



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

Estudio de las malformaciones vasculares evaluadas a lo largo de una década en un hospital de referencia con un comité multidisciplinar.

Memoria de la Doctoranda
Andrea Estébanez Corrales

Directores de la tesis
José M. Martín Hernández
Miguel Puche Torres

Doctorado en Medicina
Valencia, febrero 2021.

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Martín Hernández, José María N.I.F. 39726143-Z

Departamento/Instituto: Medicina y cirugía Centro: Universidad de Valencia

2.- Apellidos y nombre: Puche Torres, Miguel N.I.F. 27443174-B

Departamento/Instituto: Medicina y cirugía Centro: Universidad de Valencia

Tutor o tutora (si procede)

1.- Apellidos y nombre: Martín Hernández, José María N.I.F. 39726143-Z

Departamento/Instituto: Medicina y cirugía Centro: Universidad de Valencia

Directores y tutor, respectivamente, de la tesis doctoral: “**Estudio de las malformaciones vasculares evaluadas a lo largo de una década en un hospital de referencia con un comité multidisciplinar**” de D/Dña. Andrea Estébanez Corrales, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 11 de febrero de 2021

Fdo.: José M.Martín Hernández



Director y tutor

Fdo.: Miguel Puche Torres

MIGUEL Firmado digitalmente por
|PUCHE| MIGUEL|PUCHE|
TORRES TORRES
Fecha: 2021.02.15 07:56:14 +01'00'

Co- director

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

“La felicidad es a veces una bendición, pero por lo general es una conquista “

Paulo Coelho

A mi hermana y mi madre, por compartir conmigo cada
derrota y conquista. Por ser un apoyo incondicional.

A mis abuelos, fuente de inspiración.

A ti, con quien espero compartir lo que nos queda de
camino.

A mis directores, a los miembros del comité y a todo el
servicio de Dermatología del Clínico, por hacerlo posible.
Y en especial a ti José.

ÍNDICE

ACRÓNIMOS	13
INTRODUCCIÓN A LAS MALFORMACIONES VASCULARES.....	15
1. <i>DEFINICIÓN.....</i>	15
2. <i>EPIDEMIOLOGÍA.....</i>	15
3. <i>PATOGENIA.....</i>	16
4. <i>CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA</i>	18
5. <i>TIPOS.....</i>	22
5.1. MALFORMACIONES SIMPLES	22
5.1.1. MALFORMACIONES CAPILARES	22
5.1.1.1. NEVUS SIMPLEX	22
Epidemiología.....	22
Clínica	22
Diagnóstico.....	22
Asociaciones.....	23
Diagnóstico diferencial.....	23
Tratamiento.....	23
5.1.1.2. MANCHA VINO DE OPORTO CLÁSICA.....	24
Epidemiología.....	24
Clínica	24
Diagnóstico.....	24
Asociaciones:.....	25
Diagnóstico diferencial.....	27
Tratamiento.....	27
5.1.1.3. MALFORMACIÓN CAPILAR OSCURA GEOGRÁFICA	31
Clínica	31
Diagnóstico.....	31
Asociaciones.....	31
Diagnóstico diferencial.....	34
Tratamiento.....	34
5.1.1.4. MALFORMACIÓN CAPILAR RETICULADA EXTENSA.....	34
Clínica	34
Diagnóstico.....	34
Asociaciones.....	34
Diagnóstico diferencial.....	35
Tratamiento.....	35
5.1.1.5. MALFORMACIONES CAPILARES PEQUEÑAS Y MÚLTIPLES	36
Clínica	36
Diagnóstico.....	37
Asociaciones:.....	37
Diagnóstico diferencial.....	40
Tratamiento.....	40
5.1.1.6. CUTIS MARMORATA TELANGIECTÁTICA CONGÉNITA	40
Clínica	40
Diagnóstico.....	41
Asociaciones.....	41
Diagnóstico diferencial.....	41

Tratamiento.....	42
5.1.1.7. TELANGIECTASIAS.....	42
Clínica	42
Diagnóstico.....	42
Diagnóstico diferencial.....	42
5.1.1.8. FACOMATOSIS PIGMENTOVASCULARES	43
5.1.2. MALFORMACIONES VENOSAS	44
a) Epidemiología.....	44
b) Clínica.....	44
MALFORMACIÓN VENOSA COMÚN	45
SÍNDROME DEL NEVUS AZUL EN TETINA DE GOMA.....	45
MALFORMACIÓN GLOMOVENOSA.....	46
MALFORMACIÓN VENOSA VERRUCOSA	47
MALFORMACIÓN VENOSA FAMILIAR CUTÁNEO MUCOSA	49
MALFORMACIÓN CAVERNOSA CEREBRAL	50
OTRAS.....	50
c) Diagnóstico	50
Pruebas de imagen	51
Histología	53
Coagulación.....	53
Genética.....	53
d) Asociaciones	54
e) Tratamiento.....	54
Actitud conservadora.....	55
Láser	55
Ablación térmica.....	57
Escleroterapia	57
Tratamiento farmacológico.....	60
5.1.3. MALFORMACIONES LINFÁTICAS	61
a) Epidemiología.....	61
b) Clínica.....	62
c) Diagnóstico	66
Pruebas de imagen	66
Histología	67
Genética	67
d) Diagnóstico diferencial	68
e) Tratamiento.....	68
Escleroterapia	68
Cirugía.....	69
Tratamiento farmacológico.....	69
Láser	71
5.1.4. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS	72
a) Epidemiología.....	72
6. Etiopatogenia	72
7. Clínica.....	73
MAV digitales adquiridas.....	77
8. Diagnóstico	78
Genética.....	78
Histología	79
Pruebas de imagen	79
9. Tratamiento.....	81
Cirugía.....	81
Embolización.....	82
Láser	83
Tratamiento farmacológico.....	83
5.1.5. FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS.....	84
5.2. ANOMALÍAS TRONCULARES.....	84

5.3. MALFORMACIONES COMPLEJAS	85
5.4. SÍNDROMES ASOCIADOS A MALFORMACIONES VASCULARES	85
5.4.1. STURGE-WEBER (SWS).....	85
5.4.2. TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA (THH).....	86
5.4.3. MICROCEFALIA- MALFORMACIÓN CAPILAR (MICAPP).....	88
5.4.4. PIK3CA –PROS.....	88
KLIPPEL-TRENAUNAY.....	89
CLOVE-S.....	89
MACROCEFALIA-MALFORMACIÓN CAPILAR (M-MC).....	90
CLAPO.....	91
5.4.5. MALFORMACIÓN CAPILAR DIFUSA CON SOBRECRECIMIENTO (DCMO) ...	91
5.4.6. MALFORMACIÓN CAPILAR- MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA (MC- MAV) 92	
5.4.7. PARKES-WEBER.....	92
5.4.8. HAMARTOMAS-PTEN.....	93
PROTEUS.....	93
BANNAYAN RILEY RUVALCABA.....	95
5.4.9. MAFFUCCI.....	95
5.4.10. SERVELLE-MARTORELL.....	96
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	97
OBJETIVOS	99
MATERIAL Y MÉTODOS	101
1. <i>ÁMBITO DEL ESTUDIO</i>	101
2. <i>DISEÑO</i>	101
3. <i>SUJETOS DEL ESTUDIO</i>	101
3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	101
3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	102
3.3. ESTRATEGIA DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN.....	102
4. <i>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES RECOGIDAS</i>	102
4.1. VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN.....	102
4.2. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.....	102
4.3. ANTECEDENTES.....	103
4.4. VARIABLES CLÍNICAS DE LA MV.....	103
4.5. TIPO DE MV.....	105
4.6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	106
4.7. TRATAMIENTO.....	107
4.8. SEGUIMIENTO.....	109
5. <i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	109
6. <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS</i>	109
RESULTADOS	113
1. <i>DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN</i>	113
2. <i>DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR SEXO</i>	117
3. <i>EDAD DE APARICIÓN</i>	117
4. <i>INTERVALO ENTRE EDAD DE APARICIÓN Y EDAD DE CONSULTA</i>	118
5. <i>ANTECEDENTES MÉDICO-QUIRÚRGICOS</i>	120
6. <i>ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS</i>	120
6.1. PARTO.....	121

6.2. ABORTOS.....	121
6.3. FECUNDACIÓN.....	121
6.4. VÍA PARTO.....	122
6.5. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS.....	122
7. EXPLORACIÓN FÍSICA DE LAS LESIONES.....	122
7.1. TONALIDAD.....	122
7.2. ASPECTO EN SUPERFICIE.....	123
7.3. ASIMETRÍA ASOCIADA.....	124
7.4. TAMAÑO.....	125
8. CLÍNICA ASOCIADA.....	126
8.1. MALFORMACIONES CAPILARES.....	127
8.2. MALFORMACIONES VENOSAS.....	129
8.3. MALFORMACIONES LINFÁTICAS.....	131
8.4. MV ALTO FLUJO.....	132
8.5. M. GRANDES VASOS.....	133
9. LOCALIZACIÓN.....	133
10. LADO DEL CUERPO Y PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA.....	135
10.1. LADO DEL CUERPO.....	135
10.2. PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN.....	136
11. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS.....	138
12. CORRELACIÓN CLÍNICO RADIOLÓGICA.....	139
12.1. ECOGRAFÍA.....	139
12.2. RESONANCIA MAGNÉTICA.....	140
12.3. CORRELACIÓN ECOGRAFÍA Y RM.....	141
13. DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS SEGÚN SUBTIPO.....	143
13.1. MALFORMACIONES CAPILARES.....	143
13.2. MALFORMACIONES VENOSAS.....	143
13.3. MALFORMACIONES LINFÁTICAS.....	146
13.4. MV ALTO FLUJO.....	148
14. ESTUDIO HISTOLÓGICO.....	150
15. ESTUDIO GENÉTICO.....	151
16. VALORACIÓN POR COMITÉ.....	153
17. OPCIONES TERAPÉUTICAS.....	154
ACTITUD CONSERVADORA.....	155
CIRUGÍA.....	156
18. VARIABLES QUE PUEDEN CONDICIONAR LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO ACTIVO.....	158
18.1. EDAD DE CONSULTA.....	158
18.2. TAMAÑO DE LA MALFORMACIÓN.....	159
18.3. LOCALIZACIÓN DE LA MALFORMACIÓN.....	160
18.4. COMPLICACIONES.....	161
19. TRATAMIENTO SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN.....	161
16.1. M. CAPILARES.....	161
16.2. M. VENOSAS.....	166
16.3. M. LINFÁTICAS.....	173
16.4. MV ALTO FLUJO.....	177
16.5. M. GRANDES VASOS.....	179
20. COMPLICACIONES.....	180
21. SEGUIMIENTO.....	182

22.	<i>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</i>	182
DISCUSIÓN		187
1.	<i>DISCUSIÓN MÉTODOS</i>	187
1.1.	VIABILIDAD DEL PROYECTO	187
1.2.	LIMITACIONES Y SESGOS	187
1.3.	DISCUSIÓN DE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN	188
2.	<i>DISCUSIÓN RESULTADOS</i>	188
2.1.	VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	188
2.1.1.	TIPO DE MALFORMACIÓN	188
2.1.2.	SEXO	190
2.1.3.	EDAD	190
2.1.4.	ANTECEDENTES MÉDICO QUIRÚRGICOS Y OBSTÉTRICOS	190
2.2.	VARIABLES CLÍNICAS	191
2.2.1.	TONALIDAD Y SUPERFICIE	191
2.2.2.	TAMAÑO	192
2.2.3.	LOCALIZACIÓN Y PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN	193
2.2.2.	CLÍNICA ASOCIADA	196
2.3.	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	198
2.3.1.	PRUEBAS DE IMAGEN.....	198
2.3.2.	OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	202
2.4.	TERAPÉUTICA	204
2.4.1.	COMITÉ	204
2.4.2.	TRATAMIENTO Y CONDICIONANTES	204
2.4.3.	TRATAMIENTO SEGÚN TIPO DE MV	205
2.5.	EVOLUCIÓN	211
2.5.1.	SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES	211
3.	<i>APLICABILIDAD</i>	213
4.	<i>OTRAS ENTIDADES INICIALMENTE DIAGNOSTICADAS DE MV</i>	213
4.1.	TUMORES NO VASCULARES.....	214
4.2.	HEMANGIOMAS	216
4.3.	OTRAS	217
5.	<i>FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</i>	218
CONCLUSIONES		223
BIBLIOGRAFÍA		225
ANEXOS		241
	<i>ANEXO I - Patrón de distribución Blaschkoide</i> ¹³	241
	<i>ANEXO II- Patrón de distribución vascular a nivel de las extremidades</i>	242
	<i>ANEXO III- Patrón de distribución vascular a nivel facial</i>	246
	<i>ANEXO IV- Patrón de distribución nervioso</i> ²⁵¹	247
	<i>ANEXO V- Patrón de distribución embriológico</i> ²⁵³	248
	<i>ANEXO VI- Hoja de información al paciente y consentimiento informado</i>	249

ACRÓNIMOS

- CCM: malformación cavernosa cerebral, del inglés *cerebral cavernous malformation*
- CIL: coagulación intravascular localizada
- CMTC: cutis marmorata telangiectática congénita
- DCMO: malformación capilar difusa con sobrecrecimiento, del inglés *diffuse capillary malformation with overgrowth*
- FAV: fistula arteriovenosa
- FPV: facomatosis pigmentovascular
- HBPM: heparina de bajo peso molecular
- HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia
- KT: Klippel-Trenaunay
- M-CM: macrocefalia-malformación capilar, del inglés *macrocephaly- capillary malformation*
- MC-MAV: malformaciones capilares - malformación arteriovenosa
- MAV: malformación arteriovenosa
- MICCAP: microcefalia-malformación capilar
- ML: malformación linfática
- MV: malformación vascular
- MVO: mancha Vino Oporto
- RECIST: criterios para evaluación de respuesta en tumores sólidos, del inglés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
- RM: resonancia magnética
- PDL: láser de colorante pulsado, del inglés *pulse dye laser*
- SWS: Síndrome de Sturge-Weber, del inglés *Sturge-Weber syndrome*
- TC: tomografía computerizada
- WT1: proteína del Tumor de Wilms 1, del inglés *Wilm's Tumor 1 Protein*

INTRODUCCIÓN A LAS MALFORMACIONES VASCULARES

1. DEFINICIÓN

Las anomalías vasculares comprenden un grupo heterogéneo de entidades divididas en dos grandes grupos: los tumores y las malformaciones vasculares (MV). Las MV son lesiones congénitas, benignas, consecuencia de alteraciones en la vasculogénesis sin que exista un recambio celular endotelial. Por el contrario, los tumores vasculares, se consideran verdaderas neoplasias con proliferación celular endotelial.

Las MV están presentes al nacimiento, pero pueden no ser perceptibles hasta la edad adulta. En muchos casos tienen un comportamiento estable, pero en otros tienden a aumentar con el tiempo.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Existen muy pocos datos disponibles respecto a la epidemiología de las anomalías vasculares. Esta escasez de datos probablemente sea consecuencia de varios factores: ciertas MV son indolentes lo que hace que los pacientes no consulten; existe un importante desconocimiento de esta patología lo que lleva a confusión terminológica e infradiagnóstico de la misma; y, en tercer lugar, la falta de registros hace que no se tengan apenas datos a gran escala. El Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) ha sido pionero en la creación de un registro de MV lo que ha motivado la realización de este estudio.

Según los escasos datos existentes en la bibliografía, no parece haber diferencia en cuanto a la distribución por sexo en las MV¹. La incidencia y prevalencia de las MV de forma global se estima en un 1,5%¹. Las malformaciones venosas parecen ser las más frecuentes (38%), seguidas de las capilares (31%), las malformaciones combinadas de bajo flujo (14%), las linfáticas (12%) y las arteriovenosas (5%)¹. Es importante considerar que la epidemiología de las MV puede variar considerablemente según el grupo de edad que se considere, ya que hay malformaciones que pueden mejorar e incluso desaparecer a partir de la pubertad y otras hacerse evidentes en la edad adulta. Igualmente hemos de considerar la

localización anatómica de las MV, ya que el manejo será llevado a cabo por diferentes especialidades según sean cutáneas o mucocutáneas, viscerales o intracraneales. En este estudio solo haremos referencia a las MV cutáneas y mucocutáneas en lo que a epidemiología, clasificación, diagnóstico y manejo se refieren.

3. PATOGENIA

En la actualidad, se considera que las MV se deben a una disfunción en vías reguladoras de la embriogénesis y angiogénesis². La angiogénesis consiste en el crecimiento secundario de células endoteliales de origen mesodérmico originando nuevos vasos a partir de los preexistentes. Las MV están formadas por vasos displásicos que presentan un recambio celular normal, pero con alteraciones morfológicas en su estructura. El campo de la genética está permitiendo tener grandes avances en el ámbito de las MV. Poco a poco se van descubriendo los diferentes mecanismos genéticos implicados, lo que permite agrupar en espectros clínicos las entidades concretas e impulsa la creación de modelos animales válidos para la investigación básica. La base genética de múltiples MV y síndromes asociados implica en la mayoría de casos mutaciones en la vía RAS-MAPK-PI3K³⁻⁸ (Figura 1).

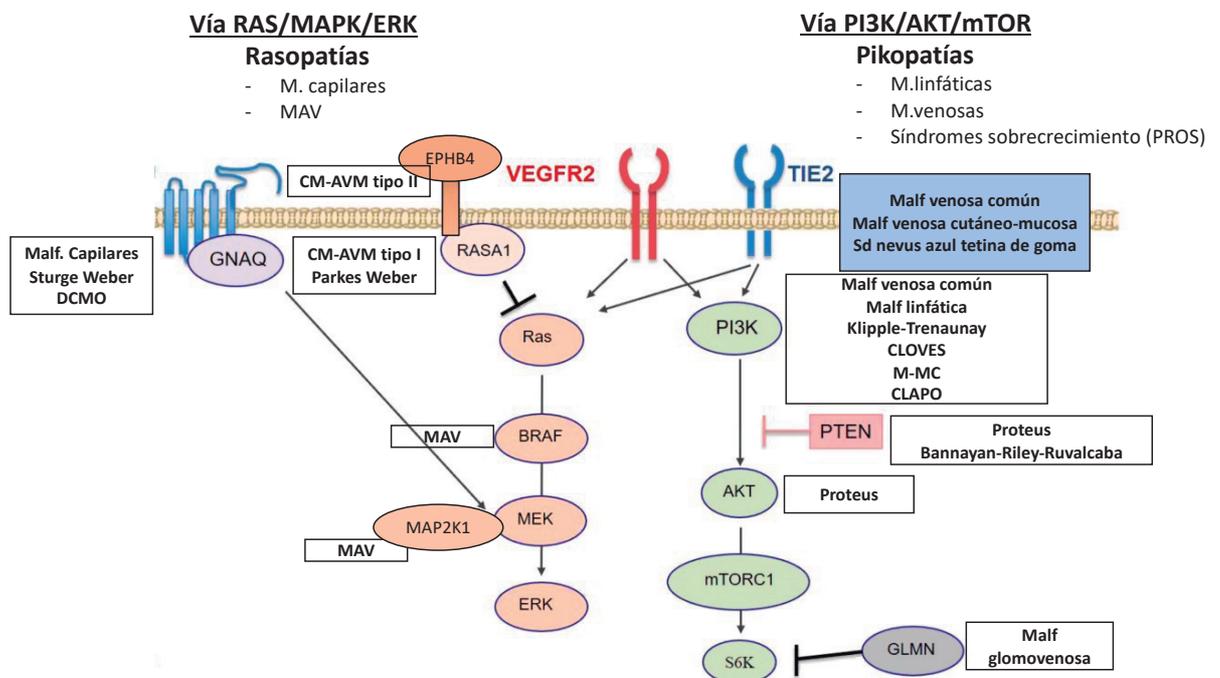


Figura 1. Vías genéticas implicadas en las malformaciones vasculares y mutaciones correspondientes a los distintos subtipos. MAV: malformación arteriovenosa; DCMO: malformación capilar difusa con sobrecrecimiento; CM-AVM: malformación capilar-malformación arteriovenosa; M-MC: macrocefalia-malformación capilar.

Es indiscutible que los avances en el campo de la genética van a marcar el futuro de los pacientes con MV con fármacos dirigidos a las mutaciones concretas (Figura 2).

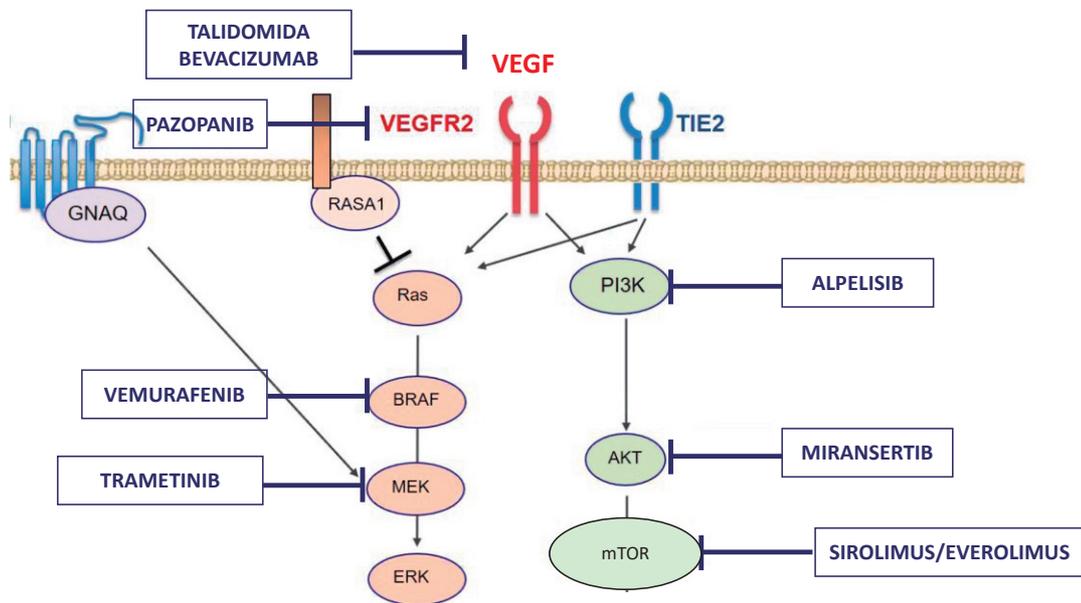


Figura 2. Potenciales dianas terapéuticas en las malformaciones vasculares.

A nivel de la etiopatogenia de los hemangiomas infantiles se conoce que la hipoxia durante el embarazo es un factor determinante, relacionándose a su vez con complicaciones obstétricas y prematuridad^{9,10}. Igualmente, la oxigenación, la vasoconstricción o vasodilatación de las distintas áreas corporales puede condicionar la localización de los hemangiomas^{11,12}. Estudios recientes también sugieren que el patrón de distribución anatómico podría permitirnos sospechar el momento embriológico en que se produce el defecto¹¹ o el origen vascular arterial¹². Todos estos hallazgos a nivel de los hemangiomas infantiles podrían ser extrapolables a las MV ya que ambas entidades se basan en un defecto en la morfogénesis vascular, con o sin proliferación endotelial.

La mayoría de MV son formas de mosaicismo en que se produce una mutación postcigótica. A nivel embriológico, las células endoteliales migran sin seguir necesariamente las líneas de Blaschko como sucede con los queratinocitos. Esto da lugar a que los trastornos en mosaico que afectan a los vasos sanguíneos desarrollen

típicamente patrones que se corresponden con segmentos embrionarios o dermatomas más que con las líneas de Blaschko¹³. En cuanto a los mosaicismos, están definidos los patrones esperables clínicamente según el momento embriológico en que se produzca el defecto¹³ (Tabla 1).

Momento de aparición	Configuración/forma de las lesiones cutáneas	Nº de lesiones cutáneas	Lateralidad	Órganos afectados
Primer trimestre	Lineal u oval	Pocas o única	Uni o bilateral	Solo cutáneo
Segundo o tercer trimestre	Oval o redonda	Única	Unilateral	Solo cutáneo
Posnatal	Redonda (más pequeña)	Única	Unilateral	Solo cutáneo

Tabla 1. Patrón esperado de mosaicismo cutáneo según el momento embriológico del defecto. Tomado y adaptado de Moss C. et al¹³.

A pesar de que las MV se consideran lesiones congénitas también se ha descrito el concepto de malformaciones capilares adquiridas o síndrome de Fegeler^{14,15}. Aunque la etiología no está clara parece haber un desencadenante traumático en un tercio de los casos, de manera que la ectasia vascular que subyace a las malformaciones capilares se podría entender como una respuesta compensatoria al fenómeno vasoconstrictor inducido por el trauma¹⁶⁻¹⁸. Otros potenciales factores etiológicos parecen ser infecciones, medicación o procesos neoplásicos concomitantes¹⁴. La edad media de aparición son los 25 años y se localizan preferentemente en cara y miembros superiores¹⁴. También hay que destacar que, en muchos de los casos descritos en la literatura como malformaciones capilares adquiridas, no hay un estudio mediante ecografía doppler ni histológico que permita descartar otras entidades.

4. CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA

Las anomalías vasculares comprenden un grupo heterogéneo de entidades entre las que ha existido, y aún existe entre profesionales no especializados, una gran confusión en su denominación.

Las primeras clasificaciones de las anomalías vasculares fueron efectuadas por Virchow y Wagner guiándose por la apariencia histológica de los vasos que las conformaban¹⁹. Esta clasificación consideraba dos grandes grupos: los angiomas (simple, cavernoso, racemoso) y los linfangiomas (simple, cavernoso y cirsoide), sin considerar el comportamiento o la historia natural de la lesión. Estos términos siguen escuchándose hoy en día o incluso apareciendo en publicaciones recientes pese a estar obsoletos e inducir gran confusión.

En 1982, Mulliken y Glowacki, elaboraron una clasificación que ha sido la base de las posteriores²⁰. Esta clasificación consideraba las características histológicas del endotelio predominante y la evolución propia de la lesión, haciendo por tanto una distinción entre hemangiomas y MV al tener un comportamiento completamente diferente. Diez años después, en 1992, se fundó la International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA). Desde entonces y periódicamente, dicha clasificación, basada en la que inicialmente realizaron Mulliken y Glowacki, se revisa y actualiza, siendo la última revisión la realizada en 2018²¹.

Para la realización de este trabajo nos hemos basado en la clasificación vigente de la ISSVA²¹, sin embargo, se trata de una clasificación confusa en algunos aspectos, especialmente en lo referente a las malformaciones capilares. Un claro ejemplo de ello es clasificar la malformación capilar tipo MICAPP (microcephaly-capillary malformation) dentro de las malformaciones capilares reticuladas extensas cuando los escasos casos publicados se corresponden a malformaciones capilares redondeadas multifocales. En nuestra opinión, en este sentido, la clasificación clínica propuesta por la Dra Baselga para las malformaciones capilares probablemente sea más fiel a la realidad²². Por ello, para este estudio, nos hemos basado en la clasificación internacional de la ISSVA y dentro de las malformaciones capilares hemos hecho una subdivisión clínica tal y como propone la Dra Baselga^{22,23}.

Las MV se dividen inicialmente en simples si existe un único componente vascular en la malformación (incluyéndose las arteriovenosas) y combinadas cuando existen dos o más componentes en la misma malformación.

De esta manera, dentro de las MV simples tenemos las malformaciones capilares, malformaciones venosas, malformaciones linfáticas (ML), malformaciones arteriovenosas (MAV) y fístulas arteriovenosas (FAV). Dentro de las combinadas existen las malformaciones capilar-venosas, capilar-linfáticas, capilar-arteriovenosas,

Introducción

linfático-venosas, capilar-linfático-venosa, capilar-linfático-arteriovenosa, capilar-venosa-arteriovenosa y malformación capilar-linfática-venosa-arteriovenosa.

A su vez existen anomalías de grandes vasos (también llamados tronculares) y síndromes asociados a las MV que hemos de conocer y más adelante detallaremos.

Clasificación empleada para la realización de este estudio:

Malformación simple

- Malformación capilar
 - Nevus simplex
 - Malformación vino Oporto (MVO) clásica
 - Malformación capilar oscura geográfica
 - Malformación capilar reticulada difusa
 - Malformaciones capilares pequeñas múltiples
 - Cutis marmorata telangiectática congénita (CMTC)
 - Telangiectasia
- Malformación venosa
 - Malformación venosa común
 - Malformación venosa familiar cutáneo-mucosa
 - Síndrome del nevus azul en tetina de goma
 - Malformación glomovenosa
 - Malformación cavernosa familiar
 - Malformación vascular familiar intraósea
 - Malformación venosa verrucosa
- Malformación linfática (ML)
 - ML común microquística
 - ML común macroquística
- Malformación arteriovenosa (MAV)
 - MAV adquirida
 - MAV digital adquirida
- Fístula arteriovenosa (FAV)

- **Anomalías de vasos mayores o tronculares**
 - Linfáticos

- Venosos
- Arteriales
- **Malformación compleja**
 - Malformación capilar-venosa
 - Malformación capilar-linfática
 - Malformación capilar- arteriovenosa
 - Malformación linfática – venosa
 - Malformación capilar- linfática-venosa
 - Malformación capilar-linfática- arteriovenosa
 - Malformación capilar- venosa- arteriovenosa
 - Malformación capilar- linfática- venosa- arteriovenosa
- **Posibles asociaciones sindrómicas**
 - Sturge Weber (SWS)
 - Telangiectasia hereditaria hemorrágica o Rendu Osler
 - Microcefalia-malformación capilar (MICAPP)
 - Espectro PIK3CA –PROS
 - Klippel-Trenaunay (KT)
 - CLOVES
 - Macrocefalia-malformación capilar (M-MC)
 - CLAPO
 - Malformación capilar difusa con sobrecrecimiento (DCMO: diffuse capillary malformation with overgrowth)
 - Malformación capilar- malformación arteriovenosa (MC- MAV)
 - Parkes-Weber
 - Hamatomas-PTEN
 - Proteus
 - Bannayan Riley Ruvalcaba
 - Maffucci
 - Servelle-Martorell

5. TIPOS

5.1. MALFORMACIONES SIMPLES

Como ya se ha mencionado son todas aquellas MV en que hay un único tipo de vaso implicado, además de las MAV y FAV.

5.1.1. MALFORMACIONES CAPILARES

Las malformaciones capilares son el grupo más extenso y controvertido de las MV. De hecho, recoge entidades muy diferentes con lesiones que no todos los expertos y autores aceptan que sean malformaciones capilares (ej: telangiectasias o MC-MAV), considerándose como un término genérico más que como una entidad específica. Dada esta gran diversidad entre los diferentes subtipos, la epidemiología, clínica, diagnóstico, asociaciones y tratamiento se detallan por separado.

5.1.1.1. NEVUS SIMPLEX

Epidemiología: el nevus simplex es una malformación capilar muy frecuente con una incidencia estimada hasta de un 83% en recién nacidos²⁴. Existen otros términos igualmente aceptados para referirse a estas lesiones: mancha salmón, beso de ángel (cuando se localizan en la frente), picadura de cigüeña (en la nuca), etc.

Clínica: se trata de máculas rosadas, de bordes irregulares, localización medial y una tendencia al aclaramiento con el paso de los años hasta la práctica resolución (a excepción de las localizadas en nuca que tienden a persistir)²². Estas características diferencian los nevus simplex de las MVO. Los nevus simplex se localizan en la parte media de la cara (frente, entrecejo, punta de la nariz, surco nasolabial), párpados, nuca o área lumbosacra.

Diagnóstico: clínico. No es necesaria la realización de pruebas complementarias.

Asociaciones: ha existido controversia sobre la posibilidad de considerar los nevus simplex en localización lumbosacra como un marcador de disrafismo oculto, aunque la mayoría de autores coinciden en que los nevus simplex no se asocian a enfermedad subyacente aun siendo lesiones extensas²⁵⁻²⁷. En aquellos casos en que existan otros marcadores de disrafismo (aplasia cutis, cefalocelos, hipertrichosis...) deberíamos considerar solicitar una ecografía o resonancia magnética (RM) del neuroeje antes de los 6 meses²⁸. Existen fundamentalmente dos síndromes con otras alteraciones evidentes que permiten el diagnóstico, siendo el nevus simplex otro hallazgo asociado del que se discute, dada su prevalencia, una posible coincidencia casual:

- Síndrome de Beckwith- Widemann: nevus simplex extenso persistente en la frente, macroglosia, sobrecrecimiento pre y postnatal, macrosomía, onfalocele, hipoglucemia neonatal y anomalías renales. Existe un mayor riesgo de tumores embrionarios y hepatoblastoma, lo que justifica el siguiente seguimiento²⁹:
 - Ecografía abdominal cada 3 meses hasta la edad de 8 años.
 - Proteína fetal sanguínea cada 3 meses hasta la edad de 4 años.
- M-CM (macrocephaly- capillary malformation syndrome): malformación capilar reticulada extensa afectando tronco y caderas, asociada a nevus simplex (típicamente en glabella o filtrum) y macrocefalia o megalencefalia. Este síndrome se explica más en detalle en el apartado de malformación capilar reticulada extensa.

Diagnóstico diferencial: malformación capilar tipo MVO, lesión precursora de hemangioma, dermatitis irritativa, eccema, MAV. En la mayoría de casos la exploración física y la evolución en cuestión de semanas serán la clave diagnóstica.

Tratamiento: no requieren tratamiento ya que en la mayoría de casos aclararán con el paso de los años hasta la práctica resolución. En casos persistentes se ha descrito el uso de láser de colorante pulsado (PDL, pulse dye laser) con buenas respuestas³⁰.

5.1.1.2. MANCHA VINO DE OPORTO CLÁSICA

Epidemiología: la MVO es la segunda malformación capilar más frecuente, con una incidencia de un 0,3-1% en recién nacidos²⁴.

Clínica: se trata de máculas rosadas, rojizas o violáceas, generalmente unilaterales. Su presentación suele ser segmentaria de distribución nerviosa (nunca blaschkoide) y en algunos casos focal o multifocal. La localización ayuda a predecir el comportamiento y el riesgo de anomalías asociadas:

- En las caderas o tronco pueden permanecer estables o incluso aclararse²⁴
- A nivel facial suelen oscurecerse y desarrollar lesiones nodulares hipertróficas.
 - Las MVO localizadas a nivel del dermatomo V2 tienen mayor tendencia desarrollar granulomas piogénicos u otros hamartomas epiteliales^{31,32}
 - Las MVO peribucales pueden desarrollar hipertrofia gingival³³

Diagnóstico: clínico.

Pruebas de imagen: A nivel de la malformación capilar no es necesario realizar pruebas complementarias. Si realizáramos una ecografía doppler podríamos ver un engrosamiento cutáneo; en RM muestran una hiperintensidad en T2 con hipointensidad en T1 y escaso realce con contraste³⁴.

Histología: rara vez se biopsian. Histológicamente se apreciará una simple dilatación capilar en dermis papilar, con capilares de estructura normal y sin estar aumentados en número³⁵. En adultos se pueden observar capilares en dermis y tejido celular subcutáneo con una pared capilar fibrosa. Los nódulos que aparecen sobre las malformaciones capilares histológicamente se corresponden a conglomerados de vasos, de gruesa pared fibrosa y diámetro aumentado.

Genética: se ha descubierto recientemente que las MVO (tanto aisladas como asociadas a síndrome Sturge-Weber) se deben a mutaciones postcigóticas activadoras en el gen GNAQ, en el cromosoma 9^{22,36}. Sin embargo, en el caso de Sturge-Weber la mutación es más temprana en el desarrollo, afectando la vasculatura del ojo, del SNC y de la piel. El gen

GNAQ codifica una proteína G ligadora de guanina implicada en la vía MAPK encargada de la proliferación celular. Un aumento en la señalización de esa vía altera la vasculogénesis. Se han descrito también otras mutaciones somáticas en SMARCA4, EPHA3, MYB, PDGFR- β y PIK3CA en pacientes con MVO hipertróficas⁴.

Asociaciones:

- Glaucoma: Las MVO perioculares pueden desarrollar glaucoma hasta en un 15% de los casos^{22,37}, por lo que estaría indicado:

Exploración oftalmológica precoz.

- Cada 3 meses el primer año.
 - Cada 6 meses el segundo año.
 - Anualmente de por vida. Se han de continuar las exploraciones oftalmológicas ya que el glaucoma puede ser congénito o adquirirse a lo largo de la infancia/adolescencia e incluso ser contralateral. Un estudio reciente en pacientes con MVO periorcular estableció la edad medida de aparición de glaucoma en 18,2 meses³⁷.
- Síndrome de Sturge- Weber (SWS): Se trata de un síndrome no hereditario, debido a mutaciones postcigóticas en el gen GNAQ, que asocia una MVO con una malformación capilar-venosa leptomeníngea y/o una malformación coroidea ocular³⁸. Las complicaciones secundarias pueden ser una atrofia cerebral, calcificaciones cerebrales, déficits neurológicos, problemas cognitivos, cefaleas o crisis convulsivas (el 75% de los pacientes tienen crisis convulsivas antes del año y el 90% antes de los 2 años)³⁹⁻⁴⁴. A nivel ocular la complicación principal es glaucoma ipsilateral, desarrollándose hasta en un 70% de los pacientes que tienen afectación leptomeníngea concomitante³⁹⁻⁴⁴.

La localización de la MVO predice el riesgo de SWS. Tradicionalmente se consideraba que las MVO distribuidas siguiendo el dermatomo de la primera rama del trigémino (V1) eran las que más riesgo tenían, especialmente en casos extensos o bilaterales. Recientemente, Waelchli et al⁴⁵, han delimitado esta zona desde la mitad de la frente, hasta el canto

externo del ojo y la parte superior de la oreja, incluyendo párpado superior (Figura 3). Esta localización propuesta por Waelchli et al se basa en el desarrollo embriológico facial⁴⁵. Cuando la MVO es bilateral o se extiende más allá de la frente, englobando mejillas o rama mandibular hay mayor riesgo de SWS, pero la localización en frente es el factor de riesgo independiente más importante⁴⁶.

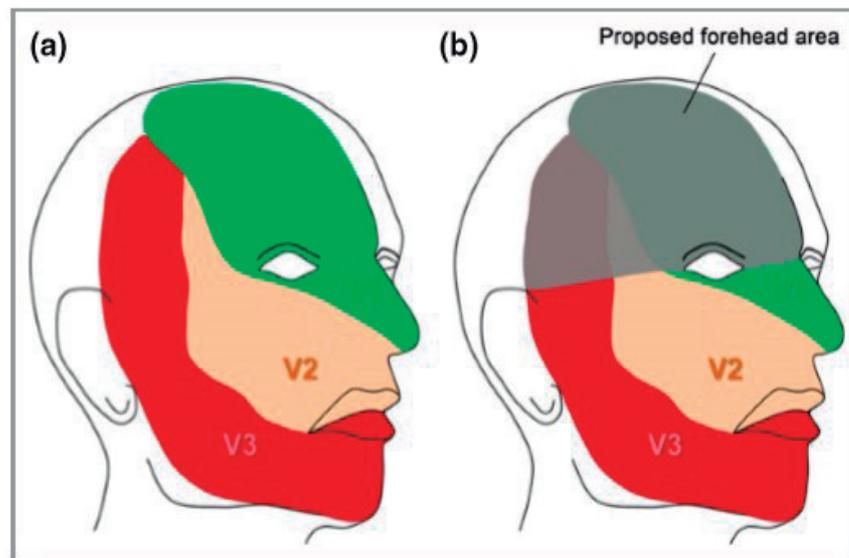


Figura 3. División anatómica facial siguiendo las ramas del trigémino (a). Zona propuesta por Waelchli et al como de mayor riesgo de SWS en caso de MVO (b). Cabe destacar que no incluye el dorso nasal y sí la zona de la sien. Imagen tomada de Waelchli et al ⁽⁴⁵⁾

Seguimiento ante sospecha de SWS (por localización de riesgo de la MVO en niños sintomáticos o asintomáticos)^{40-44,47}:

- Exploraciones oftalmológicas (superponible al seguimiento comentado en MVO perioculares).
- RM en torno a los 3-6 meses de edad, bajo sedación. La RM con contraste no es sensible en recién nacidos porque el estasis venoso y el daño en la dinámica de flujo vascular aún no están desarrollados. Ésta se repetiría en torno a los 2 años de edad en pacientes asintomáticos y, si en este momento no hay ningún hallazgo, se podría tranquilizar a los padres ya que la posibilidad de desarrollar anomalías leptomeníngicas a partir de los 2 años es muy baja.

Diagnóstico diferencial: nevus simplex, hemangioma infantil segmentario en fase inicial. La exploración física e historia natural permitirán aclarar el diagnóstico en los casos que planteen dudas.

Tratamiento: el gold standard en el tratamiento de las malformaciones capilares, incluidas las MVO, es el láser PDL (595nm) ya que es altamente eficaz y seguro. Aunque no hay clara evidencia, el tratamiento láser parece prevenir el desarrollo de nódulos e hipertrofia como parte de la evolución propia de las MVO, aunque al no actuar sobre vasos profundos no lo evita al completo⁴⁶.

El tratamiento ha de iniciarse a una edad precoz, con intervalos a individualizar en cada caso (aunque se sugiere entre 6-12 semanas) y según la localización y extensión requerirá anestesia general⁴⁸⁻⁵¹. Sin embargo, existen ciertas incógnitas respecto al uso del láser PDL en malformaciones capilares en general, especialmente en MVO. A continuación, enumeraremos algunas de estas incógnitas y trataremos de responderlas según la evidencia actual.

- ¿Cuál es la edad idónea de comienzo?
 - La literatura actual defiende que un inicio precoz en el tratamiento de malformaciones capilares con PDL se traduce en mejores respuestas. Esto se debe a varios factores: a menor edad las malformaciones capilares son más pequeñas; los vasos de menor diámetro, más escasos y superficiales; existe menos melanina en epidermis y más eritrocitos circulantes⁵².
 - Namba et al, en 2001, describían una mejor respuesta al tratamiento con PDL si éste se iniciaba antes de los 10 años⁵¹. Esta tendencia se ha confirmado con muchos estudios posteriores que muestran una mejor respuesta con menor tasa de recurrencias si el inicio de tratamiento es precoz⁵³⁻⁵⁵.
 - Morelli et al analizaron 85 pacientes con malformaciones capilares faciales tratadas con PDL entre los 0 y 18 años, concluyendo que el inicio del tratamiento antes de un año de edad implica menor número de sesiones y mejor respuesta⁴⁹. Otros estudios con menor tamaño muestral defienden el inicio del tratamiento antes de los 6 meses de edad⁵⁶.
- ¿Deberíamos plantear el tratamiento bajo sedación o anestesia general?

- La seguridad de sedaciones o anestesia general repetitiva en niños menores de 4 años todavía es objeto de controversia, con algunos estudios que indican posibles consecuencias en el desarrollo neurológico posterior⁵⁷.
- El inicio de tratamiento antes de los 6 meses con intervalos cortos entre tratamientos (2 semanas) permite en algunos casos evitar el uso de anestesia general ya que a edades tan tempranas se puede conseguir un control con métodos alternativos inocuos. Un reciente estudio analiza 197 pacientes con MVO tratadas con PDL con una media de inicio de tratamiento a los 3,38 meses (5-355 días de edad) y una media de 9,8 sesiones (2-23) consiguiendo un aclaramiento completo en el 25%⁵⁸. Todos los pacientes fueron tratados sin anestesia general incluyendo localizaciones faciales⁵⁸.
- En lo que sí existe consenso es en que, a partir de los 6 meses, en localizaciones comprometidas o malformaciones extensas, sin clara colaboración del paciente, hemos de plantearnos la anestesia general.
- ¿Influye en la eficacia el uso de anestésicos tópicos?
 - El uso de anestésicos tópicos como Emla® disminuye el diámetro de los vasos de manera estadísticamente significativa implicando, por tanto, una peor respuesta al tratamiento con láser⁵⁹.
- ¿Existen signos clínicos o pruebas complementarias que me ayuden a predecir si esa malformación capilar o MVO tendrá buena respuesta al tratamiento con láser?
 - Fitzpatrick et al, hace ya más de dos décadas recogieron los factores que predecían una mejor o peor respuesta al láser PDL mediante un estudio retrospectivo de 133 pacientes. Concluyeron que lesiones rosadas, localizadas en cabeza y cuello en pacientes menores de 10 años y con fototipos I-III, eran factores predictores de buena respuesta. Por el contrario, lesiones violáceas, localizadas a nivel distal de las extremidades, en pacientes de más de 60 años y con fototipos IV-V parecen ser factores predictores de una respuesta más pobre⁵³.
 - Esas conclusiones iniciales establecidas por Fitzpatrick se han

confirmado en estudios posteriores.

- Localización:

Las lesiones en cara y cuello responden mejor que en las extremidades y las situadas a nivel lateral de la cara mejor que las centrales⁴⁶. Se ha descrito una mejor respuesta y menor número de sesiones necesarias si la MVO está localizada a nivel V1⁵⁸. Un estudio prospectivo recientemente publicado en JAMA Dermatology con 15 pacientes en que se evalúa la respuesta clínica e histológica de MVO proximales versus distales tras 3 sesiones de PDL concluye que las lesiones proximales responden mejor. La explicación a ello parece radicar en la distribución más superficial de los vasos en la dermis, y en la existencia de una epidermis-estrato córneo más finos en las MVO proximales respecto a las distales⁶⁰.

- Color

Las lesiones rojo-rosadas, reticuladas responden mejor que las más purpúricas y geográficas; paralelamente, los casos asociados a síndromes tienen peor respuesta que las capilares aisladas⁴⁶.

- Un ensayo clínico con 49 MVO y hemangiomas estudia el papel de la OCT (tomografía de coherencia óptica) a la hora de aportar información sobre el tipo de vasos, profundidad y grosor de los mismos en las lesiones vasculares, de manera que puedan condicionar protocolos de tratamiento láser más individualizados⁶¹.
- ¿Existe evidencia suficiente para llevar a cabo tratamientos duales?
 - La combinación de PDL y sirolimus (o rapamicina) tópica al 0,5-1% ha mostrado resultados contradictorios. La terapia concomitante parece avalada por estudios básicos de calidad, sin embargo, su eficacia real, pauta y formulación óptimas están aún por resolver⁶².
 - En experimentos con modelos murinos se ha demostrado que existe una fuerte inducción de genes proangiogénicos

pasados 3-7 días tras la exposición con PDL. Esta inducción parece ser sistemáticamente revertida con la aplicación de la rapamicina tópica al 1%^{63,64}.

- Un estudio multicéntrico español de 23 pacientes con MVO tratados con PDL (2 sesiones) y rapamicina tópica al 1% (1v/día 12 semanas) demostró un aclaramiento significativamente mayor que el tratamiento aislado con PDL⁶⁵. Otro estudio con sólo 5 pacientes defiende el uso concomitante de PDL con rapamicina tópica al 0,5-1% con una mejoría más marcada y siendo necesario un menor número de sesiones⁶⁶.
- Por el contrario, otros estudios recientes no encuentran diferencias significativas en el tratamiento dual sirolimus tópico-PDL respecto a PDL en solitario^{67,68}.
- El tratamiento combinado PDL- timolol 0,1% no obtuvo diferencias significativas⁶⁹.
- La combinación PDL-imiquimod 5% sí que obtuvo un mayor aclaramiento pero que no se mantuvo en el tiempo⁶⁹.
- El uso de dispositivos con otras longitudes de onda (532,755 y 1064 nm) y la luz pulsada intensa tienen especial interés en aquellos casos que no responden a PDL.
 - La terapia dual con PDL (595nm) y Nd:YAG (1064nm), según un estudio retrospectivo español de 71 pacientes, parece indicar mejores respuestas especialmente en casos seleccionados como malformaciones capilares violáceas, hipertróficas y pequeñas. Sí refieren algún caso de áreas atróficas cicatriciales⁷⁰.
 - En caso de lesiones hipertróficas ([Figura 4](#)), suele ser necesario el tratamiento con láser ablativo.



Figura 4. Paciente de 46 años con MVO congénita en territorio V3 y cervical anterior, no tratada. Véase el desarrollo de hipertrofia y lesiones nodulares típico en la evolución natural de las MVO.

5.1.1.3. MALFORMACIÓN CAPILAR OSCURA GEOGRÁFICA

Clínica: se trata de malformaciones capilares caracterizadas por tener unos bordes geográficos muy bien delimitados, como si dibujaran un país o continente, además de una tonalidad azul o violácea. Son más frecuentes en extremidades inferiores y aunque pueden ser bastante extensas no suelen afectar a un miembro completo. En ocasiones asocian componente venoso o linfático que puede hacerse clínicamente evidente con el paso del tiempo, lo que obligaría a descartar un síndrome Klippel –Trenaunay (KT)⁷¹⁻⁷³.

Diagnóstico: clínico. Si no existe ningún otro signo clínico no será necesario solicitar pruebas complementarias o evaluación por otras especialidades.

Genética: se ha descrito la mutación PIK3CA asociada a malformaciones capilares oscuras geográficas dentro de malformaciones combinadas sindrómicas²².

Asociaciones: (cada síndrome se desarrollará en detalle en el apartado síndromes)

- Síndrome de KT: este síndrome puede asociar una malformación capilar reticulada extensa (ver más adelante) o una malformación capilar oscura geográfica afectando a una extremidad concreta o ambas caderas^{73,74}. Clínicamente se caracteriza por una malformación compleja capilar-venosa o capilar-linfático-venosa, asociando sobrecrecimiento del miembro afecto con dilatación varicosa franca y riesgo de tromboflebitis recurrentes ([Figura 5](#)). Generalmente la malformación capilar es inicial, con la evidencia de malformación linfática y venosa a posteriori. Se debe a mutaciones somáticas en el gen PIK3CA²².



Figura 5. Paciente con síndrome de KT que consultó por primera vez a la edad adulta. Apréciase el marcado componente venoso con dilataciones varicosas y el franco sobrecrecimiento. Asoció varios episodios trombóticos.

- Síndrome de CLOVES: malformación capilar oscura geográfica o, lipomatosis congénita, nevus epidérmicos y anomalías esqueléticas o escoliosis⁷⁵⁻⁷⁹. Los lipomas tienden a aparecer en las mismas zonas en que se encuentra la malformación capilar. Se debe a mutaciones postcigóticas en el gen PIK3CA²².
- Síndrome de Proteus: malformación capilar oscura geográfica, nevus cerebriforme conectivo plantar y sobrecrecimiento asimétrico⁸⁰⁻⁸³. Se debe a mutaciones postcigóticas en el gen AKT²².
- Síndrome CLAPO: malformación capilar oscura, bien delimitada, en labio

inferior asociando malformación linfática de cabeza y/o cuello, asimetría facial y de miembros con posible sobrecrecimiento focal o generalizado ([Figuras 6, 7](#))⁸⁴.



Figura 6. MVO en labio inferior en la que se descartó síndrome CLAPO dada la ausencia de malformación linfática o sobrecrecimiento asociados.



Figura 7. Síndrome de CLAPO con malformación capilar MVO en labio inferior, mucosa labial y cara anterior de cuello además de malformación linfática extensa en región submandibular, cervical y presternal.

- Siempre que se sospeche malformación combinada será necesario realizar una RM con contraste que nos ayude a determinar si existe componente linfático y/o venoso asociados²².
- Los pacientes con malformaciones capilares oscuras geográficas de las extremidades han de evaluarse periódicamente para detectar dismetrías.
- En los casos de malformación capilar oscura geográfica que asocien una posible dismetría o sobrecrecimiento será necesaria una evaluación ortopédica entre el año y los 2 años de edad²².

Diagnóstico diferencial: otros tipos de malformaciones capilares.

Tratamiento: el gold standard en el tratamiento de las malformaciones capilares, incluidas las malformaciones capilares oscuras geográficas, es el láser PDL. Las malformaciones capilares de tonalidad violácea tienden a responder peor al tratamiento con láser PDL⁵³, aunque no hay publicaciones que hagan referencia a la respuesta en concreto de las malformaciones capilares oscuras geográficas al ser éste un tipo de clasificación no globalmente utilizado.

5.1.1.4. MALFORMACIÓN CAPILAR RETICULADA EXTENSA

Clínica: lesiones maculosas de aspecto reticulado, mal definidas y tonalidad rosada. Este tipo de malformación capilar puede ser extensa y afectar varias regiones anatómicas e incluso combinarse con otras áreas del tipo MVO^{22,73}. Es frecuente que el aspecto reticulado se pierda en las partes más acras y que cuando se extiendan al tronco respeten la línea media.

Diagnóstico: el diagnóstico de la malformación capilar es clínico. Si no existe ningún otro signo clínico no será necesario solicitar pruebas complementarias o evaluación por otras especialidades.

Asociaciones: este tipo de malformación capilar generalmente aparece aislada sin asociarse a ningún cuadro sindrómico. Sin embargo, sí ha sido descrita su asociación con:

- DCMO (diffuse capillary malformation with overgrowth): malformación capilar extensa junto a un crecimiento proporcional y no progresivo de partes blandas. Rara vez afecta a hueso. Dicho crecimiento e hipertrofia pueden ser holocorporales o focales, afectando a la zona en que se localice la malformación capilar o no ([Figura 8](#))⁷³. Se han descrito varicosidades en el contexto de DCMO, pero no una auténtica malformación venosa o ML asociada⁸⁵.
 - Como se comentó anteriormente con las malformaciones capilares oscuras geográficas, siempre que se sospeche sobrecrecimiento de

algún miembro es necesaria una evaluación ortopédica entre el año y los dos años de edad.

- M-CM (macrocephaly- capillary malformation syndrome): malformación capilar reticulada extensa afectando tronco y caderas, asociada a nevus simplex (típicamente en glabella o filtrum) y macrocefalia o megalencefalia. Otros hallazgos característicos son la hipotonía neonatal, el retraso en el desarrollo, el dimorfismo facial, el crecimiento asimétrico no progresivo y la sindactilia –polidactilia⁸⁶. Las secuelas neurológicas son frecuentes y variadas^{86,87}. Se debe a mutaciones poscigóticas en el gen PIK3CA²².
 - En caso de sospechar M-MC se necesitará un manejo multidisciplinar con las siguientes pruebas complementarias:
 - RM cerebral⁸⁷:
 - inicial en el momento del diagnóstico,
 - cada 6 meses durante los dos primeros años,
 - cada 3 años a partir de entonces si no hay nuevos signos clínicos.
 - Ecografía abdominal cada 3/6 meses durante los primeros 7 años para descartar tumor de Wilms⁸⁶
 - Síndrome KT: El diagnóstico diferencial del DCMO que más problemas plantea es el síndrome KT en el que encontraríamos una malformación combinada capilar-veno-linfática. Aunque el componente venoso puede encontrarse en el DCMO, rara vez se observa una ML. Es importante reconocer ambas entidades ya que el DCMO tiene un pronóstico mucho mejor que el síndrome de KT⁷¹⁻⁷⁴.

Diagnóstico diferencial: muchas malformaciones capilares actualmente consideradas reticuladas extensas fueron anteriormente diagnosticadas de cutis marmorata telangiectática congénita, la falta de atrofia y el aspecto más pálido o rosado nos ayudara a diferenciarlas.

Tratamiento: en este tipo de malformaciones lo más importante es descartar asociaciones. En cuanto a la malformación capilar en sí, el tratamiento con láser puede retrasarse ya que tienden a aclarar con el paso de los años.

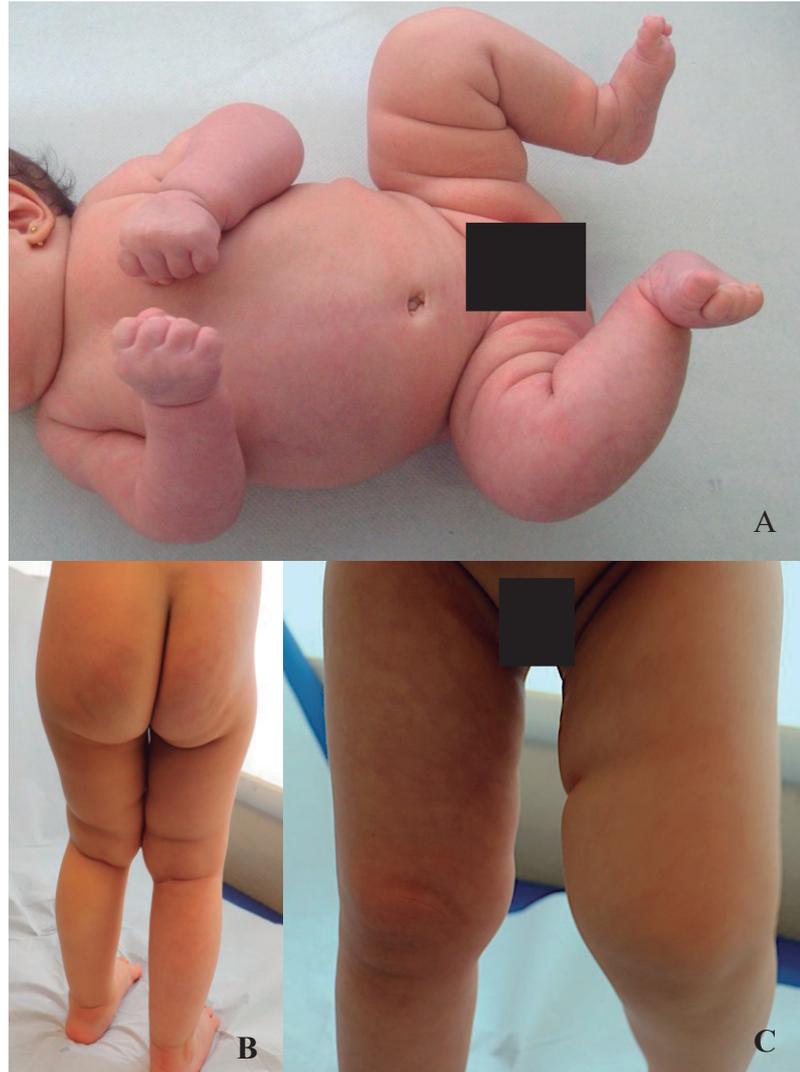


Figura 8. Malformación capilar reticulada extensa hemicorporal derecha presente al nacimiento (A). A los dos años la paciente desarrolla un sobrecrecimiento hemicorporal contralateral descartándose malformación combinada mediante pruebas de imagen (B y C).

