edad fue una niña de 16 años lo que desvió un poco estas medidas de tendencia central. Llama la atención que el diagnóstico se realizó a un promedio de edad alto, si se considera que se trata de una patología congénita. Esto puede deberse a razones culturales por la poca

importancia que pueden dar algunos padres al aumento de volumen en la zona afectada por el carácter asintomático de la lesión en la mayoría de los casos. Otra causa puede ser la falta de control de niño sano o un control inadecuado por parte del pediatra, lo que ocasionó un subdiagnóstico de la entidad.

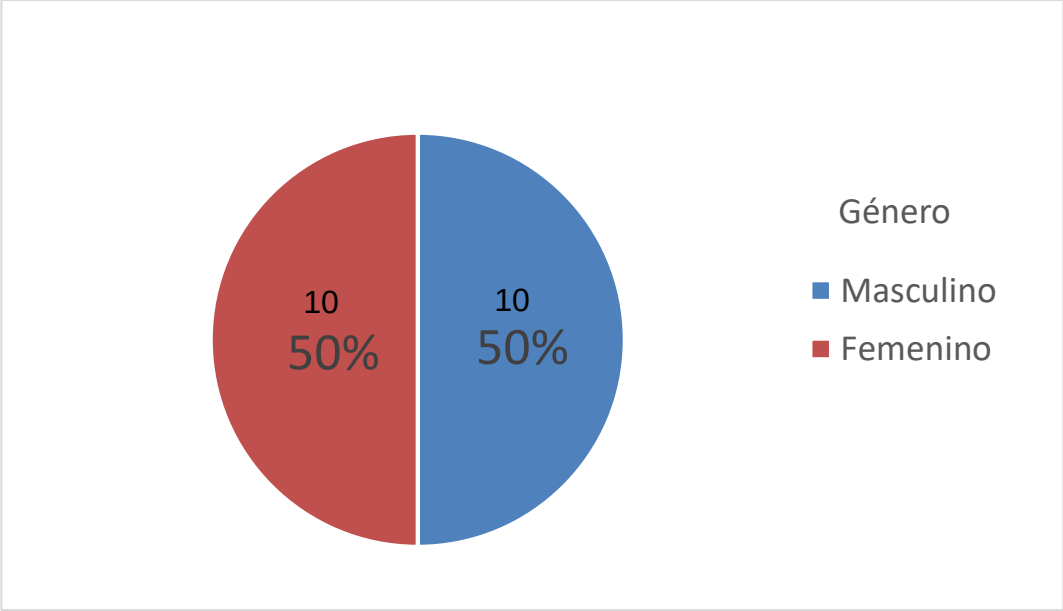
Tabla 2. *Distribución por género de los pacientes estudiados*

La distribución por sexo resultó ser igual en el grupo de estudio.

	Femenino	Masculino
Frecuencia (%)	10 (50%)	10 (50%)

Tabla 2. *Distribución por género de pacientes con linfangioma. Datos expresados como mediana y rangos. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018.*

Gráfico 2. *Distribución por género de los pacientes estudiados*



Fuente Tabla 2

Como se puede observar en la Gráfica y Tabla 2, la distribución por sexo es igual en el grupo de estudio. Cabe mencionar que la distribución fue equitativa porque, aunque se estudiaron 21 casos, dos de ellos sucedieron en el mismo paciente varón.

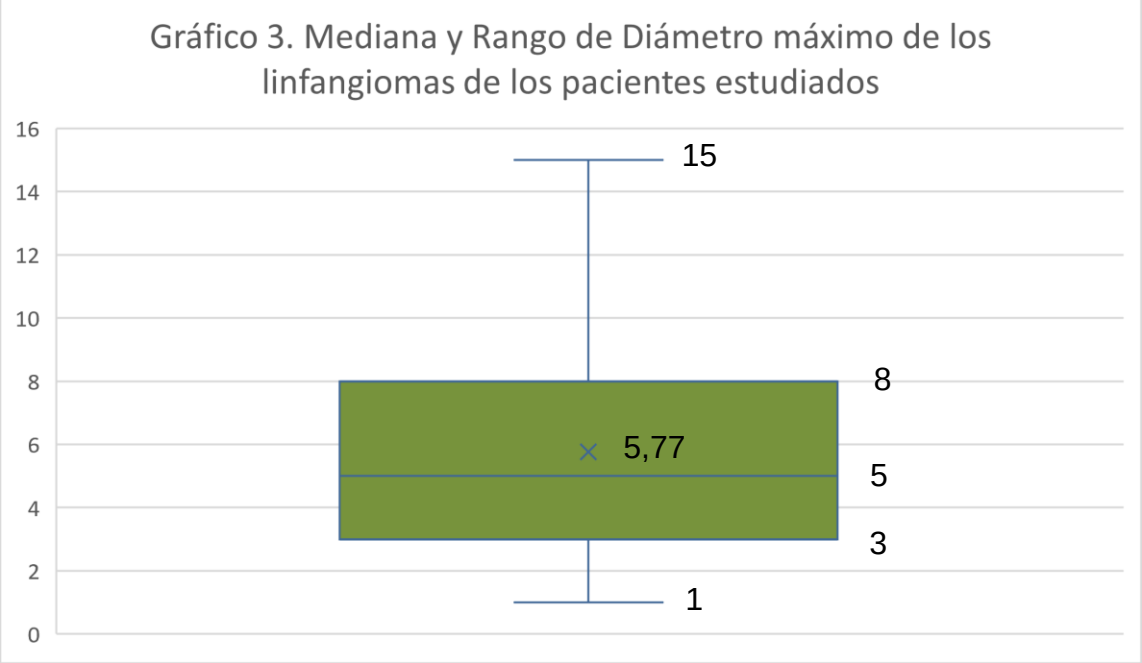
Tabla 3. *Diámetro Máximo Según Género.*

El Diámetro máximo promedio de la serie estudiada fue de 5,77 +/- 3,73 y la mediana de 5 cm con un rango que estuvo entre 1 y 15 cm. El promedio en mujeres fue de 6,3 +/- 4,45 contra 5,24 +/- 2,85 en varones.

	General	Femenino	Masculino
Mediana (rango)	5 (1 – 15)	5 (1 – 15)	4,9 (1 – 10)

Tabla 3. *Distribución por edad según diámetro máximo de pacientes con linfangioma. Datos expresados como mediana y rangos. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018.*

La mediana fue 5 cm tanto en mujeres como varones. De manera que no hubo diferencia importante entre el tamaño de los linfangiomas entre ambos sexos.



Fuente Tabla 3

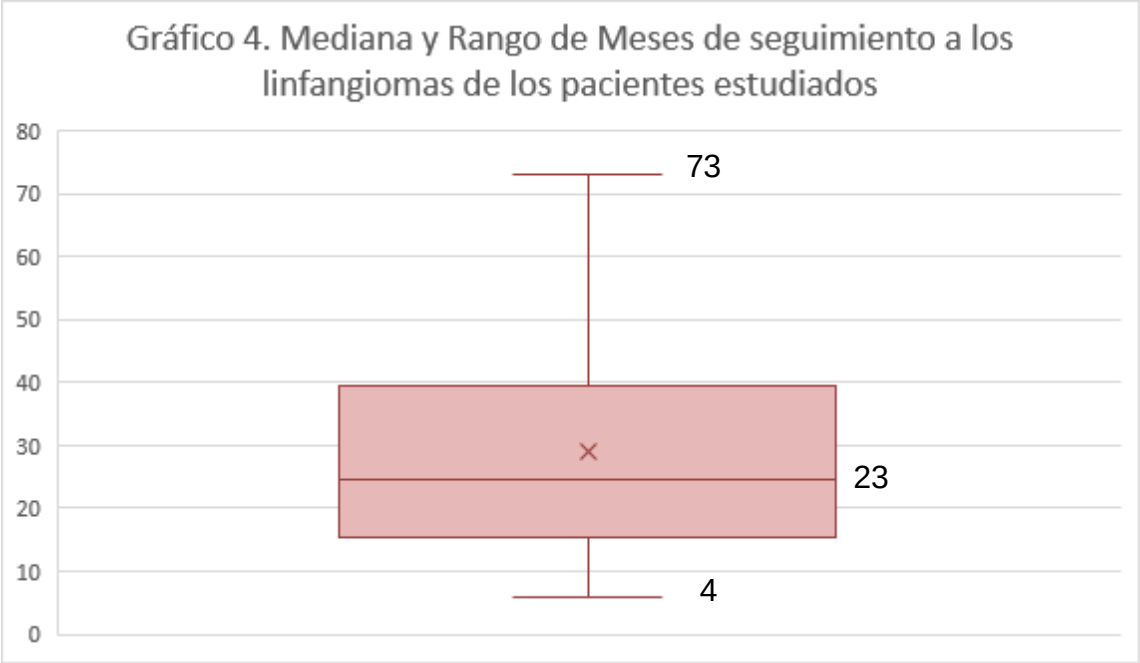
Tabla 4. *Meses de seguimiento según género.*

El seguimiento promedio de los pacientes fue de 26,86 +/- 16,78 meses.

