

---

## Tratamiento esclerosante de las malformaciones vasculares *Sclerosing treatment of vascular malformations*

---

J. Cabrera<sup>1</sup>, P. Redondo<sup>2</sup>

---

### RESUMEN

La escleroterapia convencional con esclerosantes líquidos se utiliza desde hace muchos años en el tratamiento de las malformaciones vasculares venosas, linfáticas y de bajo flujo, siendo eficaz sólo en aquéllas de reducido tamaño como complemento pre o postoperatorio. El uso de esclerosantes líquidos tiene la limitación de la dilución e inactivación progresiva en un gran volumen hemático, de la irregular distribución del esclerosante sobre el endotelio, del manejo del esclerosante una vez inyectado y de su imperceptibilidad al eco-Doppler. A su vez, tanto el etanol como el morruato sódico -esclerosantes más habitualmente utilizados- producen importantes efectos secundarios.

Por el contrario, la utilización de esclerosantes, concretamente polidocanol, en microespuma mejora significativamente el procedimiento, ya que la microespuma desplaza la sangre en lugar de mezclarse y diluirse con ella, facilita un reparto homogéneo del esclerosante sobre la superficie endotelial, y finalmente la ecogenicidad de las microburbujas, que la hacen directamente visible junto con su consistencia manejable, hacen que pueda distribuirse más fácilmente a lo largo de la zona tratada. Se comenta la experiencia sobre 50 pacientes con malformaciones vasculares venosas o de bajo flujo, tratadas con esta nueva forma de esclerosante. Asimismo, se revisa y protocoliza el uso de OK-432 (picibanil) como tratamiento esclerosante de elección de las malformaciones vasculares linfáticas, especialmente las macroquísticas.

**Palabras clave.** Malformación vascular venosa. Malformación vascular linfática. Escleroterapia. Microespuma. Polidocanol. OK-432.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 1): 117-126.

### ABSTRACT

Traditional sclerotherapy with liquid sclerosants has been used for many years in the treatment of venous, lymphatic and low flow vascular malformations; it is efficient only with those vascular malformations of reduced size as a pre or post-operational complement. The use of liquid sclerosants has the limitations of their dilution and progressive inactivation in a great haematic volume, the irregular distribution of the sclerosant on the endothelium, the handling of the sclerosant once injected and its imperceptibility to the echo-Doppler. In their turn, both ethanol and sodium morrhuate - the most habitually employed sclerosants - produce important secondary effects.

On the contrary, the use of sclerosants, specifically polidocanol in microfoam form, significantly improves the procedure, since the microfoam displaces the blood instead of mixing and diluting itself in it, thus facilitating an homogeneous distribution of the sclerosant over the endothelial surface. Finally, the echogenicity of the microbubbles, which makes them directly visible, together with their manageable consistency, means that it can be distributed more easily throughout the treated area. We comment on our experience with 50 patients with venous or low flow vascular malformations, treated with this new form of sclerosant. Similarly, the use of OK-432 (picibanil) - as the recommended sclerosant treatment in lymphatic vascular, especially macrocystic, malformations - is reviewed and its protocol given.

**Key words.** Venous vascular malformation. Lymphatic vascular malformation. Sclerotherapy. Microfoam. Polidocanol. OK-432.

- 
1. Cirugía Vascular. Granada.
  2. Área de Hemangiomas y Malformaciones Vasculares. Departamento de Dermatología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

**Correspondencia:**  
Pedro Redondo Bellón  
Departamento de Dermatología  
Clínica Universitaria  
Apdo. 4209  
31080 Pamplona  
Tfno. 948 255400  
Fax: 948 2965001  
e-mail: predondo@unav.es

## INTRODUCCIÓN

La escleroterapia se viene utilizando desde hace mucho tiempo en el tratamiento de las malformaciones vasculares. En este capítulo, sólo introduciremos el tema y nos centraremos específicamente en las dos principales novedades al respecto aparecidas en los últimos años, concretamente en la escleroterapia con esclerosantes en microespuma para el tratamiento de las malformaciones vasculares venosas o de bajo flujo y la escleroterapia con OK-432 para el tratamiento de las malformaciones vasculares linfáticas.

Las malformaciones vasculares venosas o de bajo flujo y las malformaciones vasculares linfáticas son radiorresistentes, no responden a corticosteroides sistémicos o intralesionales, ni a interferón ni a drogas citostáticas<sup>1,2</sup>. La crioterapia en estas lesiones también es de escasa utilidad. En las malformaciones difusas de gran tamaño y extensión, endocavitarias o con infiltración de masas musculares, se encuentran actualmente las mayores limitaciones terapéuticas. Por su carácter invasivo sobre estructuras próximas, las malformaciones venosas suelen ser de morfología compleja y con frecuencia se asocian a anomalías del sistema venoso profundo de las extremidades, limitando así las posibilidades de exéresis completa mediante cirugía<sup>3,4</sup>. En ocasiones, tras varias intervenciones quirúrgicas, las lesiones recidivan y los pacientes acaban volviendo a un estado muy similar al inicial, con importante repercusión sobre su estado anímico<sup>5,6</sup>. La cirugía está indicada en las malformaciones bien descritas y de moderado tamaño, donde las posibilidades de restauración anatómica y funcional son máximas. La embolización, procedimiento útil aunque delicado para las malformaciones con componente arteriovenoso, es poco eficaz en las grandes malformaciones venosas puras.

