

LA RESISTENCIA EN LA BATALLA TERAPEUTICA PERCUTÁNEA CONTRA LOS LINFANGIOMAS: ANALISIS DEL NÚMERO DE SESIONES Y ÉXITO EN FUNCIÓN DEL ESCLEROSANTE EMPLEADO.

Tipo: Comunicación Oral

Autores: Virginia Navarro Cutillas, Carmen Gallego Herrero, María Eunate Martí Carrera, Jesús Vicente Redondo Serrano, Carlos Fernández Cabrera, Carmelo Serrano Hernández

Objetivos

Las malformaciones linfáticas o linfangiomas (ML), se consideran malformaciones vasculares congénitas de bajo flujo según la clasificación de Mullicken y Glowacki (1982) [1], aunque actualmente existe un debate sobre su teórica capacidad proliferativa [2]. Consisten en una conexión anómala y aislada de la circulación general de los vasos linfáticos que provoca espacios quísticos rellenos de linfa. En función del tamaño de sus quistes, se clasifican en macroquísticos (quistes > 2cm), mixtos y microquísticos (quistes < 2 cm en diámetro). Pueden tener localización superficial o profunda [2-4]. De forma frecuente asocian hipertrofia del tejido celular subcutáneo adyacente. La ecografía es la técnica diagnóstica inicial, aunque la resonancia magnética es la prueba de elección para su confirmación, permitiendo analizar la extensión de la lesión, su grado de combinación con otras malformaciones y complicaciones [5-7].

A pesar de ser congénitas, la mayoría tienen su debut en la infancia, manifestándose en torno al 65-75% al nacimiento (*linfangiomas congénitos o precoces*). Aproximadamente el 90% terminan detectándose en los dos primeros años de edad [4]. Así, constituyen hasta el 5% de las masas benignas pediátricas. A pesar de que pueden producirse en cualquier área de la anatomía, predominan en la región de cabeza y cuello, siendo múltiples en anomalías como el síndrome de Turner, síndrome de Noonan, pterygium múltiple o algunas trisomías (linfedemas precoces o tardíos) [2-4,6].

Aunque la resección quirúrgica se ha considerado el tratamiento de elección, la naturaleza infiltrativa de la malformación hace que presenten altas tasas de recidiva y complicaciones como fugas linfáticas, infecciones y lesiones nerviosas locales. Se ha propuesto la escleroterapia percutánea como alternativa terapéutica, ya sea de forma única o como tratamiento adyuvante, debido a sus tasas de éxito similares aunque con menores complicaciones. Se han empleado numerosos agentes, como el ethibloc, OK432 (picibanil), etoxiesclerol, doxiciclina obleomicina [4,8-10]. Sus tasas de éxito resultan prácticamente similares en los estudios realizados, aunque el número de intentos por cada uno de ellos es variable, habiéndose registrado en algunos casos hasta más de 20 sesiones [11]. Sin embargo, la mayor parte de los mismos se centran en el éxito de tratamiento de linfangiomas macroquísticos a corto plazo, faltando bibliografía sobre estudios a largo plazo, donde se comparen el número de intervenciones necesarias o se

analice la respuesta en linfangiomas microquísticos y/o sólidos [8-11].

En la última década, el continuo cambio y retirada de esclerosantes en el mercado español ha variado su disponibilidad y modificado el uso de los mismos. Con el fin de orientar a la elección de un agente en concreto, el propósito de este estudio se centra en evaluar el **número de sesiones empleadas, la duración del proceso terapéutico y las probabilidades de éxito de los tres esclerosantes** usados en nuestro centro (ethibloc, OK432, y etoxiesclerol – polidocanol) durante los últimos 10 años. Igualmente, se recogieron también los **datos demográficos, características quísticas de la lesión y complicaciones derivadas** para valorar su influencia en los resultados.

Material y métodos

Procedimiento y protocolo terapéutico

Los linfangiomas incluidos presentaban al menos una ecografía en nuestro centro previa a la intervención percutánea, de carácter diagnóstico y/o evaluación preoperatoria. Se empleó el modo B y modo Doppler color (Sequoia 512 Acuson Siemens), con transductor de 7,5 – 14 MHz, para valorar tipo de linfangioma, morfología, localización, extensión, relaciones anatómicas y vascularización. En casos de ecografías no concluyentes o sospecha de complicaciones, se realizó RM posterior con protocolo habitual (*Figura 1*).

Las intervenciones fueron realizadas tras la obtención de consentimiento informado por parte del paciente o responsables legales y realizada por un radiólogo pediátrico intervencionista experimentado.

Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia general. El acceso percutáneo a la malformación se realizó mediante guía ecográfica y la técnica de esclerosis varió ligeramente en función del agente empleado. Tras acceder a la malformación se realizó una quistografía con contraste para valorar la capacidad real de la malformación, su comunicación con quistes adyacentes y para descartar extravasados que contraindicasen la introducción del esclerosante. En ausencia de comunicación entre cavidades, se colocaron tantos drenajes como fueron necesarios. Tras la quistografía se vació de nuevo el contenido y se introdujo el esclerosante. (*Figura 2*).

En el caso de ethibloc y OK432 el esclerosante permanece dentro del linfangioma, pero se retiran los catéteres al acabar el procedimiento; en el caso de la terapia combinada, ambos agentes, polidocanol y alcohol, se mantienen tan solo minutos (4 y 15 respectivamente) dentro del linfangioma, pero el drenaje persiste unos días hasta completar el vaciado o decidir una nueva sesión en función del débito de linfa.

Se reevaluó a los pacientes a la semana de la intervención, durante la cual permanecieron con antibioterapia profiláctica [4]. Se realizaron controles radiológicos al mes y anualmente en función de la evolución clínica. Se planificaron nuevas sesiones de escleroterapia en caso de una disminución de volumen no significativa o ausencia de resolución de síntomas no antes de los 3 a 6 meses.

Agentes esclerosantes empleados

- **Ethibloc:** Consiste en una solución alcohólica de proteínas de maíz. Bastante viscoso, que puede licuarse y aumentar su opacidad mediante la adición de 2 cc de lipiodol. La dosis máxima permitida por sesión son 14 mL, aunque en nuestros casos se usaron 7.5 mL. Su uso para el tratamiento de linfangiomas macroquísticos está ampliamente extendido en Europa y Canadá, con unas probabilidades de éxito mayores del 50%. Algunas complicaciones mayores son rotura de piel por necrosis y extrusión de material. [4,11]
- **OK432/picibanil:** Es una solución biológica liofilizada con partículas de estreptococo pyogenes .Aunque se desconoce su mecanismo de acción, se piensa que dichas partículas inducen una

reacción inflamatoria linfocitaria de hiperreactividad tipo IV que conlleva a la rotura de las estructuras quísticas[4]. Se ha observado hasta un 80% de efectividad sobre las lesiones macroquísticas [4, 6, 12]. Se usa una dosis máxima de 0,2 mg por procedimiento. Además del edema post-intervención, las reacciones adversas son muy poco frecuentes, a pesar de que no debe usarse en pacientes alérgicos a la penicilina.