5.1.1.5. MALFORMACIONES CAPILARES PEQUEÑAS Y MÚLTIPLES

Clínica: malformaciones capilares pequeñas, sutiles y múltiples distribuidas por todo el cuerpo. Las lesiones se caracterizan por tener una morfología redondeada u oval de pequeño tamaño, con una tonalidad rosada-rojiza-marronácea ([Figura 9](#)). Las lesiones pueden tener múltiples localizaciones, pero las más frecuentes son el tronco, miembros, cabeza, cuello; raramente se localizan en palmas, plantas o mucosas⁸⁸⁻⁹⁰. Suelen ser múltiples en número y en algunos casos hay una lesión dominante de mayor tamaño. Las lesiones suelen tener un halo blanquecino característico⁸⁹. Se ha descrito también una dermatoscopia específica para estas

lesiones, de manera que al aplicar cierta presión la malformación no palidece al completo, sino que deja un tono marronáceo, de ahí que también se hayan denominado nevus rodoides ([Figura 9C](#))⁸⁹. Aunque la mayoría de las lesiones son congénitas pueden aumentar en número con el paso de los años.



Figura 9. Paciente de 9 años con malformaciones capilares pequeñas múltiples (supraumbilical, submamarario izquierdo, brazo izquierdo) en contexto de síndrome MC-MAV1 con mutación RASA1. Destaca la localizada a nivel supraumbilical que es de mayor tamaño, pudiendo considerarse la “placa heráldica” (A). Mayor detalle de malformación capilar heráldica, apreciándose la morfología redondeada, pequeña y la tonalidad marronácea (B). Dermatoscopia de dicha lesión con la tonalidad marronácea de fondo (C).

Diagnóstico: el diagnóstico es clínico, sin embargo, se suele solicitar ecografía y estudio genético para confirmar el diagnóstico, tal y como indicamos más adelante.

Asociaciones:

- Malformaciones capilares pequeñas múltiples- malformación arteriovenosa (MC-MAV): se trata de un síndrome autosómico dominante que asocia “malformaciones capilares” pequeñas múltiples con MAV tanto cutáneas (que subyacen bajo estas malformaciones capilares) como en otras localizaciones (partes blandas, hueso, cerebral o espinal).

¿Qué debemos hacer ante la sospecha clínica?

- Anamnesis y exploración de los padres y hermanos (el número y

distribución de las lesiones varía dentro de los miembros de una misma familia).

- Dermatoscopia de las lesiones (ver apartado clínica).
- El estudio histológico no suele ser necesario, sin embargo, en los casos biopsiados se aprecian vasos dilatados sin hematíes internos. Inmunohistoquímicamente la actina pone de manifiesto vasos gruesos en dermis superficial-media y el *Wilm's Tumor 1 Protein* (WT1) es positivo (otro argumento que las asemeja más a MAV que a auténticas malformaciones capilares en las que suele verse aumento de capilares con hematíes dentro y de paredes no engrosadas)⁹¹.
- Ecografía de las malformaciones capilares para descartar/confirmar alto flujo en alguna de ellas. Estudios recientes establecen que solo en el 30% de los pacientes se hayan malformaciones vasculares de alto flujo cutáneas por lo que no puede ser un criterio de exclusión, sin embargo, estos mismos autores consideran que no se trata de auténticas malformaciones capilares, debiendo considerárselas atípicas, preMAV o microMAV⁹².
- Estudio genético en sangre periférica:
 - El 66% de los pacientes con síndrome MC-MAV tienen mutación en RASA1⁸⁹. Un estudio multicéntrico francés estudió el gen RASA1 en 113 pacientes de edad pediátrica con malformaciones capilares del tipo que fueran, encontrándose la mutación de RASA1 sólo en 7 de ellos que además presentaban malformaciones capilares pequeñas múltiples compatibles con MC-MAV, lo que indica que se trata de una mutación específica de este síndrome poco frecuente en otras malformaciones capilares⁹³. Recientemente se ha descrito que hasta un 3% de los pacientes con MC-MAV pueden tener mutaciones en mosaico en RASA1 sin que se detecte la mutación en sangre periférica⁹⁴.
 - La secuenciación completa del exoma ha permitido

detectar otra mutación activadora de la vía RAS implicada en este síndrome, se trata del gen EPHB4. Los pacientes con MC-MAV y mutación EPHB4 tienen algún rasgo clínico distintivo como telangiectasias peribucales y en escote, manchas de Bier ([Figura 10](#)) y menor frecuencia de MAV en sistema nervioso central (18%), de ahí que se denomine MC-MAV2⁹⁵. A diferencia del síndrome de Rendu Osler en que también son frecuentes las telangiectasias peribucales y en escote, el MC-MAV2 debuta a edad pediátrica, con numerosas telangiectasias generalizadas, manchas rosadas y halo blanquecino, sin presencia de fistulas arteriovenosas hepáticas o pulmonares⁹⁶.



Figura 10. Paciente diagnosticada de MC-MAV2 con mutación EPHB4. Detalle de las malformaciones capilares y máculas de Bier típicas de este síndrome.

- Siempre que este tipo de lesiones estén presentes habrá que descartar la presencia de MAV a nivel cerebral, espinal e incluso en partes blandas si la clínica lo sugiere. Muchos autores recomiendan realizar una RM cerebral y espinal incluso en pacientes asintomáticos para descartar la presencia de MAV⁹⁷⁻⁹⁹. La presencia de la placa heraldo a nivel facial

parece aumentar el riesgo de MAV cerebral⁹².

- Si la MAV está a nivel de extremidades se denominará síndrome de Parkes Weber (ver más adelante en apartado MAV).
- Se han descrito múltiples complicaciones vitales determinadas por la localización de las MAV, como hemorragias cerebrales, accidentes isquémicos o fallo cardiaco congestivo^{88-90,97-99}, por lo que es importante diagnosticar correctamente a los pacientes.
- Microcefalia-malformación capilar (MICCAP): se han descrito pocos casos hasta el momento. El cuadro clínico cursa con malformaciones capilares pequeñas y múltiples, microcefalia con clínica neurológica diversa (retraso en el desarrollo, espasticidad, posible ceguera congénita, epilepsia, entre otros). Se debe a mutaciones en el gen STAMP¹⁰⁰⁻¹⁰³.

Diagnóstico diferencial: las lesiones pueden confundirse con las telangiectasias de la telangiectasia hereditaria benigna, aunque éstas tienden a aparecer en cara y tronco superior sin tener esa tonalidad marronácea característica del MC-MAV. El diagnóstico diferencial con la telangiectasia hereditaria hemorrágica o Rendu Osler puede plantear problemas principalmente con el MC-MAV2. La neurofibromatosis tipo I también puede plantear dudas diagnósticas al confundir las malformaciones capilares pequeñas múltiples con manchas café con leche.

Tratamiento: las malformaciones capilares con mayor compromiso estético en las que no haya indicios de alto flujo por ecografía pueden tratarse con láser PDL. Recientemente se ha publicado un artículo en el que los nevus rodoides de 5 pacientes diagnosticados de MC-MAV son tratados con láser PDL con buena respuesta tras un seguimiento de 8 a 36 meses¹⁰⁴. Los autores defienden que los nevus rodoides son formas “frustradas” de MAV en estadio I de Schöbinger sin que se haya descrito, por el momento, progresión a otros estadios¹⁰⁴.

5.1.1.6. CUTIS MARMORATA TELANGIECTÁTICA CONGÉNITA

Clínica: eritema reticular congénito de aspecto livedoide, con una tonalidad azul oscura o violácea ([Figura 11](#)). El cutis marmorata telangiectática congénita (CMTC) puede ser localizado o generalizado. Las zonas más frecuentemente

afectadas son los miembros inferiores, tronco, miembros superiores y cara. Suele asociar atrofia focal y, ocasionalmente, ulceración; ambas más frecuentes en zonas articulares. La malformación tiende a aclarar con el paso de los años pudiendo incluso desaparecer, pero la atrofia suele persistir¹⁰⁵.



Figura 11. CMTC afectando a miembro inferior izquierdo.

Diagnóstico: clínico. Puede realizarse una ecografía que confirme la presencia de zonas atróficas.

Asociaciones: La asociación del CMTC y otras anomalías es objeto de controversia¹⁰⁵⁻¹¹⁶ ya que algunas de las que se han descrito en la literatura se piensa que son pura coincidencia.

- Síndrome de Adams Oliver: CMTC generalizada, anomalías digitales, aplasia cutis del cuero cabelludo (con o sin defecto óseo asociado) y cardiopatía congénita.
- Asimetría corporal y glaucoma¹¹⁶: si el CMTC se localiza en área periocular se requiere una exploración oftalmológica precoz para excluir glaucoma¹¹³.

Diagnóstico diferencial: cutis marmorata fisiológico del recién nacido (desaparece al aumentar la temperatura y no presenta zonas atróficas ni ulceradas), malformación capilar reticulada extensa que puede plantear confusión por el

aspecto reticulado¹⁰⁸, hemangiomas infantiles mínimamente proliferativos o lupus eritematoso neonatal. El lupus eritematoso neonatal puede presentarse con áreas livedoides atróficas y telangiectasias, sin embargo, es más frecuente en zona de cabeza y cuello.

Tratamiento: no es necesario tratamiento ya que tienden a aclarar con el paso de los años. Sobre lesiones residuales se ha descrito el tratamiento con láser PDL.

5.1.1.7. TELANGIECTASIAS

A continuación, hacemos una breve descripción de la entidad “telangiectasias” incluida por la ISSVA dentro de las malformaciones capilares. Existen muchos autores que no consideran a las telangiectasias como auténticas malformaciones capilares, sino como lesiones dentro de un espectro con un extremo en las MAV. Las telangiectasias no han sido recogidas en este estudio al ser un grupo tremendamente amplio y en muchos casos suponer lesiones banales por las que apenas se consulta sin estar bien documentadas para un estudio retrospectivo.

Clínica: las telangiectasias son vasos capilares dilatados que aparecen como puntos rojos con vasos en corona, de ahí que se les haya denominado arañas vasculares. Pueden ser únicas o múltiples, en caso de telangiectasias múltiples se han descrito dos formas:

- Telangiectasia nevoide unilateral: alteración esporádica con múltiples telangiectasias lineales o segmentarias, generalmente localizadas en cuello o extremidades superiores.
- Telangiectasia hereditaria benigna: trastorno autosómico dominante con telangiectasias generalizadas que aparecen a edad temprana.

Diagnóstico: clínico, no es necesario realizar ninguna prueba complementaria.

No existen asociaciones.

Diagnóstico diferencial: telangiectasia hemorrágica hereditaria (o Rendu Osler) en la que las telangiectasias suelen ser más papulares, de color rojo intenso y mayor tamaño; localizadas preferentemente en cara, labios, mucosa oral y dedos

de las manos. El Rendu Osler suele manifestarse con epistaxis recurrentes y hemorragias viscerales, hay que descartar MAV cerebrales, pulmonares y hepáticas que puedan condicionar el pronóstico.

5.1.1.8. FACOMATOSIS PIGMENTOVASCULARES

La facomatosis pigmentovascular (FPV) es un término genérico que describe la asociación de malformaciones capilares con lesiones pigmentadas generalmente extensas. Existen cinco tipos, renombrados de forma descriptiva por Happle¹¹⁷. Las FPV pueden asociar hallazgos extracutáneos neurológicos, musculoesqueléticos y oculares hasta en un 50% de los casos, por ello Happle sugirió la categorización en subtipo “a” y “b” según las manifestaciones extracutáneas estuviesen ausentes o presentes respectivamente¹¹⁷.

- FPV tipo I, para Happle este subtipo no existía: supone <5% y se define por la asociación de nevus epidérmico con MVO.
- FPV tipo II, o cesioflámea: supone un 75% del total, se define por la asociación de melanocitosis dérmica y MVO, asociando a menudo nevus anémico.
 - o En este tipo de FPV se ha descrito la mutación GNAQ y GNA11 tanto en MVO como en la melanocitosis dérmica pudiendo asociarse a SWS¹¹⁸.
- FPV tipo III o espilorrósea: supone 10% del total, se define como la presentación de nevus spilus y malformación capilar rojo-rosada, a menudo asocia nevus anémico.
- FPV tipo IV o inclasificable: supone 10% del total, se define como la asociación de manchas café con leche y malformación capilar, a menudo asocia nevus spilus, melanocitosis dérmica o nevus anémico.
- FPV tipo V o cesiomarmórea: supone <5%, se define como la asociación de melanocitosis dérmica y CMTC.

5.1.2. MALFORMACIONES VENOSAS

a) Epidemiología

Las malformaciones venosas son MV de bajo flujo presentes siempre al nacimiento, aunque muchas de ellas se hacen visibles o aumentan de tamaño a lo largo de la vida del paciente, especialmente tras la pubertad¹¹⁹. Se estima una prevalencia aproximada del 1%¹²⁰. La mayoría de los casos son esporádicos, habiéndose descrito un 90% de malformaciones venosas con lesión única y un 10% con lesiones múltiples de carácter generalmente hereditario¹²¹.

En cuanto a la localización, se distribuyen generalmente en cabeza y cuello (40%), extremidades (40%) y tronco (20%)^{122,123}. No es infrecuente la localización mucosa o genital. Cuando se localizan en cavidad oral lo más frecuente es que afecten a los dos tercios anteriores de la lengua, el paladar, la encía y la mucosa bucal.

b) Clínica

En general las malformaciones venosas cursan con una clínica similar entre las distintas entidades propuestas por la ISSVA, por lo que se mencionarán en primer lugar los aspectos en común para, luego, al comentar la clasificación, hacer referencia a las particularidades de cada una.

Se trata de lesiones que se presentan típicamente como masas o nódulos blandos, compresibles, no pulsátiles, de coloración azul-violácea. Aumentan de tamaño con determinadas posiciones declives, con la actividad física o con Valsalva. No presentan aumento de temperatura local ni *trhill* a la palpación.

Generalmente son lesiones asintomáticas, aunque, en ocasiones, pueden ser dolorosas, especialmente las localizadas en extremidades¹¹⁹. Otras complicaciones, más allá del dolor, son la compresión nerviosa, hipertrofia de tejidos blandos o hueso, limitación funcional, deformidad estética, sangrado o coagulación intravascular localizada (CIL) (más frecuente si lesiones segmentarias o venolinfáticas extensas).

Formas clínicas particulares:

MALFORMACIÓN VENOSA COMÚN

Es la más frecuente. Descrita previamente, generalmente aparece como lesión esporádica y solitaria. Lo más frecuente es su localización en cabeza y cuello, pero puede aparecer en cualquier otra localización, incluida mucosa y genitales.

Existen casos de malformaciones venosas comunes multifocales, en las que habrá que hacer diagnóstico diferencial con el síndrome del nevus azul en tetina de goma. En el caso de las comunes multifocales, aspectos que ayudan al diagnóstico son: menor número (10-20), superficie no hiperqueratósica, raras en mucosas-palmoplantares y no afectación gastrointestinal ni sangrados asociados.

SÍNDROME DEL NEVUS AZUL EN TETINA DE GOMA

También se llama síndrome de Bean o blue rubber bleb nevus (BRB).

Malformaciones venosas multifocales en piel, mucosas y tubo digestivo. Un 30% son congénitas, un 9% aparecen en periodo neonatal y un 48% en la infancia¹²⁰. Tienden a aumentar en número con la edad. Las lesiones individuales son características pues recuerdan a nevus azules de diversos tamaños (generalmente menores de 1-2cm), siendo blandas, compresibles y rara vez dolorosas. Son más frecuentes en tronco, extremidades, palmas y plantas.

El componente de malformación venosa intestinal puede ocurrir en cualquier parte del tubo digestivo pero lo más frecuente es el intestino delgado. Tienden a sangrar con frecuencia causando anemia y/o trombocitopenia secundarias e incluso hematoquecia. Se han descrito malformaciones venosas dentro del síndrome de Bean en otras

localizaciones como cavidad nasal, nasofaringe, ojos, tiroides, parótida, SNC, músculos, pleura, peritoneo, pericardio, mesenterio, sinovial, pulmones, riñones, hígado, bazo, pene, vulva o vejiga¹²⁴. El tratamiento es el mismo que para el resto de malformaciones venosas, requiriendo a menudo transfusiones sanguíneas o suplementos de hierro.

MALFORMACIÓN GLOMOVENOSA

Es una malformación venosa generalmente hereditaria con carácter autosómico dominante. Se caracteriza por lesiones pequeñas que coalescen formando placas, con tonalidad azulada y distribución metamérica. En los primeros años de vida suelen tener un color rosado que posteriormente evoluciona a azulado. Como hallazgos distintivos suelen ser lesiones hiperqueratósicas, sobreelevadas, con una superficie en empedrado. Tienden a oscurecerse con el tiempo y debido a ese componente glómico son dolorosas a la palpación. A diferencia de las malformaciones venosas comunes, no presentan flebolitos, no fluctúan de volumen con los cambios de postura y no afectan mucosas, músculos ni hueso.

La histología de la malformación venosa glómica es diferente al resto de malformaciones venosas ya que los vasos están rodeados por una o más hileras de células glómicas¹²⁵. Las células glómicas son uniformes, redondas o cuboideas, con núcleo central redondeado y citoplasma eosinófilo. Es importante un muestreo adecuado ya que el componente de células glómicas puede ser escaso sin aparecer en algunos campos microscópicos. Las células glómicas son positivas para vimentina, actina muscular específica y actina de músculo liso, siendo negativas para desmina.

A nivel genético se han detectado mutaciones heterocigotas en el gen que codifica la glomulina (45% de los casos c.157_161del)¹²⁵.

MALFORMACIÓN VENOSA VERRUCOSA

Anteriormente conocida como hemangioma verrucoso. Existen autores que prefieren utilizar el término malformación verrucosa venulocapilar frente a malformación venosa verrucosa basándose en su histología y experiencia²⁹.

Clínicamente se presenta como parches congénitos, agrupados, de tonalidad rojo-violácea. Lo más frecuente es su localización en la extremidad inferior, de forma bien delimitada, asemejándose a la malformación capilar oscura geográfica. Con el tiempo tienden a oscurecer, hacerse hiperqueratósicas e incluso ulcerarse ([Figura 12](#)). Suelen asociar prurito, exudado y costras, siendo excepcional el dolor¹²⁶.



Figura 12. Paciente de 15 años en seguimiento por malformación venosa verrucosa en pierna derecha. Se aprecia el tono azul-violáceo y la hiperqueratosis superficial.

Algunos autores defienden que la malformación venosa verrucosa tiene elementos distintivos a nivel dermatoscópico que permitirían diferenciarla clínicamente de las malformaciones capilares o linfáticas, siendo lo característico de las malformaciones venosas verrucosas la presencia de una red eritematosa de fondo con puntos violáceos e hiperqueratosis¹²⁶ ([Figura 13](#)).

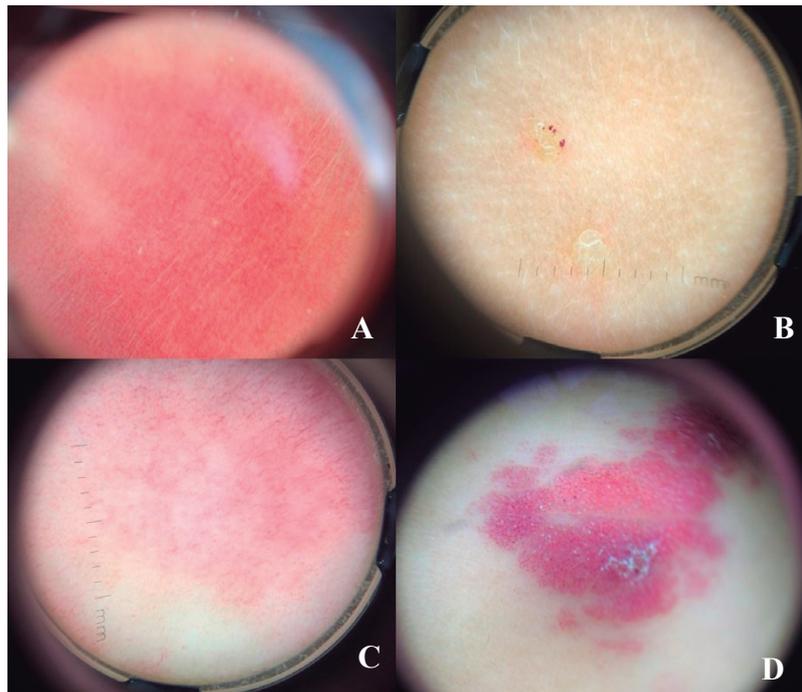


Figura 13. Dermatoscopia de malformaciones capilares (A y C) con una red de estructuras lineales. Malformación linfática microquística (B) con microvesículas amarillentas y puntos violáceos hemorrágicos. Malformación venosa verrucosa (D) con puntos violáceos e hiperqueratosis, sin componente capilar o linfático. Tomado de Boccara O et al ¹²⁶.

En RM se identifican como lesiones bien definidas o infiltrantes, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2¹²⁶. No hay captación de contraste y si la hay es en fases muy tardías, lo que puede explicarse por el pequeño tamaño de los vasos que lo componen¹²⁶. Siempre afectan epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo, pero nunca plano muscular¹²⁶.

Histológicamente se aprecia una hiperplasia epidérmica con acantosis irregular y papilomatosis. Destaca la presencia de capilares dilatados y vénulas en la dermis papilar y tejido celular subcutáneo¹²⁷. Las paredes de los vasos están engrosadas y presentan una membrana basal mutilamelada, lo que sumado a una inmunohistoquímica positiva para GLUT1 y WT1, indujo inicialmente a clasificarlo como hemangioma. Sin embargo, la positividad a GLUT1 es débil y focal a diferencia de lo que sucede en los hemangiomas infantiles^{127,128}. Inmunohistoquímicamente la malformación venosa verrucosa es negativa frente a D2-40 y podoplanina lo que permite excluir la ML en casos de duda diagnóstica.

En 2015 un grupo de investigadores del Boston Children's Hospital describieron una mutación somática tipo *missense* en la proteína activada por mitógenos kinasakinasa kinasa 3 (MAP3K3) como causante de la malformación venosa verrucosa¹²⁹. Los autores realizaron secuenciación completa del exoma e investigaron la presencia de mutaciones somáticas en muestras de malformación venosa verrucosa en 6 individuos no emparentados. Este hallazgo fue posteriormente validado a través de droplet digital PCR (ddPCR) sin hallarse dicha mutación en tejido sano, tejido de otro tipo de anomalías vasculares (hemangiomas, malformaciones capilares, linfáticas o arteriovenosas) ni en saliva¹²⁸.

La MAP3K3 es una proteína que participa en la cascada de señalización de la angiopoyetina-1 (ANG1) y tónica íntima endotelial kinasa-2 (TIE2), esta última implicada en las malformaciones venosas con herencia autosómica dominante y en malformaciones venosas esporádicas. Este hallazgo ratifica que esta entidad tiene unas características clínico-evolutivas y una genética que sugieren malformación venosa, a pesar de su reactividad frente a los marcadores inmunohistoquímicos WT1 y GLUT1¹²⁸. Por otra parte, abre esperanzas a una terapéutica dirigida aún por descubrir.

En cuanto al tratamiento, la cirugía suele ser compleja con frecuentes recidivas. Se ha intentado el tratamiento con láser PDL y Nd-YAG con fines cosméticos con resultados variables¹²⁶. Basándose en la mutación MAP3K3 recientemente se ha descrito el uso satisfactorio de sirolimus en 10 niños con malformación venosa verrucosa (ver apartado tratamiento)¹³⁰. La bleomicina intralesional en malformaciones venosas verrucosas localizadas también parece tener buena respuesta en una serie de 13 casos¹³¹.

MALFORMACIÓN VENOSA FAMILIAR CUTÁNEO MUCOSA

Se trata de malformaciones venosas hereditarias generalmente

multifocales y pequeñas, clínicamente indistinguibles de las malformaciones venosas comunes esporádicas. Se debe a mutaciones heterocigotas en el gen TEK (TIE2) que codifica un receptor de la tirosina cinasa epitelial. Un 90% de los casos tienen lesiones mucosas antes de los 20 años. Es excepcional la afectación muscular, gastrointestinal o pulmonar.

MALFORMACIÓN CAVERNOSA CEREBRAL

Los llamados “cavernomas” son malformaciones venosas que forman cavernas en el SNC sin parénquima cerebral. Se localizan con frecuencia en cerebro (más frecuentemente supratentoriales) y médula espinal. Más raramente se pueden encontrar en la retina o la piel (<10%). Pueden ocurrir esporádicamente o con un patrón de herencia autosómica dominante como forma familiar de la malformación cavernosa familiar (cerebral cavernous malformation, CCM). Se han descrito mutaciones en los genes KRIT1 (CCM1), malcavernina (CCM2) y PDCD10 (CCM3)¹³².

Estas lesiones son sintomáticas en un 20-30% de los casos¹³². Se hacen clínicamente evidentes en torno a los 37 años, con clínica más frecuente y precoz en las formas familiares¹³². Los síntomas más frecuentes son: cefaleas, déficits neurológicos transitorios o progresivos, convulsiones o hemorragias cerebrales^{132,133}. La CCM3 suele presentar un fenotipo más severo con síntomas más precoces en la infancia y mayor riesgo de hemorragia. La CCM1 asocia con más frecuencia MV cutáneas¹³².

OTRAS

La malformación vascular intraósea familiar se clasificó dentro del grupo de las malformaciones venosas en la revisión de 2018 de la ISSVA²¹.

c) Diagnóstico

El diagnóstico de las malformaciones venosas es principalmente clínico. Las

pruebas de imagen son de gran ayuda en los casos en que existan dudas diagnósticas o en aquellos en que se quiera delimitar la extensión de la lesión para ayudar a definir un mejor abordaje.

Pruebas de imagen

Radiografía simple: actualmente es de poca utilidad, demostrará calcificaciones correspondientes a flebolitos en el espesor de la lesión. Puede apreciarse hipoplasia y desmineralización ósea en casos de reacción perióstica.

Ecografía doppler: es la primera prueba de imagen que suele efectuarse en el estudio de estas lesiones debido a su fácil acceso, bajo coste, ausencia de radiación ionizante y la buena tolerancia sin necesidad de anestesia general.

Existen dos patrones en la ecografía de las malformaciones venosas^{34,122,134}:

- Forma cavitaria o nodular: se muestra como una lesión nodular, infiltrativa, hipo/anecoica y compresible. Hasta en un 30% aparecen flebolitos¹³⁵ que se verán como lesiones hiperecogénicas con sombra acústica posterior.
- Forma displásica: en este caso se observan múltiples venas varicosas, en forma de canales tubulares anecoicos y tortuosos que infiltran grasa subcutánea y otros tejidos.

En modo doppler se apreciará un flujo de baja velocidad monofásico en el interior de la lesión, común en ambas formas. En ocasiones es difícil demostrar el flujo en el interior de las lesiones por ser lento y encontrarse por debajo del umbral de detección del equipo. En esos casos es útil pedir al paciente que realice una maniobra de Valsalva. En casos de trombosis se verá un contenido hiperecogénico, sin flujo y con una compresión no factible.

RM: es la prueba de imagen que mejor nos permitirá determinar la extensión de la lesión. Las malformaciones venosas se evidencian en RM

como una lesión focal y difusa compuesta por cavidades separadas por finos tabiques¹³⁶. Son útiles las secuencias T2 con saturación de la grasa y STIR. La secuencia STIR (short tau inversión recovery) en RM permite suprimir la señal de determinados elementos de forma específica (grasa, agua) consiguiendo una mejor valoración de la extensión anatómica de la lesión.

- En T1 las malformaciones venosas son hipo o isointensas respecto al músculo.
- En T2 y STIR las malformaciones venosas se muestran hiperintensas con una clara delimitación de la lesión respecto a las estructuras adyacentes.

Los flebolitos se detectan como imágenes redondeadas con ausencia de señal. Con el contraste veremos ausencia de realce arterial, típicamente se aprecia un realce lento y difuso en fases tardías (venoso)^{122,136}.

Las malformaciones venosas afectan generalmente a la piel y al tejido celular subcutáneo, pero en ocasiones se produce afectación de planos profundos como músculo (79%), hueso (13%), vísceras (9%) o genitales (4%)¹²⁰. En la RM valoraremos la profundidad de la malformación venosa, con potencial afectación intraarticular, muscular u ósea. En ocasiones serán necesarias secuencias 3D que permitan realizar reconstrucciones a fin de obtener una angiografía por RM¹³⁷.

Tomografía computerizada (TC): se trata de una prueba de imagen con menor definición que la RM y con uso de radiaciones ionizantes, sin embargo, resultaría de elección para valorar las estructuras óseas. Igualmente, combinada con reconstrucción 3D angiográfica nos permite tener una excelente definición anatómica sustituyendo la flebografía convencional¹³⁷.

La flebografía mediante cateterismo ya no se suele usar con fines diagnósticos por ser una prueba invasiva.

Histología

Las malformaciones venosas están constituidas por canales venosos anómalos, dilatados e irregulares, tapizados por células endoteliales aplanadas y con escaso e irregular componente mural de músculo liso. Con frecuencia se observan trombos intravasculares, algunos calcificados (flebolitos). Un rasgo característico de las malformaciones venosas es la presencia de tejidos normales en los septos que separan las cavidades vasculares. Inmunohistoquímicamente las células endoteliales de las malformaciones venosas son CD31+ con positividad variable para CD34. WT1 y GLUT1 son negativos.

Coagulación

Las alteraciones en la coagulación no son raras, especialmente en las malformaciones venosas de mayor tamaño. La utilidad del D-dímero en el diagnóstico diferencial de las malformaciones venosas extensas ha sido objeto de controversia. Los niveles de D-dímero pueden estar elevados en MV extensas sin necesidad de trombosis, siendo un parámetro analítico sencillo y especialmente útil en el diagnóstico diferencial con otras patologías o síndromes que no incluyan malformaciones venosas (especificidad: 96% y sensibilidad: 46%)¹³⁸. En caso de CIL habrá unos niveles elevados de D-dímero, un recuento plaquetario normal y un descenso en los niveles de fibrinógeno. La CIL puede condicionar dolor de la malformación venosa.

Genética

Hasta en el 50% de malformaciones venosas esporádicas se han identificado mutaciones somáticas (en tejido, pero no en sangre periférica) en el gen que codifica la tirosina cinasa específica del endotelio (TEK o TIE2) localizado en el cromosoma 9p21¹³⁹. Esta mutación en TEK ocasiona la activación de la vía PI3K/AKT y MAPK dando lugar a un desarrollo anómalo del árbol vascular que conllevaría la aparición de la malformación venosa. La mutación en TEK en línea germinal se ha descrito en el síndrome familiar malformación venosa cutáneo-mucosa y en el síndrome del nevus azul en tetina de goma (dos mutaciones en el

mismo alelo del gen), aunque las mutaciones difieren de las encontradas en casos esporádicos.

Las malformaciones glomovenosas se deben a mutaciones heterocigotas en el gen que codifica la glomulina en línea germinal, sumadas a un “segundo golpe” somático de este gen en piel afecta¹²⁵.

Se han descrito mutaciones en los genes KRIT1, malcavernina, PDCD10 en las formas familiares de malformación venosa cavernosa cerebral^{132,133}. En la malformación venosa verrucosa se ha descrito la mutación somática en MAP3K3¹²⁸.

d) Asociaciones

Existen algunos síndromes asociados a malformaciones venosas simples como:

- Síndrome de Mafucci: este síndrome asocia encondromas en falanges y huesos largos de extremidades junto con malformaciones venosas (unilaterales en el 50% de los pacientes). Existe posibilidad de tumores malignos como condrosarcomas, astrocitomas o tumores mesenquimales ováricos¹⁴⁰.
- Síndrome de Bockenheimer: también conocido como flebectasia difusa. Se trata de una malformación venosa profunda congénita que generalmente afecta a un solo miembro. Es una enfermedad rara con una prevalencia de menos de 1 caso por cada millón de habitantes¹⁴¹. El diagnóstico diferencial con el síndrome de KT se basa en la ausencia de malformación capilar y linfática en el síndrome de Bockenheimer¹⁴¹.
- Las malformaciones venosas también forman parte de otros síndromes complejos que asocian otras MV y que detallaremos más adelante en el apartado de síndromes.

e) Tratamiento

El tratamiento de las malformaciones venosas es complejo y no siempre satisfactorio.

Se requiere en todos los casos un abordaje multidisciplinar e individualizar cada caso antes de definir el mejor abordaje posible.

Actitud conservadora

En muchos casos es la actitud más adecuada, especialmente si se trata de lesiones asintomáticas. Se recomendarán vendajes compresivos especialmente en las lesiones localizadas en extremidades con el fin de producir un alivio sintomático, intentar ralentizar la progresión de la malformación y evitar complicaciones como CIL.

Los antiinflamatorios están indicados si hay dolor que muchas veces es secundario a flebitis superficiales. En casos de CIL o trombosis sintomáticas está indicado el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Con el objetivo de evitar tratamientos inyectables a largo plazo, especialmente en población pediátrica, se discute el papel de los nuevos anticoagulantes, siendo su precio un factor limitante en la prescripción¹⁴².

Láser

El láser es otra alternativa terapéutica que puede usarse en monoterapia o combinada con cirugía/escleroterapia.

Nd: YAG

Actualmente el láser de elección es el de Nd:YAG (λ 1.064 nm). Este láser puede aplicarse de forma transcutánea o intralesional mediante guía ecográfica.

No existen ensayos clínicos que comparen el láser con otras terapias, pero en 2007 se publicó una serie de 146 pacientes con malformaciones venosas concluyendo que: respondían tanto quienes se habían tratado previamente con otras terapias como los pacientes “naive”; que en lengua o suelo de la boca el láser en monoterapia era suficiente en la mayoría de casos y que la energía empleada en malformaciones mucosas era mayor que para la piel¹⁴³.

La experiencia posterior ha confirmado que el láser Nd: YAG es especialmente eficaz para malformaciones venosas en cavidad oral¹⁴⁴

¹⁴⁶ y mucosa genital¹⁴⁷. En estas localizaciones se consiguen remisiones completas o muy marcadas con baja incidencia de efectos secundarios a largo plazo. Lamentablemente, los resultados a nivel extramucoso no son tan satisfactorios, con mejorías más sutiles y mayor riesgo de efectos secundarios (ulceración, ampollas, cicatrices hipertróficas...) ^{143,148}.

DIODO

El segundo láser más frecuentemente usado es el láser de diodo (λ 980 nm), sobre todo de manera intralesional al ser más selectivo. Este láser, con alta capacidad para ser transmitido por fibra óptica, provoca una esclerosis por fotocoagulación intralesional de las malformaciones venosas.

Su principal uso es para el tratamiento de malformaciones de bajo flujo en área orofacial, menores de 3cm¹⁴⁹. Existen estudios retrospectivos con tasas de curación de más de un 95% con una o dos sesiones sin prácticamente recidivas y con buenos resultados estéticos y funcionales^{149,150}.

A diferencia del Nd-YAG este láser opera en una λ de 810-940nm con una absorción selectiva por la hemoglobina y una escasa penetración en profundidad (0,3mm)¹⁴⁹. El Nd-YAG penetra entre 0,5-1cm lo que produce una mayor difusión térmica a tejidos adyacentes al diana¹⁴⁹. No existe consenso ni estudios de calidad que permitan comparar el uso de ambos tipos de láseres en el tratamiento de malformaciones venosas mucosas orofaciales¹⁵¹.

PDL-Nd:YAG

La diferencia del PDL-Nd:YAG respecto al Nd:YAG aislado es que el PDL permite pasar la hemoglobina a metahemoglobina, la cual tiene una mayor absorción en longitudes de onda mayores. De esta forma, al aplicar un tratamiento secuencial con uso posterior del láser Nd:YAG (1064nm) conseguimos una eficacia no inferior y menos efectos adversos¹⁵²⁻¹⁵⁵.

Ablación térmica

La ablación térmica endovenosa puede tener un papel coadyuvante en la terapia de grandes malformaciones venosas tronculares. La ablación con radiofrecuencia ha demostrado buenos resultados en casos limitados de pacientes que no pueden someterse a escleroterapia o bien como una opción adyuvante a la escleroterapia que permite reducir la cantidad de esclerosante y el sangrado durante el procedimiento¹⁵⁶. La ablación no invasiva con ultrasonidos de alta intensidad guiados por RM parece también una técnica prometedora para el tratamiento de las MV al igual que la electroporación^{156,157}.

Escleroterapia

Definición y mecanismo: la escleroterapia se define como la inyección percutánea de una sustancia esclerosante dentro de la malformación, provocando una abrasión química inmediata y la consiguiente inflamación del endotelio. El proceso de reparación conlleva la cicatrización y adhesión de la pared vascular y por tanto la reducción en el tamaño de la malformación.

Indicaciones: la indicación de escleroterapia es fundamentalmente el dolor, sin embargo, la desfiguración, afectación articular o sangrado intestinal también justifican su uso^{155,156}. A menudo es el tratamiento de primera línea para las malformaciones venosas.

Técnica: la escleroterapia se realiza bajo anestesia local, general o sedación. Se realizan dos o más punciones percutáneas de la malformación con doble aguja (una servirá para inyectar la sustancia esclerosante y la otra para drenaje de la sangre desplazada). Previa a la inyección del esclerosante se realiza una punción percutánea con aguja fina con inyección de contraste, permitiendo conocer la arquitectura de la malformación, las estructuras anatómicas vecinas, el flujo, el tipo de drenaje venoso, el volumen y la distribución de contraste mediante control por fluoroscopia, TC o RM. Lo más importante es evitar la extravasación de la sustancia esclerosante.

Agentes esclerosantes: los más empleados son: etanol, tetradecilsulfato sódico (sotradecol STS), polidocanol (etoxiesclerol), doxíciclina, OK432, bleomicina, morruato de sodio, etanolamina oleato, solución alcohólica de zein (Ethilbloc) y ácido acético¹⁵⁸.

La elección de un esclerosante determinado casi siempre depende de la experiencia del médico y de la localización y morfología de la lesión a tratar.

- El etanol produce el efecto esclerosante de inmediato. Es el agente más antiguo. Se usa a una concentración del 100% y a una dosis máxima de 1mL/kg con un volumen recomendado de 2/3 el volumen de contraste usado. Actúa deshidratando el endotelio, desecándolo y finalmente necrosándolo. Hay que utilizarlo con cuidado y a dosis bajas para evitar una necrosis de tejidos circundantes¹⁵⁹. Es el agente con el que se describe una mayor tasa de complicaciones (18%) especialmente celulitis, úlceras y necrosis cutáneas^{160,161}. Cada vez se usa más el etanol gelificado.
- El tetradecilsulfato sódico (STS) se utiliza a concentraciones entre el 1 y 3%. Es menos eficaz que el etanol, pero más seguro¹⁶².
- El polidocanol es un detergente que tiene efectos anestésicos locales. Se utiliza a concentraciones entre el 0,25-4%. Forma una espuma que rellena la malformación y produce un efecto de necrosis endotelial¹⁶³. Parece ser el agente más barato¹⁶⁴.
- El OK 432 (Picibanil) es un extracto purificado de la cápsula del estreptococo grupo A, tipo 3, incubado con penicilina¹⁶⁵. Se desarrolló en Japón y se utilizó por primera vez en España en 1996. Se utiliza a concentraciones de 0,1mg/10mL de suero salino fisiológico^{166,167}. Se ha de administrar un máximo de 0,2-0,3 mg por sesión^{166,167}. Puede tardar entre 2 y 3 semanas en producir efecto^{166,167}.
- La bleomicina se comenzó a usar en 1977 en ML. Se utiliza en una concentración de 1-2mg/mL diluida en suero salino fisiológico¹⁶⁸. La dosis total ha de ser menor de 5-6mg/kg a lo largo de toda la vida del paciente¹⁶⁹. Como efectos secundarios se han descrito

hiperpigmentaciones y cambios esclerodermiformes entre otros, pero no hay casos descritos de fibrosis pulmonar secundarios a su uso intralesional¹⁶⁸. Rara vez causa inflamación y trombosis por lo que es muy adecuado para el tratamiento de lesiones próximas a la vía aérea o la órbita¹⁵⁶. La fiebre tras el procedimiento es un efecto conocido y no precisa de antibióticos. En un estudio comparativo entre bleomicina y etanol concluyeron que el etanol tiene una mayor efectividad en lesiones profundas y la bleomicina en superficiales¹⁶¹.

- La doxiciclina es una tetraciclina muy barata, de acción esclerosante más lenta que la bleomicina y similar al Picibanil; con una eficacia algo menor que este último. Su inyección es menos dolorosa, aunque suele requerir repeticiones¹⁷⁰.

Resultados: la escleroterapia obtiene resultados entre buenos y excelentes en un 75-90% de los casos, incluyendo una reducción del tamaño de la malformación y un alivio sintomático¹⁵⁹⁻¹⁶¹. No obstante, se suelen requerir varias sesiones manteniendo un mínimo de 6 semanas entre una y otra con una media de duración del tratamiento que puede llegar a 21 meses¹⁷¹. El resultado no parece verse influido por la edad, el género, el especialista que lleva a cabo la escleroterapia (cirujano o radiólogo), el carácter esporádico o hereditario, si es un paciente fumador, si es lesión única o múltiple, la localización anatómica de la MV ni el número de sesiones¹⁷¹. La escleroterapia mejora mucho la lesión, pero no la elimina, por lo que los pacientes pueden seguir teniendo una masa o deformidad residual que requiera cirugía. Además, las malformaciones venosas tienden a reexpandirse tras la escleroterapia (6 meses tras el tratamiento hasta un 45% de los pacientes presentan recanalización parcial¹²¹).

Efectos secundarios: lo más precoz es un edema local asociado a irritación de la piel y hematoma. Generalmente el edema se resuelve en 48 horas y sólo implica monitorización si afecta a vía aérea. La complicación más frecuente es la presencia de ampollas y ulceración (>5%)¹²¹. Existe controversia respecto a la administración de corticoides o antibióticos de

manera rutinaria antes o durante el tratamiento¹⁵⁸. Otras complicaciones descritas son la necrosis tisular, embolia pulmonar, anafilaxia, daño nervioso, aumento del dolor y coagulación intravascular diseminada.

Tratamiento farmacológico

Actualmente se está investigando el uso de rapamicina sistémica (sirolimus) en malformaciones venosas comunes simples. Aunque la gran mayoría de malformaciones venosas se deben a mutaciones activadoras en TIE2 o PIK3CA, la inhibición de mTOR mediante sirolimus, estudiada en modelos animales y en número reducido de pacientes con malformaciones puramente venosas, mostró resultados muy prometedores¹⁷². El tratamiento de las malformaciones venosas con sirolimus parece conseguir una marcada disminución en los niveles de D-dímero, el dolor y una mejoría en la calidad de vida, sin embargo, la reducción en el tamaño de la lesión no es tan significativa ([Figura 14](#))¹⁷³.

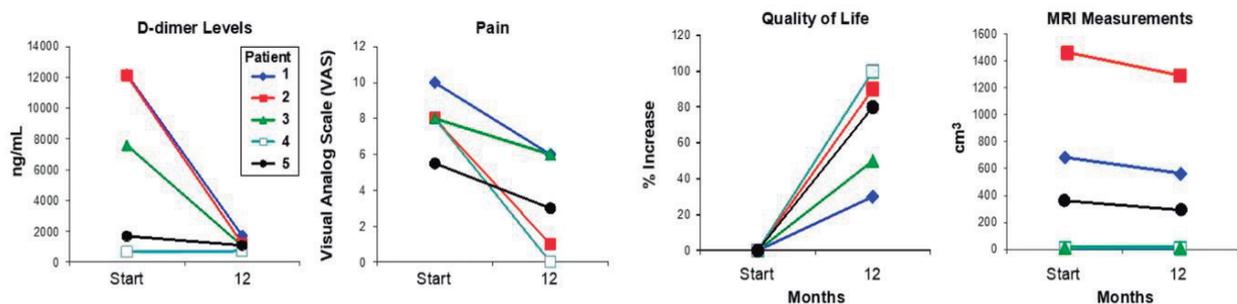


Figura 14. Evolución durante el tratamiento con sirolimus en los niveles de D-dímero, dolor, calidad de vida y tamaño por RM en malformaciones venosas en 5 pacientes. Tomado de Boscolo et al¹⁷³.

Hasta la fecha se ha demostrado la utilidad del sirolimus oral en el ámbito de las malformaciones venosas en:

- Anomalías vasculares complejas con componente venoso y linfático predominante¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.
- Series de pacientes con síndrome del nevus azul en tetina de goma. Un metanálisis reciente recoge 23 casos descritos, en 18 de ellos el tratamiento con sirolimus oral consigue una mejoría de la sintomatología gastrointestinal y en 22 de la clínica cutánea¹⁷⁷.

- Malformación venosa verrucosa. Un estudio retrospectivo reciente de 10 niños con malformación venosa verrucosa defiende el uso de sirolimus oral en esta entidad. La media de edad al inicio del tratamiento fue de 17 meses. En su mayoría eran lesiones previamente tratadas con corticoides, propranolol, láser o crioterapia sin respuesta. El objetivo era una reducción en más del 90% del tamaño de la lesión, objetivo alcanzado en todos los pacientes tras 25 meses de tratamiento¹³⁰.
- Malformaciones venosas simples con CIL. En este caso el uso de sirolimus oral conlleva una disminución en el D-dímero y una mejoría sintomática proporcional en los primeros tres meses de tratamiento¹⁷⁸.

5.1.3. MALFORMACIONES LINFÁTICAS

a) Epidemiología

Las ML son MV congénitas de bajo flujo, que afectan a los conductos linfáticos, formando quistes de tamaño y localización variables.

No se conoce la incidencia real de esta malformación, se estima en 2,8/100.000 ingresos hospitalarios y en 1/2.000-4.000 recién nacidos vivos^{179,180}. Más del 50% están presentes en el momento del nacimiento y más del 90% se observan ya a los 2 años de edad¹⁸¹. Las microquísticas pueden ser de diagnóstico algo más tardío. La distribución por sexos es similar.

Las ML pueden aparecer en cualquier localización anatómica. Lo más frecuente es que aparezcan en aquellas localizaciones en las que el sistema linfático es más denso: cervico-facial (70-80%), axilar-región torácica superior (20%), región inguinal y retroperitoneo^{122,135,136}. Su frecuencia es mayor a nivel craneal y va disminuyendo caudalmente^{179,180}. Parece existir una predilección por el lado izquierdo del cuerpo sin que se haya encontrado una explicación científica convincente para ello.

b) Clínica

Las ML se manifiestan como masas irregulares que ocupan espacio y comprimen estructuras anatómicas vecinas como nervios, arterias y venas. La clínica que puedan producir viene derivada de esa compresión, siendo lo más frecuente la hemorragia intralesional o la infección.

Existen varios tipos de ML:

- ML quísticas comunes
 - ML microquística: lesiones vesiculosas-microquistes, de contenido claro, agrupadas en placas (recordando a huevos de rana) ([Figura 15](#)).
 - ML macroquística: nódulos o tumoraciones subcutáneas sin alteraciones en la piel suprayacente ([Figuras 16, 17](#)).
 - ML mixta

No existe consenso en el tamaño de los vasos o quistes necesario para definir una ML como macroquística. En general se acepta que las macroquísticas están constituidas por uno o varios espacios quísticos dilatados y relativamente bien delimitados. Las microquísticas, por el contrario, se hallan constituidas por pequeños vasos linfáticos anastomosantes con patrón de crecimiento infiltrativo. Clásicamente se han definido las ML microquísticas como aquellas compuestas por múltiples pequeños quistes de menos de 1 cm de tamaño¹³⁶.

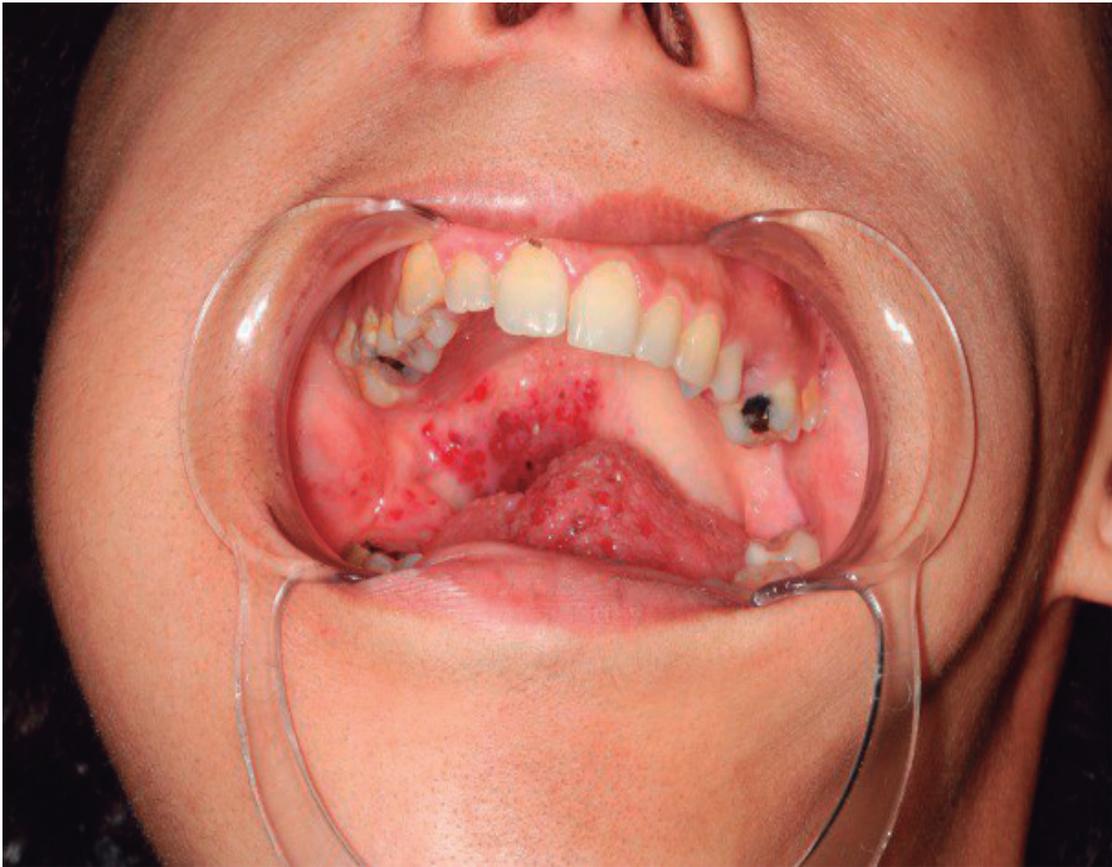


Figura 15. ML microquística intraoral con afectación de orofaringe. Se puede apreciar el componente hemorrágico asociado.



Figura 16. Paciente mujer de 22 años con ML macroquística en 2º dedo pie derecho.



Figura 17. ML macroquística tras primer tiempo quirúrgico.

Otros tipos de ML menos frecuentes son:

- Anomalía linfática generalizada: anteriormente llamada linfangiomatosis. Consiste en una enfermedad multisistémica caracterizada por vasos linfáticos dilatados. Puede presentarse al nacimiento, pero también en niños y adultos jóvenes. Es frecuente la afectación de hígado, bazo, mediastino, pulmones, huesos (<40%) y tejidos blandos¹⁸².
- ML en la enfermedad de Gorham-Stout: también conocida como osteólisis masiva o enfermedad del hueso evanescente. Es una enfermedad rara caracterizada por una malformación linfático-venosa que acaba produciendo resorción ósea (con pérdida de la cortical ósea). Puede afectar cualquier hueso, con predilección por costillas, cráneo, clavicular y columna cervical¹⁸². Suelen presentar dolor agudo en la zona comprometida con debilidad franca y atrofia de partes blandas. Es infrecuente la afectación visceral. El tratamiento es complejo e incluye interferón α , propranolol, bifosfonatos y corticoides. Cuando estos fármacos no son efectivos hay que recurrir a la cirugía o al tratamiento de

los síntomas. El uso de sirolimus y bevacizumab resultan prometedores¹⁸²⁻¹⁸⁴.

- Linfedema primario: hipoplasia o aplasia de vasos linfáticos con dilatación y tortuosidad de estructuras proximales.
 - Linfedema primario congénito (Síndrome de Nonne-Milroy): enfermedad rara de herencia autosómica dominante debida a mutaciones en el gen FLT4 que codifica el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial tipo 3 (VEGFR3)^{185,186}. Produce afectación bilateral de los pies con lipoatrofia en la pierna, además de afectación genital externa y a veces cardíaca.
 - Linfedema primario precoz (Meige): enfermedad rara de herencia autosómica recesiva, debida a mutaciones en el gen FOXC2¹⁸⁷. Cursa con edema habitualmente importante en miembros inferiores que debuta después del nacimiento, pero antes de los 35 años¹⁸⁷.
 - Linfedema primario tardío: debut más allá de los 35 años.
 - Linfedema – disquistiasis: trastorno congénito, raro, de herencia autosómica dominante, debido a mutaciones en el factor de transcripción FOXC2¹⁸⁸. Clínicamente cursa con linfedema primario e hileras extra de pestañas. Puede asociar anomalías cardíacas, paladar hendido, quistes extradurales, etc.

Como comentaremos más adelante en el apartado de síndromes, existen síndromes asociados a ML, como son el síndrome KT, CLOVES, Proteus o CLAPO.

Además, en la revisión de 2018 de la ISSVA, se establecen MV no clasificadas con participación linfática, como son: angioqueratomas, linfangioendoteliomatosis multifocal con trombocitopenia o angiomatosis cutáneo visceral, linfangiomatosis kaposiforme y el síndrome hamartoma PTEN²¹.

c) Diagnóstico

Pruebas de imagen

Ecografía: es la prueba de elección

- ML macroquística: se trata de una lesión quística sin componente de partes blandas. El contenido de los quistes es variable, desde anecoico a múltiples ecos de bajo nivel¹³⁴. En los casos de sobreinfección o hemorragia se observará un nivel líquido-líquido. Con el Doppler se suele ver ausencia de flujo en el interior de la lesión, aunque puede verse flujo arterial o venoso en los septos¹³⁵.
- ML microquística: lesión mal definida, hiperecoica debido a las numerosas interfaces de las paredes de los pequeños quistes.

Cabe destacar que las ML se pueden observar en ecografías prenatales como masas quísticas multitabicadas. En estos casos es necesario remitir a centros con medicina y cirugía fetal, realizar una RM y valorar el riesgo fetal en casos en que pueda existir un riesgo para ventilación por compresión traqueal o bronquial.

RM: es de especial utilidad para determinar la extensión y relación con estructuras adyacentes.

- ML macroquística: masas multiquísticas con contenido hipointeso en T1 e hiperintenso en T2, aunque la señal puede ser variable atendiendo a la existencia de contenido proteico o hemorrágico, en cuyo caso aumentará su intensidad en T1¹²². Con el contraste puede haber un ligero realce parietal y septal, especialmente intenso en casos de infección o hemorragia.
- ML microquística: masas sólidas difusas e infiltrantes con señal intermedia en T1 e hiperintensa en T2. Apenas presentan realce con la administración de contraste intravenoso. En algunas ocasiones presentan realce difuso debido a la captación septal de microquistes no perceptibles, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con las malformaciones venosas^{34,122}.

La linfo-RM es una prueba con gran utilidad y precisión en el diagnóstico y manejo de las malformaciones linfáticas superficiales y profundas, sin embargo, son muy pocos los centros capaces de realizarla. Consiste en administrar gadolinio subcutáneo (a menudo a través de los espacios interdigitales), para posteriormente, por RM, obtener imágenes 3D precisas del sistema linfático superficial y profundo.

Histología

A nivel histológico, en las muestras de malformaciones linfáticas, se puede observar una colección esponjiforme de canales linfáticos irregulares, más o menos dilatados, que contienen fluido proteináceo, linfocitos e histiocitos ([Figura 18](#)). Suele haber abundante tejido linfoide reactivo entre los vasos. Las células endoteliales expresan marcadores de diferenciación linfática como D2-40, LYVE1, PROX1, VEGFR3¹⁸¹. Estos dos últimos parecen ser más sensibles en las ML de pequeños vasos¹⁸¹.

Inmunohistoquímicamente las ML también son positivas para CD31 y negativas para CD34, GLUT1 y WT1.

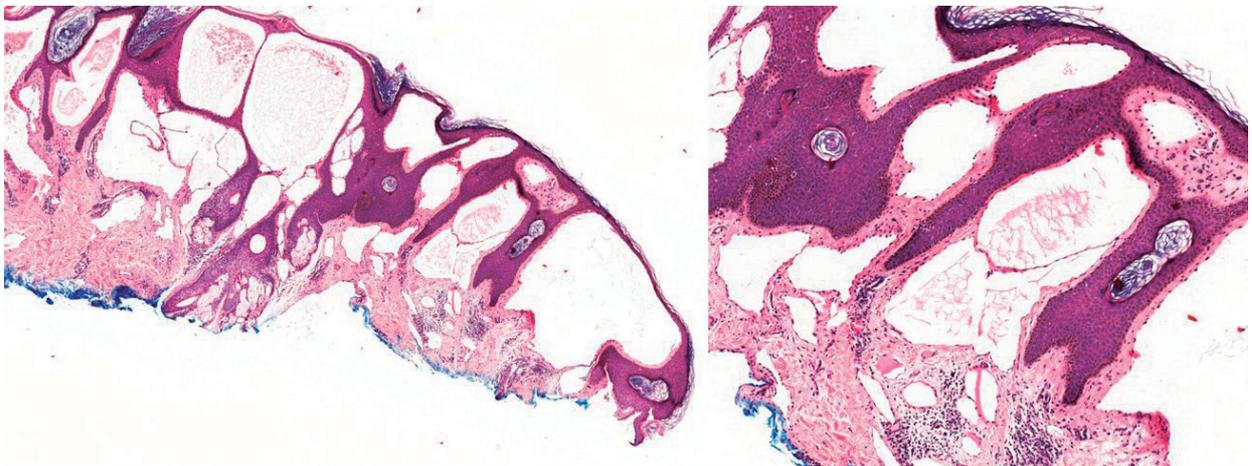


Figura 18. Ejemplo histológico de ML en que se pueden apreciar vasos linfáticos dilatados a nivel dérmico rodeados por una capa discontinua de células endoteliales con un contenido claro (H-E X40) (H-E X100).

Genética

Se han descrito mutaciones esporádicas en VEGFR3, FOXC2, SOX-18 y PIK3CA¹⁸⁹.

d) Diagnóstico diferencial

Las ML macroquísticas plantean grandes retos diagnósticos neonatales. En primer lugar, se ha de descartar patología tumoral como los neuroblastomas o teratomas. La naturaleza quística de las ML permite distinguirlas de los neuroblastomas y las concentraciones plasmáticas normales de alfafetoproteína de los teratomas.