Entre los agentes esclerosantes clásicamente utilizados en el tratamiento de las malformaciones venosas de bajo flujo y linfáticas, destacan el morruato sódico al 5%, el tetradecilsulfato sódico, el polidocanol, el oleato de etalonamina, el etanol, el ethiblock, el suero salino hipertónico, el ácido

amidotrizoico, la bleomicina, la dextrosa, las tetraciclinas y el OK-432<sup>7</sup>. La elección de cualquiera de ellos dependerá de la experiencia y preferencia del médico y del aspecto morfológico y localización de la lesión<sup>8-14</sup>.

Lógicamente, respecto al seguimiento, resulta esencial diferenciar si la malformación vascular es localizada o difusa, ya que estas últimas requieren tratamientos continuos y prolongados en el tiempo, a veces durante años, pudiéndose en el mejor de los casos controlar la lesión aunque nunca lleguen a curarla o a erradicarla por completo.

Las contraindicaciones de la escleroterapia son aquellas malformaciones vasculares que asocien lesiones arteriovenosas, ya que una inyección intra-arterial accidental puede producir necrosis extensa, y determinadas lesiones localizadas a nivel del polo cefálico. Así, por ejemplo, hay que tener en cuenta que las venas de la cabeza y el cuello carecen de válvulas, y que las localizadas en los dos tercios superiores de la región facial comunican directamente con el seno cavernoso a través de las venas oftálmicas superior e inferior, datos por los que se aconseja evitar la escleroterapia de las malformaciones localizadas a ese nivel.

Entre las complicaciones generales de esta técnica –variables en función del agente y la dosis utilizada– se encuentran: las reacciones alérgicas (más con tetradecilsulfato de sodio), la intoxicación cerebral (más con etanol, donde nunca se debe sobrepasar un volumen máximo de 1,2 ml en pacientes de unos 70 kg)<sup>8</sup>, la hemoglobinuria con posible daño renal, la necrosis cutánea por extravasación o reflujo (10%), y la neuroapraxia por inyección extravascular alrededor de un nervio motor o sensorial.

La escleroterapia convencional con esclerosantes líquidos, que en la mayor parte de los casos de las anomalías vasculares es un tratamiento paliativo, ofrece buenos resultados en malformaciones de dimensiones reducidas<sup>11</sup>. Está indicada en las subsidiarias de cirugía como apoyo preoperatorio buscando una reducción del tamaño de la lesión, o bien como comple-

mento postoperatorio<sup>9</sup>. Por el contrario, la escleroterapia convencional de las grandes malformaciones venosas es ineficaz, debido a las limitaciones intrínsecas de los líquidos inyectados sujetos a dilución e inactivación progresiva en un gran volumen hemático, a la irregular distribución del esclerosante sobre los endotelios del territorio tratado, a la dificultad de manejo y control del esclerosante una vez inyectado y a la imperceptibilidad al eco-Doppler en el interior de los vasos. La escleroterapia con etanol—la más utilizada en el tratamiento de estas lesiones— es muy agresiva y presenta complicaciones importantes debidas a la falta de control sobre el líquido una vez inyectado. Además de estar generalmente contraindicada en niños, tras el empleo de etanol, se describen necrosis de piel y mucosas, trombosis del sistema venoso profundo al nivel de extremidades, embolia pulmonar, lesiones neurológicas sensitivas y motoras, celulitis superficial y colapso cardiopulmonar por espasmo pulmonar. Además, la administración de etanol no es fácilmente repetible como exige el procedimiento de escleroterapia, en el que la recanalización parcial tras la trombosis intravascular inicial suele ser frecuente<sup>13</sup>.

Sin embargo, la introducción de esclerosantes en la forma farmacéutica de un tipo específico de microespuma modifica el estado actual de este procedimiento, ya que la microespuma desplaza físicamente la sangre contenida en los vasos y minimiza su dilución, lo que permite un mayor conocimiento de su concentración intravenosa. La micronización de esclerosante inyectado aumenta de forma exponencial su superficie activa conforme decrece el diámetro de las microburbujas, con incremento de su acción terapéutica y reducción importante de la dosis total inyectada. Además, la microespuma facilita un reparto más homogéneo del esclerosante sobre la superficie endotelial y prolonga el tiempo de contacto esclerosante-endotelio. La ecogenicidad de las microburbujas la hace indirectamente visible y la manejabilidad que se tiene sobre la microespuma una vez inyectada, facilita dirigirla hasta zonas alejadas del punto de punción. De esta manera, la microespuma hace posible

una más correcta dosificación intravascular del esclerosante administrado<sup>15,16</sup>.