- **Terapia dual o combinada (polidocanol – etoxisclerol):** Este método consiste en administrar polidocanol seguido de alcohol. El efecto detergente del polidocanol permite una mayor permeabilidad de la célula endotelial al alcohol, favoreciendo su necrosis por deshidratación. Se debe sustituir aproximadamente el 40 – 50% del volumen total del quiste por alcohol, con una dosis máxima de 1 mL/kg de alcohol por procedimiento. Existen escasos estudios que comparen su éxito de manera directa con el resto de agentes, dato que queremos introducir en nuestro estudio. Sin embargo, presenta una mayor tasa de complicaciones que el OK432, por lo que este agente exige que deba ser manejado por un radiólogo intervencionista. Se ha postulado su efecto anestésico permite prescindir de la anestesia local en algunas ocasiones o reducir la anestesia general a sedación [9,13], hecho que nosotros no hemos puesto en práctica debido a la edad de nuestros pacientes.

Población de pacientes. Criterios de inclusión y exclusión.

Se realizó una búsqueda retrospectiva en la base de datos de radiología pediátrica de los **linfangiomas tratados de forma percutánea** desde 2002 a 2015, obteniendo un total de 142 intervenciones sobre 58 linfangiomas/pacientes (*Figura 3*).

Se **excluyó** del estudio aquellos pacientes cuyos linfangiomas fueron de características predominantemente microquísticas (n= 4), los que fueron tratados con otro tipo de esclerosante, como doxiciclina (n=2), o perdidos en el seguimiento (n = 2), con un final de 52 pacientes disponibles.

Parámetros evaluados en el estudio:

Los parámetros analizados fueron el **número de sesiones requeridas** por agente (ethibloc, OK432 y terapia combinada)/paciente, **duración del tratamiento, éxito de cada agente y complicaciones del mismo.**

Se consideró éxito a aquéllos casos que presentaron una resolución completa de la lesión, disminución significativa del tamaño o mejoría clínica hasta el momento actual o fin de seguimiento. Se consideró fracaso de la intervención cuando hubo una estabilidad sintomática de la lesión o empeoramiento clínico y/o por imagen en las revisiones posteriores.

Con el fin de comparar los tres agentes esclerosantes, se han clasificado los resultados en función de los mismos. El paciente que ha recibido más de un agente durante su tratamiento completo, se ha analizado como caso independiente dentro de los grupos de esclerosantes usados.

El intervalo entre sesiones fue variable, a demanda según la necesidad clínica del paciente para nueva intervención o disponibilidad del agente. Al carecer de un criterio o protocolo temporal establecido para repetir las sesiones, hemos considerado analizar la duración global del tratamiento hasta el momento actual.

Otros datos obtenidos de forma secundaria fueron la edad y sexo del paciente; y la localización y subtipo (macroquístico o mixto) de linfangioma.

Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico se ha usado el programa SPSS 21.0 software *SPSS. Inc. Los test aplicados a las variables cuantitativas y cualitativas fueron Chi- Cuadrado y T – de Student, y los resultados significativos fueron confirmados usando la permutación de pruebas no paramétricas. Para analizar la homogeneidad de varianza, se utilizó Levene. Para todos los tests mencionados anteriormente el valor considerado estadísticamente significativo fue de $p < 0,05$.

Imágenes en esta sección:

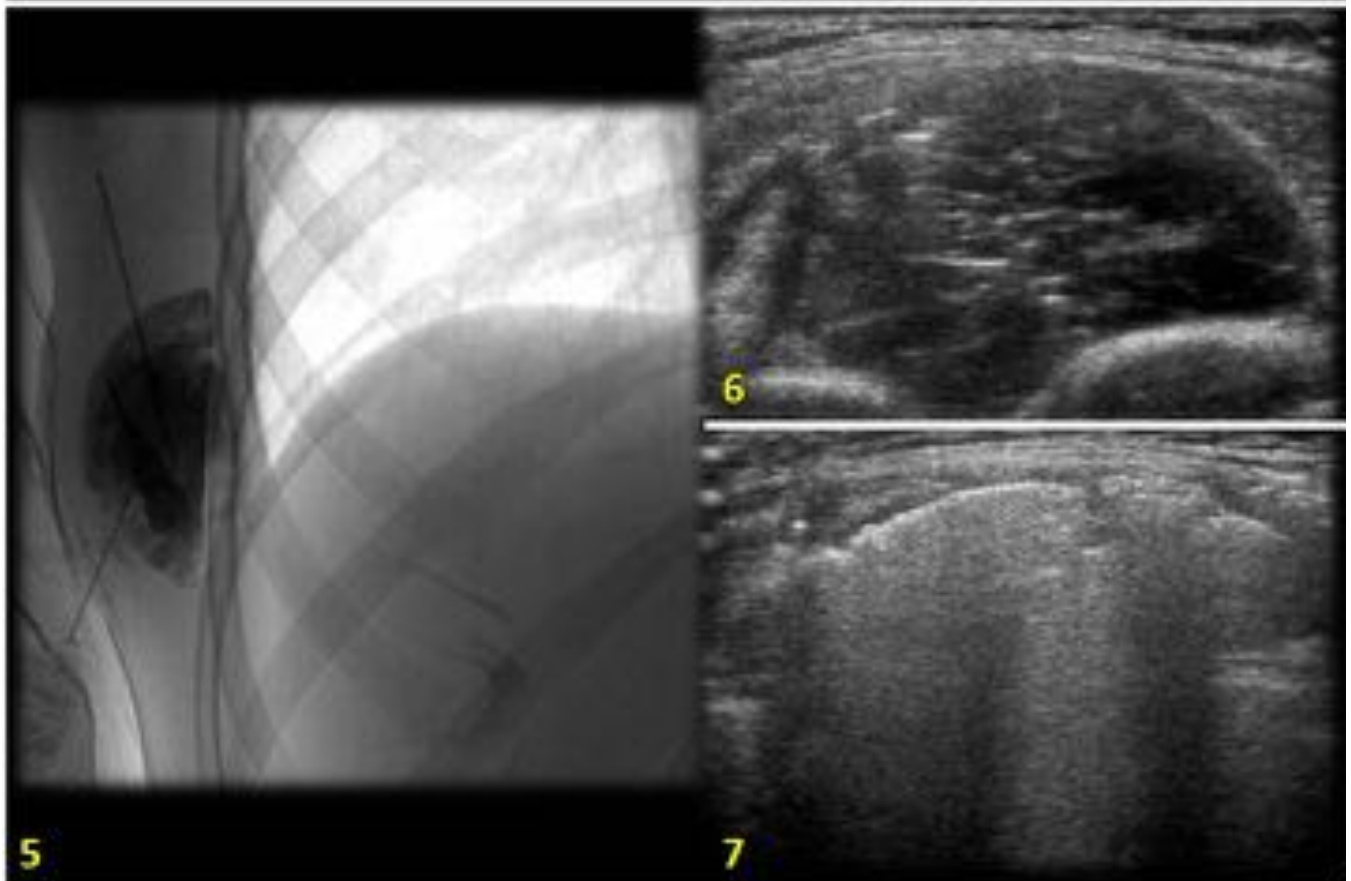
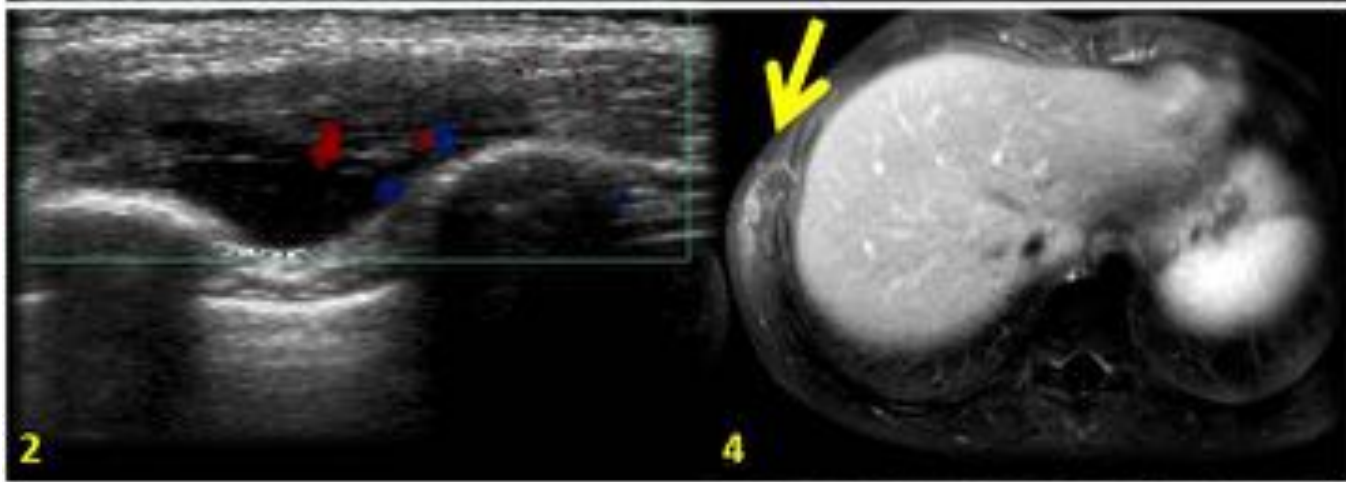
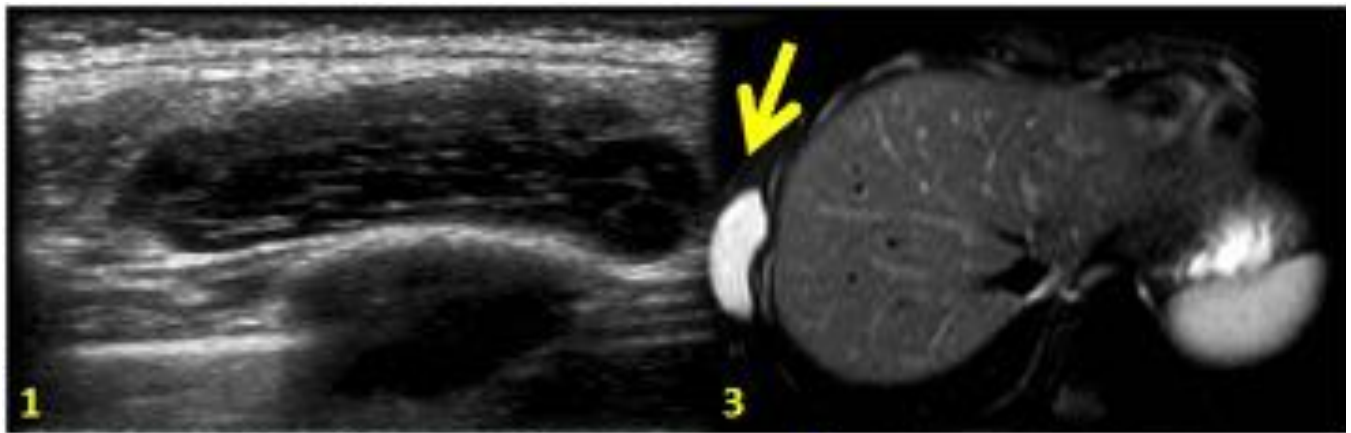


Fig. 1: Imagen ecográfica en plano transversal (1) y craneocaudal (2) de la lesión localizada en la pared costal derecha. La RM en T2WI FS (3) y T1WI con gadolinio (4), confirma la lesión compatible con linfangioma. Tras esclerosis de la misma (5), se observa disminución de la lesión e hiperecogenicidad de la malformación (6,7) como éxito del tratamiento.