Asimismo, las ML macroquísticas, por su clínica en forma de masas subcutáneas, plantean diagnóstico diferencial con hemangiomas infantiles profundos y malformaciones venosas comunes. En estos casos la ecografía doppler y la evolución natural serán de ayuda.

e) Tratamiento

Todas las ML, en términos generales, deben tratarse. Son lesiones que pueden infectarse, sangrar, producir alteraciones anatómicas, psicológicas y evolucionar con el tiempo¹⁹⁰.

En general el tratamiento de elección es la esclerosis intralesional, comentaremos también las indicaciones quirúrgicas y el papel farmacológico en las ML.

Escleroterapia

Las generalidades de la técnica y los agentes esclerosantes empleados ya se han comentado en detalle en el apartado de malformaciones venosas-tratamiento-escleroterapia, siendo comunes a las ML.

Como particularidades cabe destacar que en la esclerosis de las ML hay que ser muy cautos pues pueden comprimir estructuras vitales. También hay que considerar las características de cada esclerosante y su inicio de acción: inmediato (etanol), rápido en pocos días (bleomicina, doxiciclina) o diferido en semanas (Picibanil).

En cuanto a la técnica¹⁹¹:

- ML macroquísticas: se puncionan a nivel percutáneo de manera eco-guiada. Primero se succiona el líquido linfático, una vez extraído el contenido del quiste (no en su totalidad para poder seguir identificándolo ecográficamente) se inyecta un volumen inferior de agente esclerosante.

- ML microquísticas: la técnica varía considerablemente ya que no es posible vaciar el contenido de todos los microquistes. Se suele infiltrar el agente esclerosante en los quistes de mayor tamaño, en abanico a lo largo de toda la malformación. Por normal general se repite dos o tres veces la infiltración en cada procedimiento. Los resultados suelen ser peores que en las ML macroquísticas.

Las principales complicaciones son el dolor y la tumefacción. Hay que vigilar la aparición de áreas de hipoperfusión, blanqueo y necrosis cuando se usan agentes esclerosantes potentes como el etanol.

Como normal general, tras escleroterapia, se ha de hacer una primera revisión a las dos semanas y la siguiente al mes con el fin de programar una nueva intervención, si fuera necesario, a los dos meses. La ecografía es la técnica de elección para el control post tratamiento. La RM no se debe solicitar antes de los 6 meses post escleroterapia ya que puede haber cambios secundarios a la esclerosis e inflamación que se confundan con ML residual¹⁹¹.

Cirugía

La cirugía ha sido durante muchos años el tratamiento de elección. La tendencia actual es reservarla para aquellos casos en que no se puede utilizar la esclerosis o para tratar lesiones residuales tras escleroterapia. Es fundamental conocer la anatomía de la región y ser conscientes de las posibles secuelas derivadas de la cirugía. Es imprescindible una RM previa y un estudio electrofisiológico en casos de posible afectación nerviosa.

Tratamiento farmacológico

Sildenafil

En 2012, en el New England Journal of Medicine, se publicó un caso de malformación venolinfática microquística en toráx y miembro superior derecho en una niña de 9 meses¹⁹². La paciente desarrolló hipertensión pulmonar por lo que se inició sildenafil a dosis de 1mg/kg tres veces al día. Tras 4 meses de tratamiento la malformación presentó una regresión importante. A partir de esta

observación se administró sildenafil oral a otros dos pacientes con ML periocular y torácica, con buena respuesta tras 12 semanas de tratamiento, aunque con recidiva tras suspensión del mismo. Sin embargo, estudios posteriores no han permitido demostrar la eficacia de sildenafil en ML¹⁹³⁻¹⁹⁵.

El sildenafil es un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa que produce una relajación de fibras musculares. El mecanismo por el cual actuaría sobre las ML no está claro. Se cree que las ML se forman a partir de sacos linfáticos primitivos rodeados de fibras musculares. La contracción de las fibras musculares de estos sacos daría lugar a un aumento de presión y una mayor formación de quistes. Por el contrario, la relajación de estas fibras daría lugar a una disminución de los espacios quísticos por descompresión.

Sirolimus

El sirolimus es un fármaco eficaz para el tratamiento de anomalías vasculares complejas¹⁹⁶. Inicialmente se utilizó en malformaciones complejas con componente linfático predominante, con gran éxito. Actualmente existen numerosos casos de ML simples tratadas con sirolimus oral con buena respuesta^{175,176,197}.

La linfangiogénesis ocurre a través de VEGF3 activando la vía PI3K/AKT/mTOR por lo que la inhibición de mTOR produciría un detrimento en la formación de vasos linfáticos.

Un metanálisis reciente pone en evidencia la eficacia de sirolimus en el tratamiento de las ML (mejoría clínica en el 94%)¹⁹⁸. En cuanto al manejo, las dosis más utilizadas son 0,8mg/m²/12h (o bien 0,05 mg/kg/12h) guiándonos posteriormente por los niveles en sangre (rango deseado 5-15ng/dl). Los niveles se han de pedir al inicio, a las 2 semanas y posteriormente cada 3 meses. Hasta un 85% de los pacientes presentan toxicidad, siendo lo más frecuente astenia, mucositis, náuseas, diarrea, dislipemia, pancitopenia y aumento de infecciones; sin embargo, solo en un 15% implican la

necesidad de disminuir la dosis o suspender temporalmente el tratamiento¹⁹⁸.

A pesar de que cada vez está más extendido su uso, quedan ciertas dudas por resolver: ¿existen unos niveles de fármaco estándar o deberíamos adaptarlos a cada caso?, ¿cuánto tiempo ha de mantenerse?, ¿cuándo consideramos que la respuesta ha sido adecuada?, etc.

El uso de sirolimus tópico también parece aportar buenos resultados en casos concretos como malformaciones linfáticas o complejas capilar-veno-linfáticas¹⁹⁹. Se utiliza a concentraciones del 1% en crema, ungüento o aplicando de forma tópica la solución oral 1 o 2 veces al día. En una serie de casos reciente, con 18 pacientes, en más del 50% hubo una mejoría marcada y en el 72% moderada, tras una media de 10 meses de tratamiento¹⁹⁹. Los síntomas que más mejoraron fueron el sangrado, el exudado y la induración. Los efectos secundarios fueron mínimos, sin obligar a suspender el tratamiento en ningún caso.

Propranolol

Tras descubrir el papel del propranolol para el tratamiento del hemangioma infantil, se probó con gran esperanza en multitud de MV. Inicialmente parecía un tratamiento eficaz en las ML. Un estudio japonés describió la utilidad parcial de propranolol a dosis 2mg/kg/d en 6 pacientes pediátricos con ML micro y macroquísticas (2 buenas respuestas, 2 respuestas mínimas y 2 no respondedores)²⁰⁰. Además, correlacionaban la respuesta con un descenso más acusado en los niveles de VEGF en sangre²⁰⁰. Sin embargo, poco después se publicaban casos de ML pediátricas con falta de respuesta a propranolol²⁰¹.

Láser

El tratamiento con láser CO2 tiene un papel limitado. Parece ser un tratamiento eficaz y seguro en ML microquísticas²⁰². Sin embargo, solo

trataremos el componente superficial por lo que la recidiva tiende a ser la norma.

5.1.4. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

a) Epidemiología

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son anomalías vasculares de alto flujo debidas a un error en la embriogénesis con comunicación directa entre arteria y vena sin lecho capilar de por medio ([Figura 19](#))²⁰³. Se estima que las MAV representan entre un 10-15% de las MV²⁰³. La localización más frecuente es la cerebral, y a su vez la más estudiada y de la que se extrapolan la mayoría de datos en cuanto a etiopatogenia. Tras la cerebral lo más frecuente es la localización en cabeza y cuello²⁰³.

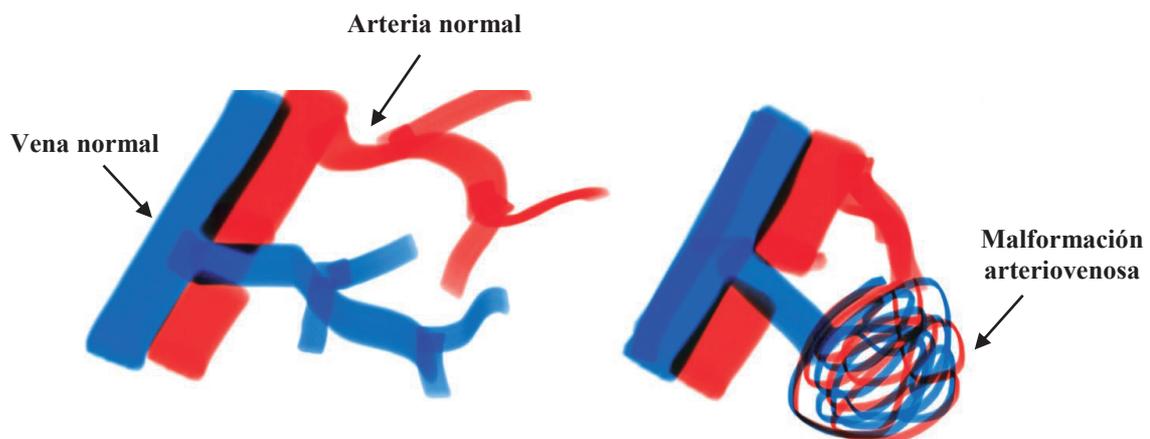


Figura 19. Representación esquemática de una MAV.

6. Etiopatogenia

Se piensa que las MAV se deben a un defecto en la angiogénesis en el que estarían implicados distintos factores de crecimiento como el VEGF (vascular endothelial growth factor), el factor de crecimiento plaquetario o las proteínas STAT (*signal transducers and activators of transcription*). En concreto, las STAT-3 tienen su actividad principal en el periodo fetal en el que ya aparece este defecto en la angiogénesis²⁰³.

Además del defecto en la angiogénesis; en las MAV existe una disminución de los receptores neuronales a nivel del esfínter capilar o bien una denervación del mismo, lo que deriva en un shunt arteriovenoso. Como resultado de ese shunt se produce una dilatación venosa y una hipertrofia arterial compensatoria.

7. Clínica

Existe una gran diversidad en la presentación clínica de las MAV debida fundamentalmente al estadio en el que se encuentre²⁰⁴. Se trata de lesiones presentes al nacimiento, visibles entonces solo en el 60% de los casos; en el 20-30% serán evidentes en la adolescencia y en el 10-20% restante en la edad adulta²⁰³. Las lesiones que se diagnostican a partir de los 40 años pueden, eventualmente, ser adquiridas, especialmente tras un traumatismo como ocurre en zonas acrales. Ejemplo de ello es la MAV digital adquirida que comentaremos a continuación.

En estadios iniciales las MAV se suelen presentar como máculas o placas rosadas, violáceas o azuladas. En esta etapa es fácil confundirlas con malformaciones capilares, sin embargo, la evolución clínica y el doppler ayudarán en el diagnóstico diferencial.

A medida que van evolucionando suelen aumentar de tamaño formando auténticas masas o tumores de coloración rojiza, con pulso o *thrill* a la palpación, aumento de temperatura local, sin vaciado a la palpación a diferencia de las venosas y con frecuente ulceración y/o dolor secundario ([Figuras 20 y 21](#)). La pulsatilidad es un signo clínico muy característico de las MAV, sin embargo, en etapas tempranas, el shunt es mínimo y el *trhill* no suele ser perceptible clínicamente. En estos casos iniciales, la exploración dermatoscópica en modo vídeo puede ser de ayuda al apreciarse el rápido relleno vascular.

A nivel clínico las MAV se clasifican en 4 estadios propuestos por Schöbinger según la progresión:

- Fase I o quiescente: Mácula rosada-violácea, con la presencia de shunt arteriovenoso detectado en ecografía doppler, generalmente asintomática.

Introducción

- Fase II o expansión: Igual al estado anterior pero clínicamente pulsátil.
- Fase III o destrucción: Cambios cutáneos distróficos, ulceración, sangrado y dolor continuo, incluso con necrosis y lesiones líticas óseas
- Fase IV o descompensación: Fallo cardiaco



Figura 20. Paciente de 61 años con MAV estadio III en ala nasal izquierda con sangrado y dolor, clínicamente pulsátil. Ecográficamente se apreciaban vasos de alto flujo y nidus. Se propuso embolización y cirugía tras discusión en comité multidisciplinar pero la paciente prefirió mantener vigilancia estrecha.



Figura 21. Paciente varón de 57 años con lesión frontal de aparición súbita sin desencadenante aparente, clínicamente pulsátil y con sangrados frecuentes. En pruebas de imagen (Eco doppler y angio RM) sugestiva de MAV. Se decidió embolización prequirúrgica y cirugía posterior con buenos resultados, aunque con reaparición en el seguimiento. Se mantiene en vigilancia.

Evolución de las MAV

La edad es un factor clave. Las MAV que han presentado exacerbaciones a edad temprana tienen un peor pronóstico con un mayor número de procedimientos quirúrgicos, más secuelas y morbilidad si lo comparamos con aquellas que no presentan cambios hasta la edad adulta²⁰³.

Dentro de los factores desencadenantes claramente establecidos se encuentran las infecciones, cambios hormonales (adolescencia, embarazo), los traumatismos y los procedimientos terapéuticos inadecuados. De hecho, la primera causa de desencadenamiento evolutivo y de complicaciones es el tratamiento sintomático inadecuado mediante láser, embolizaciones aisladas o tratamientos quirúrgicos parciales. A pesar de los factores desencadenantes, existen MAV que permanecen en fase quiescente todo su curso clínico y otras que presentan exacerbaciones tempranas. El concepto de Knudson trata de explicarlo mediante una penetrancia incompleta de los genes afectos dando lugar a una expresividad clínica muy variable²⁰⁵. Otros autores entienden las MAV como verdaderos tumores de crecimiento variable según el recambio celular²⁰⁶.

En aquellos casos en que aparezca una lesión nodular de aspecto vascular sobre una malformación capilar (tratada o no) clínicamente pulsátil o sangrante, habrá que sospechar una MAV ([Figura 22](#)). Un estudio reciente de 31 pacientes con lesiones nodulares sobre malformaciones capilares revela que el 32,3% de estas eran MAV y el 16% combinación de MAV y granuloma piogénico²⁰³.



Figura 22. Paciente mujer de 65 años con MVO clásica congénita en territorio V3 no tratada. En el último año desarrolló dos lesiones nodulares dolorosas sobre la malformación capilar, la inferior de ellas pulsátil y ecográficamente sugestiva de MAV, no así la superior. Se realizó exéresis quirúrgica de ambas lesiones. Histológicamente la inferior fue compatible con MAV y la superior con malformación capilar hipetrófica.

Asociaciones (los síndromes se comentan con mayor detalle en el apartado síndromes)¹¹⁸:

- Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o Rendu Osler: asocia epistaxis, telangiectasias y MAV en varias localizaciones (pulmón, hígado y SNC). Se han descrito mutaciones en diversos genes como: endogleina (ENG), activin receptor-like kinasa 1 (ACVRL1) y MADH4²⁰⁷⁻²⁰⁹.
- Síndrome Parkes Weber: MAV en una extremidad con hipertrofia secundaria y malformación capilar. Se debe a mutaciones en el gen RASA1⁸⁹.
- MC-MAV: malformaciones capilares pequeñas múltiples que asocian MAV cutáneas, cerebrales y/o medulares fundamentalmente. Se debe a mutaciones en los genes RASA1/EPHB4.
- Síndrome de Cowden, Proteus o Bannayan, ocasionalmente aparecen MAV en estos síndromes. Se debe a mutaciones en el gen PTEN.

- Síndrome de Cobb: MAV vertebral y MAV cutánea metamérica en espalda.
- Síndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc: MAV metamérica cerebral desde la región craneofacial hasta la órbita.
- Síndrome Bluefarb-Steward: lesiones unilaterales en piernas de pacientes jóvenes, clínicamente asemejando un sarcoma de Kaposi, bajo las que subyace una MAV.
- Muchos otros síndromes están asociados a MAV cerebrales o medulares, pero no son el objeto de este estudio.

MAV digitales adquiridas

Son malformaciones acrales adquiridas. Clínicamente se trata de lesiones firmes, con posible aumento de temperatura y pulsatilidad. A la vitropresión se produce un vaciado incompleto con relleno posterior rápido. Dermatoscópicamente se aprecian máculas arboriformes, reticuladas, rojo-violáceas, de superficie ligeramente hiperqueratósica ([Figura 23](#)).

El diagnóstico es clínico, pero se puede confirmar con ecografía doppler apreciándose un flujo diastólico de altas velocidades, lo que permitirá excluir entidades que clínicamente pueden confundirse como es el tumor glómico o el granuloma piogénico.

Suelen estar asociadas a traumatismos a veces imperceptibles por el paciente y en casos excepcionales a inflamación, cirugía, cambios hormonales o infecciones ([Figura 24](#)).

El tratamiento puede ser quirúrgico, sin embargo, existen series de pacientes tratados con éxito con láser PDL-NdYAG^{210,211}. Aunque el tratamiento con láser en las MAV esté contraindicado, en el caso de MAV digitales adquiridas correctamente diagnosticadas y en estadio I parece ser un tratamiento eficaz y seguro^{210,211}.



Figura 23. MAV digital adquirida. Obsérvese la localización, aspecto clínico y dermatoscópico característicos.

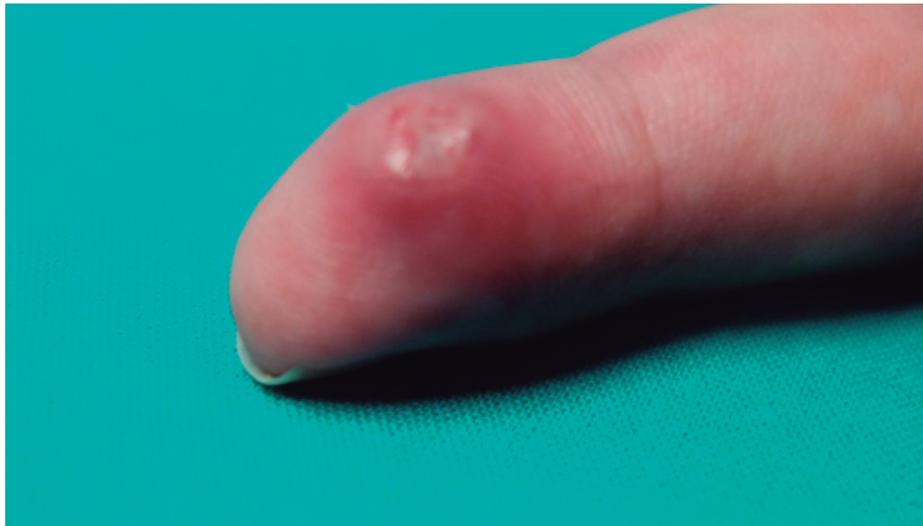


Figura 24. MAV digital adquirida desencadenada por un traumatismo previo con empeoramiento tras embarazo.

8. Diagnóstico

Genética

La mayoría de los casos de MAV son esporádicos, en los que se ha descrito la mutación en el gen MAP2K1 (28%), KRAS (19%), RASA1 (4%), BRAF(2%)²¹². Los genes implicados en algunas formas familiares o sindrómicas se han mencionado anteriormente.

Histología

El aspecto histológico de las MAV varía considerablemente de un área a otra dentro de la misma lesión. Las anastomosis arteriovenosas son muy difíciles de encontrar si no se estudia un gran número de secciones y se realizan técnicas especiales.

Generalmente se observa un número variable de arteriolas, capilares y vénulas sobre un fondo fibroso denso o fibromixóide. Las arterias suelen ser tortuosas y las venas pueden mostrar fibrosis adventicial y fibrosis irregular de la íntima. La piel afectada suele tener una proliferación pseudoangiomatosa difusa de pequeños vasos tipo capilar que a veces recuerdan a tumores vasculares como el hemangioma infantil o granuloma piogénico. Este componente pseudoangiomatoso reactivo de las MAV es negativo para GLUT-1 pero positivo para WT1.

La mayoría de las MAV se extirpan tras embolización arterial usando distintos materiales, circunstancia que provoca una reacción inflamatoria aguda y una reacción granulomatosa a cuerpo extraño asociada a fibrosis³⁵.

Pruebas de imagen

Ecografía doppler:

Es la técnica de elección. La clave diagnóstica está en visualizar múltiples arterias y venas agrupadas con alto flujo diastólico en el doppler^{34,134,213}.

Generalmente, a nivel ecográfico, se observan como lesiones mal delimitadas sin masa visible. Con doppler se aprecian múltiples arterias aferentes con flujo diastólico alto y vasos venosos eferentes con gran calibre y flujo pulsátil de alta velocidad (pulsátil por arterialización de los vasos venosos en el shunt) ([Figura 25](#)) ([Tabla 2](#)).

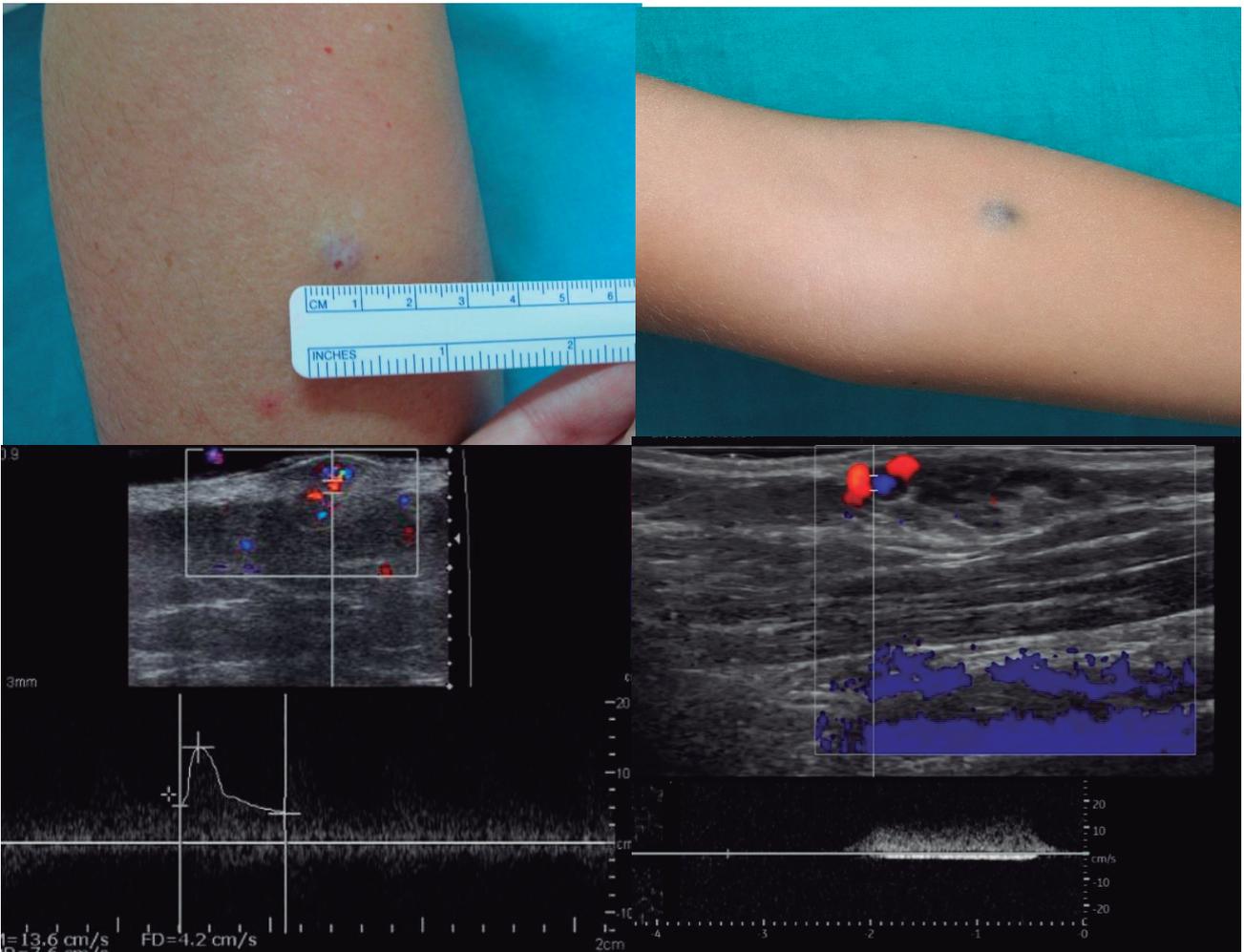


Figura 25. A la izquierda paciente de 50 años con lesión en antebrazo izquierdo de un año de evolución, clínicamente asintomática. A la derecha paciente de 14 años con lesión en antebrazo izquierdo clínicamente similar a la previa, aunque fácilmente compresible; en este caso la paciente aquejaba dolor. Mediante estudio eco-doppler pudimos diferenciar el origen de ambas lesiones, ya que en la lesión de la izquierda se apreciaban vasos de alto flujo y nidus (compatible con MAV) mientras que en la de la derecha solo se apreciaban vasos de bajo flujo (malformación venosa). Ambas lesiones se mantienen en seguimiento por el momento.

	M. CAPILAR	M. VENOSA	M.LINFÁTICA	MAV
MODO B	↑ grosor y ↓ ecogenicidad dermis	Canales o cavidad	Quistes	Canales
FLUJO ARTERIAL	-	-	+/- (septos)	+
FLUJO VENOSO	-	+	+/- (septos)	+
DENSIDAD VASOS	Baja	Variable	Baja	Alta

Tabla 2. Hallazgos ecográficos en los distintos tipos de MV resumidos a partir del texto.

Angio- RM:

El papel fundamental de la angio-RM en las MAV es determinar la extensión a estructuras adyacentes, especialmente óseas. Se aprecia un nido vascular con múltiples canales hipointensos en T1 y T2. Esa hipointensidad se debe al fenómeno de vacío de flujo relacionado con la rapidez de flujo y turbulencia. El fenómeno de vacío de flujo no siempre está presente, pero, si lo está, indica una MAV²¹³⁻²¹⁵. Tras la administración de contraste se aprecia un realce heterogéneo. El uso de secuencias de angiografía permite valorar la llegada de contraste a los 5-10 segundos y el relleno venoso precoz²¹⁵.

Arteriografía:

Está indicada para planificar y realizar tratamiento intervencionista (embolización preoperatoria). Se aprecian arterias aferentes dilatadas y tortuosas y un nido vascular con canales dilatados. Habrá retorno venoso precoz con venas eferentes dilatadas.

9. TratamientoCirugía

Tradicionalmente se defendía que la única posibilidad curativa en las MAV era la extirpación completa de la malformación siguiendo criterios casi oncológicos. Actualmente esta idea no se defiende de forma tan tajante. Se ha visto que no todas las MAV se comportan del mismo modo, en lo que parece influir la mutación genética, la localización o la profundidad.

El momento ideal para llevar a cabo la cirugía parecen ser los estadios tempranos, en los que hay más garantías de éxito; sin embargo, casi todos los enfermos son operados en estadio III. El paso de estadio I a II en los primeros años de vida debería impulsarnos a tratar la MAV de forma precoz.

Embolización

La embolización tiene por objetivo bloquear el flujo arterial que nutre la malformación. Es una técnica agresiva que debe realizarse preferentemente una sola vez y en las 48 horas previas al tratamiento quirúrgico¹⁹¹. Se trata de un procedimiento complejo que requiere amplio conocimiento y experiencia con los agentes embolizantes.

El procedimiento ha de realizarse bajo anestesia general para asegurarnos de que existe una inmovilización completa del paciente, un control óptimo del dolor y una buena tolerancia de un procedimiento que puede llegar a durar varias horas.

Existen varios tipos de abordaje para embolizar una MAV ([Figura 26](#))^{158,191}:

- Transarterial: es importante embolizar lo más cerca posible del nidus y recordar que las MAV comparten aporte arterial con el tejido circundante por lo que hay que ser muy selectivos.
- Transvenoso: en este caso el objetivo es ocluir proximalmente las venas de drenaje posteriores al nidus. Es el acceso más común en las MAV.
- Directo: se puncionan de manera directa arterias y venas,

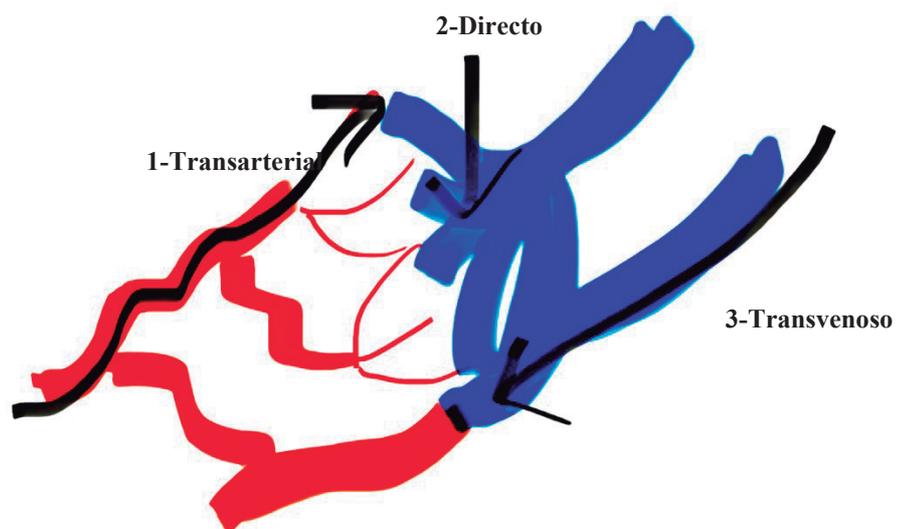


Figura 26. Representación esquemática de los diferentes tipos de abordajes para embolizar una MAV.

Materiales:

El esclerosante perfecto no existe.

- El etanol es muy eficaz pero invisible. Su extravasación puede provocar lesiones graves²¹⁶.
- El pegamento (cianoacrilato) es un agente adhesivo que se mezcla con lipiodol a diferentes concentraciones dando una viscosidad adecuada a cada caso. Es un buen material, difícil de controlar si no se está familiarizado con los tiempos de polimerización e inyección. Otro problema es que tiene poca penetración.
- El Onyx (etilen-vinil-alcohol) se ha usado ampliamente para embolización de MAV cerebrales con menos experiencia en lesiones periféricas²¹⁶.

Láser

El uso de láseres en el tratamiento de lesiones de alto flujo clásicamente ha estado contraindicado, ya que se piensa que se acelera la progresión de la MAV, especialmente si se dejan vasos sin tratar²⁰³. Sin embargo, hay estudios recientes que defienden una buena respuesta al tratamiento con láser de MAV en estadio I de Schöbinger, empleando láser Nd-YAG o PDL-NdYAG (multiplex system, cynosure inc) con hasta un 90% de respuestas y sin recurrencia^{203,217}.

Tratamiento farmacológico

El trametinib, un fármaco oral que actúa inhibiendo MEK actualmente se está estudiando en MAV refractarias a tratamiento convencional (EudraCT 2019-003573-26). La talidomida, un fármaco con efecto antiangiogénico, con utilidad en el tratamiento de MAV pulmonares y cerebrales, también parece arrojar buenos resultados en el tratamiento de MAV cutáneo mucosas en estadio III o IV²¹⁸.

En los casos en que la resolución completa es imposible deben instaurarse medidas como la presoterapia y la profilaxis antibiótica a largo plazo. Lo más importante es evitar factores de riesgo como infecciones, traumatismos o cambios hormonales y tener un seguimiento periódico por un equipo multidisciplinar.

5.1.5. FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS

Las FAV, al igual que las MAV, suelen ser congénitas, aunque también son frecuentes los casos adquiridos postraumáticos. La diferencia con las MAV radica en que hay un defecto en la angiogénesis que da lugar a una comunicación anómala entre arteria y vena sin que exista red capilar pero tampoco nidus.

Lo más frecuente es su localización a nivel cerebral y espinal, en cuyo manejo el dermatólogo no suele verse implicado. Dentro de la localización periférica lo más frecuente es la cabeza y cuello.

La mayor parte de las FAV son esporádicas (habiéndose descrito mutaciones en el gen MAP2K1). Las FAV también pueden formar parte de entidades como la telangiectasia hereditaria hemorrágica (sobre todo FAV pulmonares) o la MC-MAV.

El diagnóstico por imagen es común a las MAV teniendo en cuenta que no se apreciará un nidus. El tratamiento suele ser la cirugía que irá asociada a una embolización preoperatoria en casos de mayor tamaño.

5.2. ANOMALÍAS TRONCULARES

Las anomalías tronculares o de vasos mayores pueden afectar a vasos linfáticos, venosos y arteriales. Se trata de un nuevo apartado considerado en la revisión de 2018 por la ISSVA²¹. Engloban distintos tipos de alteraciones: origen, número, longitud, diámetro (aplasia, hipoplasia, estenosis, ectasia, aneurisma), alteraciones valvulares o persistencia de vasos embriológicos. A pesar de ser entidades muy poco frecuentes en la consulta dermatológica, en nuestra serie sí hemos encontrado casos de aneurismas de la arteria temporal o facial, todos ellos postraumáticos, como se describirá más adelante en este trabajo.

5.3. **MALFORMACIONES COMPLEJAS**

Las MV complejas se definen por la ISSVA como lesiones compuestas por dos o más tipos de MV (todos ellos presentes en la misma lesión). Se pueden distinguir varios tipos:

- Malformación capilar-venoso
- Malformación capilar-linfática
- Malformación capilar- arteriovenosa
- Malformación linfática – venosa
- Malformación capilar- linfático-venosa
- Malformación capilar-linfático- arteriovenosa
- Malformación capilar- venoso- arteriovenosa
- Malformación capilar- linfático- venoso- arteriovenosa

Muchas de las malformaciones complejas están asociadas a síndromes como detallaremos a continuación.

5.4. **SÍNDROMES ASOCIADOS A MALFORMACIONES VASCULARES**

A continuación, comentaremos algunos síndromes en que las MV son pilares fundamentales para el diagnóstico.

5.4.1. STURGE-WEBER (SWS)

En la última clasificación de la ISSVA aparece como malformación capilar con anomalías oculares y/o del sistema nervioso.

Es una enfermedad congénita, no hereditaria, debida a mutaciones somáticas dominantes en el gen GNAQ, con una incidencia aproximada de 1/50.000 recién nacidos vivos²¹⁹. Hasta un 10% de las MVO se asocian a SWS³⁷. La localización de la MVO predice el riesgo de SWS³² teniendo su base en un origen embriológico común (cresta neural cefálica) ([Figura 3](#))⁴⁵.

Clínicamente cursa con una MVO facial (mitad frente hasta canto externo del ojo y parte superior de la oreja incluyendo parpado superior) + malformación capilar-venosa leptomenígea afectando SNC y ojo. La clínica neurológica asociada suele consistir en convulsiones, déficits sensitivo-motores o retraso mental. Las convulsiones son el síntoma más habitual (75%), manifestándose generalmente antes de los 2 años como crisis motoras contralaterales a la malformación¹¹⁸. A nivel oftalmológico puede cursar con glaucoma, malformación capilar-venosa conjuntival, en epiesclera, coroides o retina, ipsilaterales a la MVO.

El diagnóstico, seguimiento y tratamiento se detallan en el apartado MVO.

5.4.2. TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA (THH)

También se conoce como Rendu-Osler-Weber. Se trata de una enfermedad autosómica dominante, con una incidencia aproximada de 1 caso/5.000-8.000 personas²²⁰. Se caracteriza por telangiectasias papulosas mucocutáneas (labios, mucosa oral y puntas de los dedos de manera más característica ([Figura 27](#)), epistaxis, hemorragia digestiva con anemia ferropénica y MAV (50% pulmón, 30% hígado, 10% SNC)²²¹. Se piensa que las telangiectasias mucocutáneas son realmente MAV.

Las mutaciones descritas son múltiples, diferenciando tres variantes:

- THH tipo I: asociada con mutaciones en el gen de la endogleína (ENG).
- THH tipo II: asociada a mutaciones en el gen ACVRL1.
- THH asociada a poliposis juvenil: ocurre en el 1% de los casos y se debe a mutaciones en SMAD4²²².

Se han descrito, además, niveles de VEGF en plasma elevados en pacientes con THH²²³.

Las manifestaciones clínicas no están presentes al nacimiento y se van desarrollando con la edad. A los 16 años el 70% de los pacientes ha presentado algún signo clínico (telangiectasias mucocutáneas, sangrado intestinal...). Las

MAV pulmonares tienden a aparecer tras la pubertad y las cerebrales en la niñez²²⁴.

El diagnóstico es clínico para lo que existen unos criterios internacionales (criterios de Curaçao)²²⁵:

- Epistaxis espontánea recurrente
- Telangiectasias mucocutáneas múltiples
- Afectación visceral (telangiectasia gastrointestinal, MAV pulmonar, cerebral o hepática)
- Familiar de primer grado diagnosticado de THH
 - THH segura: 3-4 criterios
 - THH sospechosa: 2 criterios
 - THH poco probable: ninguno



Figura 27. Paciente de 37 años recientemente diagnosticada de Rendu-Osler con mutación en el gen ENG. Presenta múltiples telangiectasias papulosas de predominio en escote, peribucales y mucosa oral además de epistaxis frecuentes.

El manejo conlleva tratar las entidades que lo conforman:

- Epistaxis: compresión. En casos severos se puede plantear el láser de argón o la reposición de la mucosa del tabique nasal con piel.
- Telangiectasias: no suelen requerir tratamiento pero pueden tratarse con láser vascular PDL-Nd:YAG.
- MAV: embolización y resección quirúrgica si posible.
- Afectación gastrointestinal: transfusiones, suplementos de hierro.

Se ha intentado el tratamiento sistémico con hormonas (estrógenos y antiestrógenos)^{226,227}, ácido tranexámico²²⁸, bevacizumab^{229,230}, sirolimus²³¹ e interferón²³² con resultados variables.

5.4.3. MICROCEFALIA- MALFORMACIÓN CAPILAR (MICAPP)

Se trata de un síndrome muy poco frecuente, autosómico recesivo, debido a mutaciones en el gen STAMBP¹⁰³.

Clínicamente se caracteriza por microcefalia importante y progresiva, malformaciones capilares pequeñas múltiples, retraso del desarrollo, cuadriparesia espástica severa, epilepsia neonatal, falanges distales hipoplásicas y retraso en el crecimiento¹⁰⁰⁻¹⁰². El diagnóstico es clínico. El tratamiento se basa en la estimulación del desarrollo, fisioterapia y antiepilépticos.

5.4.4. PIK3CA –PROS

Se han descrito aproximadamente 30 mutaciones en el gen de la fosfatidilinositol 3 cinasa dando lugar a una activación de la vía AKT y cursando clínicamente como síndromes asociados a sobrecrecimiento^{233,234}. Cuando hablamos de PROS nos referimos al espectro de síndromes de sobrecrecimiento relacionados con la mutación PIK3CA, englobando el síndrome de KT, el síndrome de CLOVES, el de macrocefalia-malformación capilar y el CLAPO, entre otros. Se trata de un término genético con el que no todos los autores están de acuerdo, ya que engloba fenotipos muy diferentes condicionados por mutaciones somáticas expresadas en distintos porcentajes celulares, en distintos momentos del desarrollo embrionario, manifestadas en distintos tejidos y en las que influyen también factores externos y epigenéticos.

El uso de sirolimus en PROS permite actuar a través de la vía PIK3/AKT/mTOR, sin embargo, en la actualidad se dispone, fuera de ficha técnica, de Alpelisib, un inhibidor oral de PIK3CA (tanto la forma mutada como *wild type*). En un estudio multicéntrico se trataron 19 pacientes diagnosticados de PROS con Alpelisib, con una mejoría de los síntomas en todos los pacientes²³⁵. Además, la hemihipertrofia se redujo, la escoliosis se atenuó y la congestión cardiaca mejoró. No se describieron efectos secundarios importantes. El miransertib, un fármaco oral inhibidor de AKT1, 2 y3, actualmente está siendo estudiado en PROS en un

ensayo clínico en fase II (NTC03094832). Hay nuevas moléculas en desarrollo inhibitoras de PI3K como comentaremos en la discusión.

KLIPPEL-TRENAUNAY

El síndrome de KT es un síndrome complejo que combina malformaciones capilares, venosas y linfáticas. Se debe a mutaciones en el gen PIK3CA.

Clínicamente cursa con una malformación capilar oscura geográfica o reticulada extensa asociada a ML y venosa afectando generalmente una extremidad (95% miembro inferior, 5% miembro superior, 15% superior e inferior)²³⁶. Suele cursar con hipertrofia de tejidos blandos y hueso con franca asimetría y de carácter progresivo ([Figura 5](#)). La malformación capilar es evidente al nacimiento, pero el componente linfático y venoso tienden a desarrollarse más adelante.

Son frecuentes las complicaciones a modo tromboflebitis, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar²³⁶.

CLOVE-S

Se trata de un síndrome esporádico debido a mutaciones PIK3CA⁷. El síndrome CLOVE asocia sobrecrecimiento adiposo congénito, malformación vascular y nevus epidérmico (Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular malformation and Epidermal nevi). Hablamos de CLOVE-S cuando además asocia anomalías de la médula espinal/escoliosis (Spinal) o convulsiones/alteraciones del SNC (Seizures).

Clínica:

- Malformación vascular compleja (malformación capilar generalmente oscura geográfica-venosa-linfática). Hay casos descritos que asocian MAV paraespinales⁷⁸
- Sobrecrecimiento progresivo, asimétrico a expensas de tejido adiposo (lipomatosis)
 - Asimetría en la longitud de los miembros, condromalacia de la rótula, luxación de rodilla, escoliosis, manos-pies grandes,

macroductilia, espacio amplio del primer dedo del pie y pie equinovaro²³⁷. Las lesiones lipomatosas pueden infiltrar retroperitoneo, mediastino, pleura o espacios paravertebrales²³⁸

- Nevus epidérmico
- Afectación medular o cerebral.
 - Suele manifestarse con polimicrogria, anomalías de la sustancia gris y blanca, agenesia parcial del cuerpo calloso y ventriculomegalia⁷⁹.

MACROCEFALIA-MALFORMACIÓN CAPILAR (M-MC)

También se conoce como megalencefalia-malformación capilar-polimicrogria. Es un síndrome genético debido a mutaciones poscigóticas en el gen PIK3CA²².

Clínicamente se caracteriza por una malformación capilar reticulada extensa afectando tronco y caderas, asociada a nevus simplex (típicamente en glabella o filtrum) y aumento del perímetro de la cabeza (macrocefalia). Otros hallazgos característicos son la hipotonía neonatal, el retraso en el desarrollo, el dimorfismo facial, crecimiento asimétrico y la sindactilia –polidactilia⁸⁶.

Existen criterios clínicos para ayudar en el diagnóstico de este síndrome. Se necesitan dos criterios mayores y al menos uno menor:

Criterios mayores

- Macrocefalia
- Malformación capilar

Criterios menores

- Asimetría o sobrecrecimiento
- Retraso del desarrollo
- Hipotonía
- Sindactilia o polidactilia
- Frontalización
- Hidrocefalia
- Anomalías del tejido conectivo (piel elástica o hiperlaxitud articular)
- Nevus simplex glabellar o filtrum

En caso de sospechar M-MC se necesitará un manejo multidisciplinar con las siguientes pruebas complementarias:

- RM cerebral⁸⁷
 - inicial en el momento del diagnóstico
 - cada 6 meses durante los dos primeros años
 - cada 3 años a partir de entonces si no hay nuevos signos clínicos
- Ecografía abdominal⁸⁶
 - Cada 3/6 meses durante los primeros 7 años para descartar tumor de Wilms

CLAPO

Síndrome descrito por primera vez en España, a raíz de 6 casos⁸⁴. Clínicamente cursa con una malformación capilar oscura, bien delimitada, en el labio inferior ([Figura 7](#)). Asocia malformación linfática de cabeza y/o cuello, asimetría facial y de miembros con posible sobrecrecimiento focal o generalizado⁸⁴. Al nacimiento es perceptible la malformación capilar, sin embargo, la ML y el sobrecrecimiento se ponen de manifiesto más adelante²³⁹. Se han descrito mutaciones en PIK3CA²⁴⁰.

5.4.5. MALFORMACIÓN CAPILAR DIFUSA CON SOBRECRECIMIENTO (DCMO)

Se trata de una entidad independiente descrita en 2013⁸⁵ en la que se han descrito mutaciones en el gen GNA11²⁴¹. Asocia una malformación capilar y sobrecrecimiento al igual que sucede en el SKT o en el Parkes Weber. Sin embargo, en el DCMO no hay otro tipo de malformaciones asociadas y el pronóstico es mucho mejor. Más que un diagnóstico podría considerarse una descripción clínica.

Clínicamente cursa con malformaciones capilares reticuladas extensas, a veces de tonalidad violácea. Tiene una distribución difusa englobando al menos una región anatómica. Se han observado límites netos en la zona del abdomen, pero no así en la espalda ([Figura 8](#)). No presenta atrofia cutánea ni úlceras. Tiende a aclarar con

el paso de los años.

El sobrecrecimiento, proporcional y no progresivo, puede no afectar a la zona de la malformación capilar, siendo holocorporal o focal⁷³. Rara vez afecta a hueso⁷³.

5.4.6. MALFORMACIÓN CAPILAR- MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA (MC- MAV)

Se trata de un síndrome autosómico dominante que asocia malformaciones capilares pequeñas múltiples con MAV tanto cutáneas (que subyacen bajo estas malformaciones capilares) como en otras localizaciones (partes blandas, hueso, cerebral o espinal). La genética, diagnóstico, seguimiento y tratamiento se comentan en el apartado 5.1.1- e) malformaciones capilares pequeñas múltiples.

5.4.7. PARKES-WEBER

También se llama síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, descrito en 1918 por Parkes Weber. Se debe a mutaciones en el gen RASA1⁸⁸. Generalmente en estos pacientes se produce un mosaicismo tipo 2, con una mutación en línea germinal RASA1 y una mutación somática de “segundo golpe” en las áreas de MAV/FAV más llamativas, por lo que pueden tener un fenotipo común al síndrome MC-MAV además de hallazgos propios.

Clínicamente se caracteriza por una malformación capilar asociada a una MAV habitualmente en miembro inferior. Cursa con sobrecrecimiento debido tanto a la MAV como a una hipertrofia ósea del miembro afecto.

El diagnóstico es clínico, aunque los estudios de imagen ayudan para confirmar la presencia de una MAV y excluir componente venoso-linfático que haga pensar en el SKT. Algunos pacientes pueden presentar complicaciones cardíacas derivadas de la MAV como taquicardia, hipertrofia de cámaras derechas o hipertensión arterial.

Los objetivos del tratamiento son frenar la progresión de la enfermedad, impedir el fallo cardíaco y el desarrollo de venas varicosas. La terapia de compresión

debería empezarse a los 3 meses de edad. La cirugía se reserva para casos con disimetría franca o ulceración. La talidomida²⁴² y el marimastat²⁴³ también se han considerado posibles opciones terapéuticas.

5.4.8. HAMARTOMAS-PTEN

El síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN es un término, todavía no adoptado por la ISSVA, que define un grupo heterógeno de trastornos clínicos que comparten una mutación germinal en PTEN. Estos trastornos cursan con hamartomas, sobrecrecimiento y neoplasias. Dentro de los síndromes que forman parte del espectro hamartomas-PTEN (Cowden, SOLAMEN, Proteus y Bannayan-Riley-Ruvalcaba) solo describiremos aquellos que cursan con MV. Es importante recordar que todas estas entidades tienen un riesgo elevado de neoplasia a lo largo de la vida: 85% cáncer de mama, 35% carcinoma epitelial de tiroides, 28% carcinomas endometriales, 32% carcinomas de células renales, 10% carcinoma colorrectal²⁴⁴.

PROTEUS

El síndrome de Proteus es un trastorno complejo poco frecuente, con una prevalencia estimada en 1/1.000.000 de recién nacidos vivos²⁴⁵. Se caracteriza por un sobrecrecimiento progresivo a nivel de esqueleto, piel, grasa y SNC, con gran variabilidad clínica. Las mutaciones causantes de este síndrome se han localizado en el gen AKT/PTEN. La mutación en AKT1 es un mosaico somático que se produce en el 1-47% de los casos, siendo en su mayoría mutaciones de novo²⁴⁶. Los casos con mutaciones PTEN pueden heredarse de forma autosómica dominante.

La clínica suele aparecer entre los 6 y 18 meses de edad pues los neonatos tienen una apariencia normal. Clínicamente se manifiesta como:

- Sobrecrecimiento asimétrico y progresivo, principalmente de manos y pies. Hay afectación esquelética con calcificaciones que puede afectar a huesos largos, cuerpos vertebrales y cráneo.
- Macroductilia.

Introducción

- Nevus epidérmicos que suelen aparecer en los primeros meses de vida.
- MV complejas (capilares, linfáticas y/o venosas) de aparición en los primeros meses de vida.
- Nevus de tejido conectivo de aspecto cerebriforme y que suelen aparecer en la infancia.
- Manifestaciones neurológicas: déficit neuronal, trombosis de senos venosos, lesiones intracraneales.

El diagnóstico es clínico, con ayuda de unos criterios generales y específicos ([Tabla 3](#))²⁴⁷:

- Criterios generales
 - Distribución en mosaico de las lesiones
 - Ocurrencia esporádica
 - Curso progresivo
- Se necesitan los criterios generales + 1 criterio específico A o 2 criterios B o 3 criterios C

Categoría A	Categoría B	Categoría C
- Nevus de tejido conectivo cerebriforme	- Sobrecrecimiento asimétrico - Nevus epidérmico lineal - Tumores específicos antes de la segunda década: cistoadenoma ovárico o adenoma de parótida	- MV (capilares, linfáticas o venosas) - Anomalías del tejido adiposo (lipomas o atrofas de tejido adiposo) - Quistes pulmonares - Fenotipo facial característico (dolicefalia, cara alargada, fisura palpebral, ptosis menor, puente nasal bajo, narinas amplias, boca abierta en reposo)

Tabla 3. Criterios diagnósticos específicos del síndrome de Proteus.

Si no se dan todos los criterios necesarios para el diagnóstico de Proteus y se han excluido otros síndromes o entidades (KT, Maffucci, CLOVE, neurofibromatosis, etc) el paciente puede ser diagnosticado de Proteus-like.

El tratamiento implica un abordaje multidisciplinar. Se necesitará un abordaje quirúrgico para controlar el sobrecrecimiento de huesos largos asociado a fisioterapia y aparatos ortopédicos. Se recomienda exploración física y radiológica anual.

BANNAYAN RILEY RUVALCABA

Se trata de un trastorno congénito poco frecuente caracterizado por pólipos intestinales, lipomas, macrocefalia, tiroiditis de Hashimoto, MV complejas y lentigos genitales¹¹⁸. De forma característica las MV recuerdan clínicamente a malformaciones venosas, pero de forma peculiar son intensamente dolorosas y muestran vasos de alto flujo en ecografía.

En el 60% de los pacientes se detecta una mutación del gen PTEN, si se trata de mutaciones germinales este síndrome se engloba dentro del espectro hamartomas-PTEN¹¹⁸. Se hereda de forma autosómica dominante por lo que será necesario el estudio genético en todos los familiares a pesar de estar asintomáticos.

5.4.9. MAFFUCCI

Síndrome esporádico caracterizado por malformaciones venosas de partes blandas y endondromatosis. Se han descrito mutaciones en los genes IDH1 / IDH2 como causantes de este síndrome²¹.

Clínicamente cursa con endondromas que inicialmente suelen ser alargamientos benignos de cartílago, especialmente frecuentes en falanges y huesos largos. Las manos y los pies se afectan en el 90% de los pacientes²⁴⁸. Entre un 30-40% de los endondromas se transforman en condrosarcomas²⁴⁸. Además, cursa con

Introducción

malformaciones venosas multifocales y hemangiomas de células fusiformes. La clínica suele aparecer en torno al 1º-5º año de vida²⁴⁹.

En el seguimiento es fundamental descartar malignización de los encondromas.

5.4.10. SERVELLE-MARTORELL

Es un síndrome caracterizado por malformaciones capilares y venosas (similares al síndrome KT) asociadas a hipoplasia ósea²⁵⁰. Habitualmente afecta extremidades inferiores. El diagnóstico es clínico, aunque la radiografía es de gran ayuda (flebolitos e hipoplasia ósea). El manejo es conservador con terapia compresiva asociada a cirugía o escleroterapia en los casos en que sea posible.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Las MV, en su conjunto, suponen una patología relativamente frecuente para los dermatólogos. Como ya hemos comentado, se trata de lesiones congénitas y, aunque muchas de ellas se manifiestan clínicamente en la edad pediátrica, pueden hacerse evidentes o complicarse a cualquier edad. Esto significa que no sólo los dermatólogos pediátricos han de conocer su manejo. Por otro lado, dado que estos pacientes requieren casi siempre un manejo multidisciplinar y, a menudo, complejo, es necesaria la creación de comités de anomalías vasculares en los hospitales terciarios. Es impensable un comité de anomalías vasculares sin participación del dermatólogo, a quien se le derivan los pacientes inicialmente en la mayoría de casos. El HCUV ha sido pionero en la creación de este comité, con más de 10 años de experiencia. Es por ello que creemos importante y útil recoger la experiencia de más de 200 casos valorados y tratados por el comité.

Hay pocas referencias respecto a la epidemiología de las MV lo que se debe a varios factores: la falta de registros nacionales, la dispersión de los pacientes y el desconocimiento e infradiagnóstico de estas entidades. A su vez hay que destacar la gran confusión terminológica en el ámbito de las MV, empleándose hoy en día términos obsoletos como linfangioma o hemangioma venoso.

Además de analizar la epidemiología y características de las MV referidas a nuestro centro, hemos ahondado en el diagnóstico de las mismas, pretendiendo responder cuestiones como ¿son necesarias pruebas complementarias?, ¿he de pedir una ecografía doppler y RM en todas las malformaciones?, en el trascurso del seguimiento ¿deberé solicitar nuevas pruebas de imagen?

Para poder responder a estas cuestiones es fundamental analizar variables que nos ayuden a predecir el comportamiento de las MV, es decir, definir datos clínicos que puedan indicar una mayor tasa de complicaciones, una evolución tórpida y una probable necesidad de tratamiento precoz o más agresivo. Estos datos clínicos podrían ser la edad de aparición, el rápido crecimiento, la localización, el tratamiento previo, una clínica atípica, etc. Por norma general, los dermatólogos no tenemos la experiencia, en cuanto a número de casos, como para predecir la evolución y el potencial desarrollo de

Justificación e hipótesis

complicaciones al enfrentarnos por primera vez a una MV, ya sea en edad pediátrica o adulta.

Hemos experimentado avances recientes en el campo de las MV como cambios en la terminología, reclasificaciones, descripción de mutaciones genéticas que subyacen en la mayoría de MV, desarrollo de la radiología intervencionista para el tratamiento menos invasivo, etc. Sin embargo, el principal avance ha sido el uso de fármacos inhibidores de la vía mTOR, sirolimus fundamentalmente, para el tratamiento de determinadas MV en las que no se podía considerar un manejo quirúrgico o escleroterapia. Pretendemos describir igualmente nuestra experiencia en el uso de sirolimus para las MV, así como el desarrollo de complicaciones derivadas de la malformación o del propio tratamiento.

En cuanto al tratamiento láser, somos un centro de referencia para el tratamiento con láser de colorante pulsado de las malformaciones capilares. ¿Es la estética la única indicación para el tratamiento con PDL en malformaciones capilares? ¿previene el tratamiento con láser el desarrollo de complicaciones como hipertrofia, deformidad funcional, sangrado ...? ¿cuál es la media en número de sesiones necesarias? ¿hay datos clínicos que me ayuden a predecir una mejor o peor respuesta? Son dudas que todos los dermatólogos que tratamos malformaciones capilares nos planteamos. Es necesario analizar variables múltiples que nos ayuden a decantarnos o no por el tratamiento según el balance riesgo beneficio.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

1. Establecer la distribución en frecuencias de los distintos tipos de MV y sus características epidemiológicas en un hospital terciario de referencia.
 - Distribución por frecuencias de las MV a nivel global, por sexo y edad.
 - Intervalo medio desde aparición de la lesión hasta evaluación por especialistas.
 - Tamaño de las lesiones ($<5\text{cm}^2$ o $\geq 5\text{cm}^2$).
 - Aspecto clínico y manifestaciones.
 - Localización más frecuente de forma global y según el subtipo de malformación.

Otros objetivos SECUNDARIOS serán también evaluados,

2. Evaluar la posible influencia de complicaciones obstétricas ligadas al desarrollo de MV.
3. Evaluar el patrón clínico de distribución de las MV: focal vs segmentario (siguiendo territorios nerviosos, vasculares, zonas anatómicas con origen embriológico común o aleatoria).
4. Establecer una potencial relación entre el patrón anatómico de distribución de las MV con el momento del desarrollo embriológico en que se produzca la mutación.
5. Determinar el tipo de pruebas complementarias a realizar ante cada tipo de MV y la concordancia clínico radiológica existente.
6. Evaluar las distintas opciones terapéuticas en cada tipo de malformación y si el tamaño y/o localización influyen en la decisión terapéutica.
7. Analizar las complicaciones según el tipo de malformación.
8. Relacionar la edad del paciente, el tamaño de las malformaciones capilares y la localización de las mismas con el número de sesiones de láser colorante pulsado requeridas y el grado de respuesta.
9. Comparar los resultados obtenidos en nuestra serie con los descritos hasta ahora en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. ÁMBITO DEL ESTUDIO

En este estudio se han incluido a todos los pacientes valorados por MV en el comité multidisciplinar de anomalías vasculares del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2019. Este comité está compuesto por las siguientes especialidades: cirugía maxilofacial, dermatología, otorrinolaringología, cirugía plástica, radiología diagnóstica, radiología intervencionista, pediatría, cirugía vascular y cirugía pediátrica. Igualmente hemos incluido pacientes valorados por MV en las consultas de Dermatología durante el mismo periodo sin que necesariamente se hayan presentado en el comité de anomalías vasculares. El número total de pacientes incluidos es de 202.

2. DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo de carácter retrospectivo.

3. SUJETOS DEL ESTUDIO

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes en seguimiento por MV entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2019 en el HCUV. Se incluirán todos aquellos pacientes valorados en dermatología y/o en el comité mensual de anomalías vasculares. No hay una franja de edad limitada para la población de estudio, igualmente se han incluido todo tipo de MV a excepción de las telangiectasias ya que, aunque se clasifican como un subtipo de malformación capilar por la ISSVA, difieren mucho del resto de entidades.