## ESCLEROSANTES EN MICROESPUMA

La técnica de esclerosis debe asegurar la exactitud de la dosis administrada y ha de procurar que el esclerosante sea distribuido homogéneamente sobre todo el perímetro endotelial del segmento venoso tratado<sup>17</sup>. También se debe asegurar que la concentración intravascular de esclerosante no disminuya por dilución en la sangre, o bien que esta dilución sea mínima y en todo caso conocida. Por último, el esclerosante debe permanecer el tiempo necesario en contacto con el endotelio. En definitiva, deben cubrirse las exigencias de la escleroterapia: conocimiento de la concentración intravascular del esclerosante, distribución homogénea dentro del vaso y control del tiempo de contacto con los endotelios; y al mismo tiempo la escleroterapia debe ser selectiva, es decir, limitada al territorio venoso elegido. Estos requisitos de la escleroterapia no se alcanzan con los esclerosantes líquidos convencionales. Con ellos, la dosificación sobre los endotelios y, por tanto, la acción esclerosante es de muy difícil control, y en vasos de cierto volumen o velocidad circulatoria, el efecto terapéutico además de ser inseguro, generalmente está reducido a un corto segmento del mismo<sup>18</sup>.

Las limitaciones de los esclerosantes líquidos son:

- a) Concentración intravascular desconocida por dilución e inactivación con la sangre. Los líquidos inyectados en la sangre experimentan una dilución progresiva conforme se alejan del punto de punción, siendo finalmente desconocida su concentración intravenosa. Lo importante no es la concentración del esclerosante en la jeringa, sino su concentración en la vena diana. Por otra parte, la acción esclerosante de los líquidos se efectúa por fijación del polo lipófilo de su molécula sobre los lípidos de la membrana de las células endoteliales; pero esta acción no es selectiva ya que la enorme superficie de la membrana eritrocitaria compite con éxito por el esclerosante inyecta-

do. Esta inactivación creciente del esclerosante inyectado se suma a su dilución progresiva con la sangre y el resultado es un efecto esclerosante aleatorio, segmentario y débil en vasos de cierto volumen o velocidad circulatoria.

- b) Acción endovascular irregular. Falta de control del tiempo de contacto esclerosante-endotelio. La diferente densidad de los líquidos esclerosantes respecto a la de la sangre propicia un irregular contacto con los endotelios, más marcado conforme aumentan las dimensiones del vaso a tratar. La acción del esclerosante requiere además de una suficiente concentración un tiempo de contacto adecuado con los endotelios. Este parámetro no es manejable en grandes malformaciones con los líquidos utilizados, pues se necesita previamente conocer la concentración intravascular y su reparto homogéneo sobre la superficie endotelial. Además los líquidos esclerosantes carecen de volumen suficiente a dosis terapéuticas y no son manejables tras su inyección, ya que son invisibles e imperceptibles al eco-Doppler.

La microespuma se realiza con gases fisiológicos, concretamente con CO<sub>2</sub>. *A priori*, la inyección de un gas en el torrente circulatorio alerta al lego en la materia sobre la posibilidad de una embolia gaseosa. Pero concretamente, la inyección intravenosa de CO<sub>2</sub> se utiliza desde los años 50 a dosis que oscilan entre 50 y 100 cc como contraste para el diagnóstico radiológico del hemopericardio y también en ecocardiografía<sup>19,20</sup>. Entre las ventajas del CO<sub>2</sub> destacan su fluidez, que permite emplear finos catéteres, la ausencia de toxicidad a pesar de administrar cantidades importantes y su economía, por lo que su utilización en angiografía de troncos viscerales, abdominales y extremidades inferiores, experimenta un renovado interés<sup>21</sup>. Bendib y col<sup>22</sup> presentan su experiencia sin complicaciones en 1.000 pacientes tras inyección de 200 cc de CO<sub>2</sub> a nivel de corazón derecho. La administración intraarterial de CO<sub>2</sub> en angiografía se inicia en la década de los 70, y Femand y col<sup>23</sup> han publicado su utilidad como contraste en arteriografías aórticas