	General	Femenino	Masculino
Mediana (Rangos)	23 (4 – 73)	24,5 (6 – 73)	21 (4 – 51)

Tabla 4. *Distribución por género según Meses de seguimiento de pacientes con linfangioma. Datos expresados como mediana y rangos. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018.*

La mediana de seguimiento fue de 23 meses. El seguimiento mínimo fue de 4 meses y el máximo de 73. Esto permite decir que hubo un seguimiento importante de estos pacientes para registrar posibles recaídas o efectos colaterales.



Fuente Tabla 4

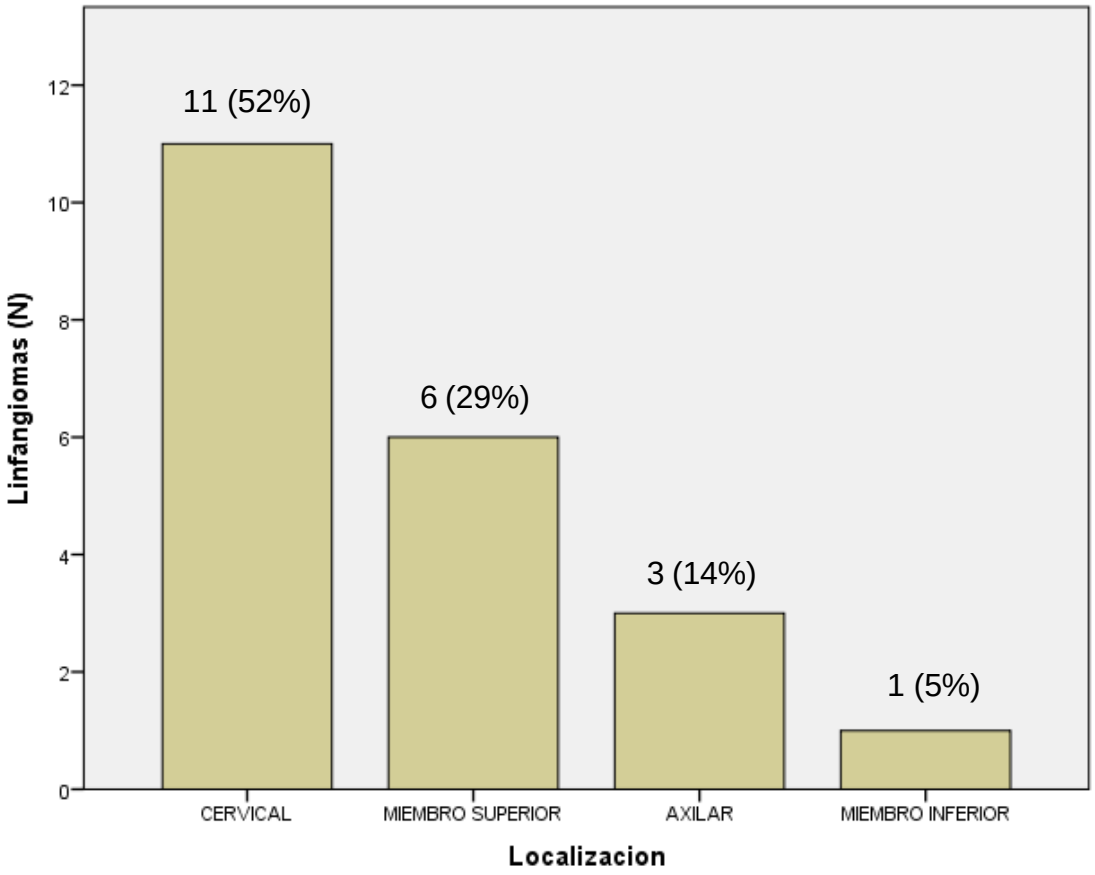
Tabla 5. *Localización de los linfangiomas.*

Se observa la distribución de frecuencia de las lesiones según su localización. En más del 50% (11) de todos los pacientes presentan ubicación cervical, seguida por miembro superior con 29% (6), axilar 14% (3) y finalmente, un paciente con linfangioma de miembro inferior (5%). No se observaron linfangiomas en tórax ni en la cavidad abdominal.

	Frecuencia	Porcentaje
CERVICAL	11	52,4
MIEMBRO SUPERIOR	6	28,6
AXILAR	3	14,3
MIEMBRO INFERIOR	1	4,8
Total	21	100,0

Tabla 5. *Distribución de frecuencias de los linfangiomas según la Localización. Datos expresados como N y porcentaje. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018.*

Gráfico 5. *Localización de los linfangiomas en los pacientes estudiados*



Fuente Tabla 5

Esto es compatible con la mayor cantidad de tejido y vasos linfáticos en el cuello que en cualquier otra región anatómica del organismo.

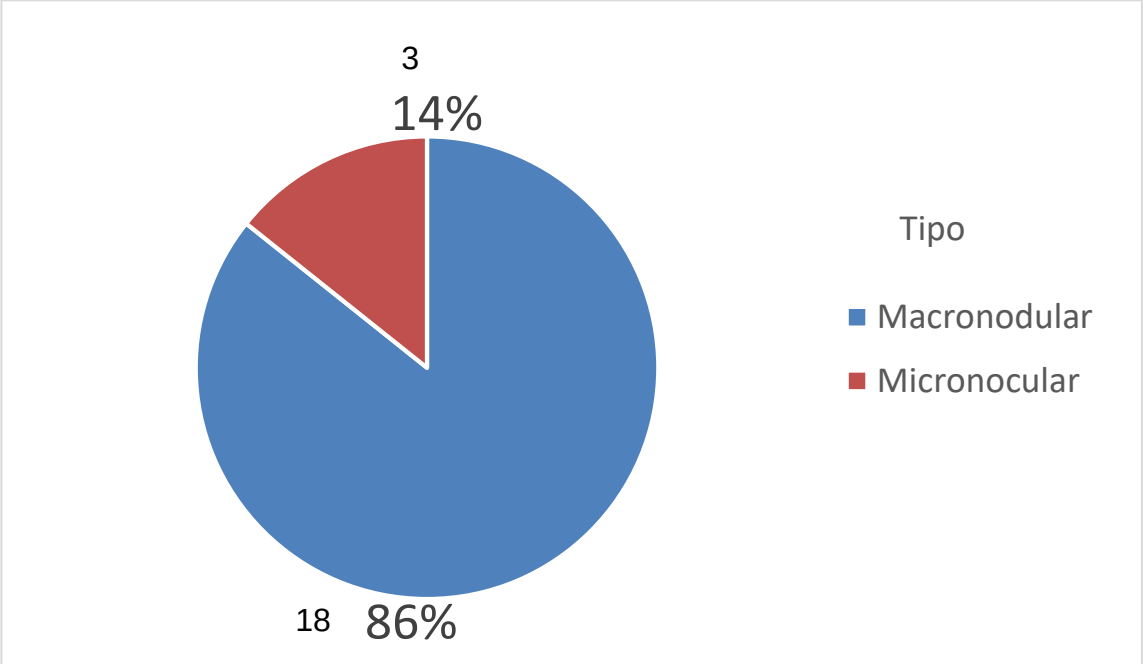
Tabla 6. *Tipo de Linfangioma diagnosticado*

La mayoría de los linfangiomas diagnosticados fueron macronodulares (86%) que constituyen 18 casos. Los micronoculares fueron los restantes 3 casos para un 14%. No se diagnosticaron mixtos.