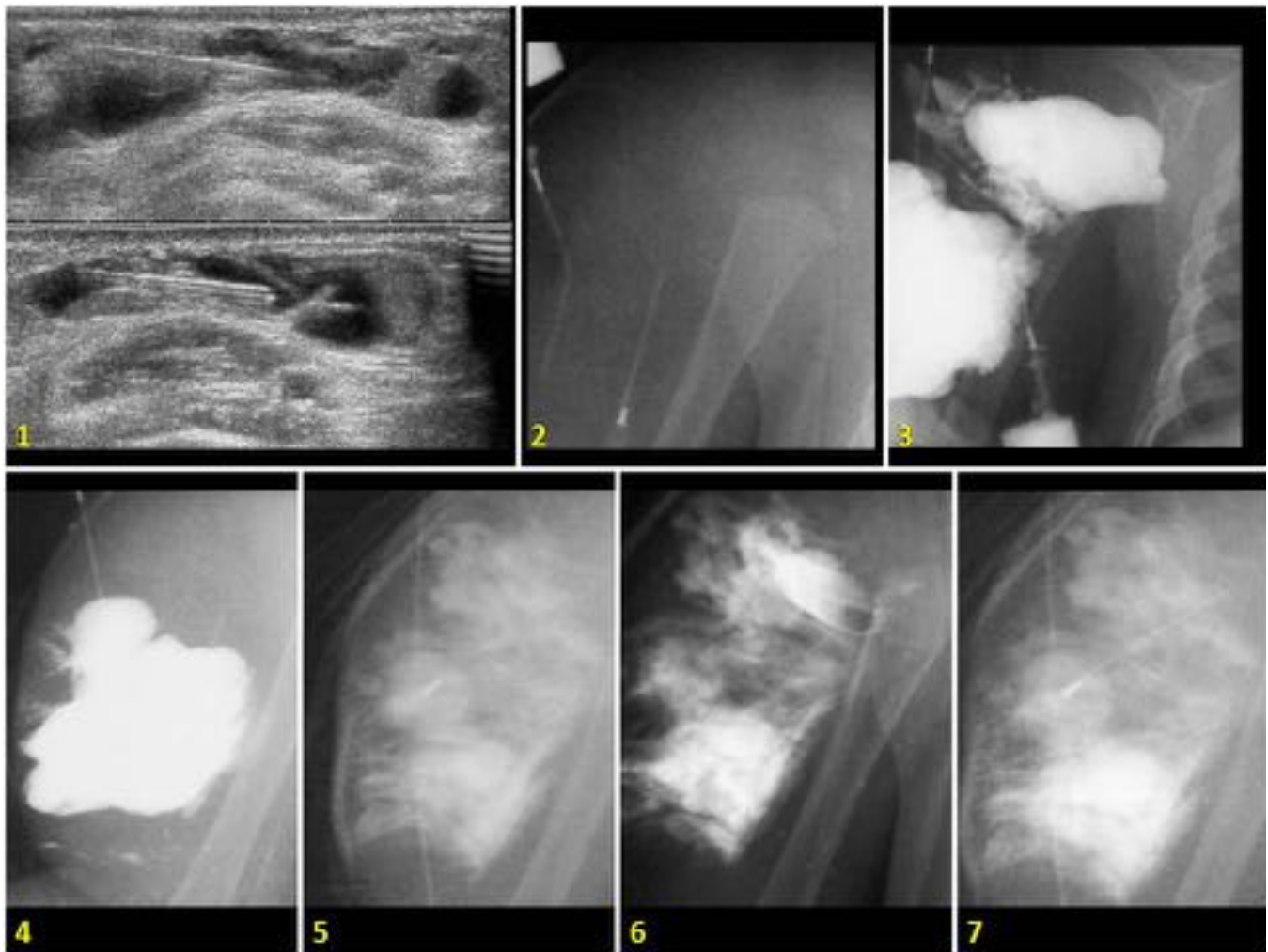


Fig. 2: Pasos secuenciales de la escleroterapia con ethibloc en linfangioma de axilar y braquial. Bajo guía ecográfica (1) se aspira contenido de la cavidad. (2–4): Bajo control radiológico, se introduce contraste intracavitario para conocer la extensión, cavidades y comunicaciones, y calcular el volumen del esclerosante. (3) Cavidad superior era menor que la inferior (4). (5,6) Vaciado de ambas cavidades. (7): Nueva sesión de ethibloc en cavidad inferior.



Fig. 3: Algoritmo en la selección de pacientes del estudio

Resultados

Demografía y presentación clínica

El motivo de consulta en la práctica totalidad de los casos fue tumefacción de partes blandas y roce y/o dolor de la zona de la malformación.

Aproximadamente, el 70% de los pacientes eran menores de 5 años, con una media de edad de 5,5 años y un rango que oscilaba entre una semana de vida y 35 años. La distribución por sexo en el grupo global de pacientes fue equitativa, siendo la relación de sexo masculino / femenino igual a 1. Estos datos demográficos globales coinciden con los recogidos en la literatura [1].

Resultados obtenidos

Se clasifican los pacientes tratados según el esclerosante, siendo 5 pacientes (10%) en el grupo de Ethibloc, 29 (55%) con OK432 y 18 (35%) con la terapia combinada.

Un total de 4 pacientes recibieron más de un agente durante el tratamiento completo: Ethibloc fue el agente empleado en el inicio de los tratamientos percutáneos, cambiándose a OK432 cuando la distribución del mercado fue irregular a partir del 2006 en dos pacientes. A partir del 2010, la terapia de polidocanol + etanol fue la elegida para la finalización de los mismos en vista del éxito recogido en la bibliografía [9,13], o cuando no se obtuvo mejoría clínica tras 5 sesiones con el agente OK432 en otros dos pacientes.

Se comparan los siguientes parámetros en los tres grupos de tratamiento (Figura 4 - *Tabla 1*):

- Número de sesiones necesarias

La media en número absoluto (media continua) de sesiones necesarias por agente fue de 1 (1,41) para Ethibloc, 2 (2,38) para OK432 y 2 (1,83) para terapia combinada. El rango de sesiones más amplio se obtuvo en el grupo de OK432, alcanzando hasta 8 sesiones en dos pacientes (*Figura 5*) y 7 sesiones en un paciente; seguida de la terapia dual (5 sesiones en un único paciente). El mayor número de sesiones para Ethibloc fue de 2, con la limitación de escaso tamaño muestral.

El porcentaje de pacientes que tras una sesión obtuvieron una resolución completa fueron el 40% en Ethibloc (n = 2), 27% (n= 14) y 21,6 % (n= 11) para OK432 y etoxisesclerol, respectivamente (*Figura 6*).

- Duración del tratamiento

La duración media, en meses, y número máximo de los mismos fueron de 5,6 (21) para Ethibloc, 8,6 (55) para OK432 y 2,3 (13) para terapia combinada. La media elevada en el grupo de Ethibloc se explica por el escaso número de casos y la duración de 21 meses de intervalo entre dos sesiones en un caso concreto. La duración de 55 meses en el grupo de OK432 se correlaciona con un paciente que requirió 8 sesiones del mismo (*Figura 7*).

El estadístico de Levene aplicada a los tres grupos de tratamiento mostró una homogeneidad del número de sesiones (p=0,200) y una heterogeneidad en la duración del tratamiento (p=0,009). El test ANOVA para ambos parámetros no mostró diferencias significativas (p=0,389 y p=0,211 respectivamente) (*Figura 4 - Tabla 1*).

Aunque desde un punto de vista observacional el número de sesiones requeridas para OK432 fue mayor y dado el escaso tamaño muestral de Ethibloc, se repitió el análisis comparando OK432 y la terapia dual, incluyendo y excluyendo al grupo de Ethibloc. Se repitió el test de Levene, obteniendo una homogeneidad para el número de sesiones (p=0,173) y una heterogeneidad para la duración del tratamiento (p=0,003). El estadístico T de Student correspondiente mostró una diferencia estadísticamente significativa para la duración del tratamiento (p= 0,049 incluido y 0,039 excluido), pero no así para el número de sesiones (0,323) (*Figura 8 - Tabla 2*).

Las tasas de éxito obtenidas fueron de 60% para ethibloc, 79% para OK432 y 72% para la terapia dual, sin obtener diferencias estadísticamente significativas (p = 0,07).

La frecuencia de complicaciones calculadas con el número absoluto de sesiones en cada grupo fue de 0% para Ethibloc, 13% para picibanil y 27% para polidocanol. Las complicaciones más frecuentes fueron edema post-intervención, celulitis y resangrado, con algunos cuadros de alergia en OK432.