inyectándolo a un ritmo de 30 cc por segundo, sin observar efectos secundarios incluso después de administrar hasta 450 cc en una exploración. Kerns y col<sup>24</sup> reportan resultados en más de 700 arteriografías en territorio subdiafragmático con este gas, sin incidencias notables, salvo una diarrea severa pero transitoria por isquemia cólica después de la inyección de 2.000 cc en un aneurisma de aorta. También con fines diagnósticos, actualmente se fabrican microcápsulas con micropartículas huecas rellenas de gas, como son el Alburnex (*Nycomed Imaging AG*) o el Echovist (*Schering*). Realizadas en un rango de diámetros entre 4 y 10 micras, consiguen el tránsito transpulmonar tras su administración intravenosa, y se emplean como elementos que incrementan la señal en ecocardiografía y ecografía vascular. La metabolización del gas englobado es lenta y progresiva conforme se va disolviendo en la sangre su envoltura. La simple modificación física de disponer los esclerosantes sobre microburbujas cambia el escaso volumen del líquido original por una enorme superficie líquida, que aumenta exponencialmente conforme decrece el diámetro de las burbujas sobre la que es depositado, y proporciona al esclerosante una configuración en superficie más adecuada para actuar sobre la extensa superficie endotelial<sup>25</sup>. Así, por una parte la alta solubilidad del gas incorporado facilita su metabolización en la sangre y difusibilidad pulmonar, y por otra el esclerosante incrementa enormemente su superficie activa para contactar con el endotelio en comparación con el escaso contacto de la forma líquida. De esta manera, la dosificación del esclerosante en microespuma es más precisa y su acción más previsible que en la forma líquida. La microespuma no se mezcla con la sangre sino que la desplaza del interior de los vasos, ocupa su luz y el esclerosante contacta sin dilución homogéneamente y a concentración intravascular conocida con el endotelio de las venas. Al poder mantenerse ocupado el vaso con la microespuma, el tiempo de contacto esclerosante-endotelio es también controlable a voluntad<sup>26</sup>.

Así, las características principales de los esclerosantes en microespuma son:

- a) Acción mecánica capaz de desplazar a la sangre, que se incrementa conforme decrece "por vasoespasmo" el diámetro de las venas inyectadas. Al disminuir o desaparecer la dilución e inactivación del esclerosante, conseguimos mantener una concentración conocida del esclerosante a nivel intravascular, y controlar el tiempo de contacto entre el esclerosante y el endotelio.
- b) Además, mediante la microespuma conseguimos un incremento de volumen con la misma dosis de líquido original. Así, por ejemplo, 1 cc de esclerosante forma entre 6 y 8 cc de microespuma, de forma que a igualdad de dosis logramos actuar sobre un territorio venoso más extenso.
- c) Otra característica de los esclerosantes en microespuma es su seguridad. Sin acción mecánica de desplazamiento el efecto esclerosante es reducido, pues un determinado volumen de microespuma contiene una dosis de sustancia activa entre 6 y 8 veces menor que un volumen igual en forma líquida. Por este motivo, al alcanzar la microespuma inyectada el caudaloso sistema venoso profundo, el escaso esclerosante depositado sobre las microburbujas progresivamente vertidas, es rápidamente inactivado y diluido.
- d) Manejabilidad. La microespuma posee un alto grado de cohesión interna que le permite tras su inyección ser aspirada y reinyectada de nuevo. El color de la espuma aspirada visible en el catéter informa de la dilución sufrida y de la ocupación intravascular lograda. Varía desde blanco cuando la ocupación es exclusiva, a rosa o rojo en casos de dilución moderada o importante. Además, al poder dirigir el pistón de microespuma dentro de los vasos, puede forzarse el relleno de un territorio venoso o atenuarlo en otra zona más sensible. Por esta característica se puede controlar además el vertido de microespuma al sistema venoso profundo mediante eco-Doppler a nivel del cayado o de perforantes, que efectuaremos de forma muy progresiva y en pequeñas cantidades incapaces de provocar acción sobre él. La ecogenicidad de las microburbujas las hace detectables al eco-Doppler y permite conocer en tiempo real el nivel de ocupación y seguir su trayectoria intravascular.

### Experiencia en el tratamiento de malformaciones vasculares

Hemos tratado a 50 pacientes con malformaciones vasculares congénitas de predominio venoso mediante escleroterapia con microespuma de polidocanol<sup>27</sup>. De ellos, 18 eran varones y 32 mujeres, con un



**Figura 1.** Malformación vascular venosa infiltrante localizada en extremidad superior, antes (A) y tras 10 sesiones de tratamiento con microespuma de polidocanol (B).