3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluirán todos aquellos pacientes de los que no se dispongan datos suficientes, así como aquellos que se nieguen a participar en el estudio. No se incluirán pacientes que inicialmente se diagnosticaron como MV, pero la evolución ha demostrado que se trataba de otras entidades; sin embargo, si serán discutidos como potenciales entidades con las que hacer el diagnóstico diferencial.

3.3. ESTRATEGIA DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Los datos se han recogido a partir de la historia clínica en papel, historia clínica digitalizada, actas digitalizadas mensuales del comité de anomalías vasculares del HCUV, archivo iconográfico de dermatología y la entrevista con el paciente o familiares en los casos en que sea posible.

Este estudio no implica la manipulación de pruebas biológicas. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la realización del mismo no implica un mayor número de pruebas o visitas para el paciente.

En cuanto a las pruebas de imagen, todas las ecografías se realizaron con el ecógrafo GE Logic S8 con sonda lineal ML6-5 por el mismo radiólogo (Dr Alberto Cuñat), especializado en ecografía. Igualmente, los estudios por RM se llevaron a cabo mediante Signa Infinity EchoSpeed Plus de 1,5T y fueron interpretadas en todos los casos por el mismo radiólogo (Dr Salvador Campos). En lo referente al tratamiento mediante láser vascular (PDL, NdYAG) se llevó a cabo mediante Cynergy MPX por la dermatóloga encargada de esta sección (Dra Francisca Rausell).

4. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES RECOGIDAS

4.1. VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN

- **Número de registro:** cada vez que se introdujo un paciente en la base de datos se le asignó el número correspondiente consiguiendo el anonimato.

4.2. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

- **Sexo** (hombre=0, mujer=1)
- **Edad de inicio** de la MV (años)
 - En caso de ser congénita se expresará como 0

- En caso de ser una edad inferior al año (meses) se calculará la parte proporcional considerando la unidad como 12 meses

Ejemplo: si es a los 2 meses se referirá como $2/12=0,17$

- **Edad a la que consultaron** por primera vez por la MV (años).

4.3. ANTECEDENTES

- Antecedentes **médico quirúrgicos** relevantes (no=0; sí=1)
 - Definidos como neurofibromatosis, anomalías cardíacas (CIA, Red de Chiari), aneurisma cerebral.
- Antecedentes **obstétricos**
 - Parto (pretérmino=0, a término=1, posttérmino=2)
 - Se considera a término completo entre las 39 semanas gestacionales y las 40+6
 - Abortos previos (no=0, sí=1)
 - Fecundación (natural=0, artificial=1)
 - Parto (vaginal=0, cesárea=1)
 - Complicaciones durante el embarazo o parto (no=0, sí=1)
 - Definidas como infecciones, preclampsia o eclampsia.

4.4. VARIABLES CLÍNICAS DE LA MV

- **Tamaño** ($\geq 5\text{cm}^2=0$, $<5\text{cm}^2=1$).
 - Se tomo como punto de corte 5cm^2 .
- **Tonalidad** (sin cambios respecto a piel adyacente=0, eritemato-rosada=1, azul-violácea=2).
- **Aspecto en superficie** (lisa=0, aumento volumen parcial=1, aumento volumen global=2).
 - Se definió como aumento de volumen parcial si el aumento de volumen en superficie (pápulas, nódulos...) implicaba menos del 50% de la MV y global si era mayor de un 50%.
- **Asimetría** (no=0, sí=1).
 - Se definió asimetría como aumento de volumen independientemente de que la causa del mismo fuera hipertrofia de partes blandas, ósea o la propia MV. Se refiere a un concepto distinto al aspecto en superficie.
- **Clínica** (no=0, sí=1).

- Se definieron como signos clínicos o manifestaciones asociadas a la MV las siguientes (no=0, sí=1 para cada uno de ellos): aumento de volumen con Valsalva, fácil compresión, pulsatilidad, sangrado, aumento de temperatura local, dolor, manifestaciones oculares (glaucoma o proptosis) o manifestaciones neurológicas (cefalea o epilepsia atribuidas a la MV).
- **Desencadenante** conocido (no=0, sí=1).
 - Definidos como infección, traumatismo, menarquia o embarazo.
- **Localización.**
 - Para el análisis estadístico se definió la localización en cabeza y cuero cabelludo (no=0, sí=1), tronco (no=0, sí=1), extremidades superiores (no=0, sí=1) y extremidades inferiores (no=0, sí=1).
 - Se consideraron categorías independientes en la codificación ya que hay MV extensas que afectan más de una localización.
- **Patrón de distribución** de la MV (focal=0, segmentaria blaschkoide=1, segmentaria nerviosa=2, segmentaria vascular=3, segmentaria embriológico=4, segmentaria aleatoria=5).
 - Para definir cada patrón de distribución nos basamos en distintos esquemas e ilustraciones que se muestran en los anexos: blaschkoide¹³, nerviosa²⁵¹, vascular^{12,252}, embriológico^{253,254}.
 - Definimos segmentaria aleatoria cuando la MV presentaba una distribución segmentaria sin poder definirla como ninguna de las anteriormente comentadas.
 - En este estudio hemos considerado patrón de distribución de origen embriológico cuando las estructuras comprometidas tenían un mismo origen meso, endo o ectodérmico.
 - Dado que la distribución puede ser un parámetro sujeto a distintas interpretaciones en algunos casos, se revisó la clasificación por dos observadores independientes.
 - Para establecer el patrón de distribución nos basamos en el archivo iconográfico de las MV, así como en la descripción detallada de las historias clínicas.
- **Lado del cuerpo afecto:** (derecho=0, izquierdo=1, central=2, bilateral=3).

4.5. TIPO DE MV

- **Clasificación** siguiendo el esquema presentado en el apartado introducción- clasificación y nomenclatura.

Para la descripción de los datos se establecieron categorías independientes para cada tipo de MV con los subtipos correspondientes.

- Malformación capilar
 - Nevus simplex=0, MVO clásica=1, oscura geográfica=2, reticulada extensa=3, pequeñas múltiples=4, CMTC=5.
- Malformación venosa
 - Malformación venosa común=0, cutáneo-mucosa=1, síndrome nevus azul en tetina de goma=2, glomovenosa=3, cavernosa familiar=4, familiar intraósea=5, venosa verrucosa=6.
- ML
 - ML microquística=0, macroquística=1.
- MAV=0, MAV digital adquirida=1.
- FAV=0.
- Anomalía de grandes vasos
 - Linfáticos=0, venosos=1, arteriales=2.
- Malformación compleja
 - Capilar-venoso=0, capilar-linfática=1, capilar- AV=2, linfática-venosa=3, capilar-linfático-venosa=4, capilar-linfático-AV=5, capilar-venoso-AV=6, capilar-linfático-venoso-AV=7.

Para el análisis estadístico se consideraron 4 grandes grupos

- Malformación capilar=0, malformación venosa=1, ML=2, MAV/FAV=3. Las malformaciones mixtas se incluyeron en el tipo de malformación predominante.
- **Síndrome** asociado (no=0, sí=1)
 - Definidos como Klipple-Trenaunay, Parkes Weber, CLOVES, PROTEUS, CLAPO, Sturge-Weber, M-CM, MC-MAV, MICAPP, DCMO, síndrome de Bockenheimer.

4.6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **De imagen**

· **Ecografía doppler**

- Realizada (no=0, sí=1).
- Tamaño de la lesión (eje mayor en mm).
- Hallazgos
 - Vasos de bajo flujo (no=0, sí=1).
 - Vasos de alto flujo (no=0, sí=1).
 - Flebolitos (no=0, sí=1).
 - Presencia de nidus o shunts (no=0, sí=1).
 - Aumento de espesor de dermis con menor ecogenicidad (no=0, sí=1).
- Ecografía compatible con (capilar=0, venosa=1, linfática =2, MAV o FAV=3, otros=4).
 - El término “otros” hace referencia a diagnósticos no MV.

· **Resonancia magnética**

- Realizada (no=0, sí=1).
- Tamaño de la lesión (eje mayor en mm).
- Hallazgos
 - Hiperintensidad en secuencia STIR (no=0, sí=1).
 - Realce con gadolinio (no=0, sí=1).
 - Flebolitos (no=0, sí=1).
- Extensión (exclusivamente cutánea=0, plano muscular=1, visceral=2, ósea=3).
- RM compatible con (capilar=0, venosa=1, linfática =2, MAV o FAV=3, otros=4).

· **TC o angio TC**

- Realizado (no=0, sí=1)

· **Angiografía**

- Realizado (no=0, sí=1).

- **Histología**

- Realizada (no=0, sí biopsia diagnóstica=1, sí tras cirugía terapéutica=2).
- En caso de ser realizada compatible con (malformación

venosa=0, MAV=1, ML=2, malformación capilar=3, otras=4).

- Se definen otras como pseudoaneurisma arterial temporal trombosada, biopsia no concluyente, o diagnósticos distintos a MV.

- **Analítica**

- Realizadas (no=0, realizadas normales=1, realizadas con alteraciones de la coagulación=2).
- Se definen como alteraciones de la coagulación elevación del D-dímero, alargamiento TP-TPTA, descenso de fibrinógeno o trombopenia tomando como referencia el rango normal adaptado a la edad.

- **Genética**

- Estudio genético realizado (no=0, sí con mutación RASA1=1, sí con mutación EPHB4=2, sí con mutación TRPS1=3).

- **Estudio de extensión**

- Realizado (no=0, sí =1).
- En caso de haberse realizado sí o no para las siguientes variables
 - Ecografía transfontanelar
 - Ecografía abdominal
 - Ecografía cardiaca
 - RM cerebral
 - RM partes blandas
 - Exploración oftalmológica
 - Exploración otorrinolaringológica

4.7. TRATAMIENTO

- Paciente discutido en **comité** (no=0, sí=1).
- **Actitud conservadora** (no=0, sí=1).
 - Definimos actitud conservadora como un seguimiento estrecho (una visita cada ≤ 3 meses) sin otro tratamiento activo.
- Tratamiento **farmacológico con sirolimus** (no=0, sí=1).
 - Duración del tratamiento (meses).
 - Respuesta (buena=0, mala=1).
 - Definimos buena como disminución significativa del

dolor o tamaño en, al menos, un 30% respecto a la situación basal. Tomamos el 30% como punto de referencia ya que es el criterio *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) utilizado en el ámbito de la oncología para definir una respuesta parcial (disminución del 30% en la suma de diámetros máximos de la lesión).

- En caso de haber finalizado el tratamiento previo a la recogida de datos del estudio, motivo suspensión (buena respuesta=0, efectos secundarios=1, falta de eficacia=2).
- **Láser** (no=0, sí=1).
 - Tipo (PDL=1, NdAYG=2, Multiplex=3, diodo=4)
 - Número total de sesiones recibidas
 - Número de sesiones bajo sedación
 - Respuesta al tratamiento (aclaramiento muy significativo=0, aclaramiento parcial=1, sin respuesta=2)
 - Se definió como aclaramiento parcial aquel en que hubo aclaramiento sin percibirse el color de piel basal y muy significativo si el aclaramiento de la malformación permitía observar el tono basal de piel.
- **Escleroterapia** (no=0, sí=1)
 - Agente esclerosante (Onyx=0, bleomicina=1, polidocanol=2, Tetradecilsulfato sódico=3).
 - Número de sesiones.
 - Respuesta (buena=0, mala=1).
 - Definimos buena como disminución significativa del dolor o del tamaño en al menos un 30%. Tomamos el 30% como punto de referencia ya que es el criterio RECIST utilizado en el ámbito de la oncología para definir una respuesta parcial (disminución del 30% en la suma de diámetros máximos de la lesión).
- **Embolización** (no=0, sí=1).
- **Cirugía** (no=0, sí=1).
 - Respuesta (buena=0, mala=1).

- Se considera buena si se resecó por completo la lesión.

4.8. SEGUIMIENTO

- **Seguimiento vigente** en el momento de finalizar la recogida de datos para el estudio (no=0, sí=1).
- **Complicaciones durante el seguimiento a largo plazo** (no=0, sí=1). Para definir las complicaciones se requiere un seguimiento de al menos 2 años.
 - En caso de ser afirmativo se responderá para cada una de las siguientes variables:
 - Dolor (no=0, sí=1).
 - Compromiso estético (no=0, sí=1).
 - Compromiso funcional (no=0, sí=1).
 - Trombosis confirmada ecográficamente (no=0, sí=1).
 - Sangrado (no=0, sí=1).
 - Infecciones (no=0, sí=1).
 - Otras definidas como necrosis (no=0, sí=1).
- **Estado actual** del paciente (vivo con lesión persistente=0, vivo con lesión resuelta=1, muerto por complicaciones derivadas de la MV=2, muerto por otras causas=3).

5. ASPECTOS ÉTICOS

La realización de este proyecto de investigación no implicará un mayor número de visitas para el paciente ni mayor número de pruebas diagnósticas ya que se basa en la práctica clínica habitual. El consentimiento informado será solicitado a todos los pacientes que continúen en seguimiento en la actualidad. La historia clínica de aquellos pacientes fallecidos o en los que se haya perdido el seguimiento se revisará tras la aprobación de este proyecto de investigación por el comité de ética correspondiente. Todos los datos serán tratados de forma anónima.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se dispone de una muestra de 202 pacientes. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el IBM SPSS statistics 25.

!

Para analizar la asociación o dependencia entre dos variables categóricas, como por ejemplo, entre sexo y tipo de malformación -¿es el porcentaje de mujeres igual en todos los subtipos o hay más mujeres en unos subtipos que en otros?-o tratamiento y tamaño, se utilizará la prueba no paramétrica de *X² de Pearson* que aporta un p-valor global indicando si existe (p-valor<0.05) o no (p-valor>0.05) asociación entre las 2 variables. Sin embargo, si las variables tienen más de 2 categorías, es necesario realizar comparaciones de columnas post-hoc para saber entre qué parejas (subtipos) se están dando las diferencias. Al ser comparaciones múltiples, se aplica la corrección de Bonferroni. Estos p-valores de las pruebas post-hoc no se mostrarán, pero servirán para realizar los comentarios y conclusiones pertinentes.

Para el tipo de malformación, también es interesante saber si la distribución de las categorías de ciertos parámetros (sexo, tamaño, clínica, complicaciones, tonalidad, etc.) está equilibrada en cada uno de los subtipos - ¿hay más hombres que mujeres en el subtipo capilar? ¿hay más tonalidad azul que rosada en el subtipo venosas? - para lo cual se aplicarán pruebas *X² de Pearson para una variable* en las que se compararán las probabilidades observadas con el valor hipotetizado (1/nº categorías) -todas las categorías de la variable tienen la misma probabilidad-. Un p-valor<0.05 indicará que la distribución de los datos en las categorías del parámetro no está equilibrada por lo que habrá más incidencia de unas categorías que de otras dentro de cada subtipo. Si el p-valor>0.05, la distribución estará equilibrada por lo que todas las categorías del parámetro tendrán el mismo porcentaje de casos dentro de cada subtipo.

Para comparar una variable continua que no siga una distribución normal (la normalidad se comprobará con la prueba *Kolmogorov-Smirnov*, p-valor>0.05 indica distribución normal) o una variable ordinal se usarán distintas pruebas:

- Si es una variable categórica con 2 categorías -nº de sesiones láser y localización- se usará la prueba no paramétrica de *Mann-Whitney* que compara distribuciones (p-valor<0.05, distribuciones distintas).

- Si se trata de una variable categórica con más de 2 categorías –nº de sesiones láser y respuesta – se usará la prueba no paramétrica de *Kruskall-Wallis* que compara distribuciones ($p\text{-valor} < 0.05$, distribuciones distintas).

Para comprobar la correlación entre 2 variables continuas no normales (edad de debut y edad de primera consulta) se usará la prueba no paramétrica de *Rho de Spearman* (ρ).

Para evaluar el grado de concordancia entre los resultados proporcionados por 2 pruebas: la RM y la ecografía, se usará el *índice de Kappa* (κ) que es un parámetro cuyo máximo valor posible es 1 (concordancia total). Toma el valor 0 cuando la concordancia observada es la que se esperaría por puro azar. Toma valores negativos si la concordancia observada es menor, incluso, que la esperada por el azar.

La tabla siguiente ([Tabla 4](#)) permite interpretar el rango de valores posibles de un índice κ ²⁵⁵:

<i>Valor de K</i>	<i>Fuerza de la concordancia</i>
< 0,20	Pobre
0,21 - 0,40	Débil
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Buena
0,81 – 1,00	Muy buena

Tabla 4. Fuerza de concordancia para los distintos valores de coeficiente Kappa

Se realiza un contraste de hipótesis para el supuesto de nulidad de κ .

El *nivel de significación* empleado en los análisis ha sido del 5% ($\alpha=0.05$).

El análisis bivalente nos permite identificar las variables que individualmente tienen capacidad explicativa en relación al tipo de malformación, sin embargo, no logra determinar la presencia de interferencias, redundancias o relaciones espurias (existencia de covariación entre dos variables que es debida, total o parcialmente, a la relación común de ambas variables con una tercera).

Material y métodos

Se llevará a cabo una regresión multinomial para detectar qué variables son las más relevantes para explicar el tipo de malformación. Un modelo de regresión multinomial calcula, en esencia, un modelo logit binario para cada categoría de la variable tipo de malformación frente a una elegida como de referencia (en este caso, capilar).

El modelo logístico expresa el odds (la razón entre la probabilidad de ser venosa, linfática, MAV/FAV o grandes vasos y la probabilidad de ser capilar) como función exponencial de las variables independientes:

$$\frac{p}{1-p} = e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n}$$

RESULTADOS

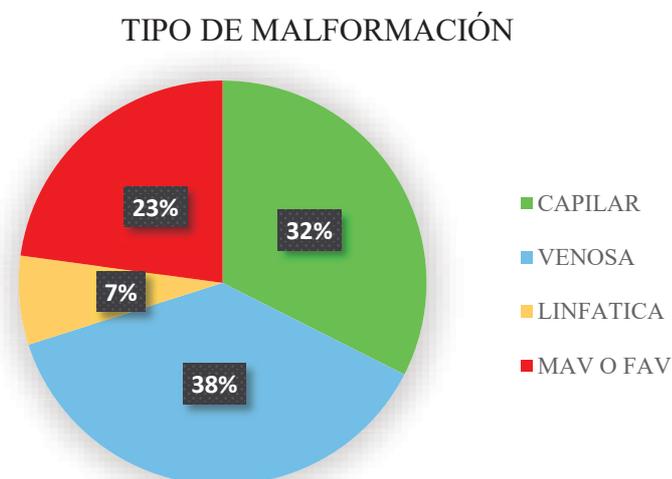
1. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN

Para facilitar el análisis estadístico se hizo una primera clasificación de las malformaciones en 4 grandes grupos ([Tabla 5](#), [gráfica 1](#)). En esta clasificación se obviaron 5 casos de malformación de grandes vasos que se comentarán. Las malformaciones mixtas fueron distribuidas según su componente predominante.

1.1. DISTRIBUCIÓN GLOBAL

TIPO DE MALFORMACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CAPILAR	64	32%
VENOSA	74	38%
LINFATICA	14	7%
MAV O FAV	45	23%

Tabla 5. Distribución de frecuencias de cada tipo de MV considerándose 4 grandes grupos.



Gráfica 1. Distribución de frecuencias de cada tipo de MV considerándose 4 grandes grupos.

1.2. M. CAPILARES

TIPO M. CAPILAR	N. CASOS	PORCENTAJE
NEVUS SIMPLEX	3	5%
VINO OPORTO CLASICA	48	75%
OSCURA GEOGRÁFICA	2	3%
RETICULADA DIFUSA	5	8%
PEQUEÑAS MULTIPLES	5	8%
CMTC	1	2%

Tabla 6. Distribución de frecuencias de los distintos tipos de malformaciones capilares. Porcentaje respecto al total de malformaciones capilares.

Los nevus simplex no han sido objeto de este estudio dada su elevada prevalencia y que no suelen ser remitidos a hospitales de referencia. Se incluyen en este estudio aquellos que fueron remitidos a nuestro Servicio por dudas diagnósticas, localización poco habitual o deseo expreso de tratamiento con láser.



Gráfica 2. Número de pacientes con cada subtipo de malformación capilar.

1.3. M. VENOSAS

TIPO M. VENOSA	N. CASOS	PORCENTAJE
VENOSA COMÚN	69	93%
GLOMOVENOSA	1	1%
VENOSA VERRUCOSA	4	5%

Tabla 7. Distribución de frecuencias de los distintos subtipos de malformaciones venosas. Porcentajes expresados respecto al total de malformaciones venosas.

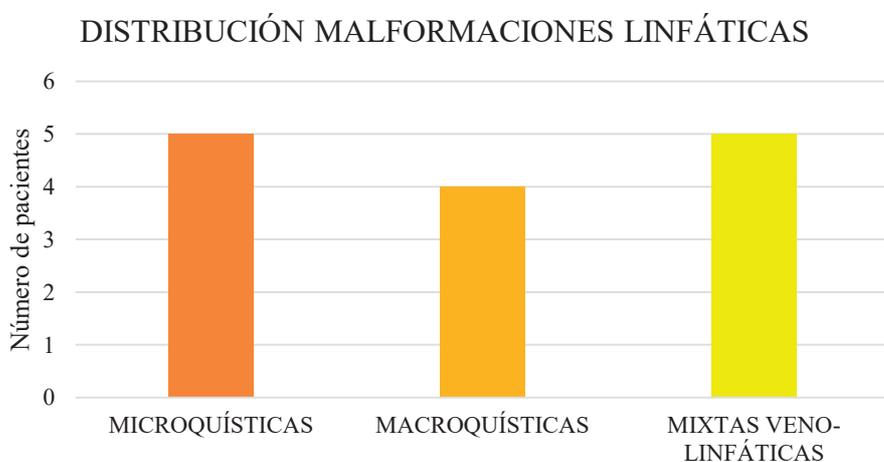


Gráfica 3. Número de pacientes con cada subtipo de malformación venosa.

1.4. M. LINFÁTICAS

TIPO M. LINFÁTICA	N. CASOS	PORCENTAJE
MICROQUÍSTICAS	5	36%
MACROQUÍSTICAS	4	29%
MIXTAS VENO-LINFÁTICAS	5	36%

Tabla 8. Distribución de frecuencias de los distintos subtipos de ML. Se expresan los porcentajes respecto al total de ML.

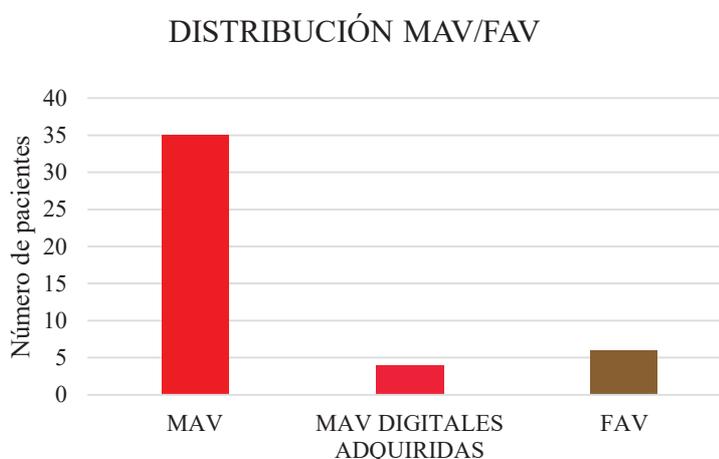


Gráfica 4. Número de pacientes con cada subtipo de ML.

1.5. MV DE ALTO FLUJO

TIPO MAV/FAV	N. CASOS	PORCENTAJE
MAV	35	78%
MAV DIGITALES ADQUIRIDAS	4	9%
FAV	6	13%

Tabla 9. Distribución de frecuencias de MV de alto flujo. Se expresan los porcentajes respecto al total de este grupo.



Gráfica 5. Número de pacientes diagnosticados de cada subtipo de MV de alto flujo.

1.6. OTRAS

Además, se ha recogido la información referente a 5 malformaciones de grandes vasos, todas ellas de vasos arteriales. Cuatro pacientes presentaban pseudoaneurismas de la arteria temporal y uno de ellos un bucle de la arteria facial.

En cuanto a los síndromes asociados ([Tabla 10](#)):

SINDROME ASOCIADO	N. CASOS
PARKES WEBER	1
STURGE WEBER	1
MC-MAV	5
DCMO	1
BOCKENHEIMER	1

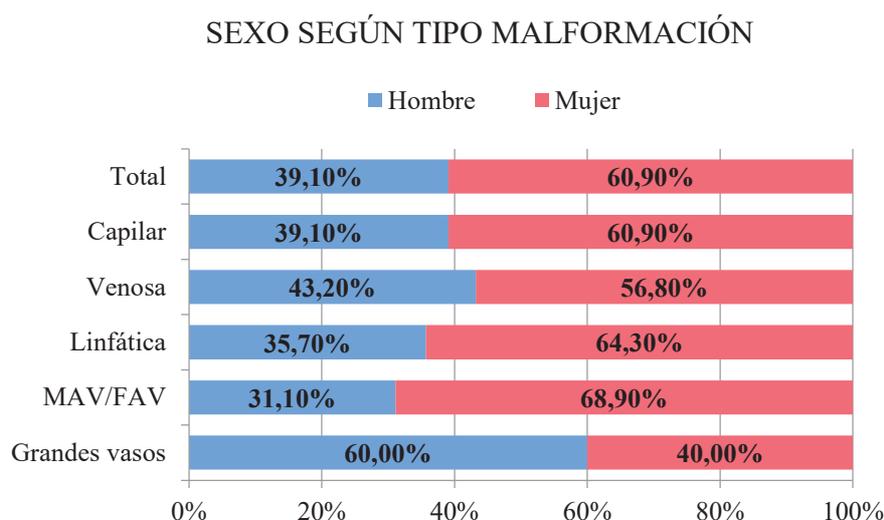
Tabla 10. Número de pacientes diagnosticado de síndromes relacionados.

2. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS POR SEXO

No existen diferencias significativas en la distribución por géneros comparando los distintos tipos de malformación, sin embargo, si estudiamos cada subtipo de malformación, vemos como la proporción de mujeres con MAV/FAV es más del doble que hombres (Tabla 11, gráfica 6).

		Tipo de malformación										p-valor Chi2 global		
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV			Grandes vasos	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%
Sexo	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	0.605
	Hombre	79	39,1%	25	39,1%	32	43,2%	5	35,7%	14	31,1%	3	60,0%	
	Mujer	123	60,9%	39	60,9%	42	56,8%	9	64,3%	31	68,9%	2	40,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				0.080		0.245		0.285		0.011		0.655		

Tabla 11. Distribución por sexos en los distintos tipos de malformaciones vasculares.



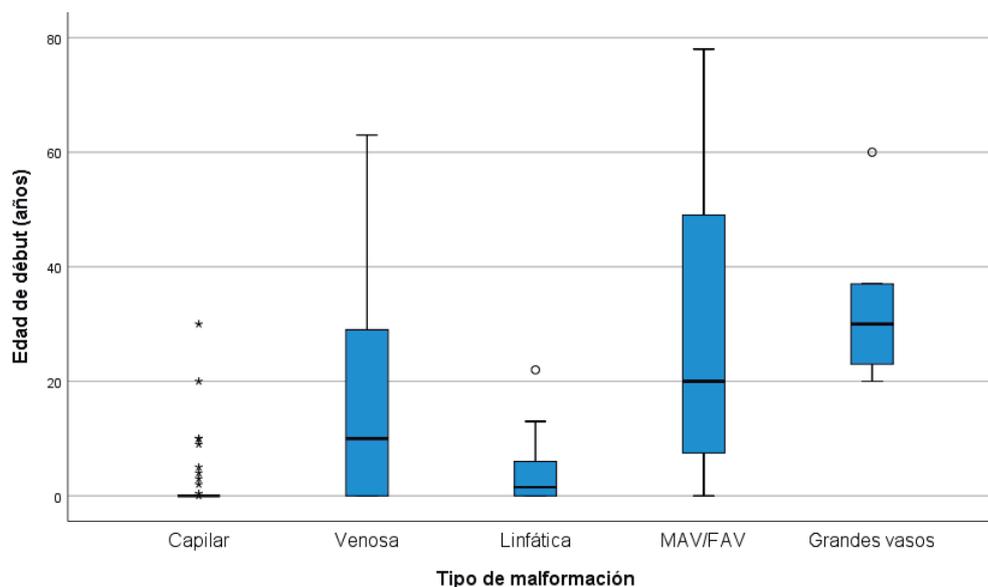
Gráfica 6. Distribución por sexos en los distintos tipos de malformaciones vasculares

3. EDAD DE APARICIÓN

Existen diferencias en la edad de aparición según tipo de malformación, de manera que las malformaciones capilares son las que se hacen evidentes a menor edad, seguidas de linfáticas, venosas, MAV/FAV y grandes vasos sucesivamente (Tabla 12, gráfica 7).

		Tipo de malformación						p-valor K-W
		Total	Capilar	Venosa	Linfática	MAV/FAV	Grandes vasos	
Edad de aparición (años)	N válidos	200	64	74	14	43	5	<0.0001
	Media	13,41	1,46	15,55	4,15	28,14	34,00	
	Desviación estándar	19,32	4,88	18,13	6,34	24,47	15,95	
	Mediana	3,50	,00	10,00	1,50	20,00	30,00	

Tabla 12. Edad de aparición en los distintos tipos de malformaciones vasculares



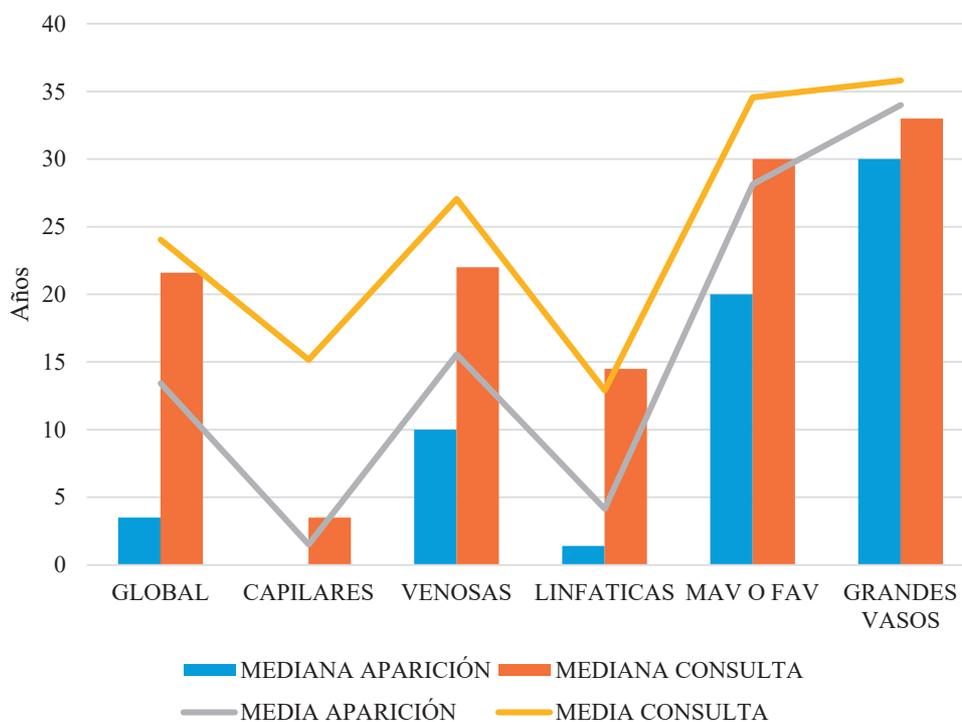
Gráfica 7. Diagrama de caja representando la edad de aparición según el tipo de malformación

4. INTERVALO ENTRE EDAD DE APARICIÓN Y EDAD DE CONSULTA

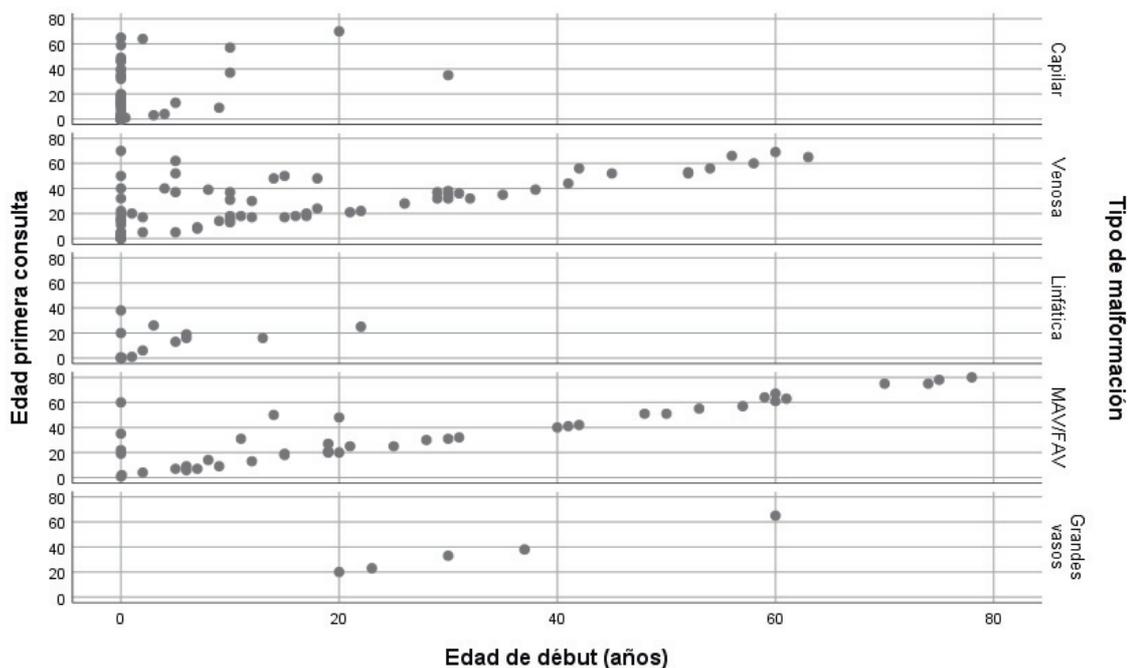
Excepto para malformaciones linfáticas, hay una correlación positiva entre edad aparición y edad consulta, es decir, a mayor edad de aparición mayor edad de consulta (Tabla 13). Esta correlación, que viene a representar los años transcurridos entre la aparición de la malformación (referida por el paciente) y la consulta al especialista por este motivo. La correlación es alta en grandes vasos; indicando que es el tipo de malformación que menos tarda en consultar (Gráficas 8, 9).

	Relación edad de aparición-edad de primera consulta
Capilar	0.286 (p-valor 0.022)
Venosa	0.668 (p-valor <0.0001)
Linfática	0.396 (p-valor 0.161)
MAV/FAV	0.801 (p-valor <0.0001)
Grandes vasos	1.000 (p-valor <0.0001)

Tabla 13. Correlación entre edad aparición y edad primera consulta (ρ)



Gráfica 8. Representación de la media y mediana de aparición, así como media y mediana de consulta para cada tipo de malformación



Gráfica 9. Diagrama de dispersión reflejando la relación entre edad de debut, edad de consulta y tipo de malformación

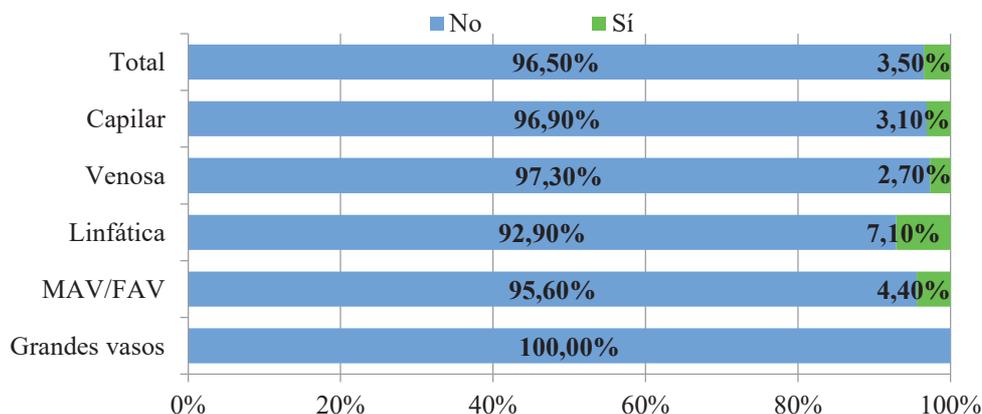
5. ANTECEDENTES MÉDICO-QUIRÚRGICOS

No existen diferencias significativas en la incidencia de antecedentes al estudiar de forma global los distintos tipos de malformaciones ([Tabla 14](#)). Sin embargo, **en todos los tipos de malformación lo más frecuente es que no existan antecedentes médico-quirúrgicos relevantes** ([Gráfica 10](#)).

		Tipo de malformación												p-valor Chi2
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Antecedentes médico-quirúrgicos relevantes	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	0.906
	No	195	96,5%	62	96,9%	72	97,3%	13	92,9%	43	95,6%	5	100,0%	
	Sí	7	3,5%	2	3,1%	2	2,7%	1	7,1%	2	4,4%	0	0,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				<0.0001		<0.0001		0.001		<0.0001		(*)		

Tabla 14. Antecedentes médico quirúrgicos relevantes para cada tipo de malformación. En el apartado material y métodos se definen los antecedentes considerados como relevantes. (*) Categorías sin casos.

ANTECEDENTES MÉDICO-QUIRÚRGICOS SEGÚN TIPO MALFORMACIÓN



Gráfica 10. Representación del porcentaje de casos con antecedentes médico quirúrgicos relevantes para cada tipo de malformación.

6. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

En este apartado, el bajo tamaño muestral (n=36) puede suponer una limitación para la capacidad de detección o potencia de los tests estadísticos.

6.1. PARTO

No existen diferencias significativas en el tipo de parto según tipo de malformación ([Tabla 15](#)). Cabe destacar que, tanto en las malformaciones capilares como en las venosas, los partos a término son el triple que postérmino, sin embargo, **en linfáticas la mitad son partos a término y la otra mitad postérmino.**

		Tipo de malformación											p-valor Chi2	
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N		%
Parto	Total	36	100,0%	16	100,0%	12	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	1	100,0%	0.439
	Pretérmino	2	5,6%	0	0,0%	1	8,3%	0	0,0%	1	33,3%	0	0,0%	
	A término	25	69,4%	12	75,0%	8	66,7%	2	50,0%	2	66,7%	1	100,0%	
	Postérmino	9	25,0%	4	25,0%	3	25,0%	2	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Tabla 15. Relación entre momento del parto según edad gestacional y tipo de malformación.

6.2. ABORTOS

No existen diferencias significativas en la incidencia de abortos según tipo de malformación ([Tabla 16](#)).

		Tipo de malformación											p-valor Chi2	
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N		%
Abortos	Total	36	100,0%	16	100,0%	12	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	1	100,0%	0.229
	No	32	88,9%	12	75,0%	12	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	1	100,0%	
	Sí	4	11,1%	4	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Tabla 16. Relación entre antecedentes de abortos previos y tipo de malformación.

6.3. FECUNDACIÓN

No existen diferencias significativas en la modalidad de fecundación según tipo de malformación ([Tabla 17](#)).

		Tipo de malformación											p-valor Chi2	
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N		%
Fecundación	Total	35	100,0%	16	100,0%	11	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	1	100,0%	0.337
	Natural	32	91,4%	16	100,0%	9	81,8%	3	75,0%	3	100,0%	1	100,0%	
	Artificial	3	8,6%	0	0,0%	2	18,2%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Tabla 17. Relación entre modalidad de fecundación y tipo de malformación.

6.4. VÍA PARTO

No existen diferencias significativas en el canal de parto según tipo de malformación ([Tabla 18](#)).

	Tipo de malformación											p-valor Chi2		
	Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N		%	
Parto	Total	36	100,0%	16	100,0%	12	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	1	100,0%	0.712
	Vaginal	28	77,8%	11	68,8%	10	83,3%	3	75,0%	3	100,0%	1	100,0%	
	Cesárea	8	22,2%	5	31,3%	2	16,7%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Tabla 18. Relación entre canal de parto y tipo de malformación.

6.5. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

No existen diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones obstétricas según tipo de malformación ([Tabla 19](#)).

	Tipo de malformación											p-valor Chi2		
	Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N		%	
Complicaciones obstétricas	Total	36	100,0%	16	100,0%	12	100,0%	4	100,0%	3	100,0%	1	100,0%	0.375
	Ninguna	32	88,9%	16	100,0%	9	75,0%	3	75,0%	3	100,0%	1	100,0%	
	Infecciones	2	5,6%	0	0,0%	1	8,3%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Otras	2	5,6%	0	0,0%	2	16,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Tabla 19. Relación entre complicaciones obstétricas relevantes definidas en el apartado material y métodos y tipo de malformación.

7. EXPLORACIÓN FÍSICA DE LAS LESIONES

7.1. TONALIDAD

Existen diferencias significativas en la tonalidad según tipo de malformación ([Tabla 20](#)):

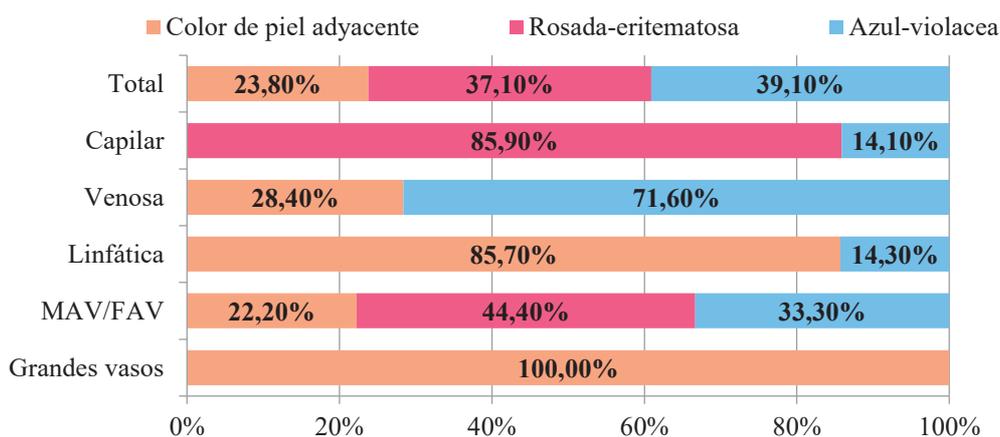
- **La tonalidad** en la zona de la malformación **igual a la de la piel adyacente** es más de **3 veces superior** en **malformaciones linfáticas** que en venosas y MAV/FAV.
- La incidencia del color **rosado-eritematoso** es el doble en **malformaciones capilares** que en MAV/FAV.
- La incidencia del **color azul-violáceo** es casi 3 veces superior en **malformaciones venosas** que en capilares y linfáticas y el doble que en MAV/FAV.

A su vez vemos como el **86% de las malformaciones capilares son rosada-eritematosas**; el **72% de las venosas azul-violáceas** y el **86% de las linfáticas tienen el mismo color que la piel adyacente** ([Gráfica 11](#)).

	Tipo de malformación												p-valor Chi2
	Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Tonalidad Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	<0.0001
Color de piel adyacente	48	23,8%	0	0,0%	21	28,4%	12	85,7%	10	22,2%	5	100,0%	
Rosada-eritematosa	75	37,1%	55	85,9%	0	0,0%	0	0,0%	20	44,4%	0	0,0%	
Azul-violacea	79	39,1%	9	14,1%	53	71,6%	2	14,3%	15	33,3%	0	0,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo			<0.0001		<0.0001		0.008		0.189		(*)		

Tabla 20. Tonalidad en los distintos tipos de MV. (*) Categoría vacía.

TONALIDAD SEGÚN TIPO MALFORMACIÓN



Gráfica 11. Representación de la tonalidad en los distintos tipos de MV.

7.2. ASPECTO EN SUPERFICIE

Existen **diferencias significativas en el aspecto en superficie** según tipo de malformación: la **superficie lisa es mucho más frecuente en malformaciones capilares** y el **aumento de volumen focal en linfáticas** ([Tabla 21](#)).

Además, el **88% de las malformaciones capilares** presentan una **superficie lisa**; el **50% de las venosas** y **60% de las MAV/FAV** tienen **aumento de volumen global** (>50% de la superficie de la lesión) ([Gráfica 12](#)).

	Tipo de malformación												p-valor Chi2	
	Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Aspecto en superficie	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	Superficie lisa	86	42,6%	56	87,5%	18	24,3%	0	0,0%	12	26,7%	0	0,0%	
	Aumento volumen focal (<50%)	39	19,3%	8	12,5%	19	25,7%	6	42,9%	6	13,3%	0	0,0%	
	Aumento volumen global (>50%)	77	38,1%	0	0,0%	37	50,0%	8	57,1%	27	60,0%	5	100,0%	
	p-valor Chi2 para cada subtipo			<0.0001		0.010		0.593		<0.0001		(*)		

Tabla 21. Aspecto en superficie en los distintos tipos de malformaciones. (*) Categoría vacía.

ASPECTO EN SUPERFICIE SEGÚN TIPO MALFORMACIÓN

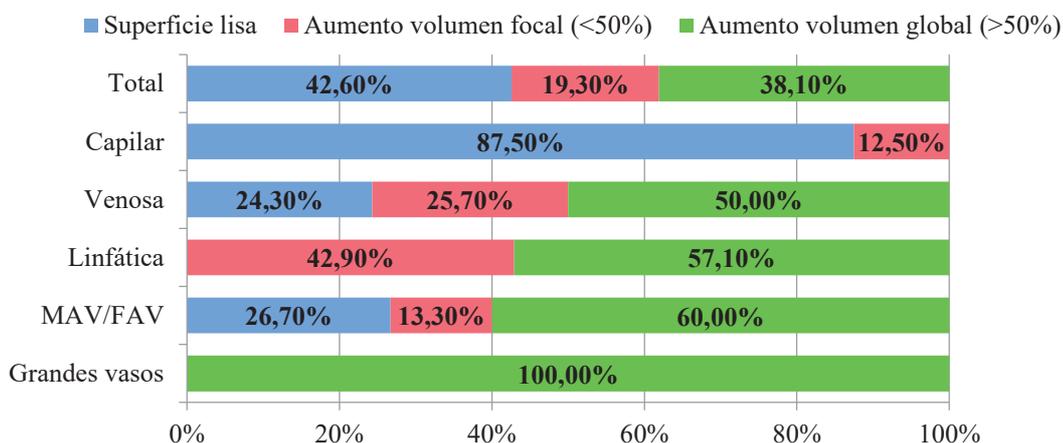


Gráfico 12. Representación del aspecto en superficie para los distintos tipos de malformaciones.

7.3. ASIMETRÍA ASOCIADA

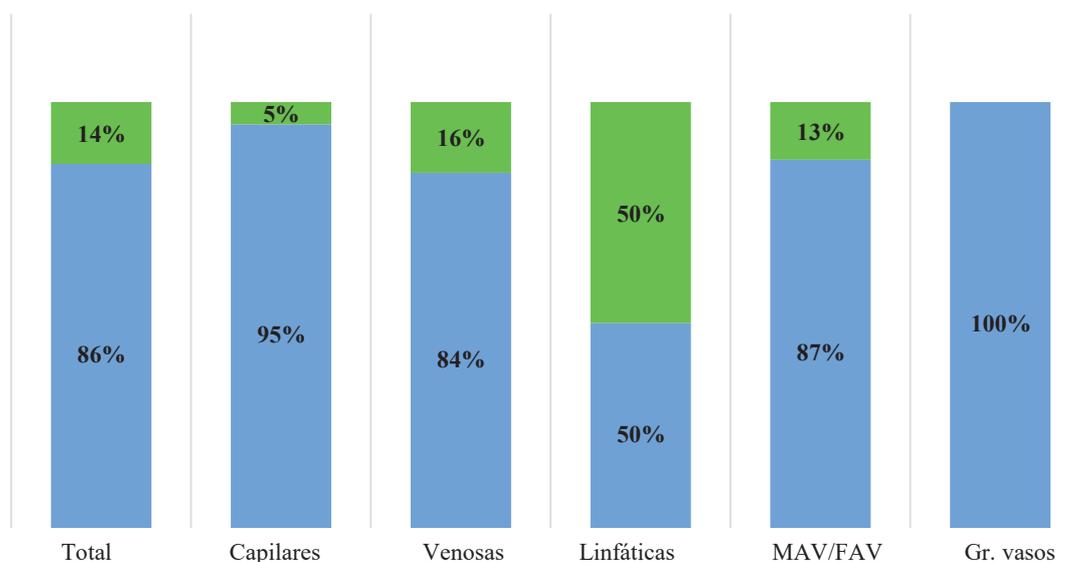
Existen diferencias significativas en la presencia de asimetría según tipo de malformación: son las **malformaciones linfáticas las que más asimetría presentan (50% de los pacientes frente al 0-15% en el resto de subtipos)** (Tabla 22, gráfica 13).

	Tipo de malformación												p-valor Chi2	
	Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Asimetría	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	No	174	86,1%	61	95,3%	62	83,8%	7	50,0%	39	86,7%	5	100,0%	
	Sí	28	13,9%	3	4,7%	12	16,2%	7	50,0%	6	13,3%	0	0,0%	

Tabla 22. Relación entre asimetría y tipo de malformación.

ASIMETRÍA ASOCIADA A LA MALFORMACIÓN

■ NO ASIMETRÍA ■ SÍ ASIMETRÍA



Gráfica 13. Representación de la asimetría según tipo de malformación.

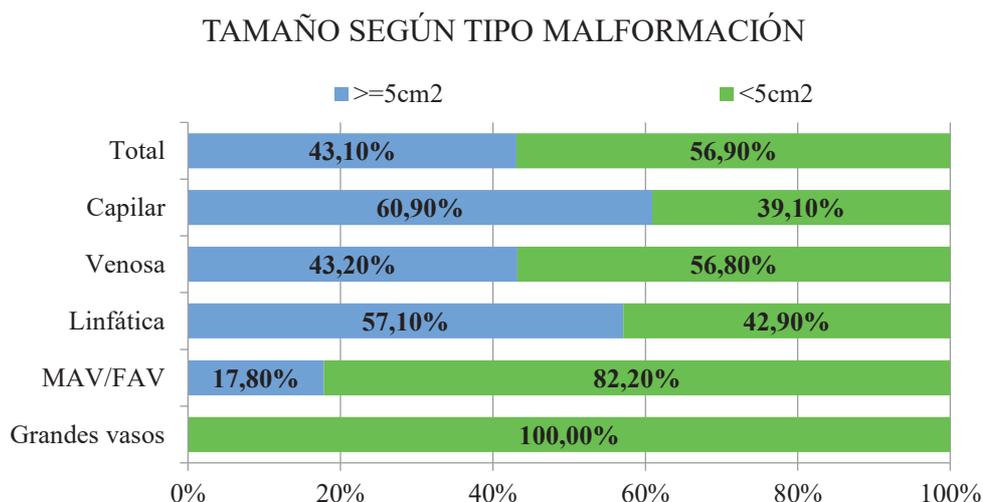
7.4. TAMAÑO

Existen **diferencias significativas en el tamaño según tipo de malformación**

(Tabla 23). Además, las MAV/FAV menores de 5cm² suponen 5 veces más que las mayores de 5cm² (Gráfica 14).

	Tipo de malformación												p-valor Chi2	
	Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Tamaño	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	≥5cm ²	87	43,1%	39	60,9%	32	43,2%	8	57,1%	8	17,8%	0	0,0%	
	<5cm ²	115	56,9%	25	39,1%	42	56,8%	6	42,9%	37	82,2%	5	100,0%	
	p-valor Chi2 para cada subtipo			0.080		0.245		0.593		<0.0001		(*)		

Tabla 23. Relación entre tamaño y tipo de malformación. (*) Categoría vacía.



Gráfica 14. Representación del tamaño (mayor o igual vs menor a 5cm²) según tipo de malformación.

8. CLÍNICA ASOCIADA

Las MV suelen producir clínica. Sin embargo, hay que destacar que la gran mayoría de malformaciones capilares son asintomáticas y, sorprendentemente, un porcentaje nada despreciable de MAV/FAV también lo son. Por el contrario, las venosas y especialmente las linfáticas, rara vez serán asintomáticas.

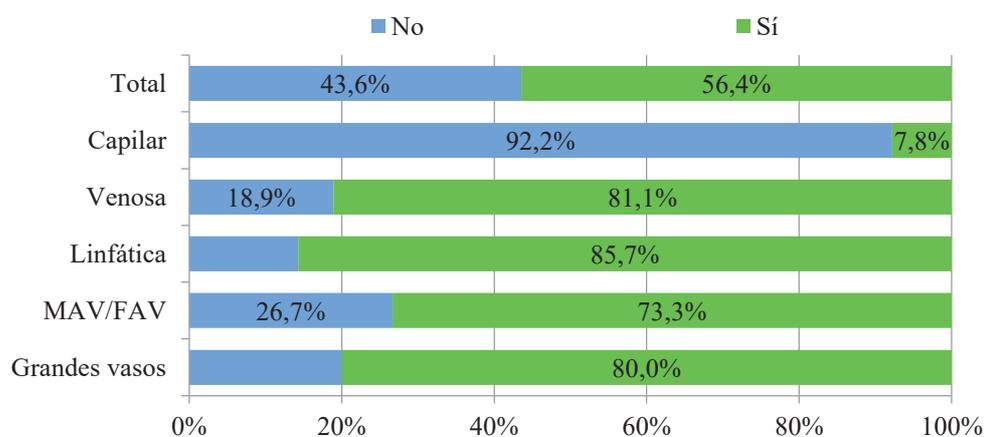
Existen **diferencias significativas en las manifestaciones clínicas entre los distintos tipos de malformaciones** de forma que la presencia de **clínica asociada a las malformaciones capilares es en torno a 10 veces inferior al resto de malformaciones** ([Tabla 24](#), [gráfica 15](#)).

Si analizamos las manifestaciones clínicas dentro de cada tipo de malformación: **las venosas, linfáticas y MAV/FAV con manifestaciones clínicas son más del triple que las asintomáticas. Las malformaciones capilares son generalmente asintomáticas (la ausencia de clínica es 12 veces mayor que la presencia).**

		Tipo de malformación										p-valor Chi2		
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV			Grandes vasos	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%
Clínica asociada	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	No	88	43,6%	59	92,2%	14	18,9%	2	14,3%	12	26,7%	1	20,0%	
	Sí	114	56,4%	5	7,8%	60	81,1%	12	85,7%	33	73,3%	4	80,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.180		

Tabla 24. Manifestaciones clínicas asociadas según tipo de malformación.

CLÍNICA SEGÚN TIPO MALFORMACIÓN



Gráfica 15. Representación del porcentaje de casos con clínica asociada según tipo de malformación.

8.1. MALFORMACIONES CAPILARES

- En cuanto a signos físicos y sintomatología asociada, ninguna de las malformaciones capilares estudiadas asoció aumento de temperatura, dolor, pulsatilidad o aumento de volumen con maniobras de Valsalva.
- Uno de los pacientes recogidos se diagnosticó de SWS. Presentaba una MVO afectando área frontotemporonasal y maxilar izquierdas. Asociaba clínica oftalmológica (biftalmos y exotropía) y clínica neurológica (crisis epilépticas y retraso psicomotor). En la RM cerebral se confirmó una angiomatosis leptomeníngea temporooccipital izquierda y una atrofia cortical secundaria.
- En cuanto a clínica oftalmológica, 2 malformaciones capilares tipo MVO (ambas afectando a nivel frontal, palpebral) asociaron glaucoma ipsilateral sin clínica o hallazgos neurológicos asociados ([Figura 29](#)).
- Dos de las malformaciones capilares presentaron episodios de sangrado,

Resultados

en ambos casos eran malformaciones no tratadas previamente, en pacientes de > 50 años con lesiones nodulares hipertróficas que producían sangrados espontáneos tal y como se muestra en la imagen ([Figura 4, 28](#)).

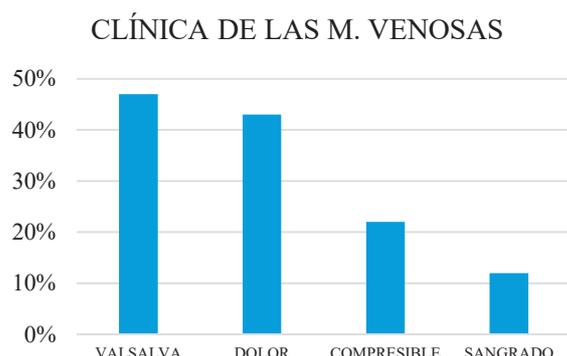


Figura 28. Paciente de 76 años con malformación capilar no tratada a nivel de mentón. Desarrolló lesiones nodulares no pulsátiles sobre la zona de malformación capilar con sangrados espontáneos por lo que se trató con láser PDL-NdYAG.



Figura 29. Paciente varón de 1 año (A) diagnosticado de malformación capilar tipo MVO afectando zona **frontal**, sien, periocular, dorso nasal y hemilabio superior izquierdos, zona de alto riesgo para SWS. No presentaba clínica neurológica ni alteraciones en pruebas de imagen, pero sí glaucoma (compatible con SWS tipo II). Aspecto a los 8 años de edad (B) tras 10 sesiones de PDL bajo sedación.

8.2. MALFORMACIONES VENOSAS



Gráfica 16. Porcentaje de casos para cada signo físico o síntoma recogido dentro de las malformaciones venosas. El porcentaje se expresa respecto al total de malformaciones venosas.

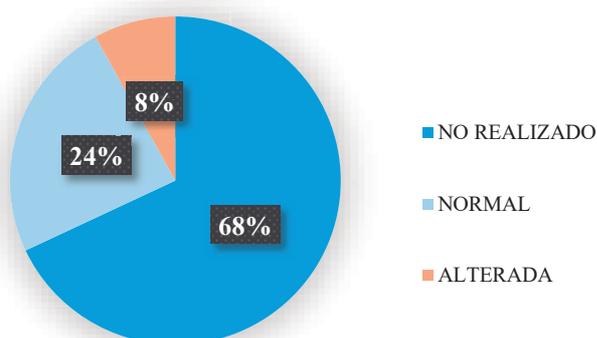
CLINICA	N	%
VALSAVA	35	47%
COMPRESIBLE	16	22%
PULSÁTIL	0	0%
TEMPERATURA	0	0%
SANGRADO	9	12%
DOLOR	32	43%

Tabla 25. Número de casos y porcentaje para cada signo físico o síntoma recogido, expresado sobre el total de malformaciones venosas.