	Frecuencia	Porcentaje
MACRONODULAR	18	85,7
MICRONODULAR	3	14,3
Total	21	100,0

Tabla 6. *Distribución de frecuencias de los linfangiomas según su tipo. Datos expresados como N y porcentajes. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018.*

Gráfica 6. *Distribución según el tipo de linfangioma diagnosticado*



Fuente Tabla 6

Es probable que esto se deba a que los macronodulares por su tamaño y clínica se diagnostiquen más fácilmente y preocupen más a los padres.

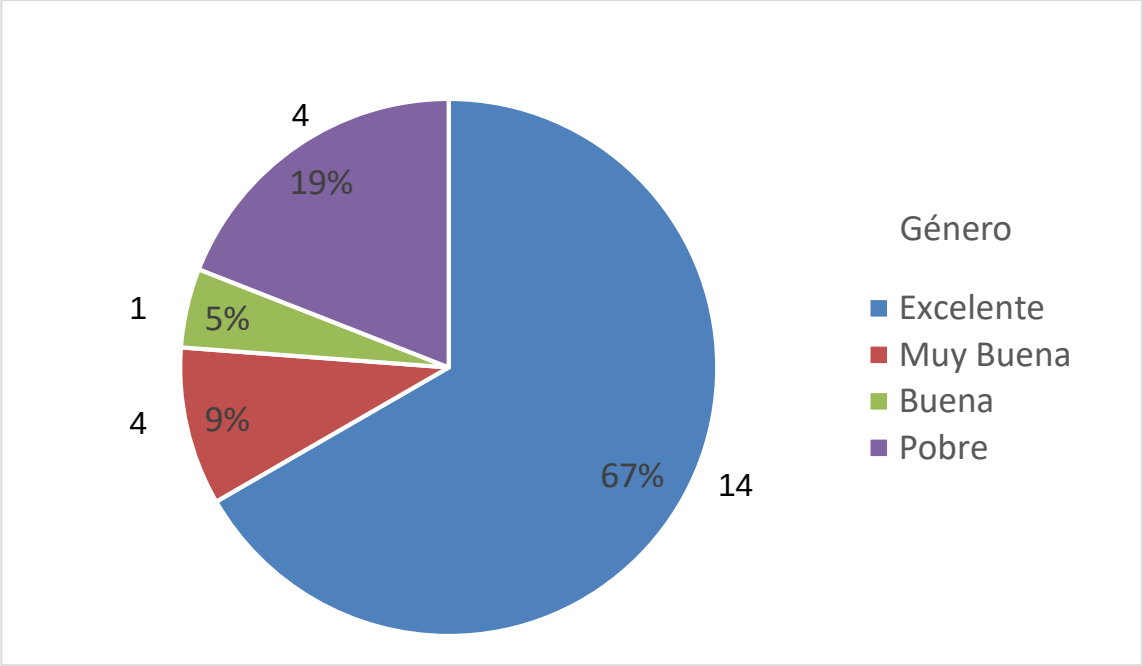
Tabla 7. *Respuesta después de primera infiltración con Bleomicina.*

Con 14 casos, la mayoría de las respuestas fueron excelentes en la primera infiltración lo que constituye un 67% de los casos, muy buenas (10%) y buenas (5%) de la presente serie se encontró 17 casos (81%) con resultados buenos a excelentes. Con esto se comprueba la eficacia de la Bleomicina desde la primera dosis del tratamiento. Cuatro pacientes (19%) quedaron en respuesta pobre.

	Frecuencia	Porcentaje
Excelente	14	66,7
Muy Buena	2	9,5
Buena	1	4,8
Pobre	4	19,0
Total	21	100,0

Tabla 7. *Distribución de frecuencias de los linfangiomas según su respuesta a la primera infiltración. Datos expresados como N y porcentajes. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018*

Gráfica 7. *Respuestas después de la primera infiltración con Bleomicina*



Fuente Tabla 7

Los pacientes con respuestas pobres y buenas les hicieron candidatos a infiltraciones posteriores.

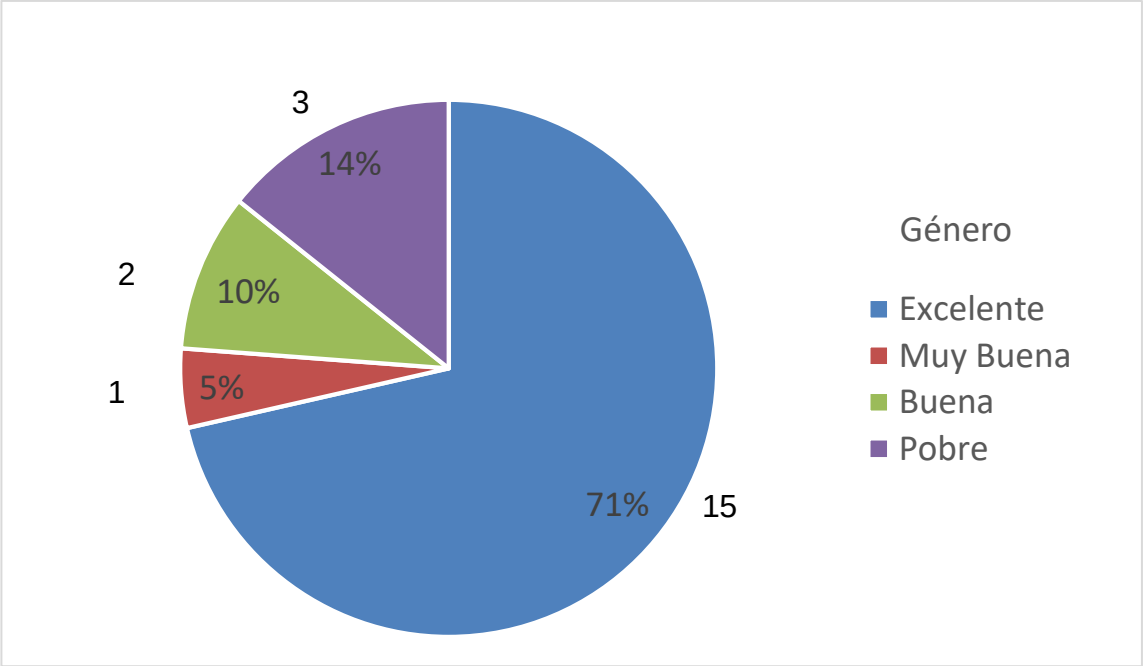
Tabla 8. *Respuesta después de segunda infiltración con Bleomicina.*

Después de la segunda infiltración un caso más se adiciona al conjunto de respuestas Excelente, buena y muy buena sumando 18 casos en total para un porcentaje de más del 85%.

	Frecuencia	Porcentaje
Excelente	15	71,4
Muy bueno	1	4,8
Bueno	2	9,5
Pobre	3	14,3
Total	21	100,0

Tabla 8. *Distribución de frecuencias de los linfangiomas según su respuesta a la segunda infiltración. Datos expresados como N y porcentajes. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018*

Gráfica 8. *Respuestas después de la segunda infiltración con Bleomicina*



Fuente Tabla 8

Cabe destacar que el último caso que no alcanzó respuesta, no pudo ser sometido a nuevas infiltraciones porque presentó la complicación de edema cervical durante la primera. Es importante resaltar que un caso con respuesta buena pasó también a muy buena. Con esto se puede deducir que la segunda infiltración puede mejorar las respuestas en aquellos casos donde la misma no ha sido satisfactoria.