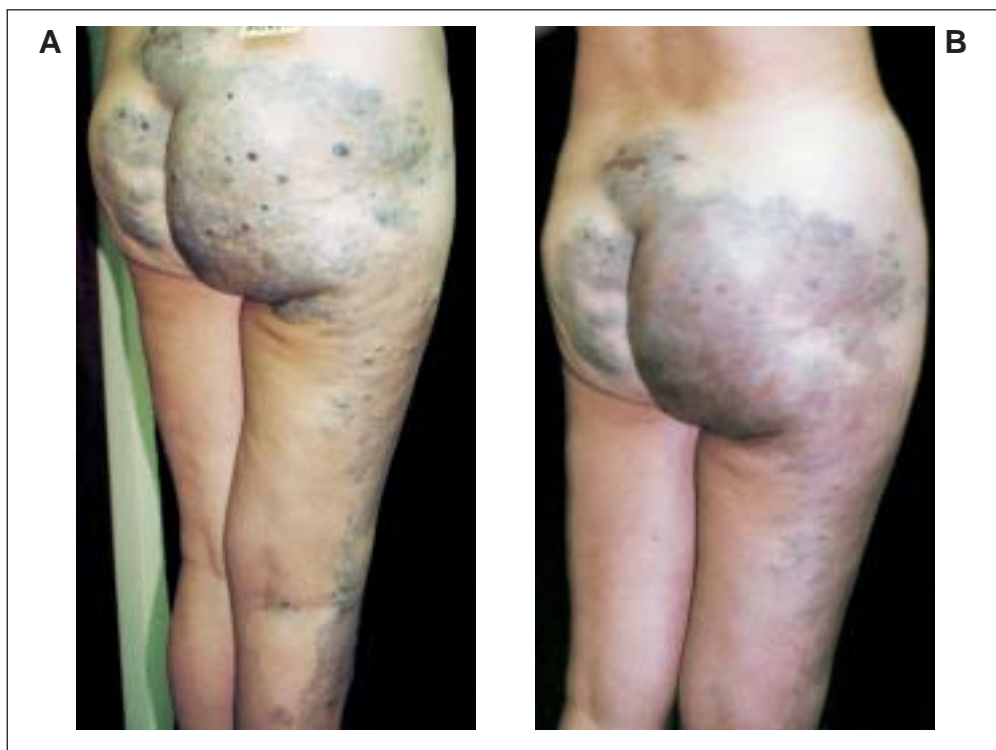


**Figura 2.** Malformación vascular venosa limitada afectando la palma y el 1º y 2º dedos de mano, antes (A) y tras tratamiento esclerosante con microespuma de polidocanol (B) (4 sesiones).

rango de edad entre 8 y 62 años. Según la clasificación de Hamburgo, dividimos los pacientes en tres grupos, el primero con lesiones infiltrantes (n=16) (Fig. 1), el segundo con lesiones limitadas (n=19) (Fig. 2) y el tercero con malformaciones vasculares combinadas tipo síndrome de Klippel-Trenaunay (n=15) (Fig. 3). En algunos casos, además de estudio ecográfico se realizaron otras pruebas de imagen complementarias. En todos los pacientes se utilizó microespuma de polidocanol administrada bajo inyección guiada por eco-Doppler. En cada sesión se administraron entre 20 y 80 cc de microespuma correspondientes a 3-6 ml de polidocanol al 2%. La concentración de polidocanol inyectado osciló entre 0,25 a 3%, dependiendo del tamaño de la malformación y de las características hemodinámicas del área a tratar. Así, las malformaciones infiltrantes requirieron concentraciones mayores (2-3%), mientras que las venas laterales anómalas de los pacientes con síndrome de Klippel-Trenaunay fueron tratadas con concentraciones menores (0,25-0,5%). El procedimiento fue realizado sin anestesia y el número de sesiones osciló entre 1 y 46 (media=12); sólo en 21 pacientes se realizaron más de 10 sesiones. Las sesiones fueron repetidas cada 2-4 semanas. En 46 pacientes (92%) hubo mejoría clínica y radiológica, y sólo 4 pacientes no respondieron. De los 46 respondedores, en 18 (39%) se apreció una desaparición total de

la malformación tratada, en 15 (33%) hubo una reducción igual o mayor del 50% y en 13 (28%) la reducción de la malformación fue menor del 50%. De los 39 pacientes que presentaban dolor hubo desaparición en 25 y reducción en los otros 14; cinco pacientes tenían úlceras crónicas que cicatrizaron en su totalidad, y en otros 9 había episodios de hemorragia que disminuyeron o desaparecieron en el 100% de los casos. Respecto a los efectos secundarios, 4 pacientes desarrollaron pigmentación cutánea que desapareció espontáneamente. En dos pacientes tras la escleroterapia superficial con microespuma de polidocanol al 0,5% se desarrolló una pequeña necrosis. Otro paciente tuvo una necrosis cutánea más extensa debido a la inyección accidental de una arteria distal. En ningún caso se documentó trombosis del sistema venoso profundo, embolismo pulmonar o lesiones neurológicas.

La administración de microespuma de tetradecilsulfato de sodio o polidocanol conserva las características comunes de la escleroterapia: simplicidad, rapidez, economía, carácter ambulatorio y posibilidad de ser repetidas sin mayores inconvenientes por su relativa inocuidad. Estas ventajas son todavía más marcadas con el empleo del polidocanol (Etoxiesclero<sup>®</sup>) por su excelente tolerancia local y general<sup>14</sup>. Este fármaco está comercializado en Europa desde hace más de 20 años para escleroterapia de varices, aunque todavía no



**Figura 3.** Extensa malformación vascular combinada de bajo flujo afectando la región lumbosacra, nalgas y miembro inferior derecho, actualmente en tratamiento mediante escleroterapia con microespuma de polidocanol. (A) Situación inicial, (B) tras 7 sesiones de tratamiento.

se encuentra aprobado por la FDA americana. Estas ventajas contrastan con el carácter agresivo sobre la malformación y tejidos limítrofes de la escleroterapia con alcohol absoluto y/o morruato sódico al 5%, cuyas inyecciones son muy dolorosas durante la administración y tras el procedimiento, exigen hospitalización, anestesia general y analgesia postesclerosis. Además, estas sustancias son delicadas de administrar por las reacciones alérgicas del morruato sódico y la agresividad tisular que ambas producen, descritas más arriba.