- Dentro de las malformaciones venosas, ninguna de las estudiadas produjo aumento de temperatura local o pulsatilidad. Los signos físicos y síntomas más frecuentes fueron el aumento de volumen con maniobras de Valsalva y el dolor, seguidos de la fácil compresión de la lesión y el sangrado ([Tabla 25](#), [gráfica 16](#)).

ALTERACIONES ANALÍTICAS

ESTUDIO COAGULACIÓN EN M. VENOSAS



Gráfica 17. Estudio de coagulación en las malformaciones venosas. El porcentaje se expresa respecto al total de malformaciones venosas. La definición de coagulación alterada se detalla en el apartado material y métodos.

- El **8%** de las malformaciones venosas (**n=6**) presentaba **alteraciones analíticas** ([Gráfica 17](#)).

Alteraciones analíticas y trombosis

- De esos 6 pacientes **3 presentaron** alteraciones en la coagulación concomitantes a un **episodio trombótico ecográficamente confirmado**.
- En otros **3** pacientes con alteraciones analíticas **no se evidenció un episodio trombótico ecográficamente**. Hay que destacar que en dos de ellos las alteraciones de la coagulación fueron acompañadas de un **aumento significativo del dolor**.

Alteraciones analíticas y tamaño

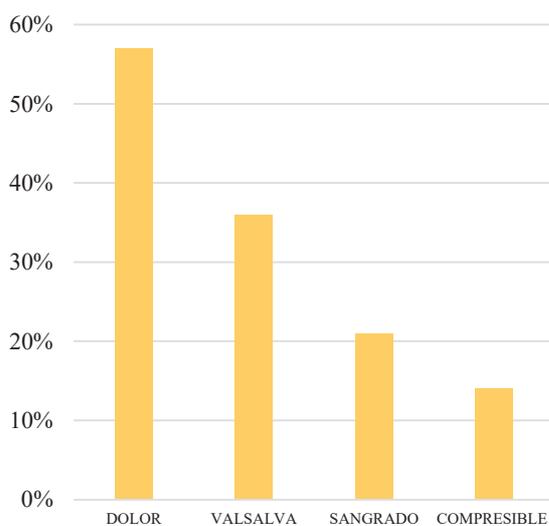
- 3 de los pacientes con alteraciones en la coagulación presentaban **malformaciones venosas extensas**: 2 de ellos englobando todo un miembro inferior ([Figura 30](#)) y otra del miembro superior.
- Otro de los pacientes presentaba una malformación venosa intraoral con compromiso laríngeo.
- El quinto se trataba de una malformación venosa en 4º dedo mano derecha con limitación funcional.
- El sexto caso era una malformación venosa focal en hombro.
 - A destacar que estos dos últimos casos tienen en común el compromiso de **áreas anatómicas con alta funcionalidad** y movilidad, lo que podría guardar relación con fenómenos de CIL.



Figura 30. Paciente sexo femenino de 10 meses con malformación venosa congénita extensa afectando a miembro inferior derecho. Presentaba alteración de la coagulación de forma mantenida con valores de D-dímero de en torno a 300ng/mL. Tuvo un episodio trombótico con aumento del dolor y confirmado ecográficamente, durante el mismo las cifras de D-dímero se elevaron hasta 1000 ng/mL requiriendo anticoagulación. Se mantiene en seguimiento estrecho sin actitud terapéutica activa por el momento.

8.3. MALFORMACIONES LINFÁTICAS

CLÍNICA DE LAS M. LINFÁTICAS



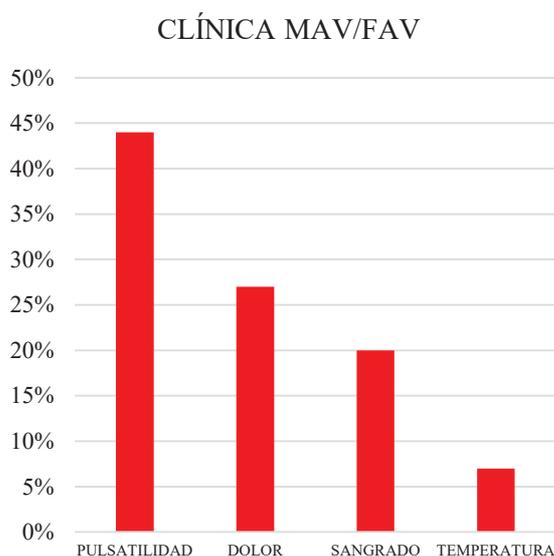
CLINICA	N	%
DOLOR	8	57%
VALSALVA	5	36%
SANGRADO	3	21%
COMPRESIBLE	2	14%
TEMPERATURA	0	0%
PULSATILIDAD	0	0%

Tabla 26. Número de casos y porcentaje para cada tipo de síntoma o signo respecto al total de ML.

Gráfica 18. Porcentaje de ML con cada tipo de síntoma o signo respecto al total de ML.

- En las ML simples (n=9) o malformaciones mixtas con predominio del componente linfático (n=5), lo más frecuente fue el dolor, presente en más de la mitad de los casos (57%), el aumento de volumen con Valsalva (36%), seguidos del sangrado y la fácil compresión de la lesión ([Tabla 26](#), [gráfica 18](#)).
- Hay que recordar que todas las malformaciones mixtas con predominio linfático son linfático-venosas.
- Ninguna asoció aumento de temperatura local, pulsatilidad, clínica oftalmológica o neurológica.
- Una de las pacientes, diagnosticada de ML macroquística hemifacial derecha, asociaba migrañas con aura de difícil control, sin hallazgos destacables en la RM cerebral por lo que en principio no se consideró secundario a la malformación.

8.4. MV ALTO FLUJO



CLÍNICA	N	%
PULSATILIDAD	20	44%
DOLOR	12	27%
SANGRADO	9	20%
TEMPERATURA	3	7%
COMPRESIBLE	1	2%
VALSALVA	0	0%

Tabla 27. Número de pacientes y porcentaje para cada síntoma o signo recogido respecto al total de MV de alto flujo.

Gráfica 19. Porcentaje de casos para cada síntoma o signo recogido respecto al total de MV de alto flujo.

- De forma global, en el espectro de las MV de alto flujo, el signo clínico más frecuente es la pulsatilidad, que, sin embargo, sólo se apreció en menos de la mitad de los casos. El sangrado y dolor se apreciaron en un 20-27% de los casos respectivamente ([Tabla 27](#), [gráfica 19](#)).
- Hay que destacar que 13 casos no presentaron ninguno de los síntomas

recogidos, todos ellos siendo MV de alto flujo en estadio I.

- Si valoramos sólo el grupo de MAV (n=35): el 37% eran pulsátiles, el 23% eran dolorosas, el 20% habían tenido algún episodio de sangrado, el 6% tenían aumento de temperatura local y una de ellas era compresible a la palpación.
- En el grupo de MAV digitales adquiridas (n=4): 50% eran pulsátiles, 50% eran dolorosas, 25% eran dolorosas y 25% tenían sangrado. Como desencadenantes una de ellas se relacionaba con un traumatismo y otra con embarazo.
- Finalmente, dentro de las FAV (n=6), el 83% eran pulsátiles, el 33% dolorosas y el 17% asociaban sangrado. Todas ellas tenían un desencadenante traumático conocido.

8.5. M. GRANDES VASOS

Todas ellas (n=5) se manifestaron con pulsatilidad sin otra clínica asociada.

9. LOCALIZACIÓN

Existen **diferencias significativas en las localizaciones en cabeza-cuello y tronco** según el tipo de malformación, de forma que la localización en **cabeza y cuello es más frecuente en venosas** y la localización en **tronco lo es en capilares y linfáticas** ([Tabla 28](#)).

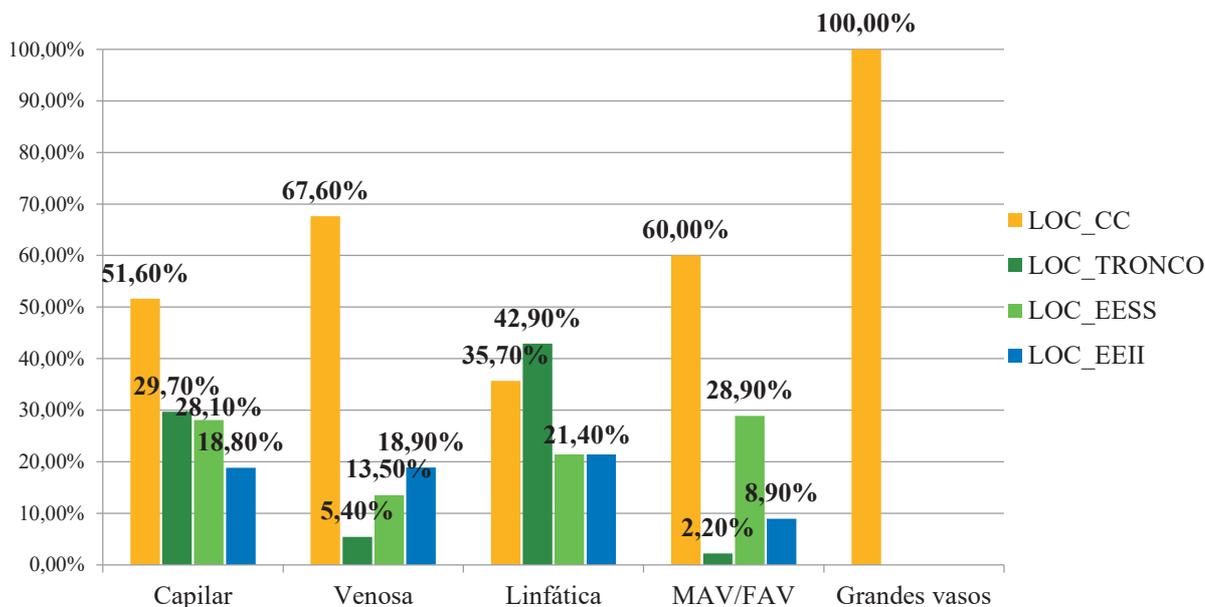
Además, analizando la localización para cada tipo de malformación ([Gráfica 20](#)):

- En **capilares lo más frecuente es cabeza y cuello**, seguido en orden de tronco, extremidades superiores e inferiores.
- En **venosas lo más frecuente es cabeza y cuello** seguidas, en orden, de extremidades inferiores, superiores y tronco.
- En **linfáticas lo más frecuente es tronco**, seguido de cabeza y cuello y extremidades superiores-inferiores (ambas con un 21%)
- En **MAV/FAV lo más frecuente es cabeza y cuello**, seguido de extremidades superiores, extremidades inferiores y tronco.

	Tipo de malformación												p-valor Chi2	
	Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Cabeza y cuello	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	0.035
	No	82	40,6%	31	48,4%	24	32,4%	9	64,3%	18	40,0%	0	0,0%	
	Sí	120	59,4%	33	51,6%	50	67,6%	5	35,7%	27	60,0%	5	100,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				0.803		0.003		0.285		0.180		----		
Tronco	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	No	172	85,1%	45	70,3%	70	94,6%	8	57,1%	44	97,8%	5	100,0%	
	Sí	30	14,9%	19	29,7%	4	5,4%	6	42,9%	1	2,2%	0	0,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				0.001		<0.0001		0.593		<0.0001		----		
Extremidades superiores	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	0.125
	No	158	78,2%	46	71,9%	64	86,5%	11	78,6%	32	71,1%	5	100,0%	
	Sí	44	21,8%	18	28,1%	10	13,5%	3	21,4%	13	28,9%	0	0,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				<0.0001		<0.0001		0.033		0.005		----		
Extremidades inferiores	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	0.448
	No	169	83,7%	52	81,3%	60	81,1%	11	78,6%	41	91,1%	5	100,0%	
	Sí	33	16,3%	12	18,8%	14	18,9%	3	21,4%	4	8,9%	0	0,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				<0.0001		<0.0001		0.033		<0.0001		(*)		

Tabla 28. Localización según tipo de malformación.

LOCALIZACIÓN SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN



Gráfica 20. Representación de la localización en los distintos tipos de malformación. La suma de los porcentajes de las distintas localizaciones es superior al 100% porque hay malformaciones con más de una localización.

10. LADO DEL CUERPO Y PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA

10.1. LADO DEL CUERPO

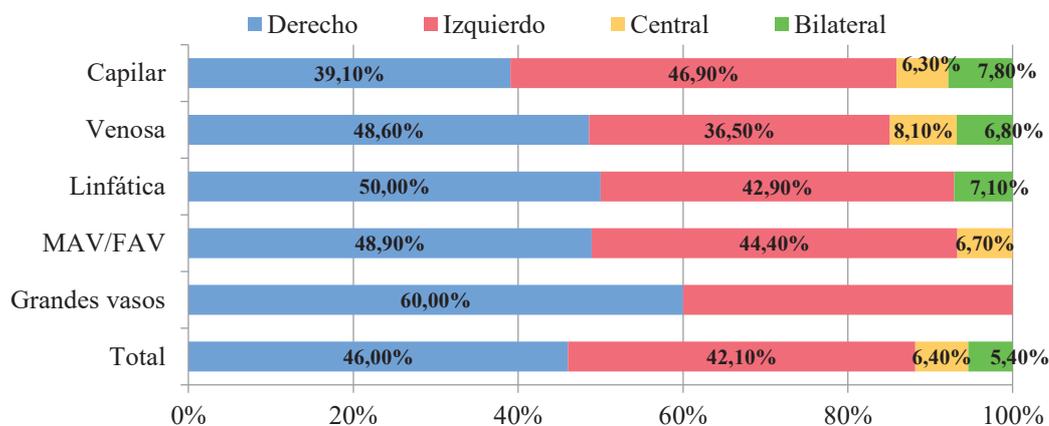
De forma global, no existen diferencias significativas entre el lado del cuerpo y el tipo de malformación (Tabla 29). Sin embargo, analizando la distribución por lados del cuerpo para cada tipo de malformación (tabla 29, gráfica 21):

- Para malformaciones **capilares**, la incidencia del **lado izquierdo es del 47%** significativamente distinta del 39% del lado derecho y del 6% y 8%, respectivamente, de los lados central y bilateral.
- Para malformaciones **venosas**, la incidencia del lado izquierdo es del 37% significativamente distinta del **49% del lado derecho** y del 8% y 7%, respectivamente, de los lados central y bilateral.
- Para **grandes vasos**, la incidencia del lado izquierdo es del 40% significativamente distinta del **60% del lado derecho**.

	Tipo de malformación												p-valor Chi2
	Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Lado Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	0.835
Derecho	93	46,0%	25	39,1%	36	48,6%	7	50,0%	22	48,9%	3	60,0%	
Izquierdo	85	42,1%	30	46,9%	27	36,5%	6	42,9%	20	44,4%	2	40,0%	
Central	13	6,4%	4	6,3%	6	8,1%	0	0,0%	3	6,7%	0	0,0%	
Bilateral	11	5,4%	5	7,8%	5	6,8%	1	7,1%	0	0,0%	0	0,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo			<0.0001		<0.0001		0.109		0.001		0.650		

Tabla 29. Lado del cuerpo según tipo de malformación.

LADO DEL CUERPO SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN



Gráfica 21. Representación del lado del cuerpo afecto según tipo de malformación.

10.2. PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN

Existen diferencias significativas en la distribución anatómica según tipo de malformación (Tabla 30).

- La distribución **focal** es **mucho menos frecuente** en malformaciones **capilares** que en venosas, linfáticas y MAV/FAV.
- Lo contrario ocurre con la **distribución nerviosa**, que es **más frecuente** en **capilares** que en linfáticas, venosas y MAV/FAV.

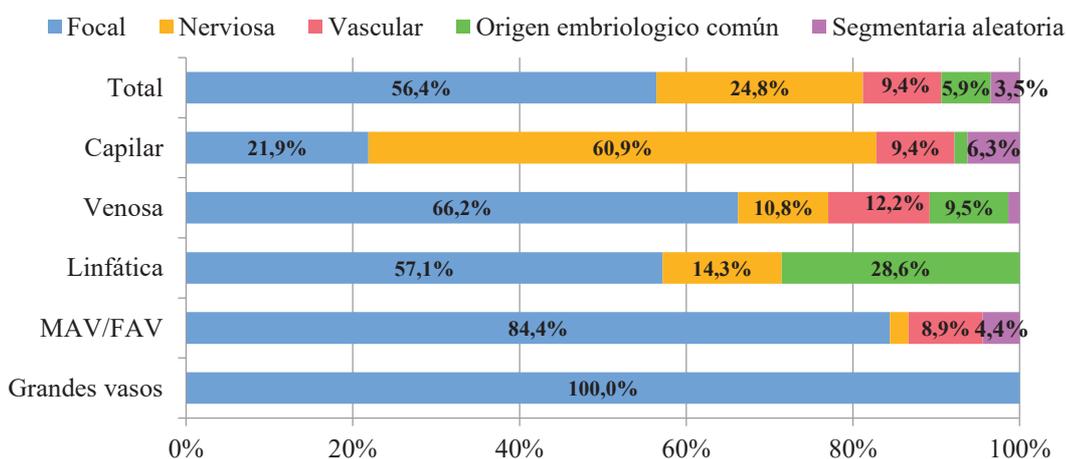
Analizando el patrón de distribución dentro de cada tipo de malformación (Gráfica 22, Figura 31):

- **Malformaciones capilares:** la distribución siguiendo un patrón **nervioso** es el triple que el patrón focal y más de 6 veces superior al resto de patrones.
- **Malformaciones venosas:** el patrón **focal** es 6 veces superior al patrón nervioso y más de 6 veces superior a la incidencia del resto de patrones.
- **MAV/FAV:** el patrón de distribución **focal** tiene una incidencia del 84% frente a incidencias menores del 10% del resto de patrones.

		Tipo de malformación										p-valor Chi2		
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV			Grandes vasos	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%
Distribución	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	Focal	114	56,4%	14	21,9%	49	66,2%	8	57,1%	38	84,4%	5	100,0%	
	Nerviosa	50	24,8%	39	60,9%	8	10,8%	2	14,3%	1	2,2%	0	0,0%	
	Vascular	19	9,4%	6	9,4%	9	12,2%	0	0,0%	4	8,9%	0	0,0%	
	Origen embriológico común	12	5,9%	1	1,6%	7	9,5%	4	28,6%	0	0,0%	0	0,0%	
	Segmentaria aleatoria	7	3,5%	4	6,3%	1	1,4%	0	0,0%	2	4,4%	0	0,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				<0.0001		<0.0001		0.135		<0.0001		(*)		

Tabla 30. Patrón de distribución de la malformación según subtipo.

PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN



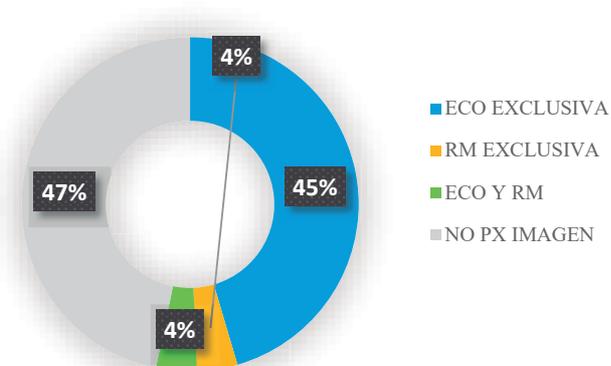
Gráfica 22. Representación del patrón de distribución según tipo de malformación.



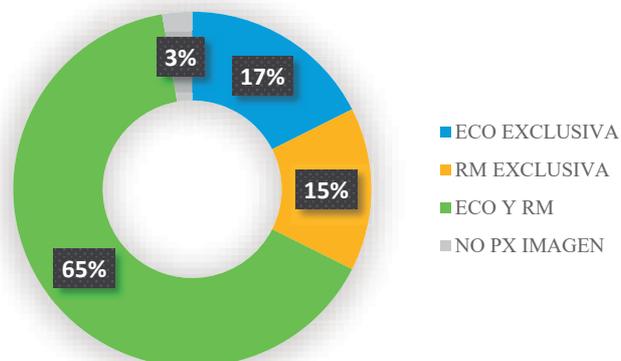
Figura 31. MVO siguiendo territorio de distribución vascular (arteria braquial) (A). MVO siguiendo territorio nervioso (V2) (B). Malformación venosa siguiendo territorios de origen embriológico común pues afectaba a lengua, suelo de boca, labio y masetero-pterigoides, todas ellas estructuras originadas en el 1º arco branquial (C).

11. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS

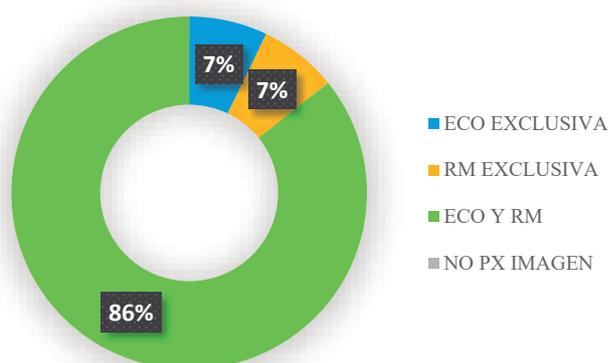
PX DE IMAGEN EN M. CAPILARES



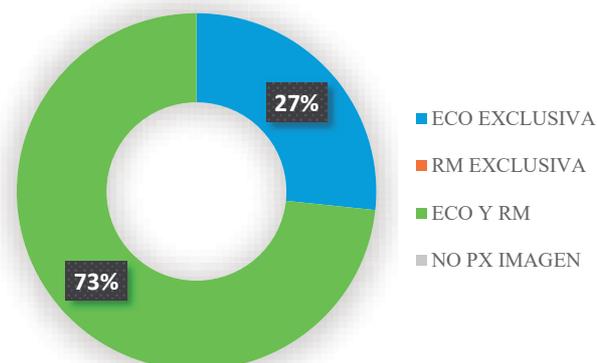
PX DE IMAGEN EN M. VENOSAS



PX DE IMAGEN EN M. LINFÁTICAS



PX DE IMAGEN EN MAV/FAV



Gráfica 23. Porcentaje de pruebas complementarias hechas para cada subtipo de MV. Este porcentaje se expresa respecto al total de MV de cada subtipo.

CAPILARES	N	%
ECO EXCLUSIVA	28	45%
RM EXCLUSIVA	3	4%
ECO Y RM	3	4%
NO PX IMAGEN	30	47%

VENOSAS	N	%
ECO EXCLUSIVA	13	18%
RM EXCLUSIVA	11	15%
ECO Y RM	48	65%
NO PX IMAGEN	2	3%

LINFÁTICAS	N	%
ECO EXCLUSIVA	1	7%
RM EXCLUSIVA	1	7%
ECO Y RM	12	86%
NO PX IMAGEN	0	0%

MAV/FAV	N	%
ECO EXCLUSIVA	12	27%
RM EXCLUSIVA	0	0%
ECO Y RM	33	73%
NO PX IMAGEN	0	0%

Tabla 31. Número de pacientes en los que se ha realizado estudio complementario de imagen (ecografía y RM exclusivamente, ambas o ninguna) a nivel de la MV. Cada tabla se corresponde a un subtipo de MV y el porcentaje se expresa respecto al total de casos de ese subtipo.

12. CORRELACIÓN CLÍNICO RADIOLÓGICA

12.1. ECOGRAFÍA

Existen diferencias significativas en la correlación clínico-ecográfica según tipo de malformación (Tabla 32, gráfica 24):

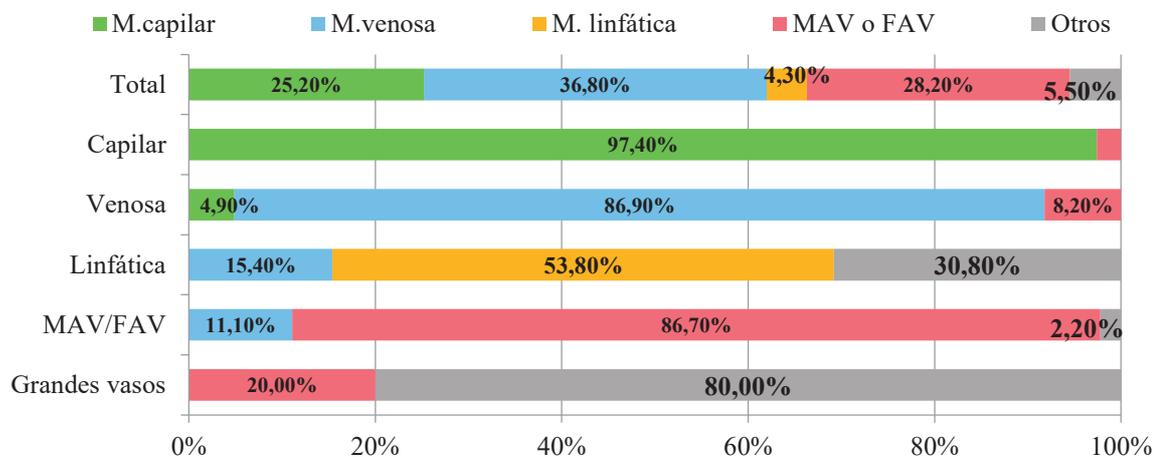
- El 97% de las malformaciones capilares son detectadas correctamente por la ecografía.
- El 87% de las malformaciones venosas son detectadas correctamente por la ecografía.
- El 54% de las malformaciones linfáticas son detectadas correctamente por la ecografía.
- El 87% de las MAV/FAV son detectadas correctamente por la ecografía.

De hecho, el índice κ en la relación clínico-ecográfica es 0.812 (p-valor <0.0001) indicando muy buena correlación.

		Tipo de malformación												p-valor Chi2
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Ecografía compatible	Total	163	100,0%	39	100,0%	61	100,0%	13	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	M.capilar	41	25,2%	38	97,4%	3	4,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	M.venosa	60	36,8%	0	0,0%	53	86,9%	2	15,4%	5	11,1%	0	0,0%	
	M. linfática	7	4,3%	0	0,0%	0	0,0%	7	53,8%	0	0,0%	0	0,0%	
	MAV o FAV	46	28,2%	1	2,6%	5	8,2%	0	0,0%	39	86,7%	1	20,0%	
	Otros	9	5,5%	0	0,0%	0	0,0%	4	30,8%	1	2,2%	4	80,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				<0.0001		<0.0001		0.232		<0.0001		0.180		

Tabla 32. Diagnóstico ecográfico para cada tipo de malformación.

ECOGRAFÍA COMPATIBLE SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN



Gráfica 24. Representación de la correlación ecográfica para los distintos tipos de malformaciones.

12.2. RESONANCIA MAGNÉTICA

Existen diferencias significativas en la correlación clínico- RM según tipo de malformación (Tabla 33, gráfica 25):

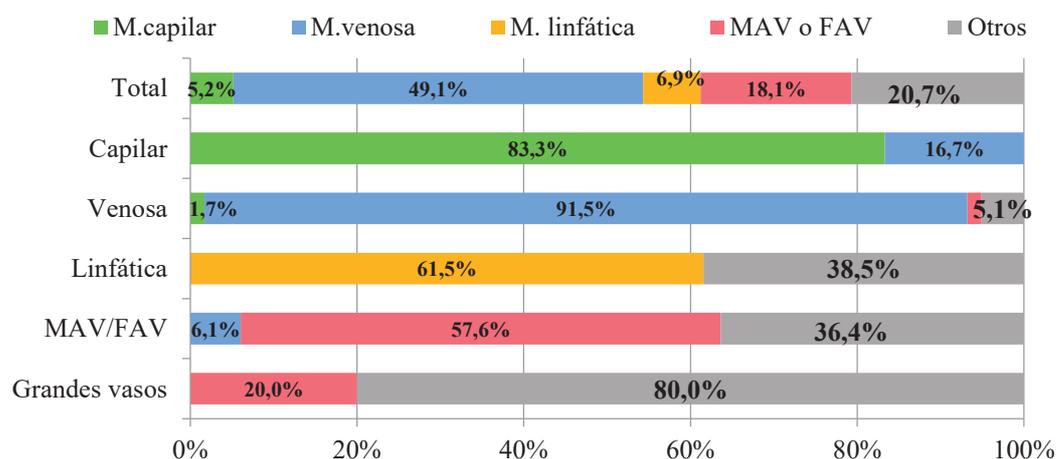
- El **83%** de las malformaciones capilares son detectadas correctamente por la RM.
- El **92%** de las malformaciones venosas son detectadas correctamente por la RM.
- El **62%** de las malformaciones linfáticas son detectadas correctamente por la RM.
- El **58%** de las MAV/FAV son detectadas correctamente por la RM.

De hecho, el índice κ en la correlación clínico-RM es **0.670** (p-valor <0.0001) indicando buen grado de acierto.

		Tipo de malformación										p-valor Chi2		
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV			Grandes vasos	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%
RM compatible	Total	116	100,0%	6	100,0%	59	100,0%	13	100,0%	33	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	M.capilar	6	5,2%	5	83,3%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	M.venosa	57	49,1%	1	16,7%	54	91,5%	0	0,0%	2	6,1%	0	0,0%	
	M. linfática	8	6,9%	0	0,0%	0	0,0%	8	61,5%	0	0,0%	0	0,0%	
	MAV o FAV	21	18,1%	0	0,0%	1	1,7%	0	0,0%	19	57,6%	1	20,0%	
	Otros	24	20,7%	0	0,0%	3	5,1%	5	38,5%	12	36,4%	4	80,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				0.102		<0.0001		0.405		<0.0001		0.180		

Tabla 33. Diagnóstico por RM para los distintos tipos de malformaciones.

RM COMPATIBLE SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN



Gráfica 25. Representación del diagnóstico por RM en los distintos tipos de malformaciones vasculares.

12.3. CORRELACIÓN ECOGRAFÍA Y RM

CORRELACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO

Esta correlación se realiza sobre 101 casos en que se han realizado ambas pruebas.

La coincidencia en el diagnóstico entre ecografía y RM es del 81% de forma global (Tabla 34). Por tipos: la coincidencia en malformaciones **capilares es del 75%**, en **venosas del 88%**, **linfáticas del 100%** y **MAV del 63%** (Tabla 34).

		Eco compatible												p-valor Chi2
		Total		M.capilar		M.venosa		M. linfática		MAV o FAV		Otros		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
RM Compatible	Total	101	100,0%	4	100,0%	50	100,0%	6	100,0%	32	100,0%	9	100,0%	<0.0001
	M.capilar	4	4,0%	3	75,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	3,1%	0	0,0%	
	M.venosa	45	44,6%	0	0,0%	44	88,0%	0	0,0%	1	3,1%	0	0,0%	
	M. linfática	7	6,9%	0	0,0%	1	2,0%	6	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	MAV o FAV	21	20,8%	0	0,0%	1	2,0%	0	0,0%	20	62,5%	0	0,0%	
	Otros	24	23,8%	1	25,0%	4	8,0%	0	0,0%	10	31,3%	9	100,0%	

Tabla 34. Correlación entre el diagnóstico por RM y ecografía en los distintos tipos de malformaciones.

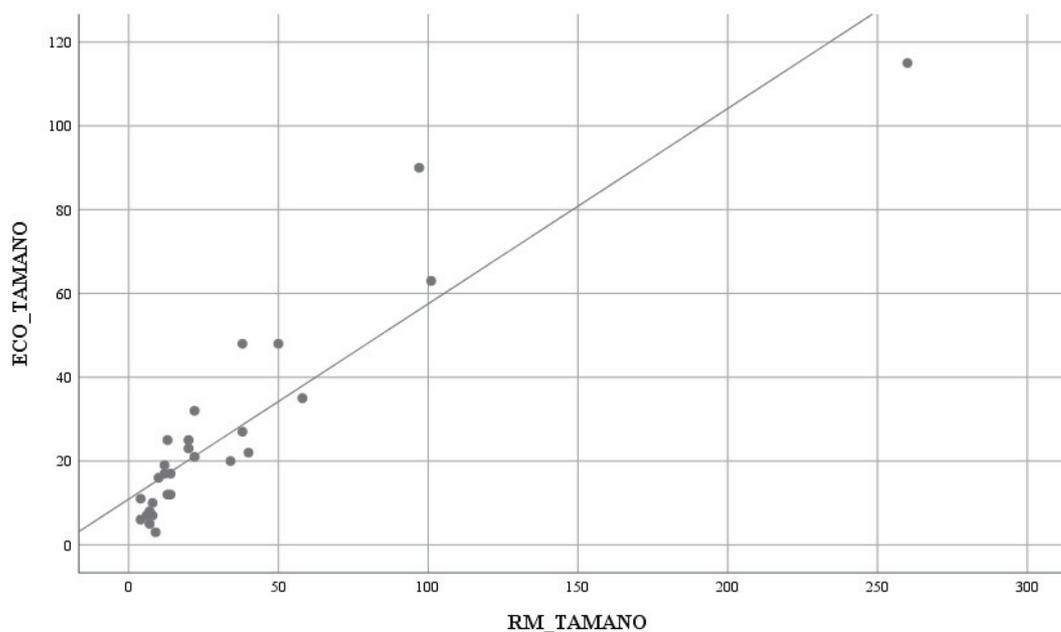
El índice κ para valorar el grado de acuerdo es del **0.726** (p-valor <0.000)1, indicando un grado bueno de acuerdo entre RM y Ecografía.

CORRELACIÓN EN EL TAMAÑO

La correlación entre el tamaño por ecografía y RM (ρ) es de **0.912** (p-valor <0.0001) indicando una elevada correlación (Tabla 35, gráfica 26).

	N válidos	Media	Desviación estándar	Mediana
Tamaño por ecografía	56	22,07	21,54	16,00
Tamaño por RM	66	35,77	41,47	20,00

Tabla 35. Relación entre el tamaño por ecografía y RM.



Gráfica 26. Diagrama de dispersión reflejando la correlación entre el tamaño por ecografía y por RM en las MV de forma global.

13. DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS SEGÚN SUBTIPO

13.1. MALFORMACIONES CAPILARES

Se trata de malformaciones en que, generalmente, no es necesario realizar pruebas de imagen.

- De un total de 64 malformaciones con diagnóstico clínico de malformación capilar se realizó ecografía en 38. En todas ellas el diagnóstico ecográfico fue compatible con el clínico, apenas apreciándose un engrosamiento dérmico sin aumento de flujo doppler. Hay una excepción, un caso de malformación capilar con afectación lingual en que se apreciaban vasos de alto flujo con ecografía compatible con MAV, probablemente dada la importante vascularización lingual.
 - A destacar también que la ecografía de las malformaciones capilares pequeñas y múltiples en contexto de RASA1/EPHB4 no mostró aumento de flujo local con el estudio doppler.
- Dentro del estudio por RM de las malformaciones capilares, esta fue compatible en 5 de los 6 estudios. La excepción se trata de un caso de malformación capilar hemifacial en un adulto, sin tratamiento previo, con franca hipertrofia de tejidos blandos, en el que el estudio por RM sugería malformación venosa ([Figura 4](#)).

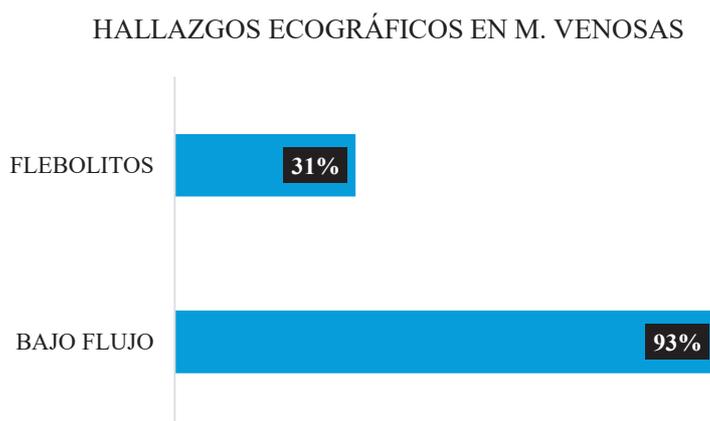
13.2. MALFORMACIONES VENOSAS

En nuestra serie hemos observado una alta correlación positiva entre el diagnóstico clínico y por pruebas de imagen.

- De las 74 malformaciones venosas sólo en 2 casos no se realizó ninguna prueba de imagen. Uno de ellos era una malformación venosa en genitales en un adolescente que falleció por causas ajenas a la malformación antes de realizarse las pruebas de imagen. El otro caso es una malformación glomovenosa con lesiones focales dispersas clínicamente compatibles y con antecedentes familiares.

Hallazgos ecográficos en las lesiones compatibles con malformación venosa:

- Dentro de las 61 ecografías realizadas para las 74 malformaciones venosas, el diagnóstico ecográfico fue compatible con el clínico en 53. En prácticamente todos los casos se apreciaban vasos de bajo flujo, siendo evidentes los flebolitos en el 31% ([Gráfica 27](#)).
- En aquellas lesiones en que la ecografía no fue compatible no se apreciaban vasos de bajo flujo ni flebolitos ni otros hallazgos que hicieran pensar en malformación venosa (n=3) o bien se apreciaban vasos de alto flujo haciendo pensar en MAV (n=5). Cabe destacar que las lesiones que ecográficamente planteaban el diagnóstico de MAV, pero clínicamente eran compatibles con malformación venosa, se situaban preferentemente en mucosa labial o yugal.

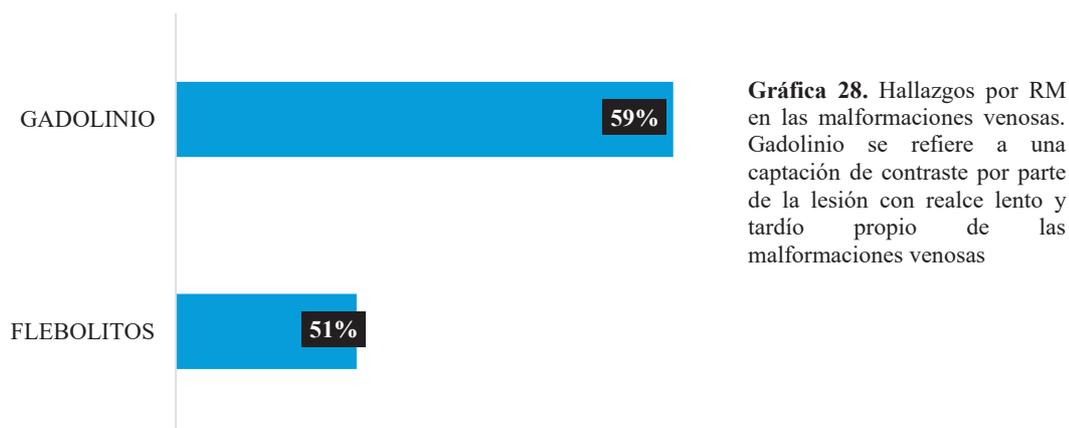


Gráfica 27. Hallazgos ecográficos en las malformaciones venosas.

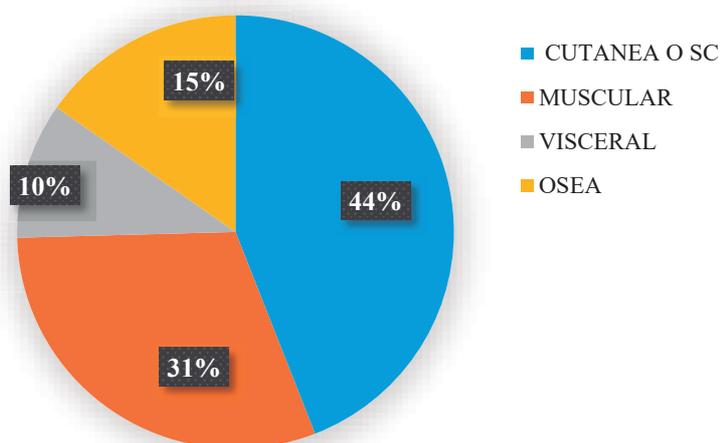
Hallazgos por RM en las lesiones compatibles con malformación venosa:

- En cuanto al estudio por RM, se realizaron 59 RM, con 54 estudios compatibles con el diagnóstico clínico de malformación venosa, apreciándose en más de la mitad de los casos un realce lento y tardío (59%) y flebolitos (51%) ([Gráfica 28](#)). Podemos apreciar cómo los flebolitos son más frecuentemente detectados por RM que por ecografía (51 vs 31%).
- En 4 casos en que la RM no sugería malformación venosa no se apreciaban malformación ni captación de contraste, sin plantear otro diagnóstico alternativo en 3 casos y sugiriendo malformación capilar en uno de ellos. En 1 caso la RM sugería el diagnóstico de MAV.

HALLAZGOS EN RM EN M. VENOSAS



PROFUNDIDAD DE LAS M. VENOSAS SEGÚN RM



Gráfica 29. Profundidad de las malformaciones venosas tras estudio por RM.

- El tamaño medio de las malformaciones venosas estudiadas por ecografía fue de 22,07 mm en su eje mayor.
- El tamaño medio de las malformaciones venosas estudiadas por RMN fue de 35,77mm en su eje mayor. Este dato no se puede comparar con el tamaño promedio de las malformaciones venosas estudiadas por ecografía ya que no todas fueron estudiadas con ambas pruebas. Lo que sí se puede concluir es que en aquellas malformaciones venosas de mayor tamaño se tiende a pedir RM.
- La mayoría de las malformaciones venosas se limitaban a piel incluyendo tejido celular subcutáneo; sin embargo, un 31% tenían compromiso muscular, un 10% visceral (sobre todo a nivel otorrinolaringológico) y un

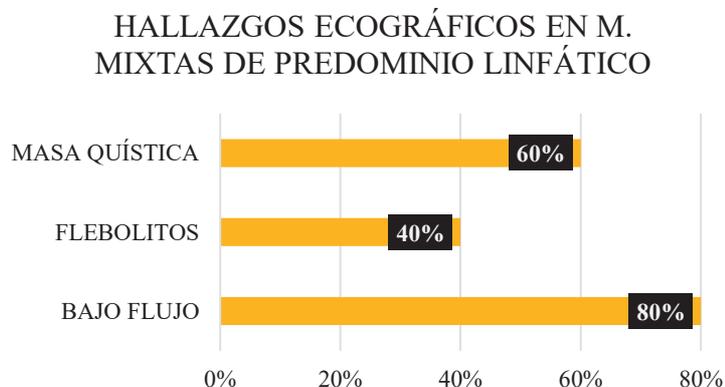
15% óseo ([Gráfica 29](#)).

13.3. MALFORMACIONES LINFÁTICAS

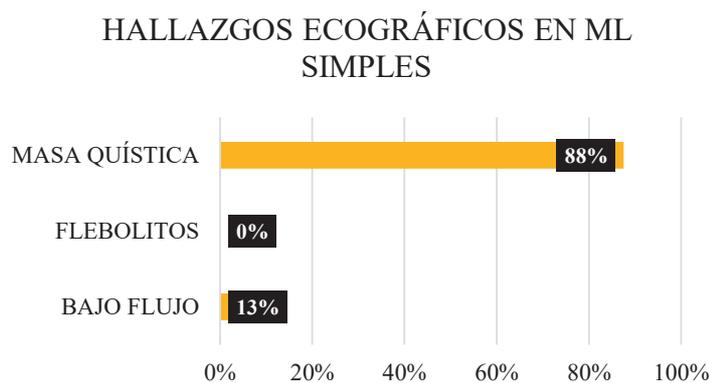
- De las 14 ML o mixtas con predominio linfático se realizó prueba de imagen en todas y en 12 se realizaron ecografía y RM.
- La concordancia clínico-radiológica es buena en las ML simples, sin embargo, es menor si consideramos las mixtas de predominio linfático: en algunos casos la ecografía ponía de manifiesto el componente venoso pero no el linfático que sí quedaba claro en el estudio por RM y en otros se sugerían diagnósticos alternativos fuera del espectro de las malformaciones vasculares.

Hallazgos ecográficos en las lesiones compatibles con M. Linfáticas

- El tamaño medio de las ML mediante el estudio ecográfico fue de 42,67 mm en su eje mayor.
- Los hallazgos ecográficos se representan por separado para ML simples (8 estudios ecográficos para un total de 9 ML simples) y malformaciones mixtas de predominio linfático, todas ellas malformaciones veno-linfáticas (5 estudios ecográficos para 5 malformaciones veno-linfáticas).
- A destacar que la combinación masa quística, flebolitos y vasos de bajo flujo parece muy sugestiva de malformación mixta veno-linfática ([Gráfica 30](#)), mientras que en ML simples no se observó bajo flujo ni flebolitos ([Gráfica 31](#)).



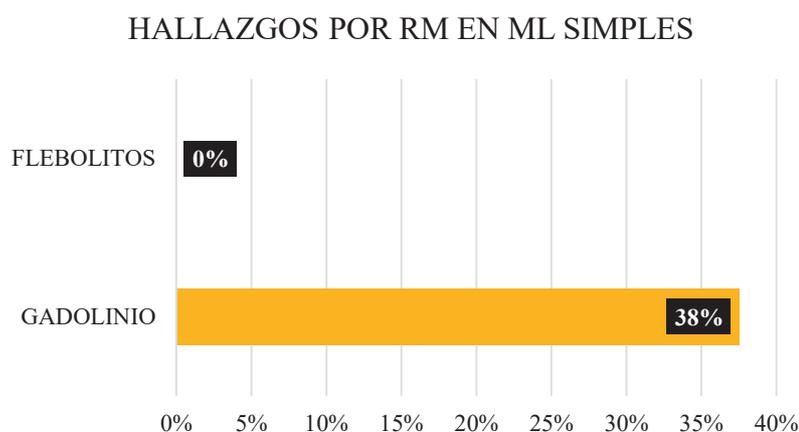
Gráfica 30. Hallazgos ecográficos en malformaciones mixtas de predominio linfático, todas ellas veno-linfáticas



Gráfica 31. Hallazgos ecográficos en malformaciones linfáticas

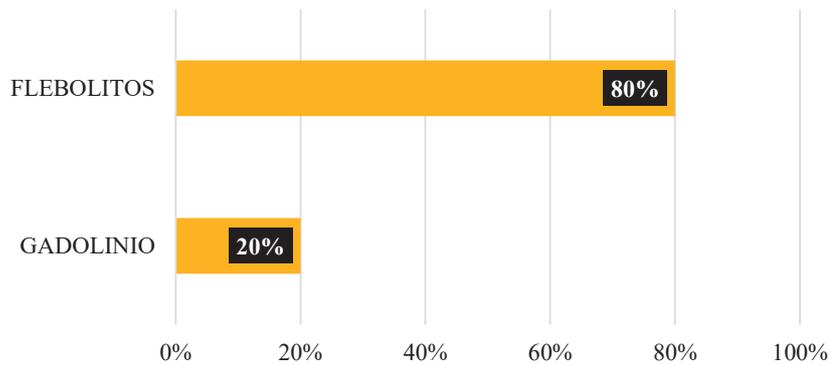
Hallazgos por RM en las lesiones compatibles con M. Linfáticas

- El tamaño medio de las ML mediante estudio por RM fue de 45,5 mm en su eje mayor. Este dato sí es comparable con el tamaño medio obtenido mediante estudio ecográfico para este tipo de malformaciones ya que sólo se han considerado aquellas en las que se han realizado ambas pruebas (n=7).
- Para la descripción de los hallazgos hemos dividido las ML simples y las malformaciones mixtas de predominio linfático (todas ellas veno-linfáticas) al igual que anteriormente con la ecografía ([Gráficas 32](#), [33](#), [34](#)).



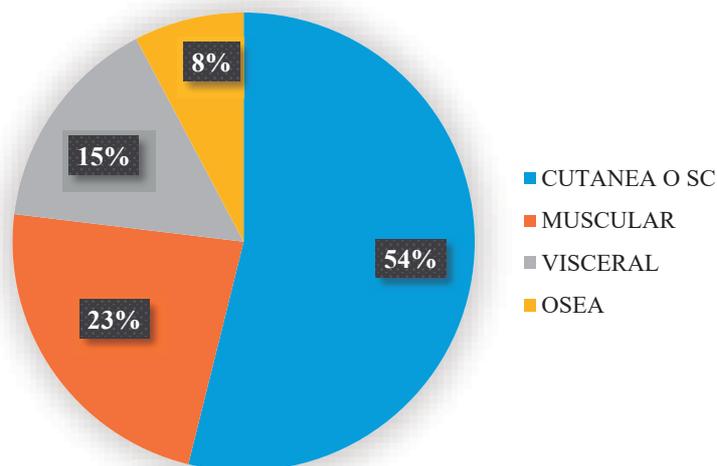
Gráfica 32. Hallazgos por RM en las ML simples. *Gadolinio se refiere a captación de contraste por parte de la lesión.

HALLAZGOS POR RM EN M. MIXTAS DE PREDOMINIO LINFÁTICO



Gráfica 33. Hallazgos por RM en malformaciones mixtas de predominio linfático, todas ellas veno-linfáticas.

PROFUNDIDAD DE LAS ML POR RM



Gráfica 34. Profundidad de las ML según estudio por RM.

13.4. MV ALTO FLUJO

Cuando hablamos de MV de alto flujo (o MAV/FAV) nos referimos al conjunto formado por MAV, MAV digital adquirida y FAV. En algunos casos hemos considerado oportuno diferenciar las características de cada subgrupo. Se trata del subtipo de malformación con una peor correlación clínico radiológica.

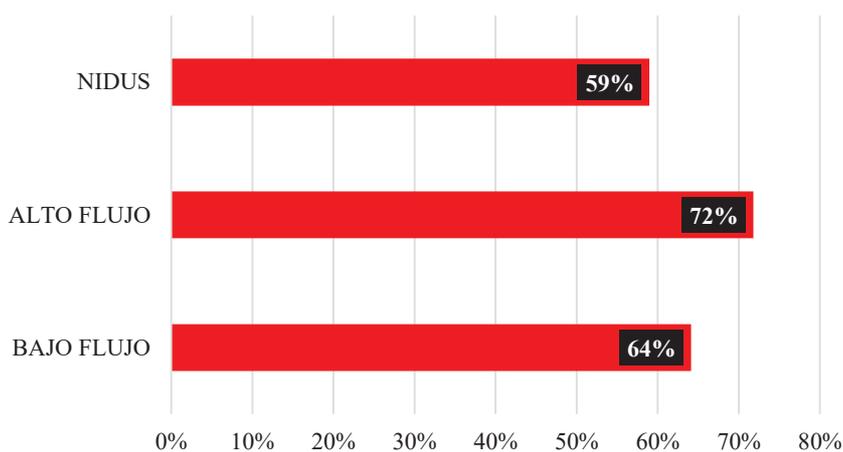
- De las 45 MV alto flujo catalogadas como tal clínicamente, se realizó estudio ecográfico en todas ellas. En 39 de las 45 ecografías se apoyaba el diagnóstico clínico.

- Dentro de las 6 malformaciones con discordancia clínico ecográfica el diagnóstico sugerido en el estudio eco-doppler era de malformación venosa sin que hayamos percibido una tendencia a una localización concreta.

Hallazgos ecográficos en las lesiones compatibles con MV de alto flujo:

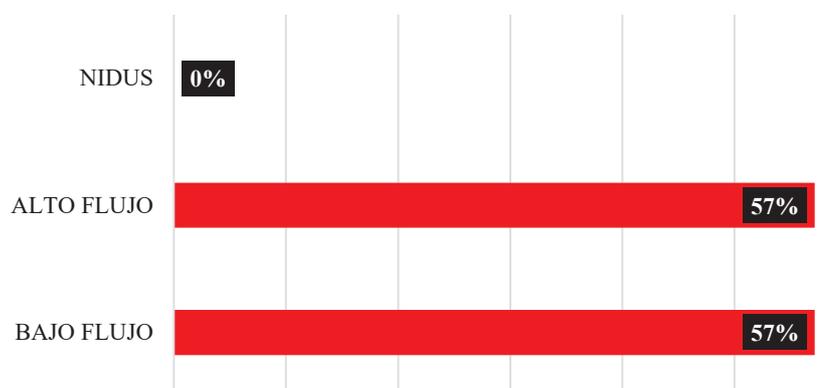
- El tamaño medio de las MV de alto flujo por estudio ecográfico fue de 14,95 mm en su eje mayor
- Para la descripción de los distintos hallazgos ecográficos hemos considerado las MAV y FAV por separado ya que el elemento definitorio principal en las FAV es la ausencia de nidus ([Gráficas 35, 36](#)).

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN MAV



Gráfica 35. Hallazgos ecográficos en MAV incluyendo digitales adquiridas.

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN FAV

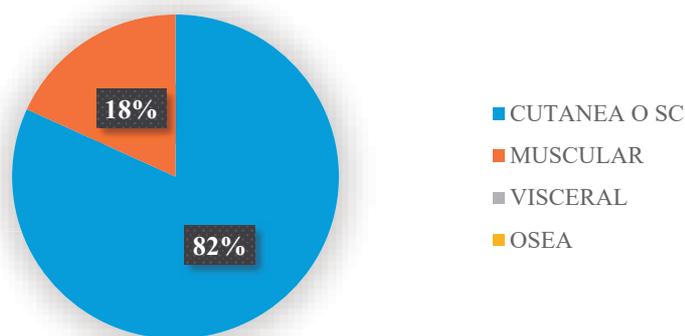


Gráfica 36. Hallazgos ecográficos en FAV.

Hallazgos por RM en las lesiones compatibles con MV de alto flujo:

- Se realizaron 33 RM en lesiones clínicamente compatibles con MV alto flujo, con RM compatible en 19 de los casos.
- De los 14 casos con discordancia, en su gran mayoría (n=12) el estudio por RMN apenas encontraba hallazgos patológicos, sin sugerir otro tipo de malformación u otra entidad concreta.
- El tamaño medio de las MV de alto flujo por estudio mediante RM fue de 16,22 mm en su eje mayor.
- La gran mayoría afectaban sólo hasta tejido celular subcutáneo pero un 18% tenían compromiso muscular ([Gráfica 37](#)).

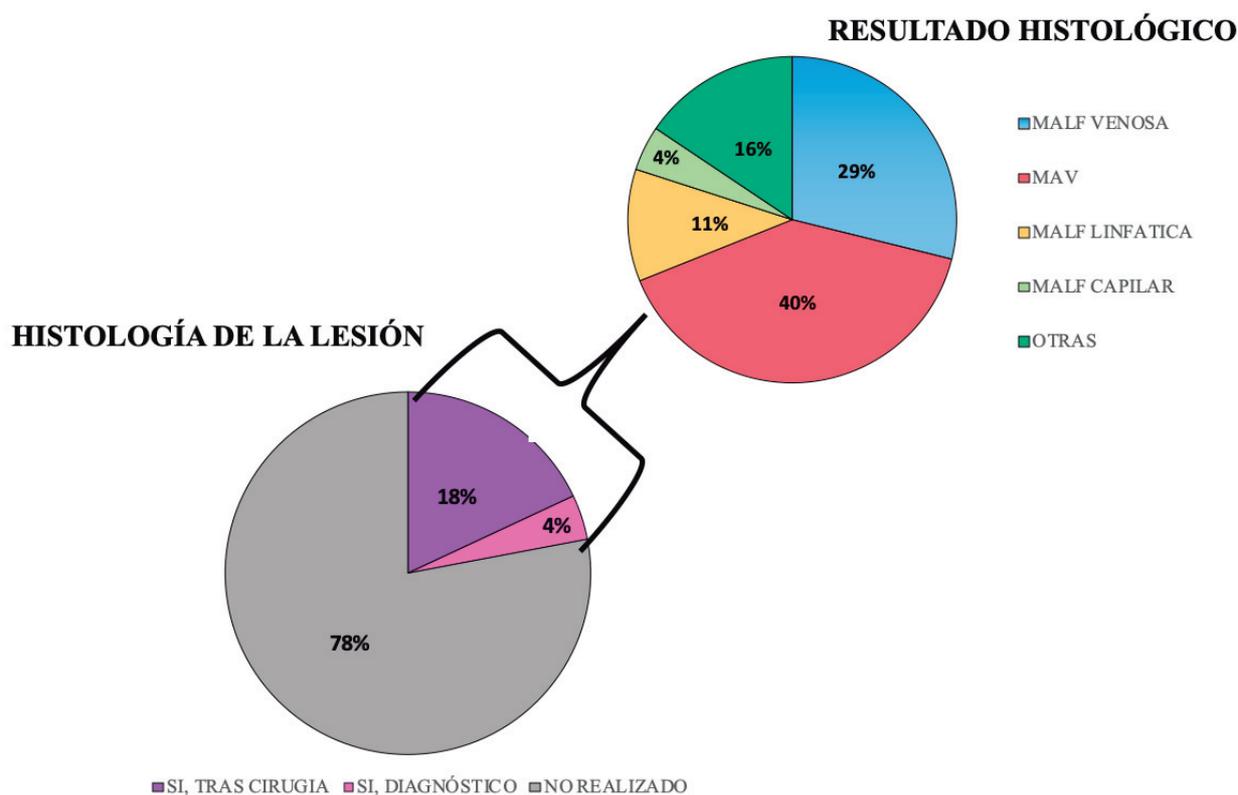
PROFUNDIDAD DE LAS MV ALTO FLUJO
POR RM



Gráfica 37. Profundidad de las MV alto flujo tras estudio por RM

14. ESTUDIO HISTOLÓGICO

La mayoría de muestras para estudio histológico se obtuvieron tras tratamiento quirúrgico (18%), siendo pocos los casos en que se realizó una biopsia para orientación diagnóstica (4%) ([Gráfica 38](#)). Estos porcentajes reflejan que la histología tiene un papel muy secundario en la caracterización de las MV, pues los hallazgos anatomopatológicos dependerán del estadio y de la zona de muestreo. Casi la mitad de muestras histológicas se correspondían a MAV (40%), siendo biopsias llevadas a cabo en su mayoría por dermatología, siempre con precaución por la posibilidad de sangrado profuso.



Gráfica 38. Frecuencia en porcentaje de las MV en que se llevó a cabo estudio histológico y resultado del mismo.

15. ESTUDIO GENÉTICO

Sólo se llevó a cabo estudio genético en sangre periférica y/o tejido afecto **en 9 pacientes**, 7 de ellos en edad pediátrica.