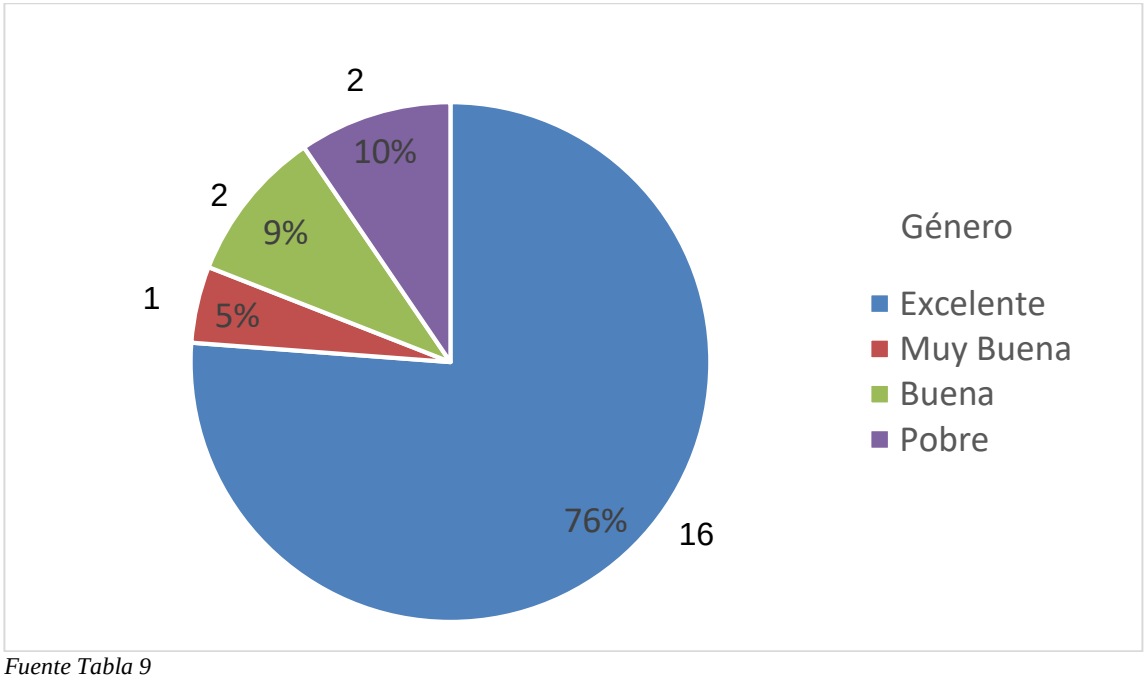
Tabla 9. *Respuesta después de tercera infiltración con Bleomicina.*

Después de la tercera infiltración un caso más se adiciona al conjunto de respuestas excelentes, buena y muy buena sumando 19 casos en total para un porcentaje de más del 90%.

	Frecuencia	Porcentaje
Exelente	16	76,2
Muy Bueno	1	4,8
Bueno	2	9,5
Pobre	2	9,5
Total	21	100,0

Tabla 9. *Distribución de frecuencias de los linfangiomas según su respuesta a la tercera infiltración. Datos expresados como N y porcentajes. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018*

Gráfica 9. *Respuestas después de la tercera infiltración con Bleomicina*



Fuente Tabla 9

Se puede observar como las respuestas excelentes suben de 14(67%) a 16(76%), mejorando aún más las respuestas dentro del grupo con respuestas adecuadas. Con esto se muestra el beneficio de una segunda y tercera infiltración cuando se obtienen beneficios marginales después de la primera infiltración.

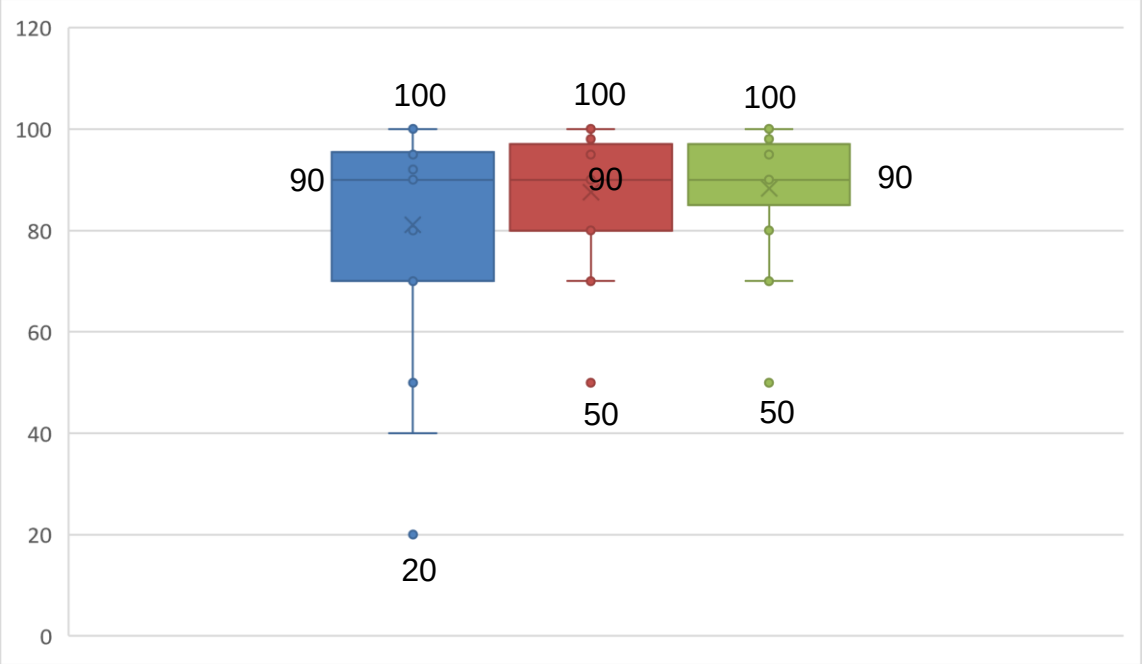
Tabla 10. *Porcentaje de respuesta según el número de infiltración.*

En la tabla 10 se observa en conjunto las tres infiltraciones, y como el promedio de la respuesta porcentual va elevándose a medida que se administra más infiltraciones, la mediana se mantiene estable en 90%.

	Primera infiltración	Segunda Infiltración	Tercera Infiltración
Mediana (Rangos)	90 (20 – 100)	90 (50 – 100)	90 (50 – 100)

Tabla 10. *Distribución por mediana de porcentaje de respuesta según número de infiltración con Bleomicina de los linfangiomas de los pacientes. Datos expresados como mediana y rangos. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018.*

Gráfico 10. *Mediana de Respuestas tras infiltraciones 1, 2 y 3*



Fuente Tabla 10

La media de respuesta con la primera infiltración fue del 81 +/- 22%, sube al 87,6 +/- 12,8% en la segunda infiltración y finalmente a 88,3 +/- 12,8% en la tercera infiltración. Con esto se consolida más el concepto que cuando no hay una respuesta óptima con la primera infiltración, todavía hay oportunidad de mejorar la respuesta sumando una segunda o tercera infiltración.