La mejor respuesta a la esclerosis fue en los síndromes de Klippel-Trenaunay, con eliminación total de las áreas patológicas en el 80% de ellos, y sólo una recurrencia de pequeñas varicosidades (menores del 20% de la lesión original) en 10 pacientes.

La eficacia terapéutica de la microespuma de polidocanol depende de su acción mecánica, desplazando la sangre en el interior de los vasos. Si el flujo sanguíneo está aumentado, se puede producir dilución de la microespuma inyectada, reduciendo su efecto.

Las malformaciones venosas son padecimientos marcados tanto por la anomalía anatómica de los vasos afectados como por sus peculiaridades hemodinámicas, teóricamente parecidas pero diferentes en cada paciente, donde la variabilidad suele ser la norma. Esta individualidad morfológica y funcional de cada lesión exige matices terapéuticos y técnicos diferentes, a fin de administrar la dosis correcta de esclerosante a cada paciente y a cada territorio. Para definir las características hemodinámicas de una malformación vascular venosa, deberá realizarse una flebo-

grafía. De esta manera, las lesiones se pueden dividir en cuatro grupos: malformaciones aisladas sin drenaje periférico, malformaciones que drenan en venas normales, malformaciones que drenan en venas displásicas y ectasias venosas. De todas formas, muchas veces no es tan sencillo, y ya Belov en su clasificación de Hamburgo de las malformaciones vasculares antepone el prefijo "predominante" al término arterial, venoso y arteriovenoso<sup>16</sup>. En la práctica habitual, es frecuente en algunas malformaciones venosas apreciar mediante eco-Doppler cómo sobre determinadas zonas de la lesión existen aportes anormales de sangre pulsátil, vehiculados por pequeñas comunicaciones arteriovenosas. Debe aceptarse, por tanto, la existencia de formas mixtas, o al menos de áreas en malformaciones consideradas de bajo flujo, donde esta característica hemodinámica no es tal. La presencia de pequeñas fistulas arteriovenosas es un factor que resta eficacia al tratamiento, reduce la extensión del territorio inicialmente trombosado tras la inyección y favorece su recanalización parcial precoz. Esta considerable desventaja se puede intentar paliar realizando sesiones de esclerosis más próximas en el tiempo y empleando una mayor concentración del esclerosante. Por ejemplo, frecuentemente en malformaciones de la mano se observa la arteria radial de mayor tamaño y velocidad de flujo con destino a las dilataciones venosas. En estos casos, el aumentado débito local condiciona la respuesta a la inyección de esclerosante y exige adecuar la técnica a la mayor actividad circulatoria de estas áreas. Para ello, procuramos iniciar el tratamiento identificando con eco-Doppler los enclaves hemodinámicamente más activos, y comprimimos las arterias aferentes durante la inyección, a fin de lograr la esclerosis de estas áreas de la malformación. La lesión, una vez compartimentada y hemodinámicamente "desconectada", es más fácil de esclerosar totalmente en sesiones sucesivas.

Con frecuencia, observamos con impotencia la evolución natural de las grandes malformaciones venosas, sin la posibilidad de un tratamiento definitivo. La escleroterapia con microespuma permite moderar

la progresión de estas lesiones y favorece la reducción de tamaño en aquéllas que presentan un bajo flujo. Es importante enfatizar el gran incremento de acción de los agentes esclerosantes en esta nueva modalidad farmacéutica, así como su selectivo efecto sobre el endotelio, su capacidad de ser visibles mediante ecografía y la posibilidad de predecir el efecto buscado. Además, se trata de una técnica bien tolerada sin efectos secundarios dignos de consideración. La simplicidad, la reproducibilidad, su bajo coste, su carácter estrictamente ambulatorio y la seguridad del procedimiento, hacen de la escleroterapia con microespuma la técnica de elección para la eliminación anatómica y funcional de un territorio venoso patológico<sup>27</sup>.

### **ESCLEROTERAPIA DE MALFORMACIONES LINFÁTICAS CON OK-432**

En el tratamiento de las malformaciones linfáticas, además de la cirugía se ha utilizado la escleroterapia con dextrosa, tetraciclinas, bleomicina y OK-432. El mecanismo de acción de todas estas sustancias es su difusión al estroma, lo que resulta en irritación e inflamación que favorecen la retracción y contractura cicatricial de la lesión. Previamente a la inyección hay que aspirar el mayor volumen posible de linfa y "vaciar" la malformación al máximo.

El OK-432 (*Picibanil; Chugay Farmaceutical CO; Tokio, Japón*) es un preparado de bacterias muertas obtenido por incubación del cultivo de *Streptococcus piogenes* (grupo A, tipo III) de origen humano con penicilina G benzatina. Tras este procedimiento se realiza una liofilización de la mezcla que resulta en la completa desaparición de la estreptolisina S. De esta manera, tras su inyección se evitará la posible infección con repercusión sistémica.