- En **7 pacientes** se llevó a cabo el estudio genético en sangre periférica **RASA1/EPHB4** por sospecha de MC-MAV
 - En 4 se confirmó la mutación RASA1 (dos de ellos eran familiares: madre e hija).
 - En 1 de ellos se confirmó la mutación EPHB4.
- Otro de los casos en que se llevó a cabo estudio genético es el de una paciente con malformación venosa congénita afectando a hemicuerpo derecho (tronco, extremidad superior y de forma más marcada extremidad inferior) ([Figura 32](#)). No presentaba malformación capilar, linfática o MAV asociada ni aumento de

partes blandas (salvo el debido puramente al volumen de la malformación). Se realizó **estudio genético** (sangre periférica y tejido afecto) **PIK3CA** siendo negativo. La paciente fue remitida al Hospital la Paz siendo sugerido el diagnóstico de enfermedad de Bockenheimer. Tras 5 años de seguimiento no ha desarrollado otras malformaciones asociadas a la venosa ni sobrecrecimiento de partes blandas.



Figura 32. Paciente sexo femenino de 6 meses con malformación venosa congénita afectando hemicuerpo derecho, de forma más pronunciada a nivel de nalga y extremidad inferior izquierda. No asociaba dismetría ni malformación compleja. Se realizó estudio de coagulación que fue normal. El estudio genético (PIK3CA) no mostró mutaciones. Llevó tratamiento con sirolimus durante 15 meses con buena respuesta clínica (ver más adelante).

- Otra de las pacientes en que fue solicitado estudio genético es una paciente de 6 años con ML axilar y dorsal extensa tratada mediante cirugía. La paciente asociaba un fenotipo característico con baja estatura, cabello escaso y falanges cortas ([Figura 33](#)). En este caso se encontró una mutación en el gen TRPS1 confirmándose el diagnóstico de síndrome tricorinofalángico. No se han descrito, hasta el momento, casos de este síndrome asociando ML.



Figura 33. Paciente de 6 años con ML macroquística a nivel axilar y dorsal derecho asociando además cabello escaso y corto, baja estatura, hipoplasia dental con dientes aserrados, falanges cortas y raíz nasal ancha. Se encontró mutación en el gen TRPS1 siendo diagnosticada de síndrome tricorinofalángico tipo I.

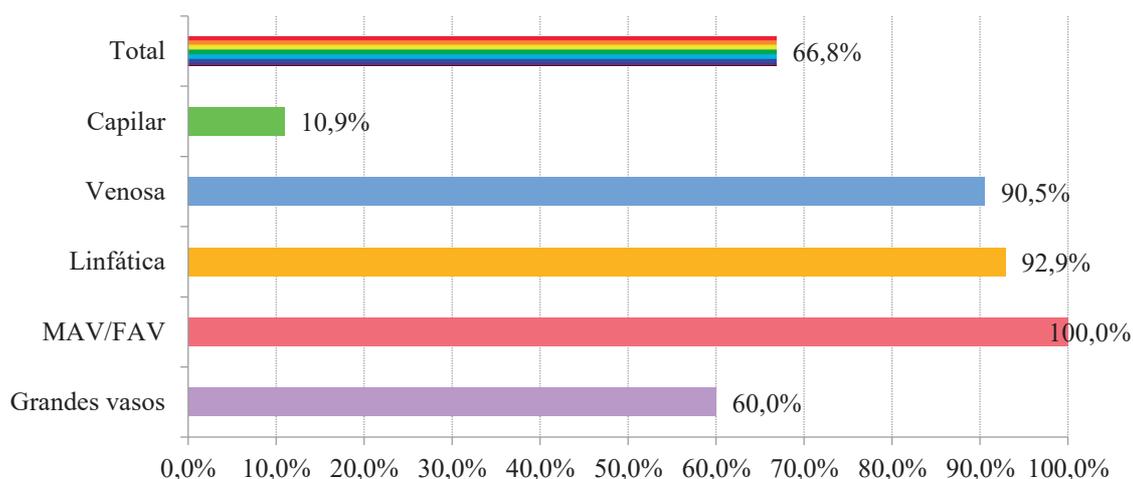
16. VALORACIÓN POR COMITÉ

Existen diferencias significativas en la discusión en comité según tipo de malformación: sólo el 10% de las malformaciones capilares se han discutido en comité frente al 90-100% de las venosas, linfáticas y MAV/FAV y al 60% de los grandes vasos ([Tabla 36](#), [Gráfica 39](#)).

		Tipo de malformación												p-valor Chi2
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Discusión en comité	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	No	67	33,2%	57	89,1%	7	9,5%	1	7,1%	0	0,0%	2	40,0%	
	Sí	135	66,8%	7	10,9%	67	90,5%	13	92,9%	45	100,0%	3	60,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo				<0.0001		<0.0001		0.001		-----		0.655		

Tabla 36. Casos discutidos en comité según tipo de malformación.

DISCUSIÓN EN COMITÉ SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN

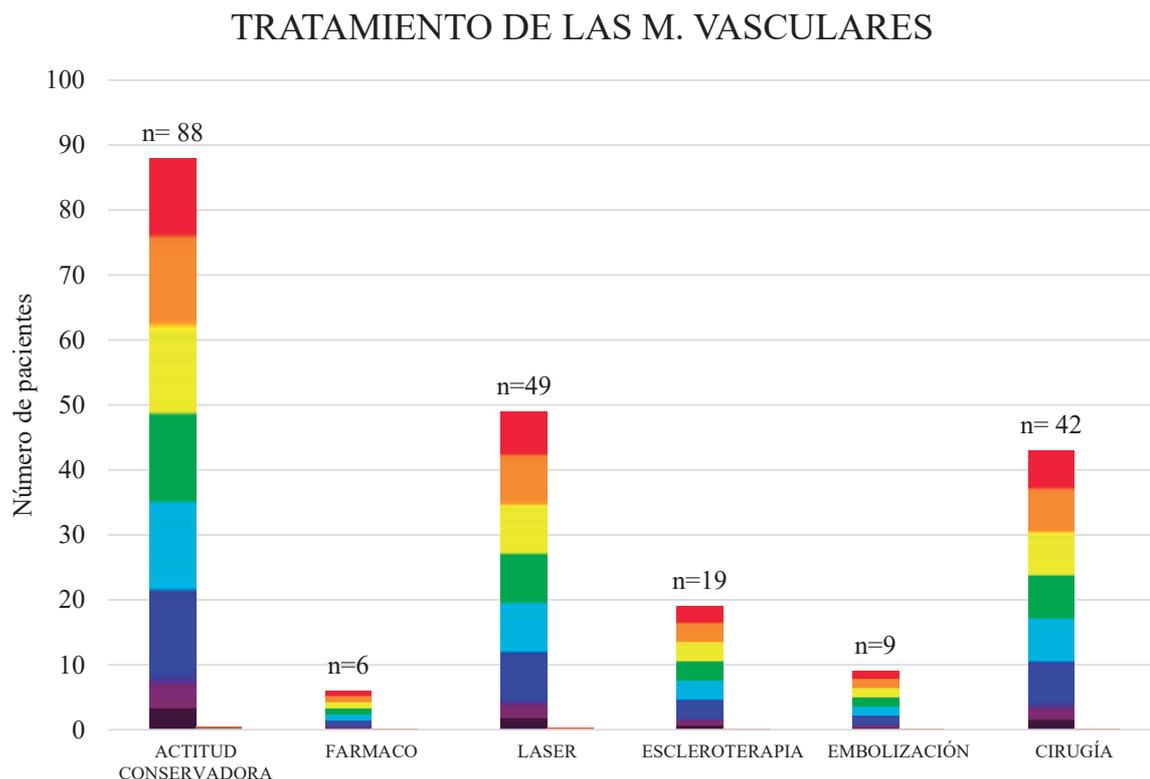


Gráfica 39. Representación del porcentaje de casos discutidos en comité para cada tipo de malformación vascular.

17.OPCIONES TERAPÉUTICAS

	CAPILARES	VENOSAS	LINFÁTICAS	MAV/FAV	GR. VASOS	TOTAL
ACTITUD CONSERVADORA	28	34	5	19	2	88
FÁRMACO	0	2	4	0	0	6
ESCLEROTERAPIA	0	19	0	0	0	19
EMBOLIZACIÓN	0	0	0	9	0	9
CIRUGÍA	2	11	5	21	3	42
LÁSER	41	7	0	1	0	49

Tabla 37. Número de pacientes para cada régimen terapéutico agrupados según el subtipo de MV. Hay que considerar que hay MV que reciben más de un tratamiento.



Gráfica 40. Número de casos en cada régimen terapéutico a nivel global. Hay que considerar que hay MV tratadas con más de un tratamiento.

ACTITUD CONSERVADORA

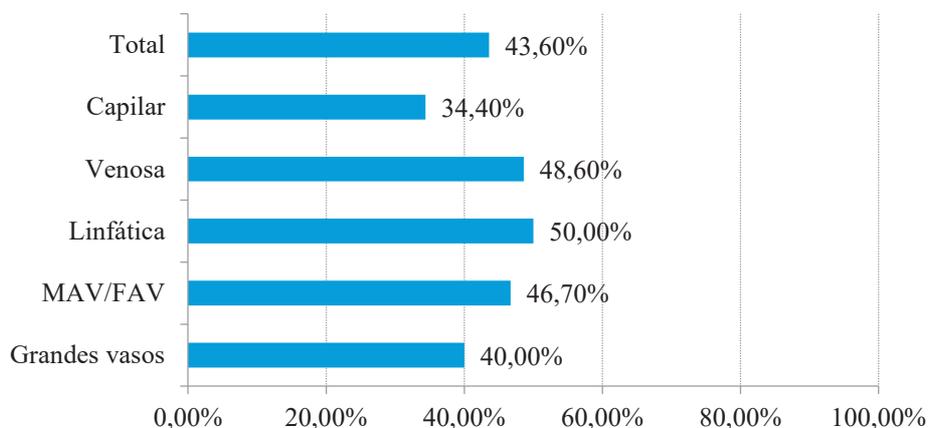
De forma global, no existen diferencias significativas en la actitud conservadora según tipo de malformación ([Tabla 38](#)).

Sólo para capilar, la incidencia de actitud conservadora es menor (30 puntos porcentuales) que la actitud no conservadora ([Tabla 38](#), [Gráfica 41](#)).

		Tipo de malformación										p-valor Chi2		
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV			Grandes vasos	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		N	%
Actitud conservadora exclusiva	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	0.491
	No	114	56,4%	42	65,6%	38	51,4%	7	50,0%	24	53,3%	3	60,0%	
Sí	88	43,6%	22	34,4%	36	48,6%	7	50,0%	21	46,7%	2	40,0%		
p-valor Chi2 para cada subtipo				0.012		0.816		1.000		0.655		0.655		

Tabla 38. Actitud conservadora según tipo de malformación.

ACTITUD CONSERVADORA SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN



Gráfica 41. Representación del porcentaje de casos para cada tipo de malformación en que se optó por actitud conservadora exclusiva.

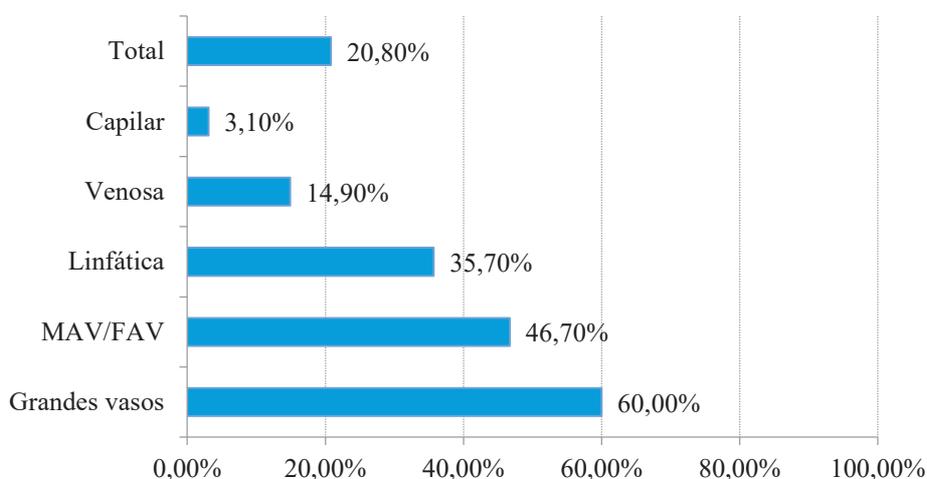
CIRUGÍA

Existen diferencias significativas en la decisión quirúrgica según tipo de malformación: las malformaciones de **grandes vasos, MAV/FAV y linfáticas son más frecuentemente intervenidas quirúrgicamente que las capilares y venosas** (Tabla 39, Gráfica 42).

	Tipo de malformación											p-valor Chi2	
	Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N		%
Cirugía													<0.0001
Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	
No	160	79,2%	62	96,9%	63	85,1%	9	64,3%	24	53,3%	2	40,0%	
Sí	42	20,8%	2	3,1%	11	14,9%	5	35,7%	21	46,7%	3	60,0%	
p-valor Chi2 para cada subtipo			<0.0001		<0.0001		0.285		0.655		0.655		

Tabla 39. Tratamiento quirúrgico según tipo de malformación.

CIRUGÍA SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN



Gráfica 42. Representación del porcentaje de casos para cada tipo de malformación en que se optó por cirugía.

No existe relación significativa entre la decisión quirúrgica y la localización (p-valores>0.05) (Tabla 40).

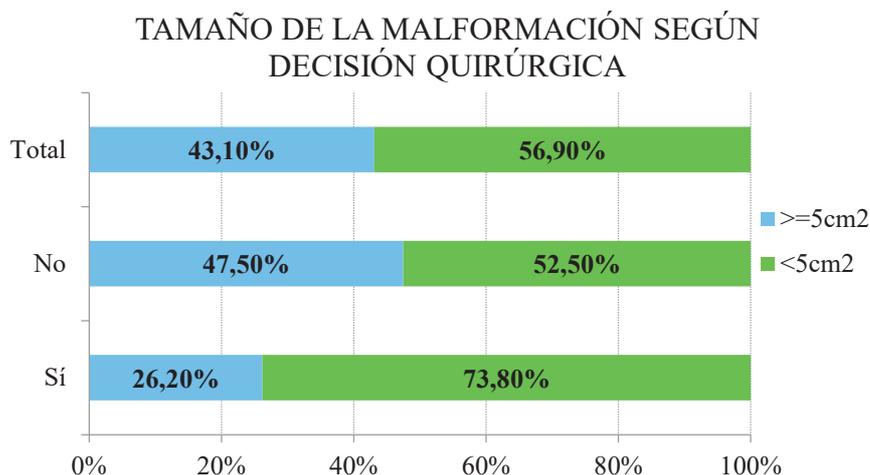
		CIRUGIA						p-valor Chi2
		Total		No		Sí		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
Cabeza y cuello	Total	202	100,0%	160	100,0%	42	100,0%	0.986
	No	82	40,6%	65	40,6%	17	40,5%	
	Sí	120	59,4%	95	59,4%	25	59,5%	
Tronco	Total	202	100,0%	160	100,0%	42	100,0%	0.546
	No	172	85,1%	135	84,4%	37	88,1%	
	Sí	30	14,9%	25	15,6%	5	11,9%	
Extremidades superiores	Total	202	100,0%	160	100,0%	42	100,0%	0.950
	No	158	78,2%	125	78,1%	33	78,6%	
	Sí	44	21,8%	35	21,9%	9	21,4%	
Extremidades inferiores	Total	202	100,0%	160	100,0%	42	100,0%	0.686
	No	169	83,7%	133	83,1%	36	85,7%	
	Sí	33	16,3%	27	16,9%	6	14,3%	

Tabla 40. Localización de la malformación según tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, sí existe relación estadísticamente significativa entre el tamaño de la malformación y la indicación de cirugía, siendo **mucho más frecuente la decisión quirúrgica en malformaciones menores de 5cm²** (73,8% vs 26,2%, p-valor Chi2 0.013) (Tabla 41, Gráfica 43).

	CIRUGIA						p-valor Chi2	
	Total		No		Sí			
	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas		
Tamaño	Total	202	100,0%	160	100,0%	42	100,0%	0.013
	>=5cm2	87	43,1%	76	47,5%	11	26,2%	
	<5cm2	115	56,9%	84	52,5%	31	73,8%	

Tabla 41. Relación entre el tamaño de la malformación y la decisión quirúrgica.



Gráfica 43. Porcentaje de casos intervenidos quirúrgicamente según tamaño de la malformación.

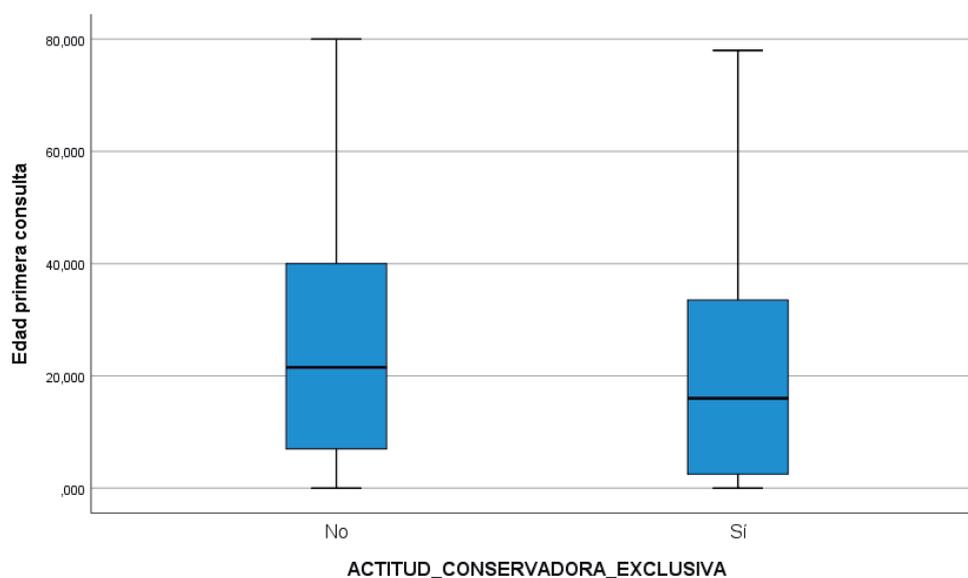
18. VARIABLES QUE PUEDEN CONDICIONAR LA DECISIÓN DE TRATAMIENTO ACTIVO

18.1. EDAD DE CONSULTA

No existen diferencias significativas en la decisión de tratamiento activo según la edad a la que consultan por primera vez (p-valor Mann-Whitney 0,055); sin embargo, podemos afirmar que existe cierta **tendencia a que, a mayor edad de consulta, mayor posibilidad de tratamiento activo** (Tabla 42, Gráfica 44).

		ACTITUD CONSERVADORA EXCLUSIVA		
		Total	No	Sí
Edad primera consulta	N válidos	202	114	88
	Media	24,05	26,57	20,78
	Desviación estándar	21,66	21,90	21,02
	Mediana	19,00	21,50	16,00

Tabla 42. Relación entre la edad de primera consulta y la actitud conservadora.



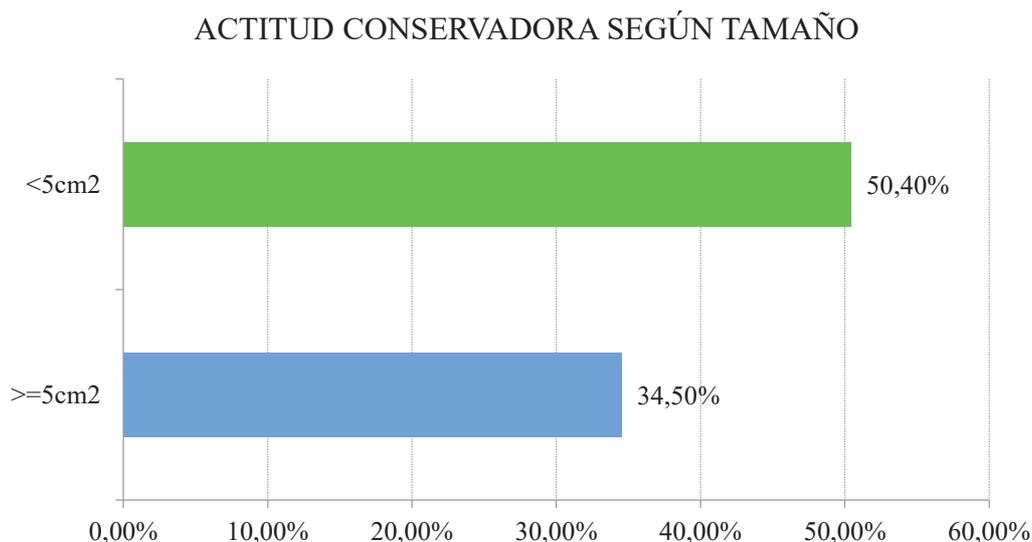
Gráfica 44. Diagrama de cajas representando la edad de primera consulta según actitud conservadora o tratamiento activo.

18.2. TAMAÑO DE LA MALFORMACIÓN

Existen diferencias significativas entre la decisión de tratamiento activo y el tamaño de la malformación, de manera que en **malformaciones menores de 5 cm² la actitud exclusivamente conservadora es más frecuente** ([Tabla 43](#), [Gráfica 45](#)).

		Tamaño						p-valor Chi2
		Total		≥5cm2		<5cm2		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
Actitud conservadora exclusiva	Total	202	100,0%	87	100,0%	115	100,0%	0.024
	No	114	56,4%	57	65,5%	57	49,6%	
	Sí	88	43,6%	30	34,5%	58	50,4%	

Tabla 43. Actitud conservadora según tamaño de la malformación.



Gráfica 45. Representación de la actitud conservadora según tamaño de la malformación.

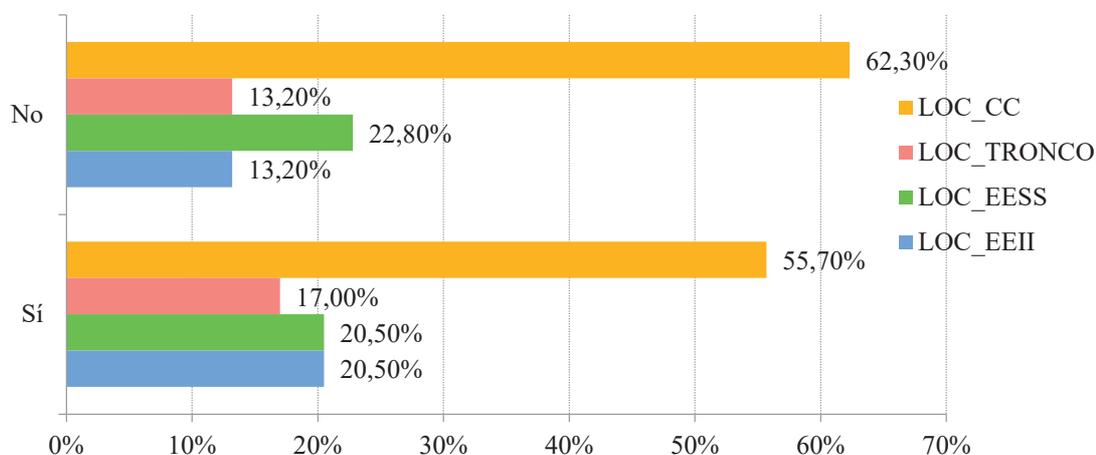
18.3. LOCALIZACIÓN DE LA MALFORMACIÓN

No existen diferencias significativas en la relación entre la localización de la malformación y la actitud conservadora o terapéutica activa (Tabla 44) pero sí representamos la frecuencia de las distintas localizaciones según se optara por tratamiento conservador o activo (Gráfica 46).

		ACTITUD CONSERVADORA EXCLUSIVA						p-valor chi2
		Total		No		Sí		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
LOC_CC	Total	202	100,0%	114	100,0%	88	100,0%	0.344
	No	82	40,6%	43	37,7%	39	44,3%	
LOC_TRONCO	Sí	120	59,4%	71	62,3%	49	55,7%	0.441
	Total	202	100,0%	114	100,0%	88	100,0%	
LOC_EESS	No	172	85,1%	99	86,8%	73	83,0%	0.688
	Sí	30	14,9%	15	13,2%	15	17,0%	
LOC_EEII	Total	202	100,0%	114	100,0%	88	100,0%	0.164
	No	158	78,2%	88	77,2%	70	79,5%	
	Sí	44	21,8%	26	22,8%	18	20,5%	
	Total	202	100,0%	114	100,0%	88	100,0%	
	No	169	83,7%	99	86,8%	70	79,5%	
	Sí	33	16,3%	15	13,2%	18	20,5%	

Tabla 44. Relación entre localización de la malformación y actitud conservadora.

LOCALIZACIÓN SEGÚN ACTITUD CONSERVADORA



Gráfica 46. Representación de localización de las malformaciones según actitud conservadora o tratamiento activo.

18.4. COMPLICACIONES

No existen diferencias significativas entre la aparición de complicaciones y el tratamiento activo (Tabla 45).

	ACTITUD CONSERVADORA EXCLUSIVA						p-valor Chi2	
	Total		No		Sí			
	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas		
Complicaciones	Total	143	100,0%	79	100,0%	64	100,0%	0.476
	No	117	81,8%	63	79,7%	54	84,4%	
	Sí	26	18,2%	16	20,3%	10	15,6%	

Tabla 45. Desarrollo de complicaciones durante el seguimiento de las malformaciones según actitud conservadora o tratamiento activo.

19. TRATAMIENTO SEGÚN TIPO DE MALFORMACIÓN

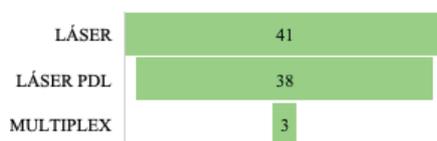
16.1. M. CAPILARES

- 2 malformaciones capilares requirieron cirugía:
 - 1 caso se trata de una MVO en territorio V3 no tratada que, a los 65 años, desarrolla dos pápulas, una de ellas pulsátil y ecográficamente compatible con MAV requiriendo cirugía (Figura

22).

- 1 caso se trata de una malformación capilar tipo MVO hemifacial no tratada que ha desarrollado importante hipertrofia de tejidos blandos con sangrado en zona labial requiriendo cirugía a ese nivel ([Figura 4](#)).
- Del total de 64 malformaciones capilares 41 han sido tratadas con láser ([Gráfica 47](#)):
 - 38 han recibido láser PDL
 - 3 han recibido láser PDL-Nd YAG ([Figura 28](#))

TIPO DE LÁSER UTILIZADO EN LAS M. CAPILARES



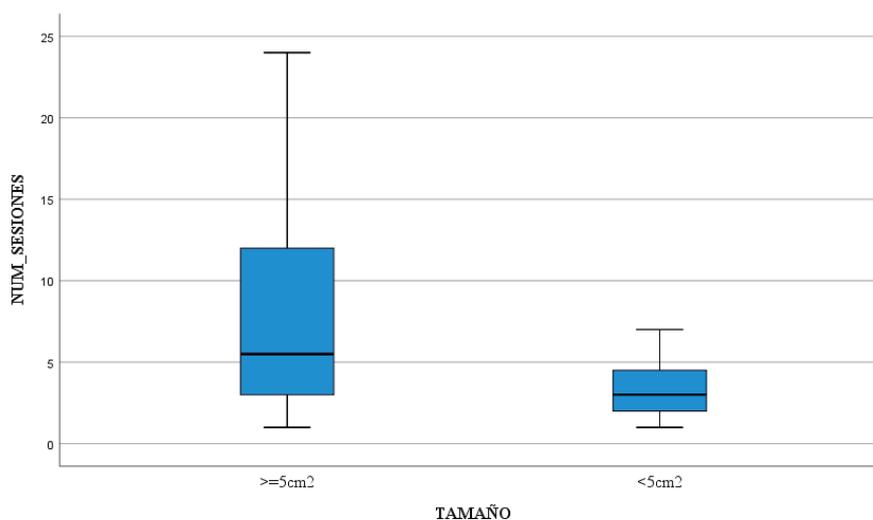
Gráfica 47. Número de pacientes con malformación capilar tratados con cada tipo de láser.

TRATAMIENTO LÁSER DE LAS MALFORMACIONES CAPILARES

- **Número de sesiones**
 - El número medio de sesiones ha sido de 6,57 sin sedación y de 4,12 con sedación
- **Relación tamaño y número de sesiones**
 - Existen diferencias significativas en el número de sesiones de láser según tamaño de manera que se realizan **más sesiones si el tamaño es $\geq 5\text{cm}^2$** ([Tabla 46](#), [Gráfica 48](#)).

		Tamaño			p-valor M-W
		Total	$\geq 5\text{cm}^2$	$< 5\text{cm}^2$	
Numero sesiones láser malf.capilares	N válidos	41	30	11	0.015
	Media	6,56	7,80	3,18	
	Desviación estándar	5,65	6,07	1,89	
	Mediana	5,00	5,50	3,00	

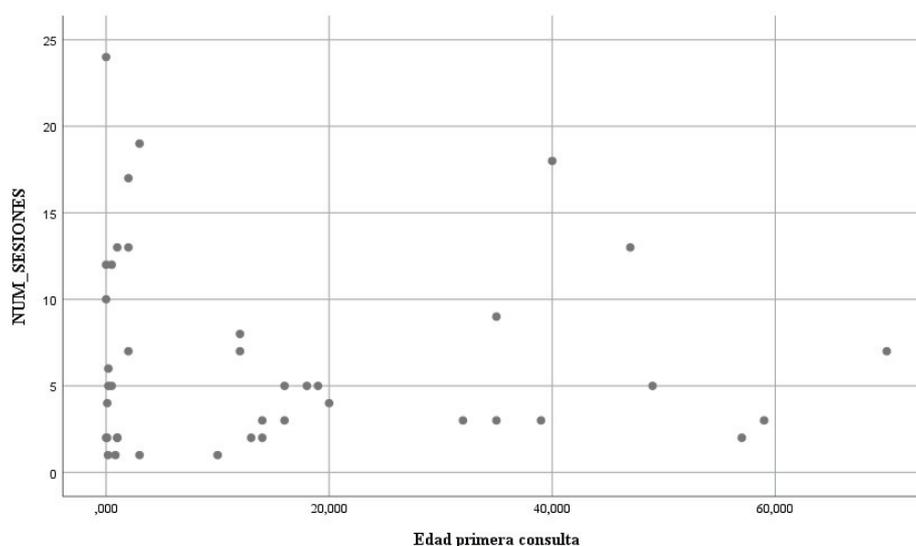
Tabla 46. Número de sesiones láser según tamaño de la malformación capilar



Gráfica 48. Diagrama de cajas representando la relación entre el número de sesiones láser y el tamaño de la malformación capilar.

- **Relación edad de consulta y número de sesiones**

- No existe correlación entre la edad de primera consulta y el número de sesiones de láser ($\rho=0.024$, p-valor 0.882) ([Gráfica 49](#)).



Gráfica 49. Diagrama de dispersión reflejando la relación entre la edad de primera consulta y el número de sesiones láser en malformaciones capilares.

- **Relación localización de la malformación y número de sesiones**

- **No existen diferencias significativas en el número de sesiones láser según localización de la malformación** ([Tabla 47](#)). Aunque, para las malformaciones localizadas en extremidades inferiores, el p-valor es significativo al 10% (<0.10), podemos afirmar que existe **cierta tendencia**

a que el número de sesiones de láser en malformaciones capilares localizadas en miembros inferiores es mayor que en otras localizaciones (Tabla 47).

		LOC CC			LOC TRONCO			LOC EESS			LOC EEII		
		Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí
Número sesiones láser malf capilares	N válidos	41	18	23	41	32	9	41	30	11	41	36	5
	Media	6,56	7,78	5,61	6,56	6,03	8,44	6,56	6,47	6,82	6,56	6,14	9,60
	Desviación estándar	5,65	6,13	5,18	5,65	5,18	7,11	5,65	5,72	5,72	5,65	5,62	5,46
	Mediana	5,00	6,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	4,50	8,00
	p-valor M-W	0.302			0.505			0.873			0.099		

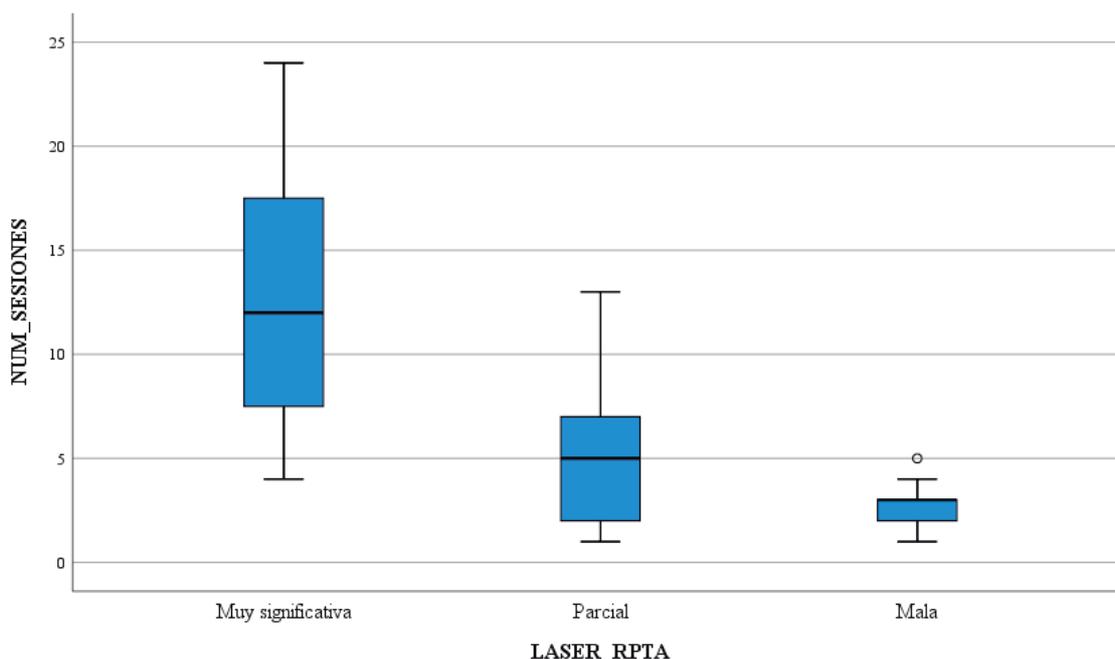
Tabla 47. Número de sesiones láser según localización de la malformación capilar.

- **Relación número de sesiones y grado de respuesta**

- Existen diferencias significativas entre el número de sesiones y la respuesta de manera que cuando hay una **respuesta muy significativa al láser, el número de sesiones es más del doble respecto a la respuesta parcial y cuatro veces más que en los casos con mala respuesta, es decir, a más sesiones mayor grado de respuesta (Tabla 48, Gráfica 50).**

		Respuesta a laser				p-valor K-W
		Total	Muy significativa	Parcial	Mala	
Número sesiones láser malf capilares	N válidos	41	11	21	9	<0.0001
	Media	6,56	12,73	4,95	2,78	
	Desviación estándar	5,65	6,25	3,69	1,20	
	Mediana	5,00	12,00	5,00	3,00	

Tabla 48. Número de sesiones láser según grado de respuesta al mismo.



Gráfica 50. Diagrama de cajas representando la relación entre el número de sesiones láser en malformaciones capilares y el grado de respuesta.

- **Relación localización y respuesta a láser**

- No existen diferencias significativas en la localización según la respuesta láser ([Tabla 49](#)).

		LASER RPTA								p-valor Chi2
		Total		Muy significativa		Parcial		Mala		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
LOC_CC	Total	41	100,0%	11	100,0%	21	100,0%	9	100,0%	0.672
	No	18	43,9%	5	45,5%	8	38,1%	5	55,6%	
	Sí	23	56,1%	6	54,5%	13	61,9%	4	44,4%	
LOC_TRONCO	Total	41	100,0%	11	100,0%	21	100,0%	9	100,0%	0.453
	No	32	78,0%	8	72,7%	18	85,7%	6	66,7%	
	Sí	9	22,0%	3	27,3%	3	14,3%	3	33,3%	
LOC_EESS	Total	41	100,0%	11	100,0%	21	100,0%	9	100,0%	0.379
	No	30	73,2%	9	81,8%	16	76,2%	5	55,6%	
	Sí	11	26,8%	2	18,2%	5	23,8%	4	44,4%	
LOC_EEII	Total	41	100,0%	11	100,0%	21	100,0%	9	100,0%	0.427
	No	36	87,8%	9	81,8%	18	85,7%	9	100,0%	
	Sí	5	12,2%	2	18,2%	3	14,3%	0	0,0%	

Tabla 49. Localización de la malformación capilar según grado de respuesta al láser.

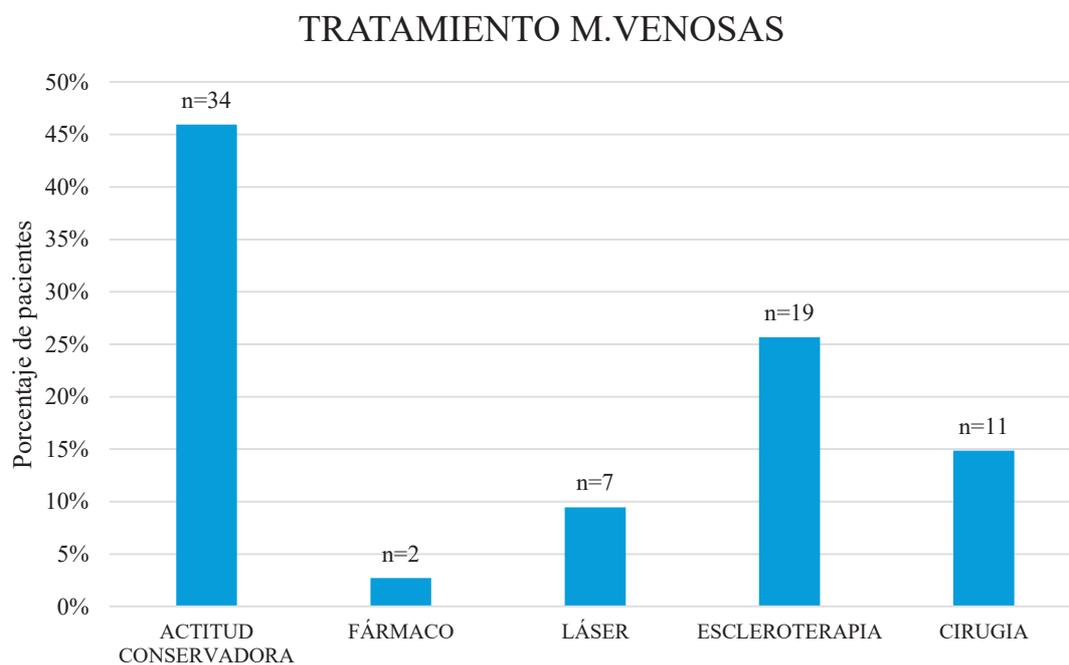


Figura 34. MVO con distribución nerviosa (cubital) con respuesta parcial a láser PDL tras 7 sesiones.



Figura 35. Paciente con MVO en territorio V2 al mes de edad (A), al año de edad (B) tras 4 sesiones de láser PDL y a los 4 años tras 24 sesiones de láser PDL (C). Todas las sesiones se llevaron a cabo bajo sedación. La respuesta se consideró muy significativa.

16.2. M. VENOSAS



Gráfica 51. Diferentes regímenes terapéuticos dentro de las malformaciones venosas.

Actitud conservadora

Un total de 34 malformaciones venosas se mantuvieron con vigilancia estrecha (visitas cada 3 meses o menos) sin otro tratamiento activo ([Gráfica 51](#)).

Tratamiento farmacológico

2 malformaciones venosas fueron tratadas con sirolimus ([Gráfica 51](#)).

- El primero de los casos es una malformación mixta capilar-venosa, congénita, localizada en miembro inferior izquierdo (desde área genital hasta pierna distal) con dolor y limitación funcional ([Figura 36](#)). Se incluyó como malformación venosa ya que éste era el componente predominante. Las pruebas de imagen (eco, RM y linfografía) descartaban componente linfático asociado. Analíticamente presentaba alteraciones de la coagulación con elevación de D-dímero de forma persistente (con mayor aumento tras episodio trombótico). La evolución descartó sobrecrecimiento de dicha extremidad. Se inició sirolimus a los 5 años tras un episodio trombótico de la misma con incremento del dolor. Recibió tratamiento durante 7 meses a dosis $0,8\text{mg}/\text{m}^2/12\text{h}$. No desarrolló importantes complicaciones. La malformación no disminuyó de tamaño de forma significativa pero sí hubo una mejoría de la sintomatología asociada.

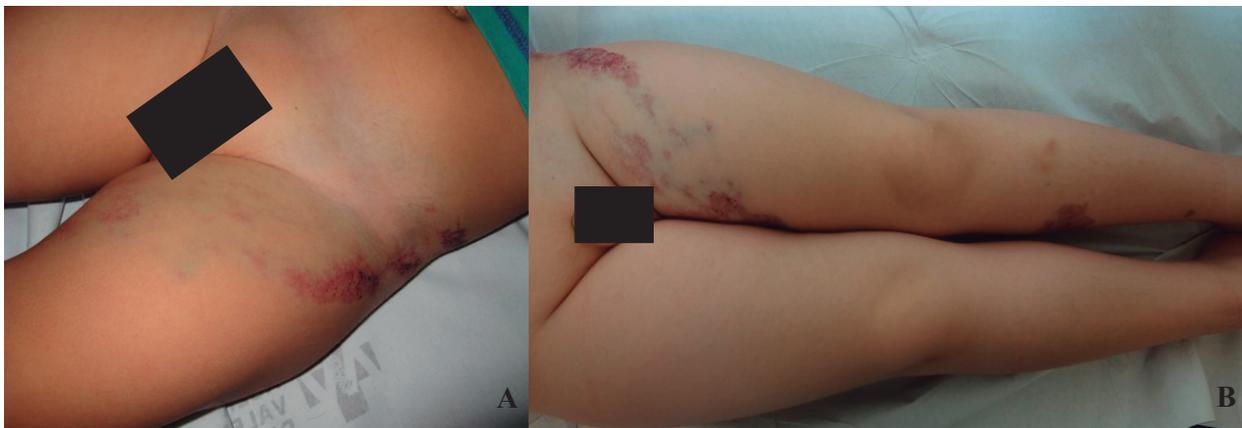


Figura 36. Malformación mixta capilar oscura geográfica-venosa, descartándose componente linfático en pruebas de imagen, sin sobrecrecimiento asociado tras 5 años de seguimiento.

- Aspecto al año de edad (A)
- A los 6 años de edad, 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con sirolimus, la malformación venosa persistía clínicamente similar pero con una mejoría importante del dolor (B)

- La segunda malformación venosa tratada con sirolimus se trata de una malformación extensa afectando a hemicuerpo derecho (tronco, extremidad superior y de forma más marcada extremidad inferior) ([Figura 32](#)). No presentaba malformación capilar, linfática o MAV asociada ni

aumento de partes blandas (salvo el debido puramente al volumen de la malformación). Se realizó estudio genético (sangre y tejido) PIK3CA siendo negativo. Recibió tratamiento con sirolimus (a dosis 0,8mg/m²/12h) durante un total de 15 meses con buena respuesta.

- A los 15 meses inició tratamiento con sirolimus, que llevó durante 9 meses, suspendiéndose por falta de repuesta
- Se reintrodujo a los 2 años y 3 meses, manteniéndose durante 6 meses más con buena respuesta, pero suspendiéndose por ferropenia y bacteriemia.

Láser

7 malformaciones venosas fueron tratadas con láser de forma exclusiva ([Gráfica 51](#)):

- 2 de esos pacientes recibieron PDL-NdYAG con una media de 2,5 sesiones.
- 5 pacientes fueron tratados con láser diodo con una media de 1,2 sesiones.
 - Todas las malformaciones venosas tratadas con láser diodo se localizaban en área facial.
 - 2 afectaban únicamente a nivel labial.
 - 2 afectaban labio, lengua y orofaringe.

Escleroterapia

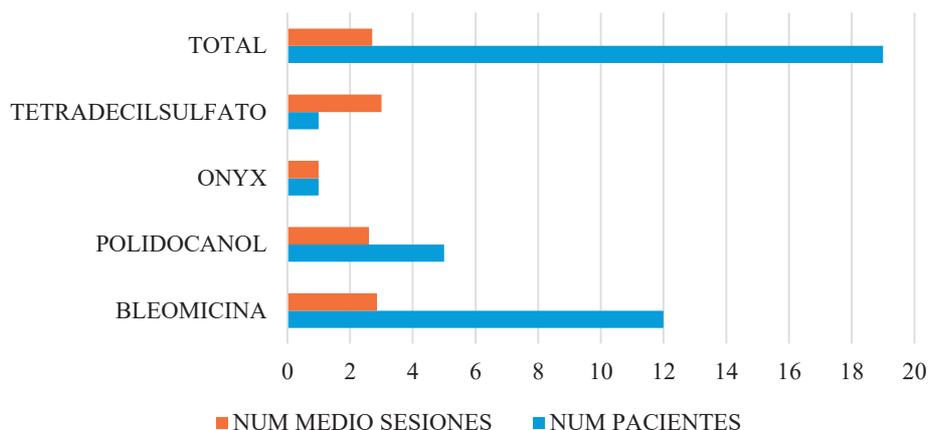
19 pacientes fueron tratados con escleroterapia ([Gráfica 51](#)) con una media de 2,71 sesiones ([Tabla 50](#), [Gráfica 52](#)).

- **Agente esclerosante**

AGENTE	N	Nº MEDIO SESIONES
BLEOMICINA	12	2,86
POLIDOCANOL	5	2,6
ONYX*	1	1
TETRADECILSULFATO	1	3
TOTAL	19	2,71

Tabla 50. Número de pacientes con malformaciones venosas tratadas con cada agente esclerosante y número medio de sesiones. *Onyx: Etilen-vinil-alcohol

AGENTES ESCLEROSANTES EMPLEADOS EN M.VENOSAS



Gráfica 52. Representación del número de malformaciones venosas tratadas con cada agente esclerosante y número medio de sesiones con cada uno de ellos.

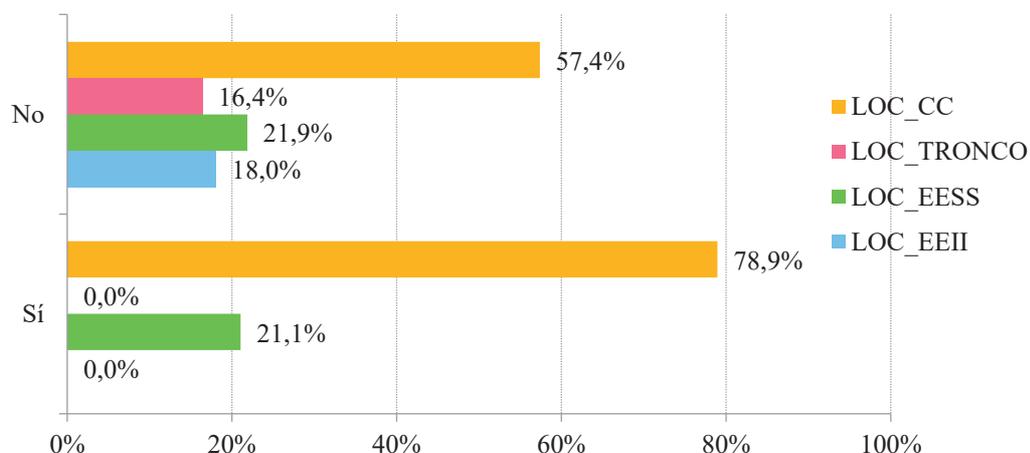
- Relación entre la localización de la malformación venosa y escleroterapia

Sólo existen diferencias estadísticamente significativas en las malformaciones venosas localizadas en **extremidades inferiores**, en las que, de forma estadísticamente significativa, la **tendencia a la escleroterapia es mucho menor que para otras localizaciones** ([Tabla 51](#), [Gráfica 53](#)). En el caso de cabeza y cuello, la proximidad al umbral de aceptación ($p\text{-valor} < 0.10$) indica que hay una mayor tendencia al tratamiento con escleroterapia ([Tabla 51](#)).

		ESCLEROTERAPIA						p-valor Chi2
		Total		No		Sí		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
Cabeza y cuello	Total	202	100,0%	183	100,0%	19	100,0%	0.068
	No	82	40,6%	78	42,6%	4	21,1%	
	Sí	120	59,4%	105	57,4%	15	78,9%	
Tronco	Total	202	100,0%	183	100,0%	19	100,0%	0.056
	No	172	85,1%	153	83,6%	19	100,0%	
	Sí	30	14,9%	30	16,4%	0	0,0%	
Extremidades superiores	Total	202	100,0%	183	100,0%	19	100,0%	0.935
	No	158	78,2%	143	78,1%	15	78,9%	
	Sí	44	21,8%	40	21,9%	4	21,1%	
Extremidades inferiores	Total	202	100,0%	183	100,0%	19	100,0%	0.043
	No	169	83,7%	150	82,0%	19	100,0%	
	Sí	33	16,3%	33	18,0%	0	0,0%	

Tabla 51. Localización de la malformación venosa según tratamiento esclerosante.

LOCALIZACIÓN DE LA MALFORMACIÓN VENOSA SEGÚN ESCLEROTERAPIA



Gráfica 53. Representación de la localización de la malformación venosa según tratamiento esclerosante.

- **Relación entre el tamaño de la malformación venosa y escleroterapia**

No existe relación significativa entre la escleroterapia y el tamaño de la malformación (Tabla 52).

		ESCLEROTERAPIA						p-valor Chi2
		Total		No		Sí		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
Tamaño	Total	202	100,0%	183	100,0%	19	100,0%	0.376
	>=5cm2	87	43,1%	77	42,1%	10	52,6%	
	<5cm2	115	56,9%	106	57,9%	9	47,4%	

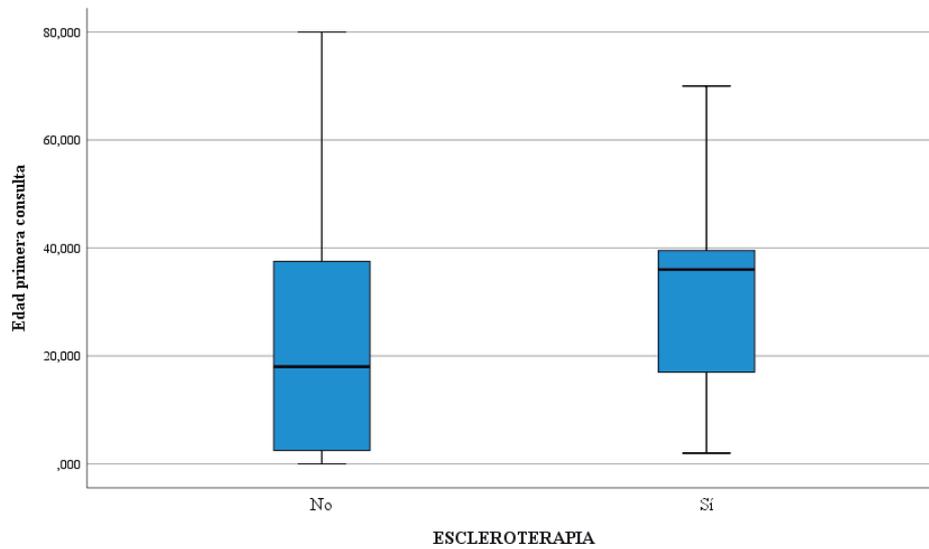
Tabla 52. Tamaño de la malformación venosa según escleroterapia.

- **Relación entre la edad de primera consulta y la realización de escleroterapia**

La escleroterapia tiende a llevarse a cabo, de forma general, en pacientes con mayor edad en la primera consulta: la mediana de edad cuando se realiza escleroterapia es el doble que cuando no (Tabla 53, Gráfica 54).

		ESCLEROTERAPIA			p-valor M-W
		Total	No	Sí	
Edad primera consulta	N válidos	202	183	19	0.035
	Media	24,05	23,21	32,16	
	Desviación estándar	21,66	21,75	19,42	
	Mediana	19,00	18,00	36,00	

Tabla 53. Edad de primera consulta según escleroterapia.



Gráfica 54. Diagrama de cajas representando la relación entre la edad de consulta y la realización de escleroterapia en malformaciones venosas.



Figura 37. Mujer de 20 años diagnosticada de malformación venosa con afectación labial y hemilingual izquierda, con dolor y sangrado frecuentes (A-B). Franca mejoría tras 5 sesiones de escleroterapia con bleomicina (64 UI) (C-D).



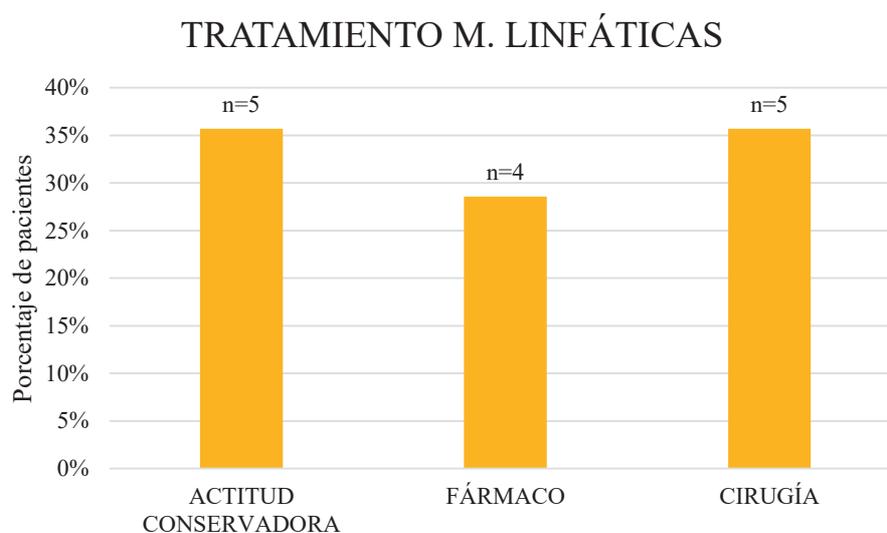
Figura 38. Varón de 24 años con malformación venosa en hemilabio superior derecho con limitación funcional, dolor y sangrado (A-B). Franca mejoría tras 7 sesiones de escleroterapia con bleomicina (105UI) (C-D).

Cirugía

11 malformaciones venosas fueron tratadas con cirugía ([Gráfica 51](#)):

- 1 de ellas fue una malformación glomovenosa en que se realizó cirugía en alguna de las lesiones focales más dolorosas.
- El resto eran malformaciones venosas comunes:
 - 6 de ellas estaban localizadas en área de cabeza y cuello, siendo todas ellas focales y de $<5\text{cm}^2$.
 - 3 se localizaban en extremidad inferior, a destacar que dos de ellas se localizaban en dedos del pie.

16.3. M. LINFÁTICAS



Gráfica 55. Diferentes regímenes terapéuticos empleados en ML.

Tratamiento farmacológico

4 pacientes con ML (o mixtas de predominio linfático) fueron tratados con Sirolimus ([Gráfica 55](#)):

- Uno de los casos es el de una lactante con malformación mixta veno-linfática a nivel de hombro izquierdo-pectoral-escápula ipsilateral ([Figura 39](#)). La paciente había presentado algunos episodios de aumento de tamaño y dolor, clínica y ecográficamente compatibles con trombosis (con valores de D-dímero >3000 ng/mL). En RM se describe compromiso pleural, de pared torácica y latísimo izquierdo. Se inició tratamiento con sirolimus. En el momento de finalización de la recogida de datos para este estudio la paciente llevaba 3 meses de tratamiento con buena respuesta y tolerancia.

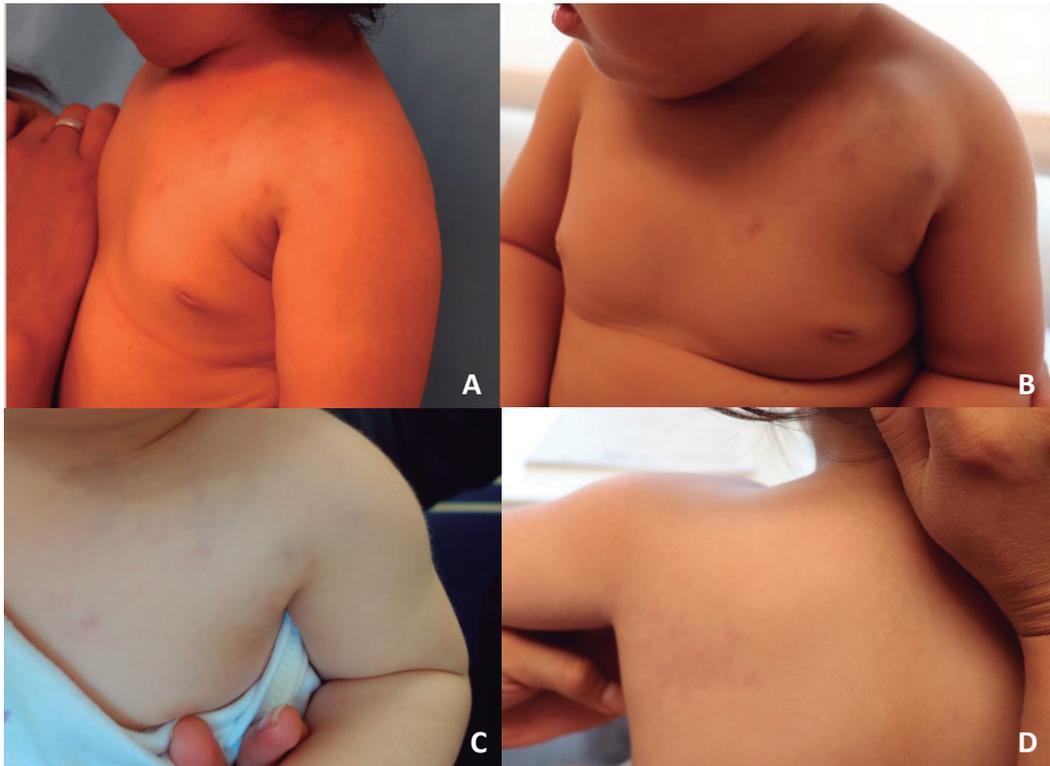


Figura 39. Lesión congénita sugestiva clínica y ecográficamente de malformación mixta linfático- venosa, localizada en el hombro, con compromiso pleural y de pared torácica, a los 5 meses de edad (A). A los 11 meses de edad se puede apreciar un aumento significativo del tamaño en relación con un episodio trombótico, momento en que se inició el tratamiento con sirolimus (B). Aspecto tras 6 meses de tratamiento con sirolimus oral, con disminución franca del tamaño de la lesión (C y D).