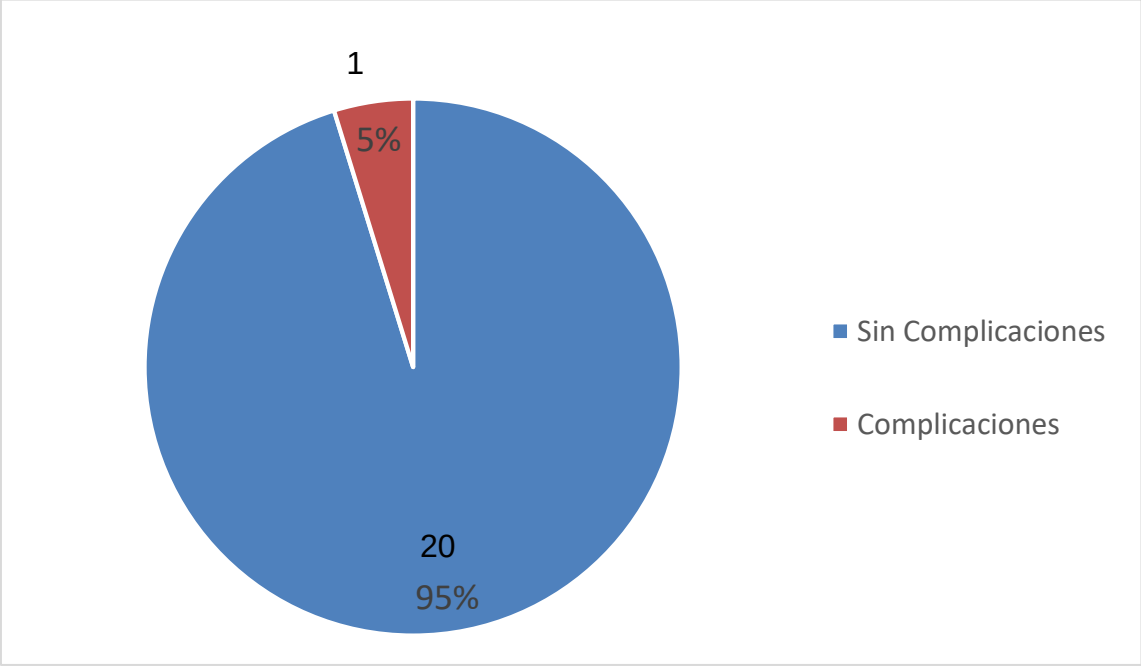
Tabla 11. *Complicaciones de los pacientes que recibieron infiltración con Bleomicina*

Aunque solamente un paciente (5%) presentó complicación de edema cervical, la misma fue tan importante que impidió que el paciente recibiera nuevos intentos de infiltración con Bleomicina.

	Frecuencia	Porcentaje
Sin complicación	20	95,2
Complicación	1	4,8
Total	21	100,0

Tabla 11. *Distribución de frecuencias de los linfangiomas según la presencia de complicaciones. Datos expresados como N y porcentajes. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018*

Gráfico 11. *Frecuencia de complicaciones en los pacientes estudiados.*



Fuente Tabla 11

Aunque solamente un paciente (5%) presentó complicación de edema cervical, la misma fue tan importante que impidió que el paciente recibiera nuevos intentos de infiltración con Bleomicina. Viendo los resultados anteriores, es probable que este único paciente que no alcanzó una adecuada respuesta hubiese entrado en la misma de recibir una segunda o tercera infiltración.

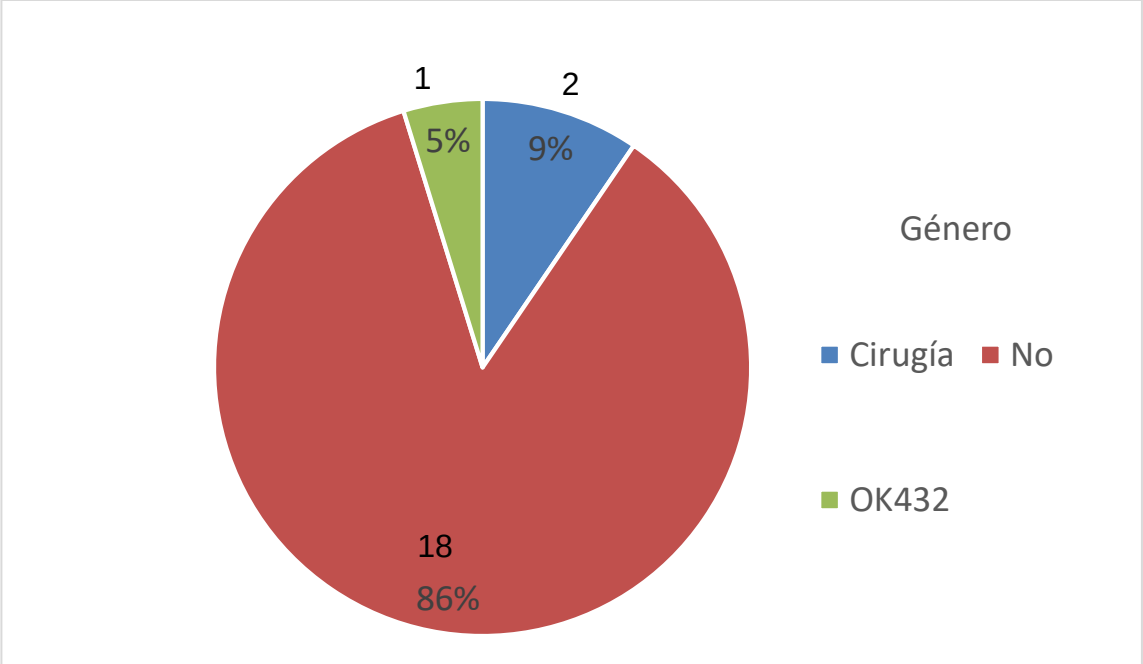
Tabla 12. *Tratamiento antes de recibir infiltración con Bleomicina.*

Solamente 3 pacientes recibieron tratamiento previo antes de la infiltración con Bleomicina.

	Frecuencia	Porcentaje
CIRUGÍA	2	9,5
NO	18	85,7
OK432	1	4,8
Total	21	100,0

Tabla 12. *Distribución de frecuencias de los linfangiomas según la indicación de tratamiento previo. Datos expresados como N y porcentajes. Fuente: Programa AS-400 HCAM-2018*

Gráfico 12. *Tratamiento antes de recibir infiltración con Bleomicina.*



Fuente: Tabla 12

Solamente 3 pacientes recibieron tratamiento antes de recibir Bleomicina. Dos de ellos fueron intervenidos quirúrgicamente y uno recibió OK-432. Con este resultado podemos inferir que los pacientes que hayan recaído después de cirugía o infiltración con otros esclerosantes, pueden responder a la infiltración con Bleomicina.

Análisis inferencial.

Estudio de supervivencia respecto a la recaída. - Del total de la serie para un periodo de seguimiento de 73 meses, un paciente (paciente número 13, Femenino) tuvo una recaída a los 42 meses posterior a su primera infiltración. Por lo tanto, la supervivencia libre de eventos (recaída) fue del 95%, con una sobrevida del 100% durante todo el periodo evaluado. (Gráfico 13)

Gráfico 13. *Curva de Kaplan – Meier del total de pacientes según el número de infiltraciones realizadas.*

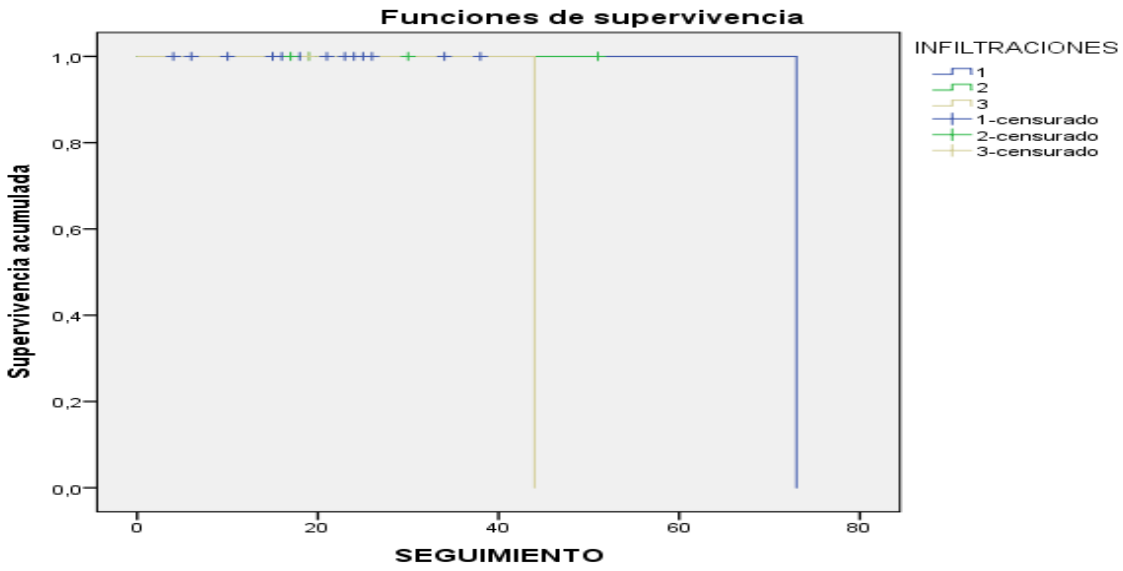


Gráfico 13. Estudio de supervivencia. *Curva de Kaplan – Meier del total de pacientes según el número de infiltraciones realizadas. (infiltración 1: línea azul. Infiltración 2: línea verde. Infiltración 3: línea café.) Evento que corresponde a recaída= 42 meses. Periodo de seguimiento de 0 a 73 meses. Fuente: Programa AS-400 HCAM*