Además de su acción esclerosante, al OK-432 se le atribuyen diversas acciones inmunofarmacológicas como aumento de la citotoxicidad de células NK, de linfocitos T citotóxicos, de células LAK y de macrófagos, y estimulación y síntesis de citocinas como IL-1, IL-2, TNF e interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y



γ. Por todo lo anterior, esta sustancia comercializada en Japón ha sido utilizada como modificador de la respuesta biológica en el tratamiento de tumores del tracto digestivo, pulmonar, de cabeza y cuello y tiroides, sin especiales efectos secundarios. Su primer uso clínico en el tratamiento de 9 pacientes con higroma quístico, data del año 1987, con una regresión completa en 8 de ellos<sup>28</sup>. Posteriores publicaciones del mismo grupo de trabajo, con series de 23 y 64 pacientes respectivamente, demuestran excelentes o buenos resultados en el 93% de los linfangiomas quísticos, y en el 47% de los linfangiomas tipo cavernoso<sup>29,30</sup>. Con los años, publicaciones de varias series de pacientes<sup>31,32</sup> por otros autores, han confirmado la eficacia de este procedimiento, proponiendo la escleroterapia con OK-432 como el tratamiento de elección de las malformaciones linfáticas, especialmente de las lesiones macroquísticas. Aunque la mayor parte de las lesiones tratadas corresponden al polo cefálico por incidencia natural de esta patología, se ha visto una respuesta satisfactoria en cualquier localización –incluso en grandes lesiones retroperitoneales<sup>33</sup> o de localización compleja como la región periorbitaria<sup>33</sup>– sin limitación respecto a la edad del paciente. El único motivo de exclusión para esta terapia es la alergia a penicilina.

Dentro del protocolo de tratamiento con OK-432, es aconsejable realizar una iconografía de control y medir la lesión mediante pruebas de imagen como ecografía, escáner o resonancia magnética. También la cistografía con contraste puede estar indicada para delimitar la extensión de la lesión y sus ramificaciones. El OK-432 se puede obtener en viales de 0,1 y 0,5 mg. La solución de trabajo se prepara diluyendo 0,1 mg en 10 ml de suero salino fisiológico, obteniéndose una concentración de 0,01 mg de OK-432 en 1 ml de suero. Tras la aspiración del máximo contenido de la lesión quística, bajo control ecográfico se inyecta la solución en la luz del quiste con una dosis máxima de 0,2 mg (20 ml) por sesión. Si no es posible aspirar previamente el contenido de linfa, la inyección se realiza en distintas zonas hasta expandir la lesión. En las 6 horas siguientes al procedimiento aparece fiebre de 38-39°C, que es

transitoria y cede con antipiréticos. Asimismo, puede desarrollarse inflamación local a los 2-5 días de la inyección. Si esta respuesta no aparece, debe repetirse la inyección a la semana. El siguiente tratamiento, en caso de persistencia de la malformación, debe administrarse a las 6 semanas. En un caso de nula respuesta inicial a dosis de 0,02 mg, la lesión regresó completamente tras una nueva inyección con 0,04 mg<sup>34</sup>, de forma que es probable que el efecto a veces sea dosis-dependiente. La dosis máxima sugerida es de 0,3 mg de OK-432 por sesión<sup>29,35</sup>. En general, la lesión regresa sin cicatriz ni alteración de la anatomía local y, tras seguimientos de varios años en las series publicadas, no se observan recidivas. Respecto al mecanismo de acción del OK-432, se ha visto que difunde con menos facilidad que otras sustancias esclerosantes empleadas en el tratamiento de las malformaciones linfáticas y que el daño queda más confinado a la pared endotelial de la lesión. Ogita y col sugieren que además de la acción esclerosante, es esencial un efecto inmunomodulador, siendo los leucocitos activados por OK-432 y las citocinas producidas (sobre todo TNF) las que aumentan la permeabilidad endotelial, acelerando así el drenaje linfático y favoreciendo la retracción de la cavidad quística<sup>36</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- FOLKMAN J, D'AMORE PA. Blood vessel formation: What is its molecular basis? *Cell* 1996; 87: 1153-1155.
- ENJOLRAS O, MULLIKEN JB. Vascular tumors and dermal malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1998; 13: 375-422.
- MULLIKEN JB, YOUNG AE. Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations. Philadelphia: Saunders; 1988.
- JACOB AG, DRISCOLL DJ, SHAUGHNESSY WJ, STANSON AW, CLAY RP, GLOVICZKI P. Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 28-36.
- BASKERVILLE PA, AKROYD JS, THOMAS ML, BROWSE NL. The Klippel-Trenaunay syndrome: clinical, radiological, and hemody-