Posteriormente, se analizaron datos demográficos como edad, sexo, localización anatómica y tipo de linfangiomas entre cada grupo de agentes, con el fin de determinar heterogeneidad entre los grupos de tratamiento (*Figura 9 - Tabla 3*). Para comprobar si dichos parámetros influían en el éxito del

esclerosante, se realizó un análisis estadístico X^2 de Pearson, donde sólo se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en el tipo de linfangioma macroquístico asociado a mayor éxito (Figura 10 - Tabla 4). **Imágenes en esta sección:**

AGENTE		Nº SESIONES	DURACIÓN TRATAMIENTO (meses)
PICIBANIL	Media	2,38	8,6552
	N	29	29
	Desv. típ.	2,094	14,88834
ETHIBLOC	Media	1,40	5,6000
	N	5	5
	Desv. típ.	,894	8,96103
ETOXIESCLEROL	Media	1,83	2,2956
	N	18	18
	Desv. típ.	1,249	4,50946
Total	Media	2,10	6,1600
	N	52	52
	Desv. típ.	1,763	11,98396

	Estadístico de Levene (prueba homogeneidad de varianzas)	Sig.	ANOVA de un factor	Suma de cuadrados	Sig.
Nº SESIONES	1,662	,200	Interg Intrag Total	5,992 152,528 158,519	0,389
DURACIÓN TRATAMIENTO (meses)	5,132	,009	Interg Intrag Total	450,929 6873,450 7324,380	0,211

Tbl. 4: Tabla 1: A: Datos analíticos sobre el número de sesiones y duración global del tratamiento, según agente empleado. B: El test ANOVA para ambos parámetros no mostró diferencias significativas.

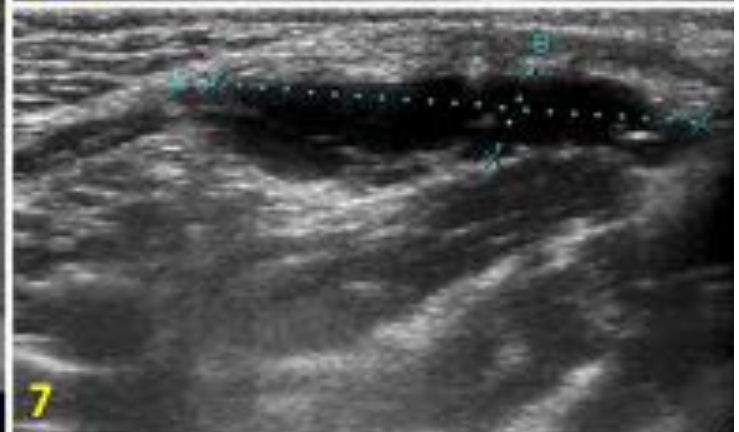
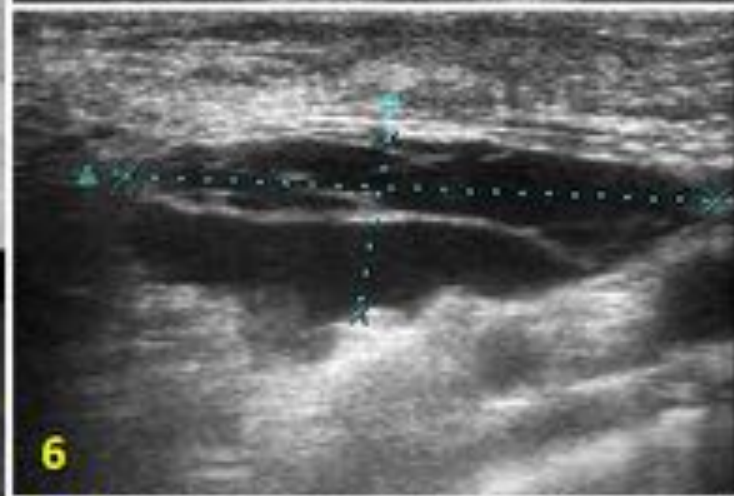
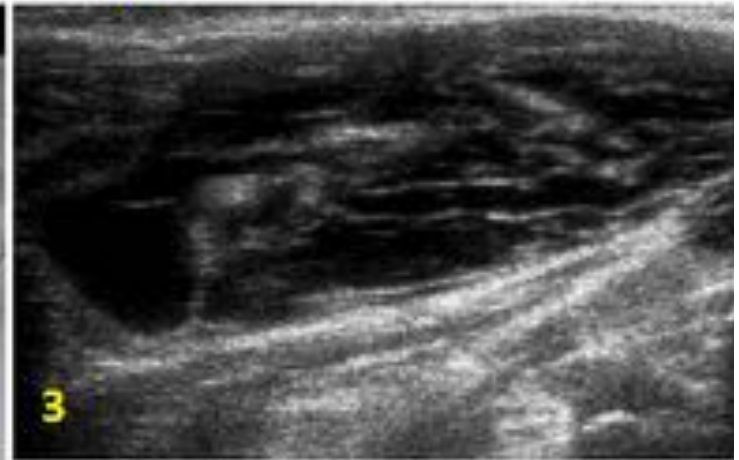
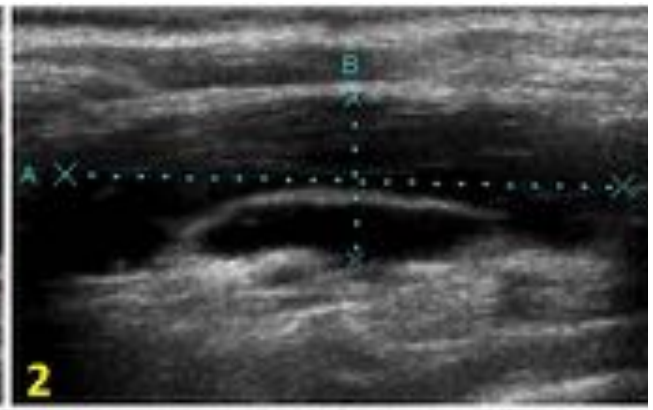
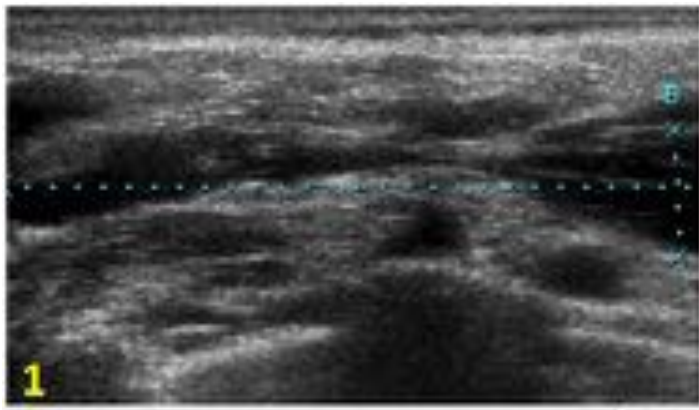


Fig. 5: Niña de 9 años con linfangioma resistente supraclavicular. (1-3): Ecografía en plano axial que muestra linfangioma macroquístico, tras dos sesiones con OK432. El engrosamiento septal se interpreta como cambios postratamiento. (4,5): Quistografía de máximo volumen y drenaje ad libitum, con posterior instilación de Picibanil concentrado. (6,7) Ecografía de control tras 8 sesiones de OK432. Fue necesaria una sesión con etoxisclerol, sin ser necesarias más intervenciones posteriores.