- Otro de los casos es el de un varón con lesión congénita a nivel lingual sugestiva de ML ([Figura 40](#)). Con las pruebas de imagen se confirmó malformación mixta veno-linfática afectando a nivel de mejilla derecha, fascia de masetero, región periauricular, espacio carotídeo, glándula submaxilar y músculo esternocleidomastoideo (ECM). A los 11 meses la lesión había aumentado significativamente de tamaño limitando la ingesta por lo que se decidió iniciar sirolimus. En el momento de la finalización de recogida de datos de este estudio se habían completado 3 meses de tratamiento con buena tolerancia y respuesta.



Figura 40. 793160. Lactante de 3 meses con malformación mixta veno-linfática con amplia extensión (mejilla, masetero, espacio carotídeo, glándula submaxilar y ECM) previa al inicio de tratamiento con sirolimus.

- Otro de los casos es el de una ML con afectación retroperitoneal y extensión crural en una paciente de 26 años con frecuentes complicaciones y sangrado. Ha sido tratada con sirolimus un total de 24 meses con descansos terapéuticos puntuales, además de sometida a múltiples cirugías.
- El último de los casos es el de una malformación mixta veno-linfática a nivel hemifacial izquierdo con compromiso faríngeo y de glándula parotídea en una paciente de un mes de edad ([Figura 41](#)). Fue tratada con sirolimus durante 23 meses con buena respuesta y tolerancia, sin complicaciones destacables más allá de cuadros infecciosos leves o moderados.



Figura 41. Lactante de un mes (en el momento de la foto) con malformación mixta venolinfática a nivel intraoral, faríngeo y parotídeo izquierdos. Se inició tratamiento con Propranolol sin respuesta por lo que a los 10 meses se cambió a Sirolimus. Tras 23 meses de tratamiento con sirolimus presentó una importante mejoría en los síntomas.

Cirugía

- 5 ML o mixtas de predominio linfático fueron tratadas con cirugía ([Gráfica 55](#)).
 - Localización
 - Dos se localizaban en tronco (pectoral y dorsal)
 - Una de ellas se localizaba a nivel axilar
 - Otra se localizaba en zona de hombro/dorsal ([Figura 33](#))
 - Una se localizaba a nivel retroperitoneal
 - Tamaño
 - Todas ellas eran $\geq 5\text{cm}^2$
 - Respuesta
 - 2 de ellas presentaron recidivas antes del año de evolución. El resto han presentado buena respuesta.

16.4. MV ALTO FLUJO

ACTITUD	NUM PACIENTES
ACTITUD CONSERVADORA	21
FÁRMACO	0
LÁSER	1
EMBOLIZACIÓN	9
Pre cirugía	7
Sin cirugía posterior	2
CIRUGÍA	21
Embolización previa	7
Sin embolización previa	14
TOTAL	45

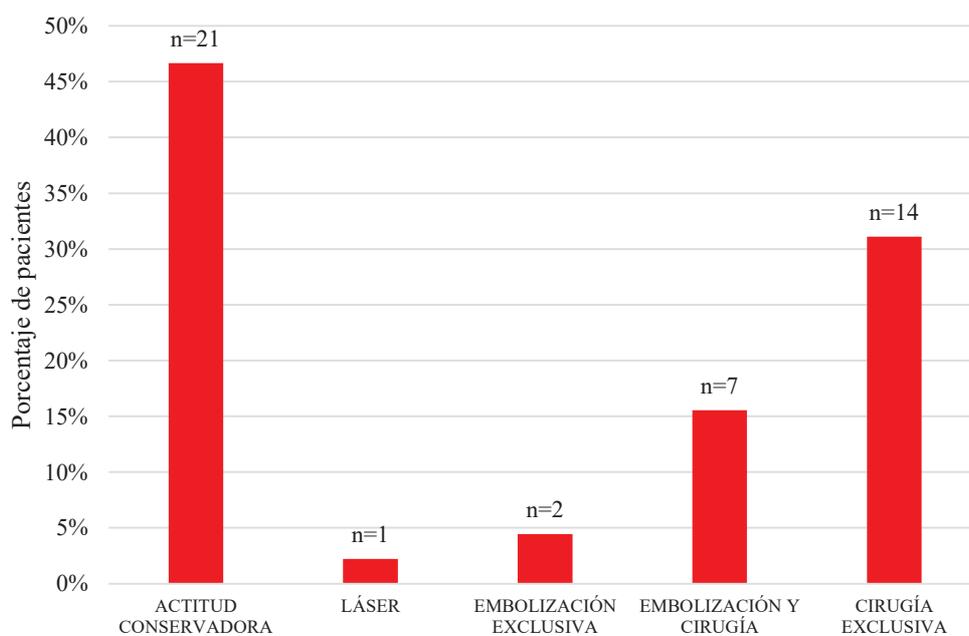
Tabla 54. Número de pacientes con MV de alto flujo en cada régimen terapéutico.



ACTITUD	NUM PACIENTES	%
ACTITUD CONSERVADORA	21	47%
LÁSER	1	2%
EMBOLIZACIÓN EXCLUSIVA	2	4%
EMBOLIZACIÓN Y CIRUGÍA	7	16%
CIRUGÍA EXCLUSIVA	14	31%
TOTAL	45	100%

Tabla 55. Frecuencia en porcentaje y número de pacientes con MV de alto flujo en cada régimen terapéutico.

TRATAMIENTO MAV/FAV



Gráfica 56. Regímenes terapéuticos empleados en MAV/FAV.

Actitud conservadora

- Un total de 21 MV de alto flujo no recibieron tratamiento activo: 2 MAV digitales adquiridas, 1 FAV y 18 MAV ([Tabla 55](#), [Gráfica 56](#)).
- Hay que destacar que en 2 casos se propuso tratamiento activo quirúrgico +/- embolización prequirúrgica que rechazó el propio paciente y en otros 2 casos no se pudo llevar a cabo por contraindicación preanestésica.

Cirugía aislada

- 14 MV de alto flujo fueron tratadas exclusivamente con cirugía: 7 MAV, 2 MAV digitales adquiridas, 5 FAV ([Tabla 55](#), [Gráfica 56](#)).
 - 9 estaban localizadas en cabeza y cuello.
 - 2 nasales, 4 labio, 2 párpado, 1 mejilla.
 - En uno de los casos (párpado) consta recidiva en <1 año requiriendo nueva intervención.
 - 4 localizadas en dedos de la mano y 1 en planta del pie.
- Clínicamente todos los pacientes presentaban algún síntoma asociado.
- Todas eran < de 5cm².
- El resultado histológico en todos los casos fue compatible con MAV.

Embolización y cirugía

- 7 casos fueron tratados con embolización 24-48h previa a cirugía, todos ellos son casos de MAV ([Tabla 54](#), [Gráfica 56](#)).
 - 5 localizadas en cabeza y cuello: (frente – frente/párpado superior – nariz/labio superior – oreja – cervical anterior).
 - 1 en glúteo.
 - 1 en brazo.
- Todas las lesiones eran clínicamente pulsátiles y asociaban dolor y/o sangrado.
- 5 casos tenían un tamaño <5cm².
- El resultado histológico en todas ellas fue compatible con MAV.

Embolización aislada

- Dos casos fueron tratados con embolización exclusiva, ambos MAV ([Tabla 54](#), [Gráfica 56](#)).

- Uno de ellos es una MAV extensa, muy sintomática, en el brazo/antebrazo de una paciente de 20 años que se intentó embolizar en varias ocasiones, con idea de realizar cirugía posteriormente sin que ésta pudiese llevarse a cabo finalmente dado que era muy mutilante.
- El otro caso es una MAV en labio superior en que se perdió el seguimiento posterior.

Tratamiento láser

- Solo se llevó a cabo en un caso, varón de 63 años con una lesión eritematosa con dos pápulas en el ala nasal izquierda, sin desencadenante conocido, clínicamente no pulsátil ([Figura 42](#)). Ecográficamente se apreciaban nidus y vasos de alto flujo. Se decidió llevar a cabo tratamiento con láser PDL-NdYAG con tres sesiones y buena respuesta.



Figura 42. MAV nasal estadio I previa a tratamiento con láser PDL-Nd YAG.

16.5. M. GRANDES VASOS

- 4 tratadas con cirugía exclusiva con buena respuesta (resección completa sin recidiva posterior en al menos un año de seguimiento).

20. COMPLICACIONES

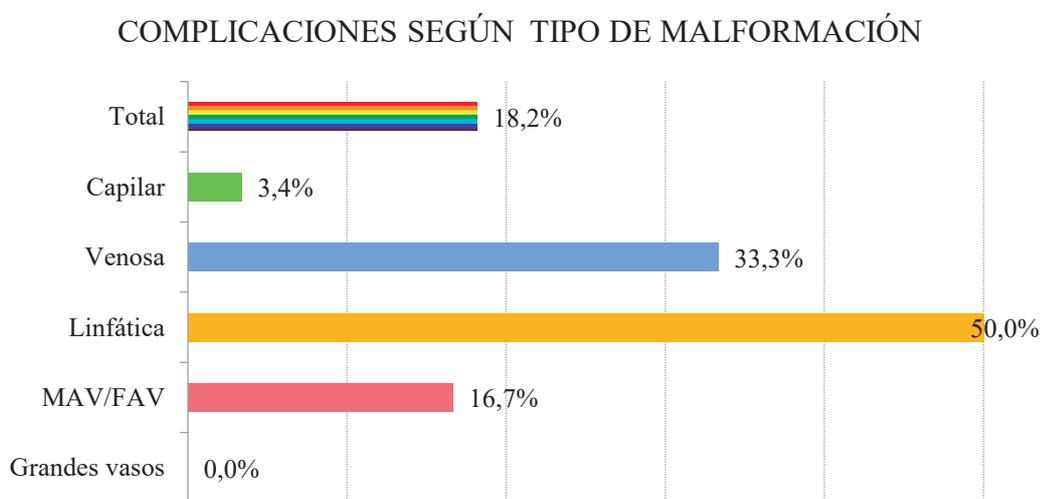
Tal y como se detalla en el apartado de material y métodos, para definir las complicaciones se requería un seguimiento por parte del comité o alguna de las especialidades que lo componen de al menos 2 años, lo que hace que, el tamaño muestral, sea menor (n=143).

Existen diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones según tipo de malformación: son las malformaciones **linfáticas y venosas las que más complicaciones presentan** con un 50% y 33% de los pacientes respectivamente, frente al 3% de las capilares ([Tabla 56](#), [Gráfica 57](#)).

El perfil de complicaciones y su frecuencia también varía según el tipo de MV ([Tabla 57](#), [Gráfica 58](#)).

		Tipo de malformación												p-valor Chi2
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Complicaciones	Total	143	100,0%	59	100,0%	45	100,0%	10	100,0%	24	100,0%	5	100,0%	<0.0001
	No	117	81,8%	57	96,6%	30	66,7%	5	50,0%	20	83,3%	5	100,0%	
	Sí	26	18,2%	2	3,4%	15	33,3%	5	50,0%	4	16,7%	0	0,0%	

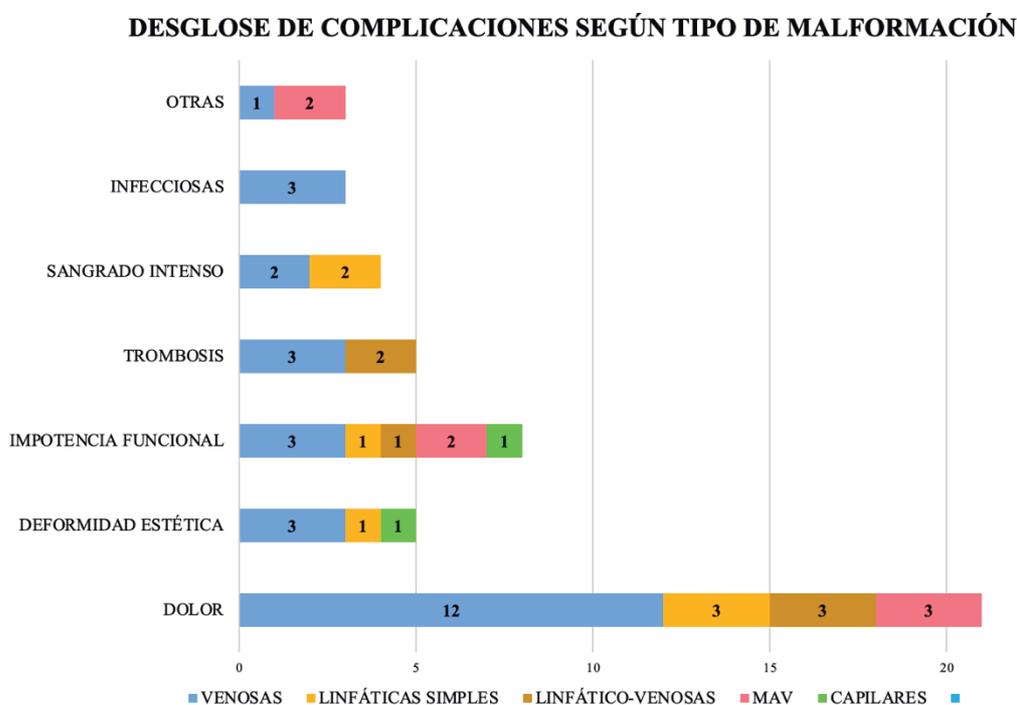
Tabla 56. Desarrollo de complicaciones durante el seguimiento según tipo de malformación.



Gráfica 57. Porcentaje de casos con desarrollo de complicaciones en el seguimiento según tipo de malformación.

COMPLICACIONES	VENOSAS	LINFÁTICAS SIMPLES	LINFÁTICO-VENOSAS	MAV/FAV	CAPILARES	TOTAL
DOLOR	12	3	3	3	0	21
DEFORMIDAD ESTÉTICA	3	1	0	0	1	5
IMPOTENCIA FUNCIONAL	3	1	1	2	1	8
TROMBOSIS	3	0	2	0	0	5
SANGRADO INTENSO	2	2	0	0	0	4
INFECCIOSAS	3	0	0	0	0	3
OTRAS (necrosis)	1	0	0	2	0	3

Tabla 57. Desglose de complicaciones según tipo de malformación.



Gráfica 58. Representación del desglose de complicaciones según tipo de malformación.

- Cabe destacar que el dolor fue la complicación más frecuente, especialmente en malformaciones venosas (de entre ellas una glomovenosa y 2 verrucosas), seguido de la limitación funcional, la deformidad con compromiso estético, las trombosis, sangrado profuso y las infecciones ([Tabla 57](#), [Gráfica 58](#)).
- En el apartado de otras se engloban un paciente con MAV y necrosis digital secundaria y otro caso de malformación venosa digital que desarrolló necrosis distal tras esclerosis con bleomicina y posteriormente un cuadro de morfea.

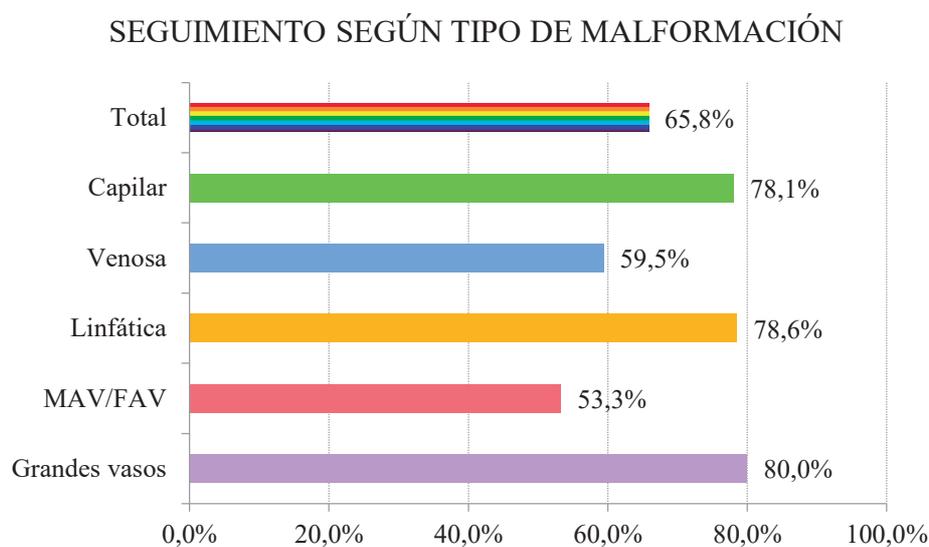
21.SEGUIMIENTO

El “seguimiento” hace referencia a aquellas malformaciones que se mantenían con revisiones periódicas en el momento de finalización de la recogida de datos.

Existen diferencias significativas en el seguimiento (según tipo de malformación: son las **malformaciones capilares y linfáticas las que más se mantienen en seguimiento** (78% frente al 50-60% de las venosas y MAV/FAV) ([Tabla 58](#), [Gráfica 59](#)).

		Tipo de malformación												p-valor Chi2
		Total		Capilar		Venosa		Linfática		MAV/FAV		Grandes vasos		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Seguimiento	Total	202	100,0%	64	100,0%	74	100,0%	14	100,0%	45	100,0%	5	100,0%	0.037
	No	69	34,2%	14	21,9%	30	40,5%	3	21,4%	21	46,7%	1	20,0%	
	Sí	133	65,8%	50	78,1%	44	59,5%	11	78,6%	24	53,3%	4	80,0%	

Tabla 58. Permanencia en seguimiento a largo plazo según tipo de malformación.



Gráfica 59. Seguimiento a largo plazo según tipo de malformación.

22.ANÁLISIS MULTIVARIANTE

- **Modelo para venosa versus capilar** ([Tabla 59](#)):
 - Han resultado significativas la edad de debut, la clínica y la localización en tronco.

- La probabilidad de ser venosa se reduce un 94,6% si no hay clínica asociada.
- La probabilidad de ser venosa se multiplica por 29,41 si no hay localización en tronco
- La probabilidad de ser venosa aumenta un 6,5% por cada año que aumenta la edad de debut.
- **Modelo para linfática versus capilar (Tabla 59):**
 - Ha resultado significativa la clínica.
 - La probabilidad de ser linfática se reduce un 98,2% si no hay clínica asociada.
- **Modelo para MAV/FAV versus capilar (Tabla 59):**
 - Han resultado significativas la edad de debut, la clínica y la localización en tronco.
 - La probabilidad de MAV/FAV se reduce un 93% si no hay clínica asociada.
 - La probabilidad de MAV/FAV se multiplica por 30,62 si no se localiza en tronco.
 - La probabilidad de MAV/FAV aumenta un 10,4% por cada año que aumenta la edad de debut.
- **Modelo para grandes vasos versus capilar (Tabla 59):**
 - Ha resultado significativa la edad de debut.
 - La probabilidad de ser una malformación de grandes vasos aumenta un 15% por cada año que aumenta la edad de debut.

Es decir, la presencia de **clínica asociada indica mayor probabilidad** de que sea una malformación **venosa, linfática o MAV/FAV** frente a capilar. La **localización en tronco disminuye la probabilidad de que sea una malformación venosa o MAV/FAV**. La **mayor edad de debut** indica una **mayor probabilidad de ser una malformación venosa, MAV/FAV o malformación de grandes vasos (Tabla 59)**.

Estimaciones de parámetro

Tipo de malformación ^a	B	Desv. Error	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% de intervalo de confianza para Exp(B)		
							Límite inferior	Límite superior	
Venosa	[CLINICA=0]	-2,910	0,836	12,114	1	0,001	0,054	0,011	0,280
	[CLINICA=1]	0 ^c			0				
	[LOC_TRONCO=0]	3,382	1,522	4,933	1	0,026	29,417	1,488	581,484
	[LOC_TRONCO=1]	0 ^c			0				
Edad de début (años)	0,063	0,033	3,676	1	0,045	1,065	1,002	1,136	
Linfática	[CLINICA=0]	-3,995	1,415	7,971	1	0,005	0,018	0,001	0,295
	[CLINICA=1]	0 ^c			0				
MAV/FAV	[CLINICA=0]	-2,664	0,788	11,437	1	0,001	0,070	0,015	0,326
	[CLINICA=1]	0 ^c			0				
	[LOC_TRONCO=0]	3,422	1,799	3,618	1	0,047	30,624	1,013	1040,955
	[LOC_TRONCO=1]	0 ^c			0				
Edad de début (años)	0,099	0,033	9,082	1	0,003	1,104	1,035	1,177	
Grandes vasos	Edad de début (años)	0,140	0,047	8,764	1	0,003	1,150	1,048	1,262

Tabla 59. Modelo multivariante estudiando la presencia de clínica, localización y edad de debut para los distintos tipos de malformaciones tomando como categoría de referencia las malformaciones capilares (a). Parámetro establecido en cero por ser redundante (c).

Los porcentajes de acierto en la clasificación son ([Tabla 60](#)):

- un 78,5% de acierto global
- un 95,3% de las Capilares son pronosticadas correctamente
- un 83,8% de las venosas son pronosticadas correctamente
- un 64,3% de las linfáticas son pronosticadas correctamente
- un 53,5% de las MAV/FAV son pronosticadas correctamente
- un 40% de los grandes vasos son pronosticadas correctamente

Se observa como la clasificación correcta de capilares y venosas supera el 85%, para linfáticas ronda el 65% y para MAV/FAV y grandes vasos no supera el 55%.

Clasificación

Observado	Pronosticado					Porcentaje correcto
	Capilar	Venosa	Linfática	MAV/FA V	Grandes vasos	
Capilar	61	2	0	1	0	95,3%
Venosa	6	62	2	3	1	83,8%
Linfática	0	5	9	0	0	64,3%
MAV/FAV	2	17	1	23	0	53,5%
Grandes vasos	0	3	0	0	2	40,0%
Porcentaje global	34,5%	44,5%	6,0%	13,5%	1,5%	78,5%

Tabla 60. Relación entre la clasificación pronosticada según modelo multivariante y la observada o real.

Las variables: **clínica asociada, localización en tronco y edad de debut** han resultado ser potentes clasificadores o predictores del tipo de malformación de tal manera que en su presencia ningún otro factor es relevante.

DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN MÉTODOS

1.1. VIABILIDAD DEL PROYECTO

La realización de este estudio en nuestro ámbito era factible puesto que en nuestro hospital disponemos de un comité de anomalías vasculares, pionero a nivel nacional, con más de 10 años de trayectoria. En este comité participan especialistas en cirugía maxilofacial, dermatología pediátrica, dermatólogos especializados en tratamiento láser, otorrinolaringología, cirugía plástica, radiología diagnóstica, radiología intervencionista, pediatría, cirugía vascular y cirugía pediátrica. Para cada comité se realiza un documento conjunto en que se recoge la historia detallada de cada uno de los pacientes que se van a discutir e iconografía. Sólo los miembros del comité tienen acceso a dichos archivos. Tras la celebración del comité, los secretarios elaboran un acta donde, además de la historia e iconografía, se resume lo discutido al respecto y la decisión adoptada. En los sucesivos comités se actualiza el seguimiento. Las actas de los comités son supervisadas por el departamento de calidad.

El hecho de que sean pacientes que se van a discutir en comité multidisciplinar lleva a realizar historias más minuciosas y en mayor detalle permitiendo realizar un estudio retrospectivo al respecto.

1.2. LIMITACIONES Y SESGOS

Al ser un centro de referencia para el manejo de MV, la población de estudio puede no ser representativa del conjunto de MV. Aquellas MV con menor repercusión pueden ser controladas por especialistas de área sin ser remitidas al centro de referencia.

Otra de las limitaciones es que, al plantearse un estudio retrospectivo, no existía un protocolo uniforme de recogida de datos previo a la realización de este estudio. No obstante, al existir de un registro de los casos discutidos en comité de anomalías vasculares disponíamos de mucha información detallada. De la misma forma, los especialistas encargados de la discusión y tratamiento de los pacientes del

comité de MV, han sido los mismos en prácticamente todos los casos haciendo más homogéneos y constantes los datos. Aquellas variables con mayor predisposición a distintas interpretaciones, como puede ser el patrón de distribución de las MV, fueron valoradas por dos observadores independientes.

La comparación de los resultados obtenidos con otros estudios previos de la literatura es difícil debido a la escasez de estudios, y a la falta de homogeneidad en la terminología empleada.

1.3. DISCUSIÓN DE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN

Para la realización de este estudio se han incluido pacientes de todas las franjas de edad, sin limitarse solo a MV en edad pediátrica o edad adulta. Al tratarse de una patología poco frecuente, trabajar con una mayor muestra mayor permite obtener más conclusiones, ya que hay factores para los que la edad no influye como localización, morfología, tonalidad, etc.

Del mismo modo se han englobado todos los tipos de MV, incluso aquellas en las que el dermatólogo puede jugar un papel secundario en su tratamiento, no así en el diagnóstico, por ejemplo, las malformaciones linfáticas extensas. Los nevus simplex, en líneas generales, no han sido objeto de este estudio dada su elevada prevalencia y que no suelen ser valorados en hospitales de referencia. Se incluyen en este estudio aquellos que fueron remitidos a nuestro servicio por dudas diagnósticas, localización poco habitual o deseo expreso de tratamiento con láser. Del mismo modo tampoco se han recogido datos de las telangiectasias aisladas al tratarse de MV muy frecuentes por las que generalmente no se consulta.

2. DISCUSIÓN RESULTADOS

2.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

2.1.1. TIPO DE MALFORMACIÓN

Los hallazgos de nuestra serie se mantienen en concordancia con lo reflejado en la bibliografía¹: las malformaciones venosas son las más frecuentes (38%), seguidas de las capilares (32%) ([Tabla 5](#), [Gráfica 1](#)).

Puede sorprender que las malformaciones capilares no sean las más frecuentes, lo que podría explicarse por varios motivos. En primer lugar, la gran mayoría de malformaciones capilares son nevus simplex o MVO pequeñas en lugares sin compromiso estético que no llegan a consultar y si lo hacen no son derivadas al especialista de forma que no quedan reflejadas en las series al respecto. En segundo lugar, las malformaciones capilares suelen estar siempre presentes al nacimiento o hacerse evidentes poco después, mientras que las malformaciones venosas, aun siendo congénitas, pueden hacerse evidentes en la adolescencia o edad adulta. Al hacerse estudios con población general, tanto pediátrica como adulta, ese claro predominio de las malformaciones capilares en edad pediátrica se ve mermado por la posible manifestación tardía de las malformaciones venosas.

Si sólo hacemos referencia a la población pediátrica de nuestra serie, considerando como tal los pacientes que en el momento de la consulta tenían 16 años o menos (n=88), la distribución por frecuencias según tipo de malformación es muy distinta: un 50% son malformaciones capilares (n=44), un 29% venosas (n=26), un 11% MV de alto flujo (n=10) y un 10% linfáticas (n=9).

El porcentaje de MV de alto flujo en nuestra serie, es, sin embargo, mucho mayor que el descrito en la literatura: 23% en nuestra serie vs 5¹ – 15%²⁰³ según la fuente consultada. Para interpretar estos datos es importante considerar la localización y estadio de las MV de alto flujo ya que en algunas series sólo se recogen estadios avanzados que requieren tratamiento activo y en otras se engloban localizaciones intracraneales. En nuestra serie recogemos todos los estadios (siendo en su gran mayoría estadio I-II) y localizaciones muco-cutáneas en cuyo manejo el dermatólogo se ve implicado. Además, hay que considerar que las MV de alto flujo suponen un gran reto diagnóstico y terapéutico por lo que son casos que siempre se discuten en comité multidisciplinar independientemente de la especialidad a la que consulten en primer lugar. El diagnóstico diferencial entre una malformación capilar y una MAV estadio I recae, en la mayoría de casos, en los hallazgos ecográficos, por lo que en nuestra serie podría existir un cierto sobrediagnóstico.

En cuanto a las malformaciones mixtas, la mayoría son linfático venosas de predominio linfático y no asociadas a cuadros sindrómicos relacionados con MV ([Figura 39](#)).

2.1.2. SEXO

En consonancia a lo ya publicado, en nuestra serie no encontramos diferencias significativas en la distribución por sexos comparando los distintos tipos de MV¹. Sin embargo, de forma significativa, en las MV de alto flujo la proporción en mujeres es más del doble que hombres ([Tabla 11](#), [Gráfica 6](#)).

2.1.3. EDAD

Aunque las MV sean en su gran mayoría congénitas, en nuestra serie encontramos diferencias significativas en la edad de aparición según el tipo de MV, siendo las capilares las que aparecen a menor edad (edad media de aparición de año y medio; mediana de 0 años), seguidas de linfáticas (edad media de aparición 4 años; mediana 1 año y medio), venosas (media 15 años y medio; mediana 10), MAV/FAV (media 28 años; mediana 20) y grandes vasos (media 34 años; mediana 30) ([Tabla 12](#)).

Estos datos son similares a los encontrados en la bibliografía: posible debut clínico de las malformaciones venosas en la pubertad¹¹⁹; 90% de las linfáticas presentes a los 2 años¹⁸¹ y hasta el 40% de las MAV debutando en la adolescencia y edad adulta²⁰³, pudiendo ser, algunos de estos casos, adquiridos tras traumatismos.

En nuestra serie, el menor intervalo entre edad de aparición y consulta se obtuvo para las malformaciones de grandes vasos y MV alto flujo ([Tabla 13](#)). Esto se explica porque ambas engloban gran parte de las MV adquiridas, de debut repentino y con sintomatología asociada acarreado una consulta más precoz.

2.1.4. ANTECEDENTES MÉDICO QUIRÚRGICOS Y OBSTÉTRICOS

En nuestra serie no hemos encontrado diferencias significativas en la incidencia de antecedentes médico quirúrgicos relevantes para los distintos tipos de MV. En la bibliografía consultada tampoco existen referencias al respecto.

La motivación para analizar los antecedentes obstétricos nace de los resultados obtenidos en hemangiomas infantiles, donde parece haber una mayor incidencia de partos prematuros, complicaciones obstétricas y abortos previos^{9,10}. Sin embargo, en nuestra serie no hemos encontrado relación entre edad gestacional, antecedentes de abortos previos, método de fecundación o complicaciones obstétricas y el subtipo de MV, con la excepción de las ML en las que el 50% eran partos postérmino ([Tabla 15](#)). Al ser un estudio retrospectivo, el tamaño muestral para el que se disponían de estos datos es muy bajo (n=36) por lo que estos hallazgos deberían comprobarse en series más numerosas.

2.2. VARIABLES CLÍNICAS

Las variables clínicas son aspectos fundamentales para diagnosticar las MV, de ahí el papel crucial del dermatólogo. De hecho, tras realizar un análisis multivariante hemos comprobado cómo las variables: clínica asociada, localización en tronco y edad de debut han resultado ser potentes clasificadores o predictores del tipo de malformación de tal manera que en su presencia ningún otro factor es relevante.

2.2.1. TONALIDAD Y SUPERFICIE

En cuanto a la tonalidad de las MV, en nuestro estudio las malformaciones capilares presentan de forma más frecuente (86%) una tonalidad rosada-eritematosa. Cabe destacar que el nevus simplex y la malformación capilar reticulada difusa tienden a ser más rosadas; la MVO y la oscura geográfica más violáceas y las cutáneas pequeñas múltiples marronáceas^{22,92}. Del mismo modo al ver una MV de tonalidad rosada-eritematosa, si nos basamos sólo en este dato, la probabilidad de que sea una malformación capilar es el doble que sea una MAV/FAV ([Tabla 20](#)). Uno de los estudios que más analiza el color de las MVO encuentra un predominio en la tonalidad violácea entendiendo como tal todo el espectro desde rosada violácea hasta morada (45%) frente a la rosada-eritematosa (34%); sin embargo, este estudio sólo considera las MVO, y la edad mediana de los pacientes (20-24 años) es mucho mayor a la de nuestro estudio (1,46) lo que puede explicar esa tonalidad violácea que suele verse de forma más marcada con la evolución natural de las mismas²⁵⁶.

Considerando a las malformaciones venosas, lo más frecuente es una tonalidad azul-violácea (72%), de manera que frente a una MV de tonalidad azulada la probabilidad de que sea una malformación venosa es tres veces mayor que una capilar o linfática y el doble que una MAV/FAV. Hay que destacar también que un 28% de malformaciones venosas no presentan cambios en la tonalidad respecto a la piel adyacente, tratándose generalmente de lesiones más profundas ante las que se abre un amplio diagnóstico diferencial requiriendo estudios de imagen.

Las malformaciones linfáticas suelen presentar la misma tonalidad que la piel adyacente (86%). En caso de ser macroquísticas no suele haber lesiones en superficie, a diferencia de las microquísticas que aunque presenten vesículas, el color sigue siendo el de la superficie cutánea¹²⁶ (Figura 13). Frente a una MV de la tonalidad de la piel adyacente, la probabilidad de que sea linfática es tres veces superior a otras MV.

Al igual que en la bibliografía al respecto²⁰³, las MAV son las que presentan tonalidades más variadas: 44% rosada-eritematosas, 33% azul-violáceas y 22% con la tonalidad de la piel adyacente. Por tanto, la tonalidad no es un dato que oriente de forma significativa al diagnóstico de las MV de alto flujo.

En cuanto al aspecto en superficie, las malformaciones capilares suelen presentar una superficie lisa (88%), porcentaje similar al referido en la literatura²⁵⁶. Igualmente, ante una MV de superficie lisa lo más frecuente es que sea una malformación capilar. Sin embargo, aquellas malformaciones capilares no tratadas tienden a desarrollar lesiones papulosas en superficie e hipertrofia (Figura 4, 22, 28). Las malformaciones linfáticas siempre presentan cambios en superficie, siendo más frecuente el aumento de volumen global (57%) vs el focal (42%). Las MV de alto flujo presentan de forma más frecuente aumento de volumen global (60%) al igual que las venosas (50%) (Gráfica 12).

2.2.2. TAMAÑO

En nuestro estudio hemos encontrado que existen diferencias significativas en el tamaño clínico según el tipo de MV, de forma que en malformaciones capilares y linfáticas tienden a ser más grandes (considerando como tal $\geq 5\text{cm}^2$), mientras que venosas y MV de alto flujo suelen ser más pequeñas ($< 5\text{cm}^2$). Especialmente, en el caso de MAV/FAV, el tamaño menor de 5cm^2 es mucho más frecuente que el mayor

(82% vs 18%) ([Gráfica 14](#)). En este menor tamaño de las MV de alto flujo en nuestro estudio podría influir también la mayor rapidez en la búsqueda de atención especializada, ya que como vimos anteriormente son las malformaciones con menor lapso entre edad de aparición y consulta. El tamaño de las MV no es un dato recogido en la mayoría de revisiones al respecto, probablemente por la gran dispersión de los datos.

Los datos clínicos obtenidos se correlacionan bien con el tamaño obtenido por estudios de imagen. Mediante el estudio del tamaño medio de los distintos tipos de malformaciones por ecografía y RM podemos deducir que las MV de alto flujo son las más pequeñas, seguidas de las venosas y por último de las linfáticas:

- MAV/FAV: ecografía 14,95mm; RMN 16,22mm.
- Venosas: ecografía 22,07 mm; RM 35,77mm.
- ML: ecografía 42,47mm; RMN 45,5mm.

2.2.3. LOCALIZACIÓN Y PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN

En nuestro estudio hemos hallado diferencias significativas respecto a la localización en cabeza-cuello y tronco y el tipo de malformación; así como entre el patrón de distribución y el tipo de malformación. En el análisis multivariante la localización en tronco resultó ser uno de los más potentes clasificadores o predictores del tipo de malformación (junto a edad de debut y clínica asociada). Si encontramos una malformación en cabeza y cuello lo más frecuente es que sea venosa, si está en el tronco capilar o linfática. En cuanto al patrón de distribución, si es una malformación focal lo menos probable es que sea capilar, pero sería la más probable si tiene un patrón de distribución nervioso.

Probablemente, lo más interesante sea analizar ambos aspectos según cada tipo de malformación.

En capilares lo más frecuente es la localización en cabeza y cuello (51,6%), seguido de tronco (29,7%), EESS (28,10%) y EEII (18,80%) ([Gráfica 20](#)). Esta distribución por localizaciones es similar a la descrita en estudios previos, aunque suelen referir una proporción todavía mayor en cabeza y cuello (75%)²⁵⁶.

- En nuestra serie, además, hemos visto un claro predominio del patrón de distribución nervioso (61%) ([Gráfica 22](#)). Clásicamente se ha considerado

que las malformaciones capilares siguen un patrón distribución nervioso dibujando los dermatomas. Esta consideración se hace sobre todo para las malformaciones capilares de localización en cabeza y cuello, estando menos claro para tronco o extremidades, donde algunos autores sugieren una posible correlación con los territorios vasculares⁴⁵ al igual que se ha sugerido con los hemangiomas infantiles¹².

A través del estudio de pacientes con SWS se ha intentado definir el patrón de distribución de la malformación capilar que podría indicar un mayor riesgo de este síndrome. Varios autores defienden que esta zona de riesgo tendría un origen embriológico más que en los dermatomas^{45,254}. Esta afirmación se basa en 4 “segmentos” con distinto origen embriológico. Los segmentos 1 y 4 proceden de la parte anterior del cerebro (*forebrain*) (prosencefalo y mesencefalo anterior), estructuras que también dan origen al córtex cerebral y a los ojos, lo que explicaría que una mutación afectando las células de la cresta neural de esa parte anterior del cerebro pueda causar la afectación neurológica, oftalmológica y cutánea de esa área delimitada⁴⁵.

A

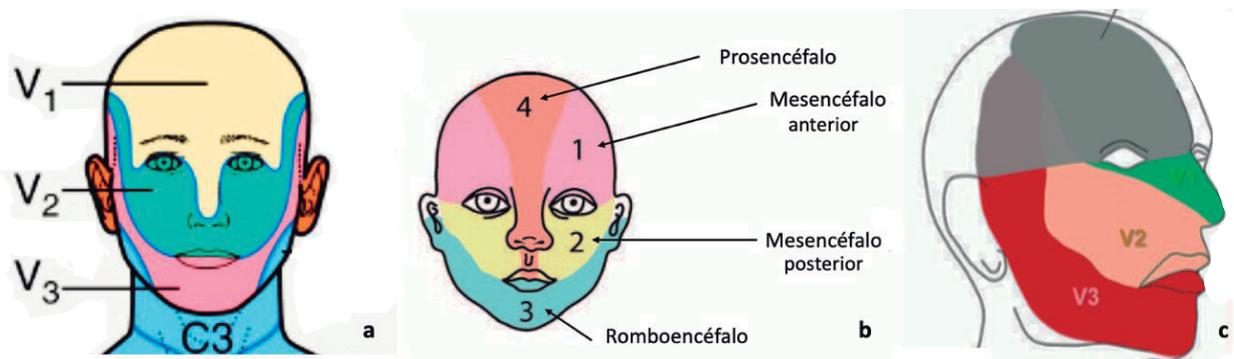


Figura 43. Dermatomas de las distintas ramas del trigémino a nivel facial²⁵¹ (A). Áreas faciales con origen embriológico común 1: segmento frontotemporal, 2: prominencia maxilar, 3: prominencia mandibular, 4: prominencia frontonasal²⁵⁴ (B). Área gris definida como “frente” que sería el área cutánea con un origen embriológico común a la corioidea y cerebral implicando un mayor riesgo de SWS en caso de MVO⁴⁵ (C).

- Las diferencias entre el patrón nervioso ([Figura 43a](#)) y el de origen embriológico ([Figura 43c](#)) son sutiles, lo que sumado a los límites no siempre netos de las malformaciones y a la falta de archivo iconográfico en todos los casos hace difícil ser muy precisos en la clasificación si no se plantea como un objetivo principal del estudio.

En venosas la localización más frecuente es cabeza y cuello (67%), seguido de extremidades (32%), y tronco (5%) ([Gráfica 20](#)). En estudios previos analizando la distribución de las malformaciones venosas encuentran un predominio en cabeza y cuello y extremidades (ambos 40%) respecto a tronco (20%). El mayor predominio en cabeza y cuello en nuestra serie puede explicarse por el alto porcentaje de pacientes con malformaciones venosas con afectación mucosa, especialmente de mucosa bucal (12% de las malformaciones venosas), valorados en comité tras ser remitidos a cirugía maxilofacial. En cuanto al patrón de distribución lo más frecuente es que sean focales, sin que hayamos encontrado referencias bibliográficas que analicen este aspecto.

En linfáticas lo más frecuente es tronco y extremidades (ambas 43%) siendo igual la localización en EESS y EEII (21,4%), seguido de cabeza y cuello (35,7%) ([Gráfica 20](#)). En la mayoría de estudios hacen referencia a la localización de las ML según territorios ganglionares, con un predominio cabeza y cuello, seguido de territorio axilar e inguinal, encontrando además un predominio en el lado izquierdo del cuerpo^{122,135} (119, 131). En nuestro caso, hay que recordar que el grupo ML incluye tanto ML simples como complejas de predominio linfático, muchas de ellas muy extensas afectando grandes áreas. Llama la atención el alto porcentaje de ML con localización en tronco en nuestro estudio. Al no referirnos por territorios ganglionares, aquellas ML con afectación axilar y extensión pectoral pero no a brazo han sido clasificadas como tronco. En nuestro estudio no hemos percibido ese predominio del lado izquierdo; de hecho, hay un ligero predominio en lado derecho (50% vs 42,9%). En cuanto al patrón de distribución lo más frecuente es que sean malformaciones focales independientemente del tamaño, sin embargo, un 28% se clasificaron como origen embriológico común al comprometer territorios mucocutáneos con un mismo origen ecto, endo o mesodérmico.

Finalmente, para las MV de alto flujo vemos un predominio en cabeza y cuello (60%), seguido de EESS (29%), EEII (9%) y tronco (2%) ([Gráfica 20](#)). Al ser generalmente MV focales de tamaño $<5\text{cm}^2$ como ya hemos analizado, sólo compromete un área corporal. Los estudios al respecto refieren un predominio en cabeza y cuello sin detallar porcentajes o afectación de extremidades²⁰³, lo que se

podría explicar porque la mayor parte de estudios sobre MV de alto flujo competen la afectación intracraneal. El alto porcentaje a nivel de EESS en nuestra serie se explica por incluir las MAV digitales adquiridas. En cuanto al patrón de distribución el 84% son focales con un 9% de lesiones afectando a un territorio vascular bien definido.

2.2.2. CLÍNICA ASOCIADA

En nuestra serie hemos encontrado diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas y los distintos tipos de MV: las malformaciones capilares son más frecuentemente asintomáticas (x12); las venosas, linfáticas y de alto flujo sintomáticas (x3) ([Tabla 24](#), [Gráfica 15](#)).

En cuanto a las malformaciones capilares:

- Estudios previos recogen una incidencia de glaucoma de hasta un 15% en MVO periorculares^{22,37}. En nuestra serie hemos encontrado 9 MVO con afectación periorcular (ninguna exclusivamente periorcular) desarrollando en 2 casos glaucoma ipsilateral de forma temprana, lo que implicaría una incidencia del 22%.
- En cuanto a la incidencia de SWS en MVO afectando las zonas de riesgo ([Figura 3](#)), se estima entre un 8 y un 15% aumentando la probabilidad con el aumento de tamaño de la MVO. En nuestra serie hemos recogido 8 MVO con afectación del V1/V2, una de ellas asociada a SWS tipo I (crisis epilépticas, retraso piscomotor, buftalmos y exotropía) y dos a glaucoma como ya hemos mencionado (SWS tipo II) ([Figura 29](#)). No existe unanimidad en cuándo considerar una MVO periorcular con glaucoma secundario como un SWS tipo II. Este subtipo de SWS se define como la presencia de MVO facial y la posibilidad de glaucoma, pero sin afectación cerebral. Se considera un concepto de clasificación sin que implique distinto seguimiento o consideración. Probablemente aquellas MVO afectando zona de riesgo con glaucoma secundario, pero sin afectación neurológica deberían considerarse SWS tipo II y, sin embargo, aquellas MVO periorculares que asocien glaucoma pero comprometan una zona distinta o menos extensa que la definida como de riesgo para SWS no se considerarían como parte del síndrome. También es cierto que

clásicamente se ha considerado el SWS como la triada de malformación capilar + compromiso neurológico + compromiso oftalmológico.

- También destacamos que de 7 MVO con afectación de labio superior sólo se desarrolló hipertrofia gingival en un caso (14%) ([Figura 35](#)). A su vez de 4 MVO con afectación de área mandibular no recogimos ningún caso con malposición dentaria o hipertrofia gingival.

En cuanto a las malformaciones venosas ([Tabla 25](#)):

- En nuestra serie lo más frecuente fue el dolor y aumento de volumen con Valsalva (43 y 47% respectivamente). Estudios recientes estiman una mayor frecuencia de dolor en las malformaciones venosas (74%), si bien solo estudian las localizadas en miembros inferiores²⁵⁷. Encuentran, además, que el dolor se asocia a la presencia de flebolitos y afectación profunda (más allá de mucocutánea). En nuestra serie, de las 32 malformaciones venosas dolorosas (considerando todas las localizaciones), se hallaban flebolitos en la ecografía de 13 de ellas (41%) y 15 afectaban a planos profundos (47%) (8 a plano muscular, 4 visceral y 3 óseo).
- Además, el 8% presentaron alteraciones analíticas
 - El 50% de las malformaciones venosas con alteraciones analíticas presentaron trombosis. No hemos encontrado predilección por una localización concreta, ya que los episodios de trombosis se dieron en malformaciones venosas localizadas en labio/mucosa oral ([Figura 38](#)), mano y miembro inferior ([Figura 30](#)).
- De forma global, el 4% de las malformaciones venosas presentaron episodios de trombosis. Existen pocos estudios sobre la incidencia de trombosis en malformaciones venosas simples. Algunos estudios encuentran porcentajes mayores, en torno al 20%, si bien es cierto que suelen ser estudios sólo llevados a cabo por cirujanos o radiólogos intervencionistas a los que llegan únicamente los pacientes derivados para tratamiento activo lo que implica que suelen ser malformaciones venosas complicadas²⁵⁸.

En cuanto a las ML (Tabla 26):

- En nuestra serie el síntoma más frecuente fue el dolor (57%), seguido de aumento de volumen con Valsalva (36%) y sangrado (21%).
- De las 5 malformaciones mixtas veno-linfáticas, a pesar de predominio de componente linfático, 2 de ellas tuvieron episodios trombóticos: una de ellas localizada a nivel hemifacial con compromiso de mucosa oral y faríngeo y otra en el hombro/región pectoral ([Figura 39](#)).
- La mayoría de estudios sobre ML se centran sólo en ciertas localizaciones, describiendo como síntomas frecuentes las infecciones o el compromiso funcional.

Finalmente, en lo referente a MV de alto flujo (Tabla 27):

- Lo más frecuente fue la pulsatilidad (44%), seguido del dolor (27%) y del sangrado (20%)
- De forma global, en las MV de alto flujo el 44% eran pulsátiles (37% en MAV, 50% en MAV digitales adquiridas y 50% en FAV). Tendemos a considerar que todas las MV de alto flujo son clínicamente pulsátiles. Sin embargo, el *thrill* no está presente en todos los casos, y generalmente está ausente en aquellos casos que se diagnostican en etapas muy tempranas (estadio I de Schöbinger) en los que el shunt es mínimo porque predomina la hipertrofia venosa sobre la arterial²⁰³.
- El 20% de las MV de alto flujo presentaban sangrado (20% de las MAV, 25% de las MAV digitales adquiridas y 17% de las FAV), un porcentaje mayor al descrito en otros estudios (4%, aumentando a 20% si sangrados previos)²⁰³.

2.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

2.3.1. PRUEBAS DE IMAGEN

En la mayoría de malformaciones capilares no se ha realizado ninguna prueba de imagen (47%); sin embargo, en un porcentaje similar se ha realizado una ecografía (45%) ([Gráfica 23](#)). En casos excepcionales se ha realizado RM o ambas pruebas de imagen. El diagnóstico de las malformaciones capilares es clínico, sin necesidad de confirmarlo mediante una prueba de imagen³⁴. Los

motivos por los que, en casi la mitad de los casos, se lleva a cabo una ecografía cutánea, son varios: se trata de una técnica inocua, muy accesible y que nos permite confirmar el diagnóstico de sospecha a edades muy precoces. Como ya hemos mencionado las malformaciones capilares son las MV por las que antes se consulta, en muchos casos son recién nacidos. En estos casos la evolución de la lesión permitirá establecer el diagnóstico diferencial con hemangiomas infantiles o MAV; sin embargo, es cierto que en algunos casos, los hallazgos ecográficos pueden permitir confirmar el diagnóstico mucho antes que si esperamos a la propia evolución natural de la lesión. Los hallazgos ecográficos son muy sutiles, apenas percibiéndose un engrosamiento dérmico sin aumento de flujo doppler.

En nuestra serie, para el diagnóstico de las malformaciones venosas siempre se suele solicitar prueba de imagen (97%), siendo lo más frecuente solicitar ecografía y RM (65%), seguido de sólo ecografía (17%) o RM (15%) ([Gráfica 23](#)). A diferencia de las malformaciones capilares, para el diagnóstico de las malformaciones venosas sí solemos ayudarnos con pruebas de imagen, fundamentalmente con la ecografía. Aunque haya casos clínicamente muy sugestivos, la inocuidad, accesibilidad y la facilidad para identificar vasos con flujo de baja velocidad monofásico en ecografía, son motivos suficientes como para solicitar esta prueba de imagen en la mayoría de los casos¹³⁴. La RM se convierte en fundamental en todos aquellos casos en los que pretendamos llevar a cabo un tratamiento activo, permitiendo precisar la profundidad de la lesión y la relación de la malformación con otras estructuras¹³⁶.

Hallazgos:

- Los flebolitos son bastante sugestivos de malformaciones venosas, sin embargo, en nuestra serie, apenas el 31% y 51% de las malformaciones venosas tenían flebolitos perceptibles por ecografía y RM respectivamente. El flujo de baja velocidad sí se apreciaba en el 93% de las ecografías, así como un contraste con realce lento y tardío en el 59% de las angioRM.
- En cuanto a la profundidad, el 44% afectaban a plano cutáneo o subcutáneo, el 31% muscular, el 10% visceral y el 15% óseo ([Gráfica 29](#)). Estos datos están en consonancia con otras series, en las que, de las malformaciones venosas afectando a planos profundos, encuentran que un 79% afectaban a músculo, un 9% a vísceras, un 13% a hueso y

un 4% a genitales¹²⁰.

- El tamaño medio, referido al eje mayor, fue de 22.07mm por ecografía y 35,77mm por RM. Ambos tamaños no pueden compararse entre sí porque no en todas las malformaciones venosas se hicieron ambas pruebas. Lo que sí se puede concluir es que en aquellas malformaciones venosas de mayor tamaño se tiende a pedir RM.

En las ML también es necesario solicitar pruebas de imagen, especialmente en las macroquísticas en las que el diagnóstico diferencial inicial suele ser bastante amplio. En nuestra serie todas las lesiones sugestivas de ML se estudiaron mediante pruebas de imagen, la gran mayoría mediante ecografía y RM (86%) ([Gráfica 23](#)).

Hallazgos:

- En la gran mayoría de ML se apreciaba una masa quística (88% de ML simples y 60% de mixtas con predominio linfático). El bajo flujo asociado se vio en el 80% de las mixtas veno-linfáticas.
- Dado que todas las ML fueron estudiadas por ecografía y RM podemos comparar el tamaño medio obtenido por ambas pruebas: por ecografía fue de 42,67mm en su eje mayor y por RM de 45,55mm, indicando muy buena correlación. Estos valores se correlacionan bien con el tamaño clínico de las ML ya que como hemos visto, la mayoría de ML eran $>5\text{cm}^2$.
- En cuanto a la profundidad, el 54% son cutáneas o subcutáneas, el 23% afectan a plano muscular, el 15% visceral y el 8% óseo ([Gráfica 34](#)). En nuestro estudio, la mayoría de ML con compromiso visceral afectaban a nivel laríngeo.

Finalmente, para el diagnóstico de las MV de alto flujo, sobre todo en estadios I-II es fundamental realizar una prueba de imagen, especialmente la ecografía, confirmando así la existencia de vasos de alto flujo diastólico en doppler^{34,134}. En nuestra serie llama la atención que la mayoría de MV de alto flujo han sido estudiadas mediante ecografía y RM (73%) frente al estudio únicamente con ecografía (27%) ([Gráfica 23](#)). El estudio mediante angioRM permite establecer la extensión de la lesión con mayor precisión.

Hallazgos:

- La presencia de vasos con alto flujo diastólico en doppler aparece

en el 72% de MAV y 57% de FAV. El estudio por angioRM fue poco ilustrativo, pero sí permitió establecer la profundidad: 82% de las lesiones eran cutáneas o subcutáneas y un 18% afectaban a plano muscular ([Gráfica 37](#)).

CORRELACIÓN CLÍNICO RADIOLÓGICA

En nuestro estudio, se ha objetivado muy buena correlación clínico-ecográfica ($\kappa=0,812$) y buena correlación clínico-RM ($\kappa=0,670$). A su vez se han encontrado diferencias significativas en la correlación clínico-ecográfica y clínico-RM según el tipo de malformación ([Tabla 32](#), [33](#)).

Para el estudio ecográfico, la mayor correlación con el diagnóstico clínico de sospecha se obtuvo para las malformaciones capilares (97%), seguidas de venosas y MV alto flujo (87%) y, finalmente, para las linfáticas (54%) ([Gráfica 24](#)).

Para el estudio por RM, el mayor porcentaje de concordancia con el diagnóstico clínico de sospecha se obtuvo para las malformaciones venosas (92%), seguido de las capilares (83%), de las ML (62%) y de las MV de alto flujo (58%) ([Gráfica 25](#)).

La concordancia entre el diagnóstico por ecografía y por RM es buena ($\kappa=0,73$) con una correlación del 100% en linfáticas, del 88% en venosas, del 75% en capilares y del 63% en MV de alto flujo ([Tabla 34](#)). En cuanto al tamaño, la correlación entre ambas pruebas de imagen es muy buena ($\kappa=0,91$) ([Gráfica 26](#)).

A partir de estos datos, podemos concluir que la ecografía guarda bastante relación con la sospecha clínica. Llama la atención que el porcentaje de concordancia es notablemente inferior para las ML. Este porcentaje inferior al resto puede deberse a varios motivos: en primer lugar, el diagnóstico diferencial clínico de lesiones subcutáneas como pueden ser las ML macroquísticas es muy amplio, con pocos datos en la exploración física que nos permitan confirmarlo; por otro lado, ecográficamente, ante una masa quística caben varios diagnósticos diferenciales. Hay que señalar también que casi la mitad de casos de ML son malformaciones mixtas con predominio linfático, lo que clínicamente no siempre es evidente. Finalmente, hay que destacar que la concordancia ecográfica-RM para las ML es del 100%, Esto permite afirmar que las ML son MV en las que sí necesitaríamos ambas pruebas de imagen ya que la correlación clínico-ecográfica

y clínico-RM es buena (aproximadamente del 60%) pero con ambas pruebas de imagen llegaremos, prácticamente, a un diagnóstico de certeza.

2.3.2. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ANALÍTICA

En este apartado hacemos referencia al estudio analítico, fundamentalmente de coagulación, para el diagnóstico de malformaciones venosas o sus complicaciones innatas. No hacemos referencia al estudio analítico solicitado previamente o como parte del seguimiento del tratamiento activo (escleroterapia, cirugía o farmacológico).

Sólo se solicitó estudio de coagulación en las malformaciones venosas o mixtas con componente venoso, incluyendo en el mismo: plaquetas, tiempo de trombina (TT), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTA), D-dímero y fibrinógeno. El 8% de las malformaciones venosas simples presentaron alteraciones analíticas y el 50% de estas presentaron trombosis. La asociación entre alteraciones analíticas, dolor, trombosis y/o localización de la MV se discute en el apartado 2.2.2. Clínica asociada.

HISTOLOGÍA

El diagnóstico de las MV no es histológico; de hecho, se aprecia cómo el 78% de los casos no tienen estudio histológico ([Gráfica 38](#)), en el 18% se realizó estudio histológico después de la exéresis quirúrgica y sólo en el 4% se realizó biopsia diagnóstica.

La histología de las malformaciones capilares es poco florida. Sólo se aprecia dilatación capilar, de capilares estructuralmente normales, en la dermis papilar. En las malformaciones venosas se aprecian canales venosos anómalos, dilatados e irregulares con células endoteliales CD31+ y, generalmente, CD34+. En las ML la histología sí suele ser más llamativa, con presencia de canales linfáticos irregulares con células endoteliales que marcan para CD31, D2-40, LYVE1, PROX1, VEGFR¹⁸¹.

En el caso de las MAV los hallazgos histológicos suelen ser difíciles de interpretar puesto que en muchos casos son lesiones extirpadas tras embolización.

Además, el aspecto suele variar entre distintas áreas y las anastomosis son generalmente difíciles de encontrar.

Dentro de los casos con estudio histológico (22%), el 40% son MAV, el 29% son malformaciones venosas, el 11% ML y el 4% capilares ([Gráfica 38](#)). Estos resultados histológicos están en relación a la proporción de casos tratados quirúrgicamente dentro de cada tipo de MV como veremos más adelante. Destaca además el 16% englobado en “otras” donde se incluyen diagnósticos diferentes a MV, principalmente tumores vasculares como granulomas piógenos y hemangiomas infantiles u otras lesiones tumorales hipervascularizadas de distintas estirpes. Muchos de estos casos resultan de interés para el dermatólogo por lo que se detallan más adelante en el apartado “otras entidades inicialmente diagnosticadas de MV”.

GENÉTICA

La genética marcará el futuro de las MV, con cambios en la clasificación y tratamientos dirigidos. Sin embargo, durante el periodo de recogida de datos para este estudio, el estudio genético en pieza o en sangre periférica no era una prueba solicitada de rutina. En nuestra serie se llevó a cabo estudio genético (sangre periférica y/o tejido afecto) en 9 pacientes: 7 de ellos por sospecha MC-MAV (confirmándose en 5 en suero) y en otros dos por sospecha de PROS (negativo en ambos en suero y tejido). La realización de estudios genéticos en sangre periférica y en biopsia de tejido afecto son fundamentales para catalogar correctamente aquellos casos con dudas diagnósticas, definir el fenotipo de cada enfermedad y poder plantear tratamientos dirigidos.

La mayoría de estos estudios genéticos están centralizados en unos pocos centros a nivel nacional. La rentabilidad del estudio en sangre periférica, dado que la mayoría de casos son mosaicismos, no suele ser elevada y depende de la profundidad de lectura en la secuenciación. Por ello, el estudio en pieza resulta fundamental.