- namic features and management. *Br J Surg* 1985; 72: 232-236.
7. VAN DER STRICHT J. The sclerosing therapy in congenital vascular defects. *Int Angiol* 1990; 9: 224-227.
  8. YAKES WF, LUETHKE JM, PARKER SH, STAVROS AT, RAK KM, HOPPER KD et al. Ethanol embolization of vascular malformations. *Radiographics* 1990; 10: 787-796.
  9. DE LORIMIER AA. Sclerotherapy for venous malformations. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 188-194.
  10. JACKSON IT, CARREÑO R, POTPARIC Z, HUSSAIN K. Hemangiomas, vascular malformations: classification and methods of treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993; 7: 1216-1230.
  11. GOLDMAN MP, BENNET RG. Treatment of telangiectasia: a review. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 167-182.
  12. DUBOIS J, SEBAG GH, DE PROST Y, TEILLAC D, CHRETIEN B, BRUNELLE FO. Soft-tissue venous malformation in children: percutaneous sclerotherapy with Ethibloc. *Radiology* 1991; 180: 195-198.
  13. VILLAVICENCIO JL. Primum non nocere: Is it always true? The use of absolute ethanol in the management of congenital vascular malformations. *J Vasc Surg* 2001; 33: 904-906.
  14. CADERE T. Treatment of varices with ethoxysclerol. *Pheblogie* 1980; 33: 377-378.
  15. CABRERA J, CABRERA J JR, GARCÍA-OLMEDO MA. Elargissement des limites de la sclerotherapie: Nouveaux produits sclerosants. *Phlebologie* 1997; 2: 181-188.
  16. CABRERA J, CABRERA J JR, GARCÍA-OLMEDO MA. Treatment of varicose long saphenous veins with sclerosant in microfoam form: long-term outcomes. *Pheblogie* 2000; 15: 19-23.
  17. BELOV S. Late results in the treatment of vascular malformations. *Int Angiol* 1998; 7: 136-143.
  18. WEISS RA, GOLDMAN MP. Advances in sclerotherapy. *Dermatol Clin* 1995; 13: 431-445.
  19. PAUL RE, DURANT TM, OPPENHEIMER MJ, STAUFFER HM. Intravenous carbon dioxide for intracardiac gas contrast in the roentgen diagnosis of pericardial effusion and thickening. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1957; 78: 224-225.
  20. MELTZER RS, SERRUYS PW, HUGENHOLTZ PG, ROELANDT J. Intravenous carbon dioxide as an echocardiographic contrast agent. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 127-131.
  21. MARTINEZ-CUESTA A, ELDUAYEN B, VIVAS I, DELGADO C, GONZÁLEZ-CRESPO I, ILBAO JL. CO<sub>2</sub> wedged hepatic venography technical considerations and comparison with direct and indirect portography with iodinated contrast. *Abdom Imaging* 2000; 25: 576-582.
  22. BENDIB M, TOUMI M, BOUDJELLAB A. CO<sub>2</sub> angiography and enlarged CO<sub>2</sub> angiography in cardiology. *Ann Radiol (Paris)* 1977; 20: 673-686.
  23. FERMAND M, MARZELLE J, CORMIER F, CORMIER JM. Aorto-arteriography of the lower limbs using carbon dioxide. *Presse Med* 1994; 1: 19-22.
  24. KERNS SR, HAWKINS IF Jr. Carbon dioxide digital subtraction angiography: expanding applications and technical evolution. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 735-741.
  25. BIKERMAN JJ. Foams. New York: Ed: Springer-Verlag; 1973.
  26. CABRERA J, CABRERA J JR, inventors; BTG International Limited Assignee. Injectable microfoam containing a sclerosing agent. US patent 5676962. October 16, 1997.
  27. CABRERA J, CABRERA J JR, GARCÍA-OLMEDO MA, REDONDO P. Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1409-1416.
  28. OGITA S, TSUTO T, TOKIWA K, TAKAHASHI T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg* 1987; 74: 690-691.
  29. OGITA S, TSUTO T, DEGUCHI E, TOKIWA K, NAGASHIMA M, IWAI N. OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 263-270.
  30. OGITA S, TSUTO T, NAKAMURA K, DEGUCHI E, IWAI N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 784-785.
  31. LUZZATTO C, MIDRIO P, TCHAPRASSIAN Z, GUGLIEMMI M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child* 2000; 82: 316-318.
  32. CLAESSON G, KUYELENSTIERN R. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 65: 1-6.
  33. UCHIDA K, INOUE M, ARAKI T, MIKI C, KUSUNOKI M. Huge scrotal, flank and retroperitoneal lymphangioma successfully treated by OK-432 sclerotherapy. *Urology* 2002; 60: 1112.
  34. SUZUKI Y, OBANA A, GOHTO Y, MIKI T, OTUKA H, INOUE Y. Management of orbital lymphangioma using intralesional injection of OK-432. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 614-617.
  35. BANIEGLHAL B, DAVIES MR. Guidelines for the successful treatment of lymphangioma with OK-432. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 103-107.
  36. OGITA S, TSUTO T, NAKAMURA K, DEGUCHI E, TOKIWA K, IWAI N. OK-432 therapy for lymphangiomas in children: why and how does it work? *J Pediatr Surg* 1996; 31: 477-480.