En resumen, el perfil más representativo del paciente diagnosticado de linfangioma, tratado con Bleomicina y atendido en el Hospital Carlos Andrade Marín corresponde a las siguientes características: Linfangioma cervical, Macronodular, sin tratamiento previo, con un número necesario de infiltraciones para obtener resultados eficientes de 1 y sin complicaciones.

Tabla 14. Variables que resultaron estadísticamente significativas. (*) resultado significativo

Variable	N (%)	p (<0,05) chi-cuadrado
Localización	Cervical* 11 (52,4%) Miembro superior 6 (28,6%) Axilar 3 (14,3%) Miembro inferior 1 (4,8%)	0,013
Tipo	Macronodular* 18 (85,7%) Micronodular 3 (14,3%)	0,001
Tratamiento Previo	Sin tratamiento previo*18 (85,7%) Cirugía 2 (9,5%) OK432 1 (4,8%)	0,0000001
Infiltraciones	1 infiltración* 21 (100%) 2 infiltraciones 5 (23,8%) 3 infiltraciones 1 (4,8%)	0,004
Respuesta a la Primera Infiltración	Excelente* 14 (66,7%) Muy buena 2 (9,5%) Buena 1 (4,8%) Pobre 4 (19%)	0,0000001
Respuesta a la Segunda Infiltración	Excelente* 15 (66,7%) Muy buena 1 (4,8%) Buena 2 (9,5%) Pobre 3 (14,3%)	0,0000001
Respuesta Final	Excelente* 16 (76,2%) Muy buena 1 (4,8%) Buena 2 (9,5%) Pobre 2 (9,5%)	0,0000001

Complicaciones	Sin complicaciones* 20 (95,2%) Con complicaciones 1 (4,8%)	0,0000001

Fuente: Programa AS-400 HCAM

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

Los linfangiomas en los niños generalmente son producto de malformaciones congénitas vasculares de los vasos linfáticos; y como tal pueden ser diagnosticados en el periodo prenatal, neonatal o posteriormente. Su aparición es una causa de preocupación en los padres y el pediatra de cabecera; más aún cuando causan compresión a órganos adyacentes. Por esta razón, siempre han sido objeto de investigación; sin embargo, al ser una patología poco frecuente, es común como en los estudios publicados por Rodriguez y colaboradores y Lobo Bailon y colaboradores, sobre la misma sean en su mayoría estudios descriptivos, retrospectivos y con un grado de evidencia limitado. Con todo esto, al igual que la presente investigación, el número de pacientes incluidos siempre será pequeño (Rodriguez, Caceres, & Vargas, 2012), (Lobo Bailon , y otros, 2012).

Ritta Rautio y colaboradores en un estudio llevado a cabo en Turku, Finlandia en 2002 (Rautio, Keski-Nisula, Laranne, & Lasoonen, 2002) usaron la infiltración con OK-432 en 14 pacientes con un rango de edad de 10 meses a 42 años. De ellos solamente 2 de los pacientes estaban por debajo de los 2 años y 2 también por encima de los 18 años. A diferencia de este estudio que solo valoró niños, Ritta Rautio evaluaron a 2 adultos. Sin embargo, la mediana de la edad a la primera infiltración fue de 5,5 años, lo cual coincide con la edad de la primera infiltración de los pacientes de este estudio que fue de 4,75 años.

En el estudio de Molino y colaboradores (Molino, y otros, 2010) realizado en el Hospital Vall d´Hebron de Barcelona, España en el año 2010 en cambio se estudiaron 13 pacientes y se realizó el diagnóstico prenatal en siete de ellos y los otros 6 al momento del nacimiento. En este estudio la infiltración se llevó a cabo con sustancias esclerosantes como OK-432, etanol o Bleomicina al nacer o poco después. Aunque la edad promedio en este grupo rondaba el primer mes. A diferencia de la presente investigación, este fue un estudio dirigido a pacientes en la edad neonatal por lo que explicaría la detección tan temprana y resolución del problema.

En un estudio llevado a cabo por Rozman y colaboradores en Malasia, se incluyeron 24 niños quienes fueron sometidos a infiltración con Bleomicina. Aunque no se reporta el promedio, ni mediana de edad, el rango estuvo comprendido entre 1 mes y 12 años lo cual se asemeja bastante al presente estudio donde se observa un rango de 1,75 a 16 años. Igualmente aseguran que el diagnóstico se realizó en más del 90% de los casos por debajo de los 2 años de edad.

En el trabajo de Giménez Aranguez publicado en 1996 (Gimeno Arangurez, Colomar Palmer, González Mediero, & Ollero Caprani, 1996) y realizado en varios centros de Madrid, España se estudiaron 145 casos de linfangiomas entre la edades de 1 y 16 años. Ellos encontraron que el 46,8% de los casos se diagnosticaron antes de los 3 años de vida. Dicho rango de edad coincide perfectamente a lo encontrado en la presente investigación.

En un estudio llevado a cabo en Utar Pradesh, India por Kumar y colaboradores y publicado en el año 2012 (Kumar, y otros, 2012) se encontró que 54,4% de los 35 pacientes estudiados se diagnosticaban durante el primer año de vida, a diferencia del presete estudio donde la mediana de edad fue un poco más alta.

Los datos expuestos en el presente trabajo coinciden con los encontrados en el Hospital Baca Ortíz (Rodriguez, Caceres, & Vargas, 2012) quienes reportan una mediana de edad cercana a los 6 años. Esto podría deberse o bien a un retraso en el diagnóstico de esta malformación o a poca importancia dada por los padres al aumento de volumen, sobre todo en el cuello, donde se observan la mayoría de los linfangiomas, por razones culturales. Es de hacer notar que en este estudio 40% de los pacientes ya habían recibido tratamiento previo y por ello quizás el promedio de edad fue mayor.

Existe consenso entre los autores en que en la edad infantil no hay predominio de algún género. Similarmente a lo encontrado en este trabajo trabajo, en el estudio de Rozman y colaboradores (Rozman, Thambidorai, Zaleha, Zakaria, & Zulfiqar, 2011) no se observa un predominio de género ya que el 54% de los pacientes fueron masculinos. En el presente estudio 10 de los veinte pacientes (50%) fueron varones. En oposición, el estudio de Lobo Bailón y colaboradores realizado en Sevilla, España en 2012 (Lobo Bailon , y otros, 2012) con 30 pacientes a quienes se les hizo esclerosis con Bleomicina se encontró un predominio de las mujeres en un 60%; sin embargo, cabe destacar que en ese estudio también se incluyó a pacientes con hemangiomas. En contraposición en el estudio de Rautio (Rautio, Keski-Nisula, Laranne, & Lasoonen, 2002) y colaboradores se observaron 6 mujeres de 14 para 43% en este grupo de pacientes.

El rango de seguimiento del estudio actual fue de 4 a 73 meses a diferencia del estudio de Rutio y colaboradores que alcanzaron un seguimiento máximo de 34 meses. Es posible que un periodo de seguimiento tan corto, no permita la determinación de recaídas tardías, si las hubiera.