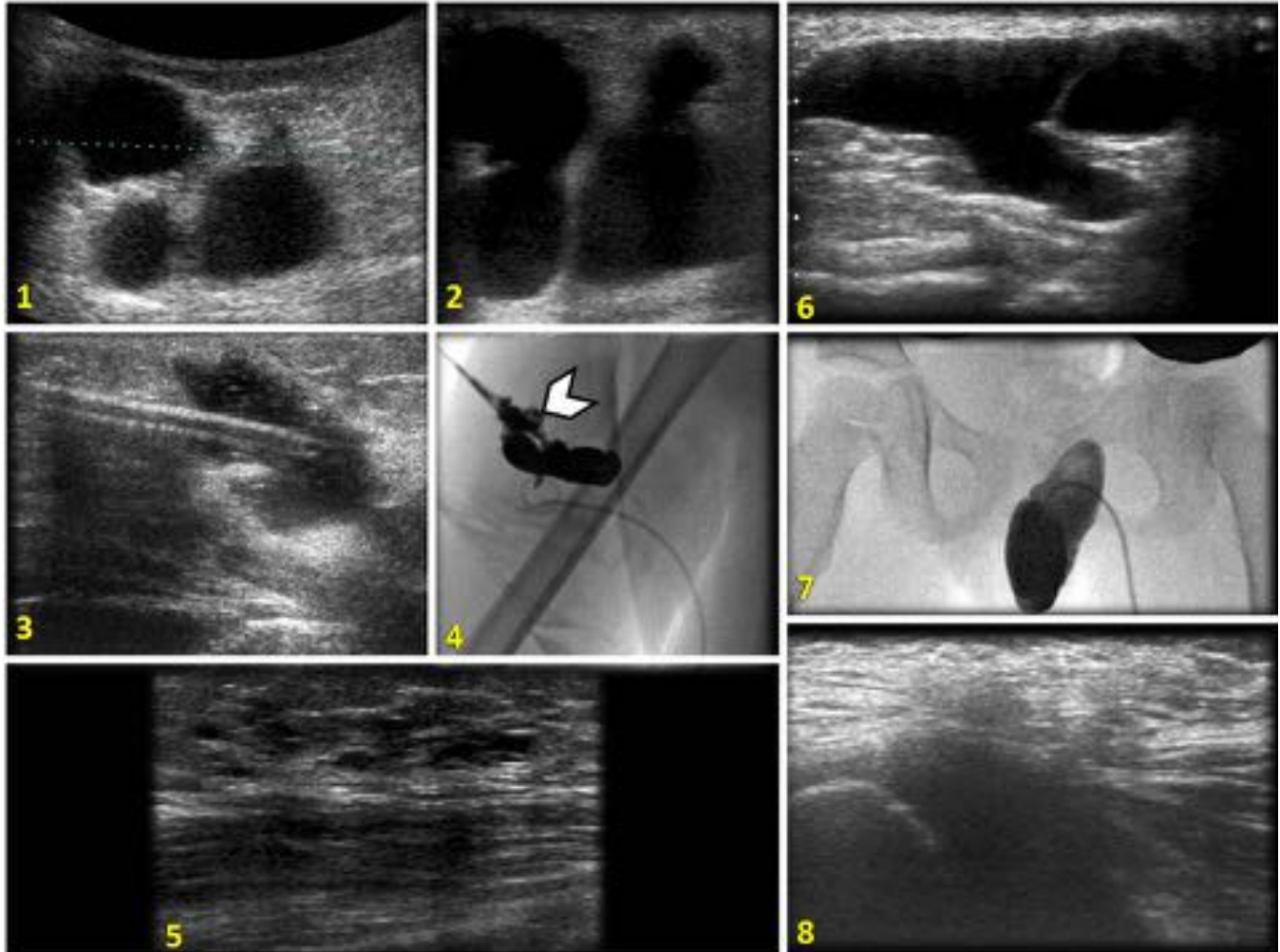


Fig. 6: Linfangiomas tratados con éxito tras una sesión de terapia dual: Niño de 9 años con linfangioma en hombro derecho (1-5) y niña de 3 años con linfangioma en labio mayor de vulva (6-8). Se realizan ecografía preoperatorias (1,2,6), observando la apariencia multiquística, y confirmando su comunicación mediante la quistografía (3,4,6). Las ecografías de control (5,8) muestran práctica resolución de las malformaciones.