En los pacientes IESS se encontró un predominio de la localización cervical de los linfangiomas con un 52,4%. De forma similar, en el trabajo de Kumar y colaboradores (Kumar, y otros, 2012) se observa una localización cervical en 62,86% de los casos. Llama la atención que en el estudio de kumar se encuentra un 20% de la localización de los linfangiomas en la cara, mientras que en la presente serie no se encontró ninguno de los linfangiomas en esta localización. Esta diferencia pudiera deberse a razones étnicas. Gimeno Arangurez y colaboradores, encontraron una mayor proporción de linfangiomas en cabeza y cuello 36,5% (Gimeno Arangurez, Colomar Palmer, González Mediero, & Ollero Caprani, 1996)

En el Hospital Baca Ortíz encontraron un 53% localizado en el cuello, lo cual es parecido a lo encontrado en la presente investigación (Rodriguez, Caceres, & Vargas, 2012). Muchos autores coinciden en que se debe a la gran cantidad de tejido linfático que anatómicamente reside en el cuello.

En contraposición a este estudio, Lobo-Bailón encontraron una mayor frecuencia de localización en la cara 31,5% y cervical 26,3%. (Lobo Bailon , y otros, 2012). Una vez más se cree que esta diferencia puede deberse a diferencias raciales.

En el presente trabajo el tipo de linfangioma que predominó fue el macronodular 85,7% sobre el micronodular y no se encontró patrones mixtos en la presente serie. Esto contrasta con el estudio de Gimeno Arangurez en el cual encontraron el patrón macronocular en 46% de los pacientes, micronocular en 23% y mixto en un 24%. (Gimeno Arangurez, Colomar Palmer, González Mediero, & Ollero Caprani, 1996). Al igual que en este trabajo, en el de Kumar y colaboradores se encontró un 41,7% de tipo macronocular, 41,7% de tipo mixto y solemente el 16,6% micronoculares. (Kumar, y otros, 2012). Es probable que en la presente serie haya subregistro de los linfangiomas mixtos y micronodulares ya que éstos son más difíciles de detectar y diagnosticar.

Después de la primera infiltración con Bleomicina la muestra actual obtuvo un 81% de respuestas buenas, muy buenas y excelentes. En contraposición a estos buenos resultados, en el trabajo de Rozman, la infiltración con Bleomicina obtuvo un 41,6% de respuesta (Rozman, Thambidorai, Zaleha, Zakaria, & Zulfiqar, 2011). Mejores resultados obtuvieron Kumar y colaboradores en la India donde reportó respuestas de buenas a excelentes en 57,7% de sus 35 pacientes (Kumar, y otros, 2012).

Los casos donde no se obtuvo una óptima respuesta debieron ser sometidos a nuevas infiltraciones. A pesar de obtener buenos resultados en general en los pacientes del IESS, 5 de ellos tuvieron que ser sometidos a 2 infiltraciones y 2 de ellos a 3. Estos resultados fueron mejores que los obtenidos por Kumar y colaboradores con Bleomicina y quienes sometieron a una segunda infiltración a 29 (57,14%) de sus 35 pacientes, a una tercera 2 (5,71%), una cuarta aplicación 4 (11,42%), y 2 (5,71%) a una quinta esclerosis. Es probable que esto se deba a que la mayoría de los pacientes presentaban la variedad

macronodular, la cual responde mejor a la infiltración con Bleomicina que los pacientes con variedades mixtas y micronodulares que representaban la mayoría de los casos de la serie de Kumar (Kumar, y otros, 2012).

Del total de la serie para un periodo de seguimiento de 73 meses, un paciente (paciente número 13, F) tuvo una recaída a los 42 meses posterior a su primera infiltración. Todos los pacientes incluidos en el estudio están vivos lo que representa una supervivencia. Solamente uno de ellos presentó un efecto secundario que fue el edema cervical. En el trabajo de Kumar, igualmente no se presentaron decesos; sin embargo, se puedo observar desarrollo de fiebre en 30%, incremento del tamaño del linfangioma de forma transitoria en 20%, sangrado y decoloración de la piel en 10% de los casos cada uno. Esto puede estar relacionado con un menor número de infiltraciones en el presente estudio (Kumar, y otros, 2012). Mejor resultado obtuvo Rozman en Malasia, en este estudio el 50% de los pacientes requirieron una sola infiltración, 29% ameritó 2 infiltraciones, 12,5% requirió 3 aplicaciones y solamente uno llegó a recibir 6 esclerosis con Bleomicina. En el trabajo de Rozman también se logró la sobrevida del 100% de los pacientes (Rozman, Thambidorai, Zaleha, Zakaria, & Zulfiqar, 2011).

En el estudio de Molino y colaboradores se registraron 3 muertes, 2 de ellas por sangramiento masivo en el interior del linfangioma lo que hizo inferir un componente hemangiomatoso de la malformación y un tercero falleció a los 10 meses de vida por sepsis postoperatoria. En el caso de este estudio en específico, eran pacientes sumamente complicados y diagnosticados intraútero en su mayoría y quienes fueron sometidos en algunos casos a cirugia inmediatamente posterior a su nacimiento (Molino, y otros, 2010)

Es claro que muchos de estos estudios al ser de carácter retrospectivos y descriptivos no se realizó análisis de supervivencia ya que la misma es del 100%.

En ninguno de los estudios realizados con Bleomicina y con periodos de seguimiento similares a los del presente estudio se han observados recaídas. Queda esperar más tiempo de seguimiento para determinar si habrá recaídas tardías después de la esclerosis con el fármaco.

Cabe destacar que variables como la edad, el sexo y el tamaño de la lesión no fueron estadísticamente significativas, es probable que con la asociación de varias de ellas se pueda realizar un análisis multiparamétrico que permita realizar inferencias sobre los pacientes que pueden llegar a presentar complicaciones o recidivas. No obstante, esa aproximación escapa de los objetivos de la presente investigación.

Con respecto a los posibles sesgos de la presente investigación se puede mencionar el sesgo de diseño, ya que el investigador principal es el mismo que está tomando y analizando los datos lo que podría interferir por la predisposición del mismo a tomar en cuenta con mayor disposición a los resultados positivos. Existe un sesgo muestral porque el muestreo no se realizó al azar, sino que se tomaron pacientes consecutivos. Otro posible sesgo, pudiese ser de omisión al no encontrar las historias de los pacientes ingresados en el estudio. Tomando en cuenta todas estas posibles limitantes durante el diseño de la investigación se tomaron medidas para disminuir en la medida de lo posible todos los posibles sesgos.

Como ya se ha descrito en varias oportunidades el Linfangioma es una entidad nosológica poco frecuente lo que dificulta la realización de trabajos prospectivos. Sin embargo, de establecerse líneas de investigación y la asignación de dichas líneas a profesores y estudiantes junto a alianzas estratégicas con otros servicios (ej. Obstetricia), es posible la captación de pacientes, incluso en el periodo prenatal. Para ampliar el número de pacientes de estudio se podría realizar trabajos multicéntricos. Otra de las formas de mejorar el estudio de estas patologías no tan frecuentes es realizar metanálisis cuyos resultados se pueden convertir de forma práctica en grado de evidencia I. La dificultad de este tipo de estudio es que se necesitan estudios similares con muchas variables en común para que pueda ser ejecutado.

A lo largo de la realización de esta investigación se ha visto como se ha cambiado el paradigma del manejo de los linfangiomas. De un modo resolutivo único como la realización de cirugía, se ha visto la posibilidad de realizar un procedimiento relativamente sencillo y con menos riesgos que someter a los pacientes a procedimientos más invasivos. Los esclerosantes han mejorado el patrón de seguridad y desenlace del tratamiento de los linfangiomas. Aunque se han utilizado muchos de ellos, algunos con resultados deletéreos como el caso del etanol produciendo dolor y malestar general o el OK-432 con su gran dificultad para tenerlo disponible; existe la alternativa de la Bleomicina que es un fármaco relativamente económico y con menores efectos secundarios, es por ello que cobra fundamental importancia profundizar los estudios con respecto al uso de los agentes esclerosantes, y si es posible, comparar el uso de varios de

ellos para optimizar recursos del sector salud, dar tranquilidad a los padres pero por sobre todas las cosas beneficiar a los pequeños pacientes.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

1.- Se determinó la eficiencia del tratamiento con Bleomicina en linfangioma en la población pediátrica de 0 a 18 años en el hospital Carlos Andrade Marín desde enero de 2015, con una sobrevida del 100%.