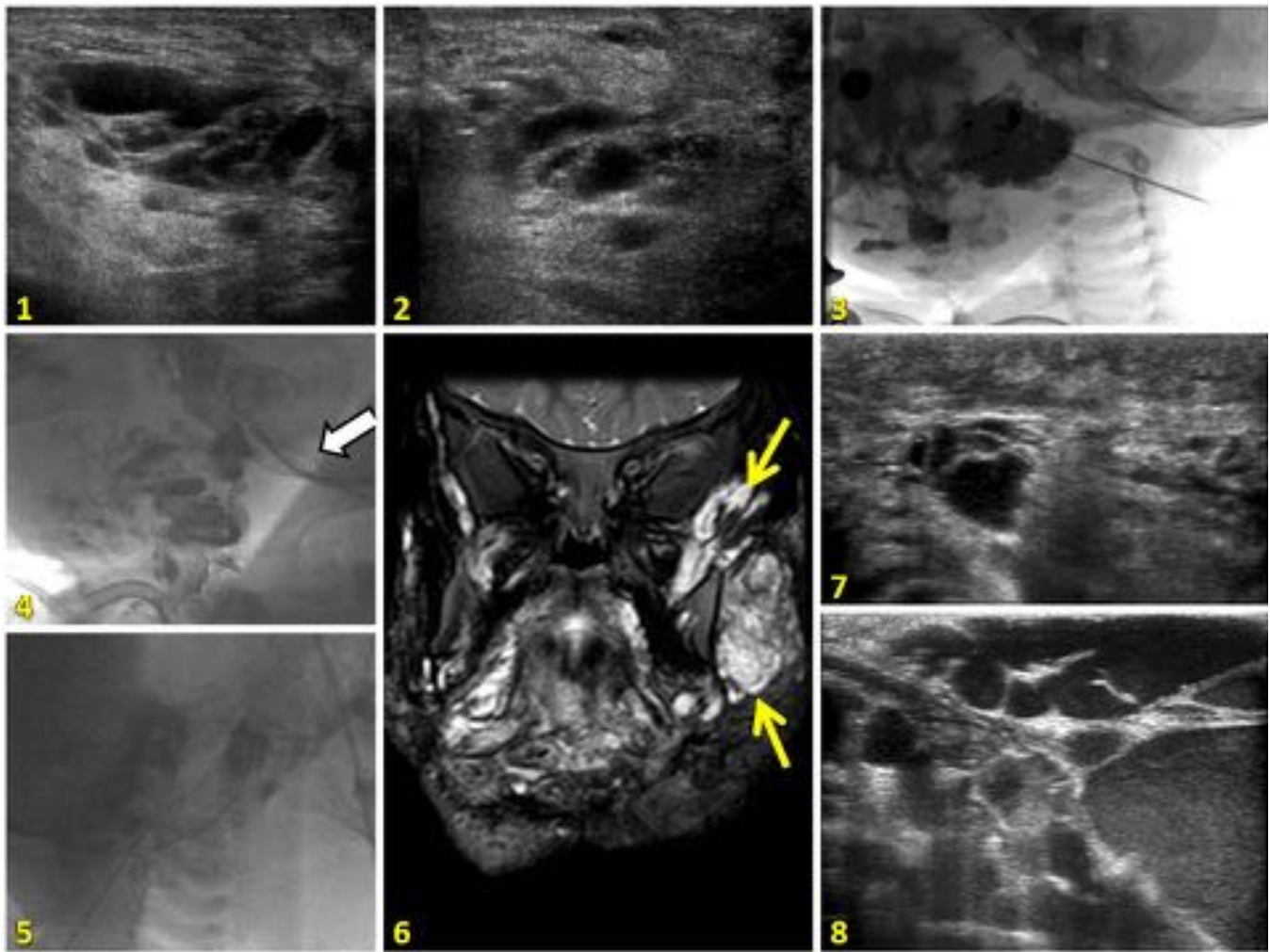


Fig. 7: Niño de 1 año de edad con linfangioma macroquístico cervical multiloculado. (1,2): Ecografía preintervención. Quistografía (3) que define su extensión posterior submandibular. Quistografías a los 12 (4) y 15 meses (5) en sesiones con OK432, que muestran una resolución parcial. (6) RM T2WI FS en plano coronal muestra persistencia de quistes en espacio masticador (flecha) (7,8) Ecografía de control tras 8 sesiones de OK432 y última sesión de terapia dual, con mejores resultados.

Prueba de muestras independientes		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			
		F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	95% intervalo de confianza para la diferencia (inferior - superior)	
TIPO LINFANGIOMA	Se han asumido varianzas iguales	30,699	,000	2,750	,008	,083	,535
	No se han asumido varianzas iguales			2,567	,015	,067	,566
LOCALIZACION	Se han asumido varianzas iguales	1,708	,197	-591	,557	-,493	,269
	No se han asumido varianzas iguales			-,610	,545	-,482	,257
AGENTE	Se han asumido varianzas iguales	7,811	,007	-1,955	,056	-1,014	,014
	No se han asumido varianzas iguales			-2,018	,049	-,998	-,002

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		Prueba T para igualdad de medias				
		F	Sig.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
						Inferior	Superior	
DURACIÓN TRATAMIENTO (meses)	Se asumen varianzas iguales	9,005	,003	,086	6,300	3,621	-,933	13,652
	No se asumen varianzas iguales			,009	6,300	2,962	,350	12,399
Nº SESIONES	Se asumen varianzas iguales	1,921	,173	,323	,546	,547	-,555	1,647
	No se asumen varianzas iguales			,269	,546	,488	-,436	1,528

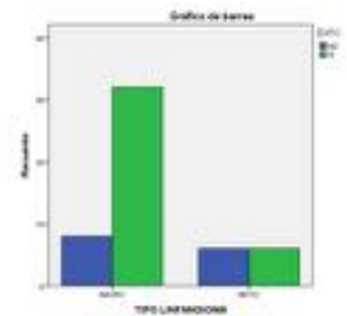
Fig. 8: Tabla 2: A: Test estadístico T de student para variables no homogéneas donde se compara duración del tratamiento en relación con tipo de linfangioma, localización y agente empleado (ethibloc incluido). B: Test estadístico T de student para variables no homogéneas donde se compara duración y sesiones en el tratamiento en función del agente empleado (ethibloc excluido).

		ETHIBLOC (N/%)	OK432 (N/%)	ETOXIESCLEROL (N/%)
N 	Válidos	5	29	18
	Perdidos	0	0	0
SEXO	MASCULINO	1 (20%)	15 (51%)	11 (61%)
	FEMENINO	4 (80%)	14 (49%)	7 (39%)
EDAD (meses)	MEDIANA	3	3	2
	RANGO INTERCUARTÍLICO	0,5	0,48	0,41
	MÁXIMO	12,5	34	17
	MÍNIMO	1	0,16	0,02
	% < 5 años	3 (60%)	18 (62%)	14 (77%)
TIPO	MACROQUÍSTICO	4 (80%)	22 (76%)	14 (77%)
	MIXTO	1 (20%)	7 (24%)	4 (23%)
LOCALIZACIÓN	CERVICOFACIAL	3 (60%)	16 (55%)	9 (50%)
	TORACOABDOMINAL	2 (40%)	11 (38%)	6 (33%)
	EXTREMIDADES	0	2 (7%)	3 (17%)

Fig. 9: Tabla 3: Clasificación de los pacientes de acuerdo a sus características demográficas y anatómicas del linfangioma en función del agente empleado.

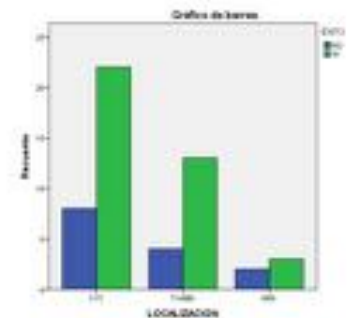
TIPO LINFANGIOMA VS ÉXITO

Pruebas de chi cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi cuadrado de Pearson	4,223 ^a	1	,040		
Corrección por continuidad ^b	2,835	1	,092		
Razón de verosimilitudes	3,911	1	,048		
Estadístico exacto de Fisher				,063	,050
Asociación lineal por lineal	4,141	1	,042		
N de casos válidos	52				



LOCALIZACIÓN LINFANGIOMA VS ÉXITO

Pruebas de chi cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi cuadrado de Pearson	,535 ^a	2	,765
Razón de verosimilitudes	,584	2	,777
Asociación lineal por lineal	,116	1	,734
N de casos válidos	52		



TIPO ESCLEROSANTE VS ÉXITO

Pruebas de chi cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi cuadrado de Pearson	,556 ^a	2	,757
Razón de verosimilitudes	,524	2	,769
Asociación lineal por lineal	,183	1	,748
N de casos válidos	52		

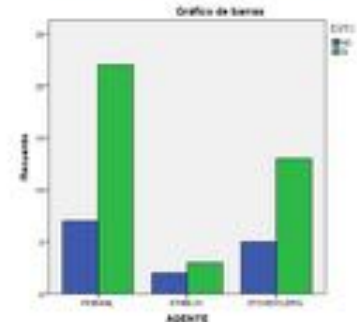


Fig. 10: Tabla 4: Tests estadísticos X² de Pearson que estudian la relación estadística entre las características anatómicas del linfangioma y el tipo de esclerosante con el éxito del tratamiento percutáneo. El linfangioma macroquístico se correlaciona con un mayor porcentaje de éxito (p=0,040).

Conclusiones

A pesar de que las malformaciones linfáticas pueden involucionar espontáneamente, la mayoría de ellas requieren intervención terapéutica. La sintomatología clínica y sus complicaciones como las infecciones recurrentes, hemorragias, compresión de vía aérea o deformidades son las principales indicaciones [2, 4]. La resección quirúrgica resulta limitada en zonas de difícil acceso, carácter infiltrativo de las lesiones o por las complicaciones postquirúrgicas, por lo que la esclerosis percutánea y el uso de inhibidores de la angiogénesis están tomando un papel más relevante en los últimos años, ya sea como principal método terapéutico o en adyuvancia.