2.- El número de infiltraciones eficientes con Bleomicina, para obtener un resultado significativo es una infiltración.

3.- Con respecto a la localización más frecuentemente encontrada fue la cervical, el tipo más frecuentemente observado fue el Macronodular (85,7%), el tratamiento de elección de primera línea fue Bleomicina, se presentó un evento adverso y a los 73 meses de seguimiento de la serie no se observó recaídas.

No se encontraron diferencias significativas con respecto a la edad y sexo en relación con los linfangiomas.

6.2. Recomendaciones

1.- Debido a la rareza de los linfangiomas, las series de estudios suelen ser pequeñas. Se recomienda la realización de un estudio más amplio y de preferencia multicéntrico para una mejor descripción de la patología en el Ecuador.

2.- Promover el adecuado registro de los datos en las historias clínicas para evitar la pérdida de datos importantes en los trabajos de investigación.

3.- Divulgar los resultados de este y otros estudios para promover la creación de guías de práctica clínica y establecer el tratamiento clínico infiltrativo como primera línea para el tratamiento de los linfangiomas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acevedo, J., Shah, R., & Brietzke, S. (2008). Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg., 138*(4), 418-24.

Arzoz Fábregas, M., Ibarz Servio, L., Areal Calama, J., González Satué, C., Ruiz Dominguez, J., & Saladieg Roig, J. (2006). Linfangioma Quístico. Nuestra Experiencia. *Actas Urol Esp, 30*(7), 723-727.

Basuko-Kuba, E., Hurtado-López, L., Campos-Castillo, C., Buitrón García-Figueroa, R., Figueroa-Tentori, D., & Pulido-Cejudo, A. (2016). Cervical lymphangioma in the adult. A report of 2 cases. *Cir Cir, 84*(4), 313-7.

Bhatnagar, A., Upadhyaya,, V., Kumar, B., Neyaz, Z., & Kushwaha, A. (2017). Aqueous intralesional bleomycin sclerotherapy in lymphatic malformation: Our experience with children and adult. *Natl J Maxillofac Surg*, 130-135.

Cabrera Benitez, S. (2006). Bleomicina: un modelo de fibrosis pulmonar. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex, 19*(1), 53-61.

Don Kwon, S., Ah Chun, K., Jung Kong, E., & Ho Cho, I. (Sep de 2016). Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Findings of Post Traumatic Lymphangioma in a Young Adult Male. *Vasc Specialist Int., 32*(3), 137-139.

Francois, S., Martin, M., Costa, O., Urbain , D., & Mana, F. (2018). Cystic Lymphangioma: Are Triglycerides Always Measurable? *Case Rep Gastrointest Med.*, 1-3.

Gimeno Arangurez, M., Colomar Palmer, P., González Mediero, I., & Ollero Caprani, J. (1996). Aspectos clínicos y morfológicos de los linfangiomas infantiles: Revisión de 145 casos. *Anales Españoles de Pediatría, 45*(1), 25-28.

Grasso, D., Pelizzo, G., Zocconi, E., & Scheleef, J. (2008). Lymphangiomas of the head and neck in children. *Acta Otorhinolaryngol Ital, 18*(1), 17-20.

Joliat, G.-R., Melloul, E., Djafarrian, M., Schmidt, S., Fontanella, S., Yan, P., . . . Halkic, N. (2015). Cystic lymphangioma of the adrenal gland: report of a case and review of the literature. *World J Surg Oncol., 13*(58), 1-5.

Kumar, V., Kumar, P., Pandey, A., Gupta, D., Sharma, S., & Gangopadhyay, A. (2012). Intralesional Bleomycin in Lymphangioma: An Effective and Safe Non-Operative Modality of Treatment. *J Cutan Aesthet Surg., 5*(2), 133-136.

Lacunza Paredes, R. O., & Lazo Santana, E. (abr./jun de 2015). Diagnóstico ecográfico de linfangioma retroperitoneal fetal, con extensión a miembro inferior. *Rev. peru. ginecol. obstet., 61*(2), 163-167.

Laurencio Vallina, S., Fuentes Figueredo, O., & Hernández Lin, T. (2017). Linfangioma cervical en un lactante. *MEDISAN, 21*(4), 460.

Leroy, A., Garabedian, C., Fourguet, T., Clogueur, T., & Coulon, C. (May de 2016). [Iconographic imaging (ultrasound/MRI) in prenatal evaluation of cervical cystic lymphatic malformations]. *Gynecol Obstet Fertil, 44*(5), 269-273.

Lord, R. (1968). The white veins: conceptual difficulties in the history of the lymphatics. *Med Hist., 12*(2), 174-84.

Lu, D., Wang, Y., Zeng, W., & Peng, B. (2015). Giant fetal lymphangioma at chest wall and prognosis: case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol., 54*(1), 62-5.

Miceli, A., & Stewart, K. (11 de Dec de 2017). *StatPearls*. Recuperado el 16 de May de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470333/

Michalopoulos, N., Laskou, S., Karayannopoulou, G., Pavlidis, L., & Kanellos, L. (2015). Adrenal Gland Lymphangiomas. *Indian J Surg, 77*((Suppl 3)), 1334–1342.

Molino, J., Guillén, E., Peiró, J., García-Vaquero, J., Maruenda , C., Carreras, E., . . . Martínez-Ibáñez, V. (2010). Linfangioma quístico cervical: Todavía un reto. *Cir Pediatr*(23), 147-152.

Monteanu, O., Cirstoiu, M., Filipoiu, F., Bohiltea, R., Bulesco, I., & Barceanu, C. (2016). Morphological and ultrasonographic study of fetuses with cervical hygroma. A cases series. *Rom J Morphol Embryol., 57*(4), 1421-1427.

Olímpio Hde, O., Bustorff-Silva, J., Oliveira Filho, A., & Araujo, K. (2014). Cross-sectional study comparing different therapeutic modalities for cystic lymphangiomas in children. *Clinics (Sao Paulo)., 69*(8), 505-8.

Porwal PK, Dubey KP, Morey A, Singh H, Pooja s, & Bose A. (Mar de 2018). Bleomycin Sclerotherapy in Lymphangiomas of Head and Neck: Prospective Stydy of 8 Cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 70*(1), 145-48.

Rodriguez, J., Caceres, F., & Vargas, P. (2012). Treatment of lymphangioma with OK-432 infiltration. *Cir Pediatr, 25*(4), 201-4.

Rozman, Z., Thambidorai, R., Zaleha, A., Zakaria, Z., & Zulfiqar, M. (Jul-Sep de 2011). Lymphangioma: Is intralesional bleomycin sclerotherapy effective? *Biomed Imaging Interv J., 7*(3), e18.

Sanlialp, I., Karnak, I., Tanyel, F., Senokak, M., & Buyukpamakcu, N. (2003). Sclerotherapy for lymphangioma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol., 67*(7), 795-800.

Tulsyan, S., Tripathi, M., Das, K., Yadav, D., Shamim, S., Damle, N., & Bal, C. (2017). Tc-99m Sulfur Colloid Lymphoscintigraphy with Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in a Case of Acquired Vulval Lymphangiomas. *Vasc Specialist Int., 32*(1), 73-74.

Winslow, T. (2007). *Terese Winslow LLC, Medical And Scientific Illustration*. Obtenido de https://www.teresewinslow.com/#/cellular-scientific/

Yetiser, S., & Karaman, K. (2011). Treatment of lymphangioma of the face with intralesional bleomycin: case discussion and literature review. *J Maxillofac Oral Surg., 10*(2), 152-4.

ANEXOS