Los estudios muestran que la esclerosis percutánea muestran mejores resultados y menor tasa de complicaciones que la cirugía [7, 8, 11]. En este estudio, presentamos un análisis retrospectivo de 52 linfangiomas macroquísticos, tratados con tres esclerosantes diferentes. Los principales parámetros registrados fueron el número de sesiones requerido por paciente hasta final de tratamiento, duración del tratamiento, éxito por tipo de esclerosante, complicaciones y otras características demográficas y

anatómicas.

Aunque la elección de cada agente se basa en la experiencia del intervencionista con cada uno de ellos y la frecuencia de complicaciones asociada, nos parece útil analizar si existen diferencias además del éxito de cada uno de ellos que pueda orientar la elección del esclerosante, al igual que puedan estar influenciadas por otras variantes como el tipo y la localización del linfangioma.

Nuestros resultados muestran una tasa de éxito similar a la resección quirúrgica, tal y como reporta la bibliografía [8-11], y próxima entre los agentes empleados. La diferencia de un 20% entre ethibloc y OK432 lo atribuimos al escaso tamaño muestral. Sin embargo, con nuestro estudio, añadimos la comparación del éxito de la terapia dual (polidocanol + etoxiesclerol) con el resto de esclerosantes, análisis que no se ha encontrado en la literatura. Ni los datos demográficos ni la localización de la malformación igualmente influyen en los resultados, y son similares a los reportados.

Desde el punto de vista observacional y analítico, **el uso de OK432 se relaciona con un mayor número de repeticiones y duración del tratamiento respecto al uso de Ethibloc o la terapia combinada de polidocanol y alcohol (p= 0,049)**. Pero el análisis presenta algunos matices que deben ser comentados.

En primer lugar, el número de linfangiomas tratados con ethibloc ha sido poco representativo (n=5), debido a la escasa experiencia con el agente y a la retirada precoz del mercado. Esto explica la alta proporción de pacientes en otros grupos de tratamiento y la limitación en la validez interna del estudio en algunos parámetros.

Segundo, confirmamos los resultados de que los agentes esclerosantes empleados son más efectivos sobre los linfangiomas tipo macroquísticos que mixtos. Se obtuvo que la duración del tratamiento en las malformaciones linfáticas mixtas fue mayor que los puramente macroquísticos, con un mayor crecimiento o desarrollo de componente microquístico residual tras cada intervención. Ello nos hace pensar que, aun pudiendo estar presentes algunos microquistes desde el inicio que hayan pasado desapercibidos por tamaño o no hayan sido repleccionados con agente esclerosante, su presencia puede influir en parte en la duración del tratamiento o resultados insatisfactorios en algunos casos particulares.

Tercero, cuando quisimos determinar qué fármaco se asocia un menor número de sesiones con mayor intervalo de tiempo entre ellas, obtuvimos tanto de forma observacional como analítica que la duración global del tratamiento difiere entre los agentes, siendo mayor para OK432, no así en el número de sesiones. Puesto que en nuestro caso el manejo viene determinado por la evolución clínica del paciente (factor extrínseco), el hecho de que no exista un intervalo pautado entre sesiones que sea correlativo a la duración global del tratamiento no permite atribuir de la forma analizada dicha cualidad directa al propio fármaco.

Aunque no se recogió directamente en el estudio, hubiera sido interesante para validar la limitación anterior ofrecer un criterio cuantitativo o reproducible de la respuesta de la ML al tratamiento.

Por otra parte, el tiempo de evaluación disponible para OK432 no ha sido el mismo que para la terapia dual. Aproximadamente, el 77,7% de los pacientes tratados con polidocanol y alcohol recibieron su primera sesión en los últimos 4 años, en comparación con un tiempo de seguimiento de 10 años para los intervenidos con OK432. Así, el poco tiempo de seguimiento puede influir en la obtención de recurrencias o resultados insatisfactorios, a pesar de que la mayoría de las lesiones tratadas no han mostrado recurrencia tras una única intervención.

Por último, otras limitaciones que se incluyen son el diseño retrospectivo del estudio, el escaso tamaño muestral por grupos y el número de pacientes que han recibido dos esclerosantes a lo largo de la terapia. Sin embargo, la baja incidencia de estas malformaciones y su respuesta ligeramente variable puede justificar la difícil realización de un estudio prospectivo con intervalo de sesiones pautado.

En conclusión, nuestros resultados arrojan la idea de que el uso de OK432 como esclerosante de linfangiomas macroquísticos y mixtos podría necesitar un mayor número de sesiones, con una mayor duración de tratamiento para alcanzar resultados similares a otros esclerosantes, lo que podría justificar el cambio a agentes más agresivos cuando los resultados no son satisfactorios. Directamente se relaciona con un mayor empleo de recursos de anestesia, consumo de instrumentaría quirúrgica, ingresos y consultas externas que deben ser tenidas en cuenta en el consentimiento informado. Sin embargo, dichos resultados deben interpretarse con cautela debido al escaso tamaño muestral y la retirada reciente del mercado, así como parámetros analizados de distribución no homogénea y variable.

Bibliografía / Referencias

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69:412–420
2. Garzon M, Huang J, Enjolras O, Frieden I. Vascular malformations. Part I. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:353-70
3. Puig S, Casati B, Staudenherz A, Paya K. Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy. *European Journal of Radiology* 2005; 53: 35 – 45.
4. Burrows P, Mason K. Percutaneous treatment of low flow vascular malformations. *J Vas Interv Radiol* 2004; 15: 431 – 445.
5. Dobous J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 879 – 893.
6. Shiels II W, Kenney B, Caniano D, Besner G. Definitive percutaneous treatment of lymphatic malformations of the trunk and extremities. *Journal of Pediatric surgery* 2008; 43: 136 – 140.
7. Dubois J, Alison M. Vascular malformations: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 895 – 905.
8. Burrows P, Mitri R, Alomari A, Padua H, Lord D, Sylvia M, et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline. *Lymphatic research and biology* 2008; 6 (4).
9. Acevedo J, Shah R, Brietzke S. Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review. *Otolaryngology – head and neck surgery* 2008; 138: 418 – 424.
10. Giguere CM, Bauman NM, Smith RJ. New treatment options for lymphangioma in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 1006 – 75.
11. Alomari A, Karian V, Lord D, Padua H, Burrows P. Percutaneous sclerotherapy for lymphatic malformations: a retrospective analysis of patient – evaluated improvement. *J Vas Interv Radiol* 2006; 17: 1639 – 1648.
12. Yoo J, Ahn Y, Lim Y, Hah J, Kwon T, Sung M, et al. OK432 sclerotherapy in head and neck lymphangiomas: long-term follow up result. *Otolaryngology – head and neck surgery* 2009; 140: 120 – 123.
13. Jain R, Bandhu S, Sawhney S, Mittal R. Sonographically guided percutaneous sclerosis using 1% polidocanol in treatment of vascular malformations. *Journal of clinical ultrasound* 2002; 30 (7): 416 – 423.