Para el estudio en sangre periférica se debe remitir suero (EDTA) a temperatura ambiente; para la pieza es necesario mandar tejido afecto en fresco (biopsia punch o muestra quirúrgica) en frío con hielo y ha de llegar antes de 24 horas. También se pueden mandar bloques en parafina a temperatura ambiente.

El estudio genético, a día de hoy, no permite una correcta clasificación de todos los casos. Además, el tratamiento dirigido todavía se usa de forma experimental. La baja incidencia de malformaciones complejas asociadas a síndromes, las estrictas condiciones para el envío de muestras, sumado a que la mayoría de casos debutan en la edad pediátrica en los que puede resultar difícil plantear una biopsia a los padres, pueden explicar ese bajo porcentaje de estudio genético en nuestra serie comparado con otros centros de referencia.

2.4. TERAPÉUTICA

2.4.1. COMITÉ

Existen diferencias significativas en la discusión en comité según el tipo de MV. El 90-100% de las malformaciones venosas, ML y MV de alto flujo se han discutido en comité, lo que implica que son patologías que requieren un manejo multidisciplinar tanto para su diagnóstico como para su manejo. Por otro lado, sólo el 10% de las malformaciones capilares se han discutido en comité. Estas malformaciones capilares discutidas son casos aislados en que existían dudas diagnósticas, que asociaban sintomatología de difícil manejo o en las que se requería una exploración física pediátrica minuciosa.

2.4.2. TRATAMIENTO Y CONDICIONANTES

Actitud expectante:

En el 43% de las MV se ha optado por esta opción, sin existir diferencias significativas según tipo de MV (oscilando entre un 34% en el caso de las malformaciones capilares y un 50% de las linfáticas). Existen diferencias significativas entre el tratamiento conservador y el tamaño de la MV, de forma que es mucho más frecuente mantener una actitud expectante en MV menores de 5cm² (50 vs 34%) ([Gráfica 45](#)). En las malformaciones capilares se tiende a optar por tratamiento expectante en aquellas lesiones poco extensas, sin compromiso estético y en las que el riesgo de hipertrofia con la evolución natural es menor. Sin embargo, para el resto de MV la decisión de tratamiento conservador viene condicionada en algunos casos por los potencialmente importantes efectos secundarios derivados de un tratamiento activo.

Tratamiento activo:

Aunque no existen diferencias significativas para la decisión de tratamiento activo según la edad de consulta o la localización de la MV, sí parece ser más frecuente el tratamiento activo cuanto mayor es la mayor edad de consulta ([Tabla 42](#), [Gráfica 44](#)). Esto implica que no tendemos a hacer tratamiento en estadios precoces (“profiláctico”) sino que solemos esperar a lesiones más avanzadas. También hay que destacar que, en muchos casos, los pacientes de menor edad, con lesiones incipientes o asintomáticas, son reacios a los tratamientos propuestos por miedo a efectos secundarios.

En el caso de la cirugía sí existen diferencias significativas según tipo de MV, siendo las malformaciones de grandes vasos (60%), las MV de alto flujo (47%) y ML (36%) las más frecuentemente intervenidas, lejos de las venosas (15%) y las capilares (3%). La localización de la MV no parece ser un condicionante para la decisión quirúrgica pero sí el tamaño, siendo mucho más frecuente la cirugía si son MV $<5\text{cm}^2$ (74 vs 26%) ([Tabla 41](#)).

El desarrollo de complicaciones no parece guardar relación, de forma global, con la decisión de tratamiento activo ([Tabla 45](#)). Esto podría indicar que el desarrollo de complicaciones va más ligado al tipo de malformación que al hecho de que reciban tratamiento activo o no tal y como reflejaremos más adelante. Igualmente podría deducirse que se decide de forma correcta en qué casos optar por un tratamiento activo.

2.4.3. TRATAMIENTO SEGÚN TIPO DE MV

MALFORMACIONES CAPILARES

El 3% de las malformaciones capilares se trataron con cirugía siendo casos de larga evolución con hipertrofia y sangrados.

Un 64% de malformaciones capilares fueron tratadas con láser: 93% mediante PDL y 7% mediante PDL-NdYAG.

Un 33% de malformaciones capilares no recibieron tratamiento activo. Se trata de malformaciones capilares de pequeño tamaño, sin compromiso estético, tonalidad rosada o bien casos en que los padres rechazaron tratamiento por miedo a efectos secundarios.

Tratamiento láser en las malformaciones capilares

El número medio de sesiones ha sido de 6,57 sin sedación y 4,12 con sedación. Si nos fijamos en el número de sesiones para cada tipo de respuesta observamos cómo en los casos con respuesta muy significativa (n=11) la media fue de 12,73 sesiones, en los de respuesta parcial (n=21) la media fue de 4,95 sesiones y en los de mala respuesta (n=9) la media fue de 2,78 sesiones ([Tabla 48](#)). La mala respuesta y el menor número de sesiones con láser es tanto causa como consecuencia. En una guía de consenso recientemente publicada en JAMA Dermatology establecen una media de sesiones de 8-10 para obtener resultados óptimos, sin hacer distinciones entre sin o con sedación⁴⁶. Otro estudio de revisión defiende que el láser PDL consigue aclarar el 50-90% de las malformaciones capilares con un aclaramiento de más del 50% en la mayoría de casos²⁵⁹. El porcentaje de aclaramiento no es fácil de reflejar de forma constante y objetiva, por lo que nosotros definimos como aclaramiento parcial aquel en que hubo aclaramiento sin percibirse el color de piel basal y muy significativo si el aclaramiento de la malformación permitía observar el tono basal de piel.

En cuanto al tamaño, cuanto mayor es la malformación capilar, mayor número de sesiones necesarias de forma estadísticamente significativa ([Gráfica 48](#)).

En nuestra serie, la edad de primera consulta no parece influir en el número de sesiones recibidas. La mayoría de estudios no relacionan la edad de inicio con el número de sesiones, pero sí con la mejor respuesta a inicios más tempranos: antes de los 10 años⁵¹, 1 año^{49,53-55} o incluso 6 meses⁵⁶.

Tampoco se han obtenido diferencias significativas entre la localización de la malformación capilar y el número de sesiones (aunque se aprecia una tendencia a mayor número de sesiones en malformaciones capilares de miembros inferiores) ([Tabla 47](#)) o entre la localización y el grado de respuesta ([Tabla 49](#)). Sin embargo, si valoramos los datos obtenidos individualmente, vemos cómo la mayoría de malformaciones capilares en cabeza y cuello (83%) presentaron respuesta al tratamiento láser (parcial o muy significativa), mientras que un porcentaje nada

desdeñable de malformaciones capilares en EESS presentaron mala respuesta (36%). Sólo 5 malformaciones capilares en EEII (de un total de 12) fueron tratadas mediante láser, lo que puede reflejar que son localizaciones infratratadas por suponer un menor compromiso estético y poder predecirse una peor respuesta.

En nuestra serie no hemos estudiado si existen diferencias entre localizaciones más distales o proximales dentro del grupo EESS o EEII, tampoco hemos hecho distinción entre localización medial o lateral a nivel de cabeza y cuello aunque, sí parece haber una mejor respuesta en malformaciones capilares de cabeza y cuello respecto a tronco o extremidades; proximales respecto a distales en extremidades o mediales respecto a laterales en cabeza y cuello^{46,60}.

MALFORMACIONES VENOSAS

El 46% de las malformaciones venosas se mantuvieron con actitud expectante o conservadora. Tal y como vimos en el apartado 2.4.2, la mayoría de MV con actitud conservadora tenían un tamaño $<5\text{cm}^2$.

El tratamiento activo en malformaciones venosas se distribuye de la siguiente manera:

- El 3% (n=2) recibieron tratamiento con sirolimus ([Gráfica 51](#), [Figura 36](#), [Figura 32](#)). Ambos pacientes presentaban malformaciones venosas extensas con importante sintomatología asociada. Como ya hemos mencionado, el uso de sirolimus en malformaciones venosas mejora el dolor, la limitación funcional y el tamaño por pruebas de imagen ([Figura 14](#)). En nuestra experiencia, uno de los casos presentó importante mejoría en la sintomatología asociada tras 7 meses de tratamiento, pero sin una clara disminución de tamaño; el otro caso presentó un fracaso primario inicial pero buena respuesta tras reintroducirse. Ambos casos se describen con mayor detalle en el apartado resultados.
- El 9% fueron tratadas mediante láser (71% diodo; 29% multiplex). El láser diodo fue utilizado para malformaciones venosas pequeñas en área orofacial, tal y como se posiciona en la literatura¹⁴⁹.
- La escleroterapia es el tratamiento principal para malformaciones

venosas, siendo el tratamiento de elección en un 26% de los casos. Estudios recientes encuentran porcentajes muy similares a nuestra serie, con un 27,5% de malformaciones venosas tratadas mediante escleroterapia, si bien solo recogen las localizadas en miembro superior²⁶⁰.

- El agente esclerosante más utilizado fue la bleomicina (63%), seguido de polidocanol (26%), de Onyx (5%) y de tetradecilsulfato (5%). La media de sesiones fue de 2,71 ([Tabla 50](#)).
- Encontramos, de forma estadísticamente significativa, una mayor tendencia a escleroterapia en malformaciones venosas de cabeza y cuello ([Tabla 51](#), [Gráfica 53](#)) y en pacientes de mayor edad ([Tabla 53](#), [Gráfica 54](#)); sin embargo, no obtuvimos relación significativa entre el tamaño de la malformación venosa y la decisión de escleroterapia ([Tabla 52](#)). Estudios al respecto concluyen que la decisión y/o la respuesta a escleroterapia en malformaciones venosas, no parece verse influida por la edad, el género, el especialista que lleva a cabo la escleroterapia (cirujano o radiólogo), el carácter esporádico o hereditario, si es un paciente fumador, si es lesión única o múltiples, la localización anatómica de la MV ni el número de sesiones¹⁷¹.
- Existe gran variedad de métodos utilizados por diferentes estudios para evaluar la respuesta a la escleroterapia y la mayoría de ellos se basan en parámetros subjetivos²⁶¹. Evaluar la respuesta a escleroterapia, sin métodos definidos para tal fin, en un estudio retrospectivo, sin ser este uno de los objetivos principales, resulta difícil. En líneas generales, la percepción es que la escleroterapia consigue mejorar la sintomatología asociada (sangrado, dolor, edema, síntomas compresivos) en la gran mayoría de los pacientes; sin embargo, la reducción objetiva en el tamaño de la malformación (por pruebas de imagen) no suele ser significativa.

- El 15% fueron tratadas mediante cirugía (55% en cabeza y cuello y 27% en zona distal de extremidad inferior).

MALFORMACIONES LINFÁTICAS

Las distintas opciones terapéuticas en ML están bastante equilibradas: el 36% se mantuvieron en actitud conservadora o expectante, el 36% se sometieron a cirugía y el 28% fueron tratadas mediante sirolimus oral ([Gráfica 55](#)).

- Dentro del grupo tratado quirúrgicamente, la localización fue variable, pero con un predominio en tronco y extremidad superior (80%), todas eran $>5\text{cm}^2$. La respuesta fue buena, aunque en dos casos hubo recidivas antes de los dos años de evolución.
- De las malformaciones linfáticas tratadas con sirolimus oral (28%), el 75% eran malformaciones mixtas veno-linfáticas ([Figuras 39, 40 41](#) - siendo estos dos últimos casos prácticamente solapables-) y el 25% ML simples extensas. La respuesta en todos los casos fue buena, con importante mejoría de la clínica y reducción del tamaño en $>30\%$ tras, al menos, 3 meses de tratamiento. Un caso (tras más de un año de tratamiento) presentó complicaciones infecciosas, requiriendo ingreso. Nuestros datos son similares a los presentados en una serie española donde recogen distintas anomalías vasculares tratadas con sirolimus, dentro de las cuales 11 ML extensas o con compromiso de áreas vitales y 4 venosas²⁶². Las dosis empleadas son generalmente las mismas que en nuestra serie ($0,8\text{mg}/\text{m}^2/12\text{h}$), con respuestas favorables en el 80^{262} - $94\%^{198}$ de los casos, (reducción de tamaño significativa a la semana 10) pero sin remisión completa en ninguno de los casos²⁶².

MV DE ALTO FLUJO

En nuestra serie encontramos un total de 45 MV de alto flujo, y casi la mitad (47%) se manejaron con actitud expectante ([Tabla 55](#)). Existe cierta controversia respecto al momento idóneo para el tratamiento de las MV de alto flujo. Clásicamente se defendía un tratamiento agresivo, con enfoque casi oncológico, y a ser posible en estadios precoces. Sin embargo, no todas las MV de alto flujo tienen el mismo comportamiento y quedan por definir variables,

quizás genéticas, que ayuden a predecir este comportamiento. Hay estudios que analizan los factores relacionados con una rápida progresión: la adolescencia y las malformaciones difusas parecen ser los factores con más peso, mientras que el sexo, la localización o el embarazo no mostraron resultados estadísticamente significativos²⁶³. Analizando las características de las MV de alto flujo de nuestra serie mantenidas con actitud expectante, el 85% eran MAV (que también es el subgrupo más numeroso en las MV de alto flujo), más del 50% se encontraban en cabeza y cuello, el 75% en estadios I o II, la edad media era de 29,4 años y sin predilección por un sexo concreto (a considerar que en nuestra serie hay un predominio significativamente estadístico del sexo femenino en MV de alto flujo, que no observamos en el subgrupo de MV de alto flujo con actitud conservadora). Algunos de los casos mantenidos con actitud conservadora se corresponden a pacientes de edad avanzada con contraindicaciones médicas para la intervención o bien pacientes que rechazaron el tratamiento activo por miedo a efectos secundarios (20%).

Un caso aislado fue tratado con láser tal y como detallamos en el apartado resultados ([Tabla 55](#)). Aunque el láser, clásicamente, se consideraba contraindicado para el tratamiento de MV de alto flujo por el riesgo de rápida progresión, cada vez hay más casos publicados de MAV en estadio I (también llamadas preMAV o miroMAV) y MAV digitales adquiridas tratadas con PDL y/o NdYAG^{104,211}.

De forma general, la resección es el tratamiento de elección para el control a largo plazo de las MV de alto flujo. La embolización per sé no es curativa, con tasas de recidiva superiores a las obtenidas tras resección (98% a los 5 años vs 85%²⁶³). Por ello, la embolización suele ser utilizada de forma preoperatoria (24/48h antes) para reducir el sangrado intraoperatorio, obtener mejores resultados y más duraderos o como tratamiento paliativo²⁶³. En nuestra serie, dos casos fueron tratados con embolización aislada ([Tabla 55](#)): uno de ellos por pérdida de seguimiento inmediatamente después y el otro una MAV extensa y muy sintomática en antebrazo/brazo de una paciente de 20 años. La embolización se usó de forma paliativa consiguiendo reducir el tamaño, frenar el crecimiento y aliviar el sangrado-dolor de la malformación al ser irreseccable, indicación defendida en la literatura²⁶⁴. El agente esclerosante empleado depende de si la

escleroterapia se usa previa a cirugía (agentes esclerosantes temporales como gelespuma) o de forma aislada (Onyx, etanol principalmente)²⁶⁴.

El 47% de las MV de alto flujo se trataron mediante cirugía, un tercio con embolización en las 24-72 horas previas y el resto de forma aislada ([Tabla 55](#)). La embolización prequirúrgica permite disminuir el tamaño de la malformación, el sangrado intraoperatorio y crear tejido cicatricial que facilite la disección. Sin embargo, en algunos casos, los hallazgos angiográficos (localización, cantidad de aferencias, distribución y tamaño de los nidus...) hacen que la embolización sea muy compleja técnicamente y el riesgo mayor que el potencial beneficio. Además de aquellos casos en los que la embolización no sea posible, las MAVs pequeñas y bien localizadas pueden ser tratadas mediante cirugía aislada²⁶⁴. Las características de los pacientes de nuestra serie tratados con cirugía aislada o combinada con embolización se detallan en el apartado resultados. A destacar que hay un predominio de MAV distales en extremidades (mano o pie) tratadas con cirugía aislada.

En nuestra serie no hay experiencias de MV de alto flujo en tratamiento farmacológico con inhibidores MEK o VEGF.

2.5. EVOLUCIÓN

2.5.1. SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES

En nuestro estudio se han obtenido diferencias significativas en el mantenimiento de seguimiento médico especializado y el tipo de malformación, de forma que las capilares y las ML son las que más se mantienen en seguimiento (78%) frente al 60% de venosas y 53% de MAV/FAV ([Gráfica 59](#)). Este hecho se puede justificar porque las malformaciones capilares predominan de forma más marcada en edad pediátrica, de manera que la responsabilidad del seguimiento periódico recae en los padres. En el caso de malformaciones capilares en las que esté claro el diagnóstico y no se opte por tratamiento activo, no sería necesario un seguimiento estrecho especializado, pudiendo realizarse por su pediatra. Sin embargo, hay que recordar que la mayoría de pacientes remitidos a un hospital terciario con sospecha de malformaciones capilares tienen pocos meses de edad y

presentan malformaciones capilares extensas en localizaciones comprometidas como sucede con los pacientes recogidos en nuestro estudio.

En cuanto al desarrollo de complicaciones durante el seguimiento y el tipo de MV, en nuestra serie hemos encontrado diferencias significativas, de forma que las ML y las venosas son las que más complicaciones presentan con un 50% y 33% de los pacientes, respectivamente, frente al 3% de las capilares ([Gráfica 57](#)). Hacemos referencia al desarrollo de diversas complicaciones durante el seguimiento, independientemente del tratamiento recibido, ya que cómo discutimos anteriormente no vimos diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de complicaciones según se optara por actitud conservadora o tratamiento activo ([Tabla 45](#)).

Si analizamos cada complicación recogida según subtipo ([Tabla 57](#)) podemos observar cómo la complicación más frecuente en todas las malformaciones los subtipos fue el dolor (80%).

De 59 malformaciones capilares con seguimiento suficiente como para definir el desarrollo de complicaciones (establecido en, al menos, dos años), sólo 2 (3%) casos las desarrollaron, siendo deformidad estética e impotencia funcional ([Figura 4](#)), condicionadas por el desarrollo de hipertrofia inherente a la evolución natural de las MVO.

De 45 malformaciones venosas con periodo de seguimiento suficiente, 15 (33%) desarrollaron complicaciones: el dolor fue lo más frecuente (80%), seguido de la deformidad estética, impotencia funcional, trombosis e infección (20%) y del sangrado severo (13%).

De 10 linfáticas con periodo de seguimiento suficiente, 5 (50%) desarrollaron complicaciones: el 60% desarrollaron dolor, el 40% impotencia funcional, sangrado o trombosis (linfático-venosas) y el 20% deformidad estética.

Finalmente, de 24 MV de alto flujo con periodo de seguimiento suficiente, 4 (17%) desarrollaron complicaciones: el 75% presentaron dolor y el 50% impotencia funcional o necrosis.

3. APLICABILIDAD

Los datos y las conclusiones arrojadas en este estudio son aplicables en varios ámbitos de la dermatología. Competen a los dermatólogos pediátricos, quienes valoran la gran mayoría de las MV, y a los dermatólogos generales. Competen a quienes tienen dedicación en ámbito público y privado, a los dermatólogos quirúrgicos y a quienes manejan láseres. En definitiva, todos los dermatólogos han de conocer el espectro de las MV, ser capaces de enfocar el diagnóstico y las pruebas complementarias a realizar y, si no se dispone de un comité de anomalías vasculares, conocer el tratamiento más idóneo con el fin de remitir correctamente al paciente. Igualmente hemos de conocer cuál es la respuesta de determinadas MV al tratamiento láser de manera que seamos realistas al generar determinadas expectativas en los pacientes.

En nuestra opinión, y tal y como hemos reflejado en este estudio, es necesario crear comités de anomalías vasculares en los hospitales terciarios, ya que es una patología que requiere de un manejo multidisciplinar con especialistas de varios ámbitos, evitando que sean pacientes comentados “de pasillo”.

La genética, como comentaremos más adelante, es el campo más revolucionario dentro de las MV. Hemos de conocerlo y saber en qué casos puede estar indicado un estudio genético más allá de la investigación.

4. OTRAS ENTIDADES INICIALMENTE DIAGNOSTICADAS DE MV

Consideramos interesante mencionar algunos casos que inicialmente fueron diagnosticados de MV, con una clínica y radiología compatibles, y, sin embargo, la histología o la evolución natural hicieron llegar a un diagnóstico diferente. Estos casos han sido recogidos de forma paralela, ya que muchos de ellos se discutieron en comité de anomalías vasculares.

4.1. TUMORES NO VASCULARES

4.1.1. MALIGNOS

Rabdomiosarcoma alveolar (Figura 44):

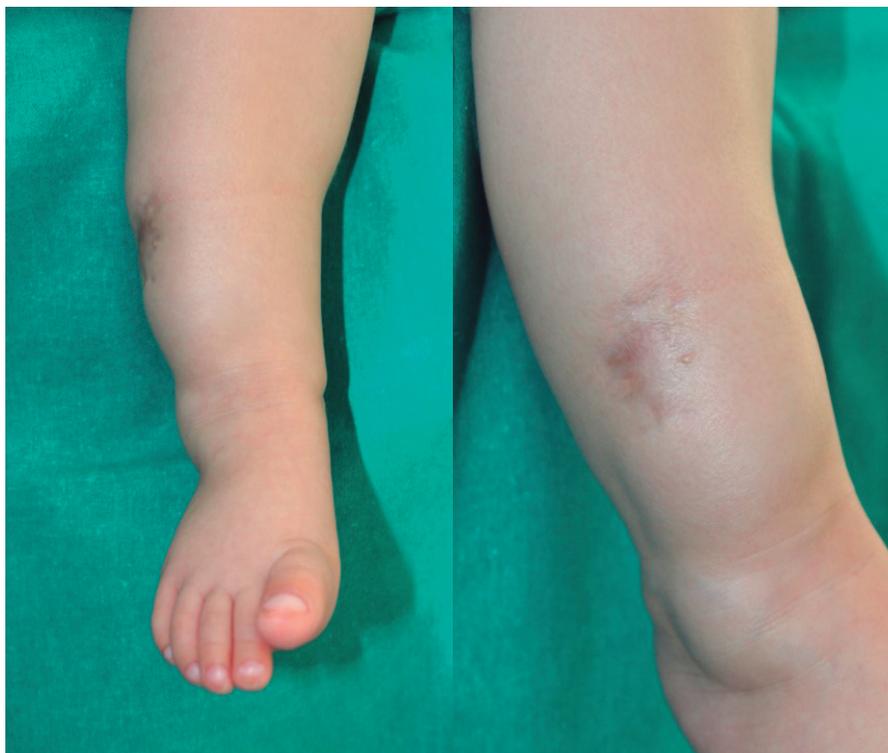


Figura 44. Lactante valorada al mes de edad por tumoración congénita en zona supramaleolar lateral derecha con crecimiento progresivo. Ante la sospecha de hemangioma profundo o MV se solicitó ecografía en la que se apreciaba una lesión de 5cm quística, con moderada vascularización. Ante los hallazgos ecográficos se solicitó RM observándose una masa de 9 cm heterogénea, hiperintensa en T2 y STIR e isointensa en T1 con captación heterogénea y afectación ósea, recomendándose biopsia. El resultado histológico fue compatible con rabdomiosarcoma alveolar. A pesar de inicio precoz de quimioterapia sistémica la paciente falleció a los 2 años con múltiples metástasis.

Las metástasis cutáneas de tumores internos pueden presentarse como nódulos hipervascularizados y, en algunos casos, pulsátiles. La ecografía mostrará igualmente una lesión hipervascularizada. En estos casos el carácter adquirido, el contexto clínico, la asociación con otros síntomas y el estudio histológico serán las claves.

En nuestra serie hemos encontrado 4 casos de metástasis cutáneas hipervascularizadas inicialmente clasificadas como MV y comentadas en comité multidisciplinar. Las lesiones tenían entre 6 y 18 meses de

evolución y clínicamente se presentaban como nódulos de carácter vascular. La ecografía en tres de los casos fue compatible con MAV apreciándose vasos de alto flujo. En dos de los pacientes había un antecedente de adenocarcinoma pulmonar metastático y la exéresis de la lesión reveló el diagnóstico de metástasis cutánea de adenocarcinoma pulmonar. Sin embargo, en los otros dos casos no había antecedentes de interés, siendo el estudio histológico de las lesiones tras resección el que llevó al diagnóstico de metástasis cutánea de carcinoma renal de células claras, desenmascarando un carcinoma renal multimetastático ([Figura 45](#), [46](#)).

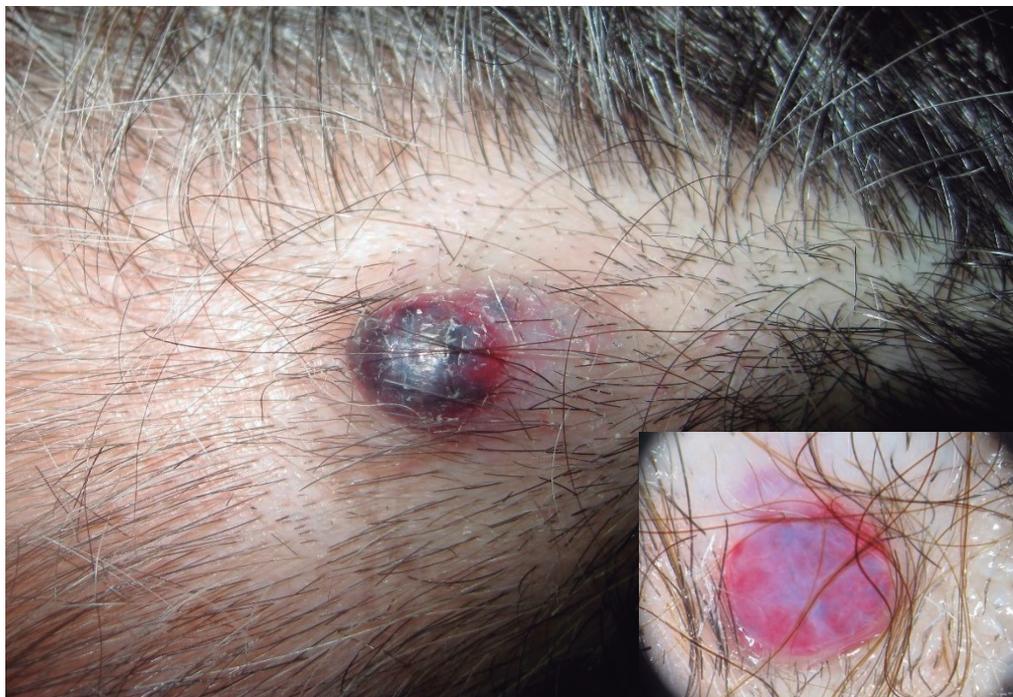


Figura 45. Mujer de 62 años sin antecedentes de interés, que acudió a consultas por una lesión parietal izquierda de 3 meses de evolución con crecimiento progresivo. A la exploración se apreciaba una lesión nodular de 0,5cm, violácea, blanda y pulsátil (A). A la dermatoscopia era patente un tono violáceo con septos y vasos en superficie (B). La ecografía doppler se informó como compatible con MAV. La RM revelaba una aparente malformación vascular en tejido celular subcutáneo. Dada la localización y tamaño se llevó a cabo exéresis con resultado histológico de metástasis cutánea por carcinoma renal de células claras. El estudio de extensión mostró una masa renal derecha y enfermedad pulmonar metastática.



Figura 46. Varón de 55 años con antecedentes de hipertensión y dislipemia, remitido a consultas por lesión cutánea asintomática de aspecto vascular de año y medio de evolución. A la exploración se apreciaba una lesión nodular de 2cm de diámetro, de aspecto vascular, blanda, móvil, no adherida y pulsátil. El estudio eco doppler y la RM sugerían malformación vascular. El estudio histológico reveló el diagnóstico de metástasis cutánea de carcinoma renal de células claras. En el estudio de extensión se confirmó una masa renal derecha y metástasis pulmonares, óseas, hepáticas y glúteas.

4.1.2. BENIGNOS

Paciente de 64 años con lesión adquirida de 2 meses de evolución en pulpejo de 3º dedo mano derecha con sangrado y dolor. Refería un traumatismo previo en la zona. Ecográficamente se apreciaba vascularización de predominio arterial con flujos de velocidades altas y sin presencia de nidus, sugestivo de FAV postraumática. Se llevó a cabo exéresis de la lesión. Histológicamente el diagnóstico fue de granuloma piogénico.

4.2. HEMANGIOMAS

Los hemangiomas son tumores vasculares. A diferencia de las MV presentan una proliferación endotelial.

En algunos casos los hemangiomas tienen una evolución poco usual, lo que lleva a plantearse diagnósticos alternativos ([Figura 47](#)).



Figura 47.

A - Paciente de 7 meses que consultó por una lesión congénita en la zona mamaria derecha. A nivel ecográfico se apreciaba una lesión de 28mm en tejido celular subcutáneo con dilataciones varicosas y vascularización con flujos venosos, sugestiva de malformación venosa. En las sucesivas visitas la lesión comenzó a disminuir de tamaño, con ecografías de control en las que apenas se visualizaba vascularización, concluyendo que se trataba de un hemangioma infantil profundo en involución.

B. Paciente valorada a los 13 meses de vida por una lesión congénita en la zona proximal del brazo derecho, con ecografía compatible con una lesión de alto flujo. La RM bajo sedación mostraba una lesión vascular con formaciones tubulares e intenso realce con gadolinio, sugestiva de MAV. Se remitió a Hospital de La Paz donde se valoró y se desestimó cirugía. En las visitas sucesivas se constató una lenta pero progresiva disminución del tamaño hasta involucionar a los 6 años de edad, orientando por tanto al diagnóstico de hemangioma infantil y no al de MAV

C- Paciente remitida a consultas a los 4 meses por una lesión congénita en el brazo derecho con aumento de tamaño progresivo posteriormente. Se trataba de una gran placa con pápulas y telangiectasias centrales, tinte azulado de fondo y halo periférico. A nivel ecográfico se identificaban flujos venosos y arteriales, siendo sugestiva de MAV. En RM se apreciaba una lesión en tejido celular subcutáneo con intensa captación de contraste sugiriendo malformación vascular. En estudio por angioTAC se apreciaban aportes vasculares arteriales dependientes de arteria braquial profunda, compatible con MAV. Sin embargo, tras 7 años de seguimiento, las pápulas y telangiectasias centrales han disminuido de tamaño, manteniéndose una tonalidad azulada y ese halo periférico, sin aumento de tamaño ni pulsatilidad, dolor o sangrado. El diagnóstico más plausible fue de hemangioma congénito, tipo NICH.

4.3. OTRAS

Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia. Paciente de 76 años con una lesión retroauricular derecha de más de 5 años de evolución con crecimiento reciente y sangrados ocasionales. Clínicamente se apreciaba un nódulo eritematovioláceo de 2 cm, no pulsátil. La ecografía doppler mostraba una lesión hipervascular. Ante la sospecha de MAV se llevó a cabo embolización y cirugía. Histológicamente se apreciaba una lesión nodular con luces vasculares e infiltrado linfocitario en periferia con células plasmáticas, eosinófilos y células endoteliales de apariencia epitelioide sugestivo de hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.

Hamartoma dendrocítico en medallón (Figura 48):

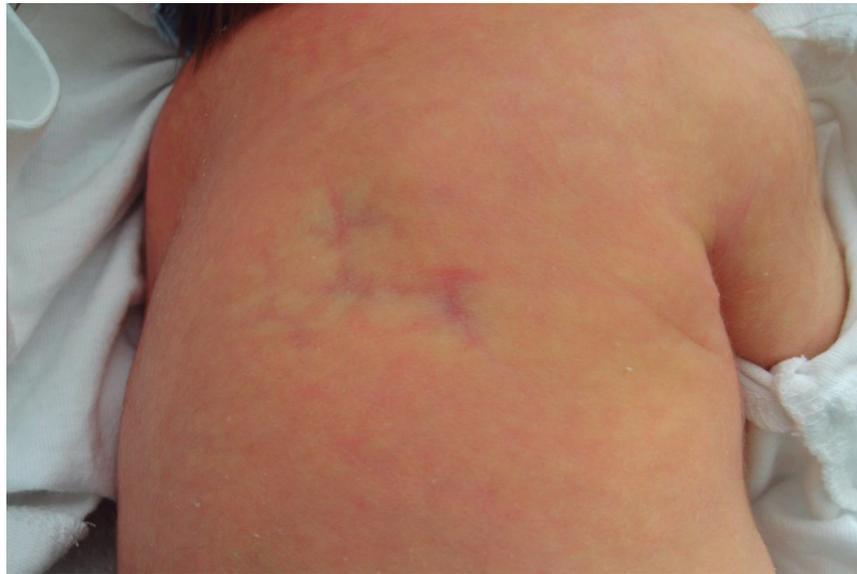


Figura 48. Varón de 1 mes, remitido a consultas de dermatología por lesión atrófica congénita en zona torácica posterior derecha. Tanto en la lesión como sutilmente en periferia se apreciaba un aspecto reticulado lividoide lo que llevó a considerar el diagnóstico de CMTC. A nivel ecográfico se confirmó la atrofia clínicamente perceptible. Dado que se trataba de una localización inusual para un CMTC se llevó a cabo una biopsia apreciándose una proliferación intradérmica de fibroblastos CD34+ llegando al diagnóstico de hamartoma dendrocítico en medallón.

5. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El campo de la genética está permitiendo tener grandes avances en el ámbito de las MV. Poco a poco se van descubriendo los diferentes mecanismos genéticos implicados, lo que permite agrupar en espectros clínicos las entidades concretas e impulsa la creación de modelos animales válidos para la investigación básica. La base genética de múltiples MV y síndromes asociados implica en la mayoría de casos mutaciones en la vía RAS-MAPK-PI3K ([Figura 1](#) y [2](#)).

ESTUDIO GENÉTICO

En cuanto a la realización del estudio genético en sangre periférica existen dos posibilidades llevadas a cabo por secuenciación de última generación: la secuenciación del exoma completo (aproximadamente 22.000 genes) o la utilización de paneles dirigidos a genes en concreto que puedan ser relevantes en el caso que ocupe (10-100).

La secuenciación del exoma completo permite secuenciar millones de genes simultáneamente, detectando mutaciones de un solo nucleótido, deleciones, inserciones o fusiones de genes utilizando poca cantidad de DNA/RNA (10-100ng por secuenciación). En contra, no detecta bien translocaciones cromosómicas, grandes deleciones, inserciones o duplicaciones de genes completos; tampoco detecta secuencias no codificantes (promotores, amplificadores) y requiere equipos bioinformáticos sofisticados y personal muy especializado en el manejo de los datos.

Cada vez se generalizará más el estudio genético mediante secuenciación del exoma completo, convirtiéndolo en una técnica más disponible y asequible económicamente que permita clasificar cuadros clínicos complejos o con dudas diagnósticas.

El estudio genético en sangre periférica no siempre es útil ya que muchas anomalías vasculares se deben a mutaciones somáticas que solo serán detectadas en tejido afecto. Recientemente se está investigando la detección de mutaciones PIK3CA mediante multiplex ddPCR en muestras de líquido de quistes superficiales de malformaciones linfáticas simples.

Cada vez se tiende más a hacer una clasificación basada en los estudios genéticos, lo que tiene ciertos beneficios, aunque en ocasiones, deja de lado los aspectos clínicos ya que pacientes con una misma mutación pueden presentar fenotipos muy variables, condicionados por mutaciones somáticas con distinta expresividad, afectando a un distinto porcentaje de células y distintos tejidos.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de las MV está en constante cambio. La clasificación vigente fue realizada tras la reunión del grupo de trabajo de la ISSVA en 2014, siendo revisada en 2018.

El avance en la genética, el mayor conocimiento de ciertos síndromes y la consolidación de otras entidades hace que numerosos expertos en las anomalías vasculares consideren que hay entidades no bien clasificadas por la ISSVA. En primer lugar, el grupo de malformaciones capilares supone un término bastante amplio, más que una entidad clínica concreta, englobando bajo el mismo patologías muy diversas con comportamientos muy distintos. Por otro lado, las telangiectasias permanecen en

el grupo de malformaciones capilares teniendo poco en común con ellas. Hay ciertas malformaciones capilares (denominadas atípicas, microMAV o preMAV) junto a algunas telangiectasias (especialmente las papulosas), que muchos expertos consideran MAV en estadios precoces. Nos faltan indicadores clínicos, genéticos o moleculares que ayuden a predecir el comportamiento de las MV permitiendo una mejor clasificación de las mismas.

Paralelamente, los hemangiomas congénitos, en especial los no involutivos, conocidos como NICH, son entidades hasta ahora clasificadas como tumores vasculares y no como malformaciones vasculares, sin que se conozcan las bases genéticas subyacentes. Como elementos en común con las MAV, son lesiones congénitas, en ocasiones con aumento de temperatura focal, y con alto flujo en la ecografía, aunque sin presencia de nidus. A diferencia de los hemangiomas, son Glut1 negativos en el estudio inmunohistoquímico y no involucionan. Quizás con el paso de los años la consideración de estas entidades como hemangiomas se modifique ya que las diferencias con los hemangiomas infantiles son marcadas, haciendo que puedan parecerse más a las MV.

TERAPÉUTICA

Como ya hemos mencionado anteriormente, los avances en el campo de la genética previsiblemente marcarán el futuro de los pacientes con MV con fármacos dirigidos a las mutaciones concretas ([Figura 2](#)).

La rapamicina sistémica (sirolimus) es un fármaco con un papel establecido para el tratamiento de las ML e incluso malformaciones complejas con componente predominante linfático, sin embargo, actualmente, se está investigando su uso en malformaciones venosas comunes simples. Aunque la gran mayoría de malformaciones venosas se deben a mutaciones activadoras en TIE2 o PIK3CA, la inhibición de mTOR mediante sirolimus, estudiada en modelos animales y en número reducido de pacientes con malformaciones puramente venosas, está mostrando resultados muy prometedores¹⁷². Aunque el uso del sirolimus en MV se esté generalizando, quedan por determinar los niveles plasmáticos deseados con este propósito.

En la misma línea, el desarrollo de fármacos orales inhibidores de PIK3CA/AKT como Alpelisib (PIK3CA) o Miransertib (AKT1,2,3) parece

prometedor en pacientes diagnosticados de PROS, con una mejoría marcada de los síntomas en todos los pacientes²³⁵.

Alpelisib se ha usado por el momento en casos aislados mediante uso compasivo con muy buenos resultados, estando pendiente la realización de un ensayo clínico prospectivo. Se usa a dosis orales de 50mg diarios en niños y 250mg diarios en adultos con efectos secundarios que parecen bien tolerados²³⁵.

Existen otras moléculas inhibidoras de PI3K con potencial utilidad en el ámbito de las MV: taselisib (PI3K α), saralibisib (PI3K α), pilaralisib (panPI3K), buparlisib (panPI3K), pictilisib (panPI3K).

El trametinib, un fármaco oral que actúa inhibiendo MEK actualmente se está estudiando en MAV refractarias a tratamiento convencional (EudraCT 2019-003573-26). La talidomida, un fármaco con efecto antiangiogénico inhibidor VEGF, también parece arrojar buenos resultados en el tratamiento de MAV cutáneo mucosas en estadio III o IV²¹⁸.

CONCLUSIONES

1. Las malformaciones venosas son las más frecuentes (38%), seguidas de las capilares (32%), de las MV de alto flujo (23%) y de las ML (7%). Si consideramos sólo la edad pediátrica (≤ 16 años) las malformaciones capilares son las más frecuentes (50%).
2. Las MV de alto flujo son el subtipo con menor intervalo entre su aparición y la consulta.
3. Las malformaciones capilares y ML tienden a ser más grandes que las venosas y de alto flujo.
4. Ante una MV ubicada en cabeza y cuello lo más frecuente es que sea venosa; si se localiza en tronco, capilar o ML.
5. Las malformaciones capilares son las que cursan de manera asintomática con más frecuencia. Para el resto de subtipos, los casos sintomáticos son más del triple que los asintomáticos.
6. La edad de aparición, la clínica asociada y la localización en el tronco son potentes clasificadores del tipo de MV y en su presencia ningún otro factor es relevante.
7. La edad gestacional, los abortos previos, el método de fecundación o las complicaciones obstétricas no influyen en el subtipo de MV; con la excepción de las ML, de las que el 50% se objetivan en partos postérmino.
8. Una MV con una distribución nerviosa será con mayor probabilidad de tipo capilar.
9. Las ML son las que más frecuentemente presentan una afectación extensa con compromiso de áreas embriológicamente comunes, lo que permite intuir un defecto más precoz durante el desarrollo fetal.
10. En malformaciones capilares lo más común es no solicitar ninguna prueba de imagen. El resto de subtipos requieren estudio mediante ecografía y RM.
11. De forma global, la correlación entre clínica y pruebas de imagen es buena o muy buena, siendo menor en las MV de alto flujo.
12. El factor determinante en la decisión de tratamiento activo en las MV es el tamaño de las mismas.
13. El tratamiento difiere según el subtipo de MV: láser para las capilares; escleroterapia o cirugía para las venosas; cirugía o sirolimus para las ML y cirugía

Conclusiones

(con o sin embolización previa) para las MV de alto flujo.

14. El tamaño de la malformación capilar condiciona el número de sesiones de láser, no así la localización o la edad del paciente. A mayor número de sesiones, mayor grado de respuesta.
15. Las ML y las venosas son las que más complicaciones presentan durante el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez-Gutierrez JC. Epidemiology of vascular anomalies. In: Mariella C, ed. *VAS European Book on Angiology and Vascular Medicine*. 1st ed. Aracne; 2018:949-954.
2. Garzon MC, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 Pt 1):275-279. doi:10.1016/S0190-9622(00)90138-5
3. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1971-1979. doi:10.1056/NEJMoa1213507
4. Lian CG, Sholl LM, Zakka LR, et al. Novel genetic mutations in a sporadic port-wine stain. *JAMA Dermatol*. 2014;150(12):1336-1340. doi:10.1001/jamadermatol.2014.1244
5. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet*. 2003;73(6):1240-1249. doi:10.1086/379793
6. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(7):611-619. doi:10.1056/NEJMoa1104017
7. Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, et al. Somatic mosaic activating mutations in PIK3CA cause CLOVES syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(6):1108-1115. doi:10.1016/j.ajhg.2012.05.006
8. Lubeck BA, Lapinski PE, Bauler TJ, et al. Blood vascular abnormalities in Rasa1(R780Q) knockin mice: implications for the pathogenesis of capillary malformation-arteriovenous malformation. *Am J Pathol*. 2014;184(12):3163-3169. doi:10.1016/j.ajpath.2014.08.018
9. Hemangioma Investigator G, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150(3):291-294. doi:10.1016/j.jpeds.2006.12.003
10. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):907-913. doi:10.1111/bjd.12804
11. Weitz NA; B Michelle L; Baselga, Eulalia; Torres, Mauricio; Siegel, Dawn; Drolet, Beth A; Frieden, Ilona J; Haggstrom, Anita N. The “biker-glove” pattern of segmental infantile hemangiomas on the hands and feet. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):542-547.
12. Reimer A, Fliesser M, Hoeger PH. Anatomical patterns of infantile hemangioma (IH) of the extremities (IHE). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):556-563. doi:10.1016/j.jaad.2016.03.029
13. Moss C, Browne F. Mosaicismo y lesiones lineales. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni C, eds. *Dermatologia*. Vol II. Elsevier; 2018.
14. Freysz M, Cribier B, Lipsker D. Fegeliers syndrome, acquired port-wine stain or acquired capillary malformation: three cases and a literature review. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140:341-346.
15. Stephens MR, Putterman E, Yan AC, Castelo-Soccio L, Perman MJ. Acquired port-wine stains in six pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):93-97. doi:10.1111/pde.14019

16. Rosen S, Smoller BR. Port-wine stains: a new hypothesis. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17:615-622.
17. Lanigan SW, Cotterill JA. Reduced vasoactive responses in port wine stains. *Br J Dermatol*. 1990;122:615-622.
18. Adams BB, Lucky AW. Acquired port-wine stains and antecedent trauma: case report and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2000;136:897-899.
19. Wegner G. Ueber lymphangiome. *Arch Klin Chir*. Published online 1877:641-707.
20. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(3):412-422. doi:10.1097/00006534-198203000-00002
21. ISSVA classification for vascular anomalies. Published 2018. <https://www.issva.org/classification>
22. Rozas-Munoz E, Frieden IJ, Roe E, Puig L, Baselga E. Vascular Stains: Proposal for a Clinical Classification to Improve Diagnosis and Management. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(6):570-584. doi:10.1111/pde.12939
23. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-14. doi:10.1542/peds.2014-3673
24. Kanada KN, Merin MR, Munden A, Friedlander SF. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*. 2012;161(2):240-245. doi:10.1016/j.jpeds.2012.02.052
25. Ben-Amitai D, Davidson S, Schwartz M, et al. Sacral nevus flammeus simplex: the role of imaging. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(6):469-471. doi:10.1046/j.1525-1470.2000.01824.x
26. Guggisberg D, Hadj-Rabia S, Viney C, et al. Skin markers of occult spinal dysraphism in children: a review of 54 cases. *Arch Dermatol*. 2004;140(9):1109-1115. doi:10.1001/archderm.140.9.1109
27. McAtee-Smith J, Hebert AA, Rapini RP, Goldberg NS. Skin lesions of the spinal axis and spinal dysraphism. Fifteen cases and a review of the literature. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(7):740-748. doi:10.1001/archpedi.1994.02170070078015
28. Juern AM, Glick ZR, Drolet BA, Frieden IJ. Nevus simplex: a reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(5):805-814. doi:10.1016/j.jaad.2009.08.066
29. McCuaig CC. Update on classification and diagnosis of vascular malformations. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):448-454. doi:10.1097/MOP.0000000000000518
30. Gonzalez ME, Connelly EA, Schachner L. Techniques to Allay Anxiety During Pediatric Laser Procedures. *Arch Dermatol*. 2008;144(11):1476-1476. doi:10.1001/archderm.144.11.1476
31. Sanchez-Carpintero I, Mihm MC, Mizeracki A, Waner M, North PE. Epithelial and mesenchymal hamartomatous changes in a mature port-wine stain: Morphologic evidence for a multiple germ layer field defect. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(4):608-612. doi:10.1016/j.jaad.2003.04.002
32. Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):473-480. doi:10.1016/j.jaad.2014.11.009
33. Greene AK, Taber SF, Ball KL, Padwa BL, Mulliken JB. Sturge-Weber syndrome: soft-tissue and skeletal overgrowth. *J Craniofac Surg*. 2009;20 Suppl 1:617-

621. doi:10.1097/SCS.0b013e318192988e
34. Restrepo R. Multimodality imaging of vascular anomalies. *Pediatr Radiol.* 2013;43 Suppl 1:S141-54. doi:10.1007/s00247-012-2584-y
35. Aboutaleb A, Jessup CJ, North PE, Mihm MC Jr. Histopathology of vascular anomalies. *Facial Plast Surg.* 2012;28(6):545-553. doi:10.1055/s-0032-1329929
36. Frigerio A, Wright K, Wooderchak-Donahue W, et al. Genetic Variants Associated with Port-Wine Stains. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133158. doi:10.1371/journal.pone.0133158
37. Bayoumi NHL, Elsayed EN. Glaucoma in children with facial port wine stain. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(1):168-174. doi:10.1177/1120672118819668
38. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci.* 2008;35(3):301-307. doi:10.1017/s0317167100008878
39. Griffiths PD, Blaser S, Boodram MB, Armstrong D, Harwood-Nash D. Choroid plexus size in young children with Sturge-Weber syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(1):175-180.
40. Griffiths PD. Sturge-Weber syndrome revisited: the role of neuroradiology. *Neuropediatrics.* 1996;27(6):284-294. doi:10.1055/s-2007-973796
41. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol.* 1995;10(1):49-58. doi:10.1177/088307389501000113
42. Bebin EM, Gomez MR. Prognosis in Sturge-Weber disease: comparison of unihemispheric and bihemispheric involvement. *J Child Neurol.* 1988;3(3):181-184. doi:10.1177/088307388800300306
43. Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet.* 1995;57(1):35-45. doi:10.1002/ajmg.1320570110
44. Kossoff EH, Hatfield LA, Ball KL, Comi AM. Comorbidity of epilepsy and headache in patients with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol.* 2005;20(8):678-682. doi:10.1177/08830738050200080901
45. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, Chong WK, Martinez AE, Kinsler VA. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):861-867. doi:10.1111/bjd.13203
46. Sabeti S, Ball KL, Burkhart C, et al. Consensus Statement for the Management and Treatment of Port-Wine Birthmarks in Sturge-Weber Syndrome. *JAMA Dermatol.* Published online November 11, 2020. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4226
47. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):541-564. doi:10.1016/j.jaad.2006.05.066
48. Alster TS, Wilson F. Treatment of port-wine stains with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: extended clinical experience in children and adults. *Ann Plast Surg.* 1994;32(5):478-484. doi:10.1097/00000637-199405000-00007
49. Morelli JG, Weston WL, Huff JC, Yohn JJ. Initial lesion size as a predictive factor in determining the response of port-wine stains in children treated with the pulsed dye laser. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(10):1142-1144. doi:10.1001/archpedi.1995.02170230096014
50. Nguyen CM, Yohn JJ, Huff C, Weston WL, Morelli JG. Facial port wine stains in childhood: prediction of the rate of improvement as a function of the age of the patient, size and location of the port wine stain and the number of treatments with the pulsed dye (585 nm) laser. *Br J Dermatol.* 1998;138(5):821-825. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02219.x

51. Namba Y, Mae O, Ao M. The treatment of port wine stains with a dye laser: a study of 644 patients. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2001;35(2):197-202. doi:10.1080/028443101300165345
52. Garden JM. Laser removal of port wine stains: how close are we? A Commentary. *Lasers Surg Med.* 2007;39(7):569-570. doi:10.1002/lsm.20539
53. Fitzpatrick RE, Lowe NJ, Goldman MP, Borden H, Behr KL, Ruiz-Esparza J. Flashlamp-pumped pulsed dye laser treatment of port-wine stains. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20(11):743-748. doi:10.1111/j.1524-4725.1994.tb03197.x
54. Tan OT, Sherwood K, Gilchrest BA. Treatment of children with port-wine stains using the flashlamp-pulsed tunable dye laser. *N Engl J Med.* 1989;320(7):416-421. doi:10.1056/NEJM198902163200702
55. Reyes BA, Geronemus R. Treatment of port-wine stains during childhood with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(6 Pt 1):1142-1148. doi:10.1016/0190-9622(90)70348-1
56. Anolik R, Newlove T, Weiss ET, et al. Investigation into optimal treatment intervals of facial port-wine stains using the pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):985-990. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.964
57. Davidson AJ, Becke K, de Graaff J, et al. Anesthesia and the developing brain: a way forward for clinical research. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(5):447-452. doi:10.1111/pan.12652
58. Jeon H, Bernstein LJ, Belkin DA, Ghalili S, Geronemus RG. Pulsed Dye Laser Treatment of Port-Wine Stains in Infancy Without the Need for General Anesthesia. *JAMA Dermatol.* 2019;155(4):435-441. doi:10.1001/jamadermatol.2018.5249
59. Tollan CJ, MacLaren W, Mackay IR. Topical anaesthetic effects on skin vasculature with potential implications for laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2016;31(4):611-617. doi:10.1007/s10103-016-1872-4
60. Yu W, Zhu J, Han Y, et al. Assessment of Outcomes With Pulsed Dye Laser Treatment of Port-Wine Stains Located Proximally vs Distally on Extremities. *JAMA Dermatol.* Published online April 29, 2020. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0363
61. Waibel JS, Holmes J, Rudnick A, Woods D, Kelly KM. Angiographic optical coherence tomography imaging of hemangiomas and port wine birthmarks. *Lasers Surg Med.* Published online March 22, 2018. doi:10.1002/lsm.22816
62. Alegre-Sánchez AB P. FR- Rapamicina tópica adyuvante al tratamiento con láser en malformaciones capilares. *Actas Dermosifiliogr. ACTAS Dermo-Sifiliográficas.* 2018;109(10):915-916.
63. Nelson JS, Jia W, Phung TL, Mihm MC Jr. Observations on enhanced port wine stain blanching induced by combined pulsed dye laser and rapamycin administration. *Lasers Surg Med.* 2011;43(10):939-942. doi:10.1002/lsm.21141
64. Gao L, Phan S, Nadora DM, et al. Topical rapamycin systematically suppresses the early stages of pulsed dye laser-induced angiogenesis pathways. *Lasers Surg Med.* 2014;46(9):679-688. doi:10.1002/lsm.22296
65. Marques L, Nunez-Cordoba JM, Aguado L, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):151-8 e1. doi:10.1016/j.jaad.2014.10.011
66. Musalem HM, Alshaikh AA, Tuleimat LM, Alajlan S. Outcome with topical sirolimus for port wine stain malformations after unsatisfactory results with pulse dye laser treatment alone. *Ann Saudi Med.* 2018;38(5):376-380. doi:10.5144/0256-4947.2018.376

67. Greveling K, Prens EP, van Doorn MB. Treatment of port wine stains using Pulsed Dye Laser, Erbium YAG Laser, and topical rapamycin (sirolimus)-A randomized controlled trial. *Lasers Surg Med*. 2017;49(1):104-109. doi:10.1002/lsm.22548
68. Doh EJ, Ohn J, Kim MJ, Kim YG, Cho S. Prospective pilot study on combined use of pulsed dye laser and 1% topical rapamycin for treatment of nonfacial cutaneous capillary malformation. *J Dermatol Treat*. 2017;28(7):672-677. doi:10.1080/09546634.2017.1306018
69. Lipner SR. Topical Adjuncts to Pulsed Dye Laser for Treatment of Port Wine Stains: Review of the Literature. *Dermatol Surg*. 2018;44(6):796-802. doi:10.1097/DSS.0000000000001507
70. Alcantara-Gonzalez J, Boixeda P, Truchuelo-Diez MT, et al. Capillary Malformations Treated With Sequential Pulsed Dye and Nd:YAG Laser Therapy: A Retrospective Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(2):155-161. doi:10.1016/j.ad.2017.10.002
71. Enjolras O, Chapot R, Merland JJ. Vascular anomalies and the growth of limbs: a review. *J Pediatr Orthop B*. 2004;13(6):349-357. doi:10.1097/01202412-200411000-00001
72. Redondo P, Aguado L, Martinez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):893-906; quiz 907-908. doi:10.1016/j.jaad.2010.12.047
73. Maari C, Frieden IJ. Klippel-Trenaunay syndrome: the importance of “geographic stains” in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):391-398. doi:10.1016/j.jaad.2003.12.017
74. Redondo P, Bastarrika G, Aguado L, et al. Foot or hand malformations related to deep venous system anomalies of the lower limb in Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(4):621-628. doi:10.1016/j.jaad.2009.04.027
75. Sapp JC, Turner JT, van de Kamp JM, van Dijk FS, Lowry RB, Biesecker LG. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):2944-2958. doi:10.1002/ajmg.a.32023
76. Alomari AI. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: a descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2009;18(1):1-7. doi:10.1097/MCD.0b013e328317a716
77. Alomari AI. CLOVE(S) syndrome: expanding the acronym. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(2):294; author reply 295. doi:10.1002/ajmg.a.32632
78. Alomari AI, Chaudry G, Rodesch G, et al. Complex spinal-paraspinal fast-flow lesions in CLOVES syndrome: analysis of clinical and imaging findings in 6 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(10):1812-1817. doi:10.3174/ajnr.A2349
79. Gucev ZS, Tasic V, Jancevska A, et al. Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE) syndrome: CNS malformations and seizures may be a component of this disorder. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(20):2688-2690. doi:10.1002/ajmg.a.32515
80. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(11):1151-1157. doi:10.1038/sj.ejhg.5201638
81. Hoeger PH, Martinez A, Maerker J, Harper JI. Vascular anomalies in Proteus syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(3):222-230. doi:10.1111/j.1365-2230.2004.01513.x
82. Turner JT, Cohen MM Jr, Biesecker LG. Reassessment of the Proteus syndrome

- literature: application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet A*. 2004;130A(2):111-122. doi:10.1002/ajmg.a.30327
83. Cohen MM Jr. Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *Am J Med Genet*. 1993;47(5):645-652. doi:10.1002/ajmg.1320470514
84. Lopez-Gutierrez JC, Lapunzina P. Capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (CLAPO): report of six cases of a new syndrome/association. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(20):2583-2588. doi:10.1002/ajmg.a.32517
85. Lee MS, Liang MG, Mulliken JB. Diffuse capillary malformation with overgrowth: a clinical subtype of vascular anomalies with hypertrophy. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):589-594. doi:10.1016/j.jaad.2013.05.030
86. Wright DR, Frieden IJ, Orlow SJ, et al. The Misnomer “Macrocephaly–Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita Syndrome”: Report of 12 New Cases and Support for Revising the Name to Macrocephaly–Capillary Malformations. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):287-293. doi:10.1001/archdermatol.2008.545
87. Conway RL, Pressman BD, Dobyns WB, et al. Neuroimaging findings in macrocephaly-capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):2981-3008. doi:10.1002/ajmg.a.32040
88. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, et al. Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations. *Hum Mutat*. 2008;29(7):959-965. doi:10.1002/humu.20746
89. Revencu N, Boon LM, Mendola A, et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat*. 2013;34(12):1632-1641. doi:10.1002/humu.22431
90. Catala A, Roe E, Vikkula M, Baselga E. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a report of 2 cases, diagnostic criteria, and management. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(8):710-713. doi:10.1016/j.adengl.2012.04.025
91. Valdivielso-Ramos M, Torrelo A, Martin-Santiago A, et al. Histopathological hallmarks of cutaneous lesions of capillary malformation–arteriovenous malformation syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):2428-2435. doi:10.1111/jdv.16326
92. Valdivielso-Ramos M, Martin-Santiago A, Azaña JM, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome. A multicenter study. *Clin Exp Dermatol*. Published online August 25, 2020:ced.14428. doi:10.1111/ced.14428
93. Maruani A, Durieux-Verde M, Mazereeuw-Hautier J, et al. Search for RASA1 Variants in Capillary Malformations of the Legs in 113 Children: Results from the French National Paediatric Cohort CONAPE. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):251-255. doi:10.2340/00015555-2835
94. Revencu N, Fastre E, Ravoet M, et al. RASA1 mosaic mutations in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation. *J Med Genet*. 2020;57(1):48-52. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106024
95. Domp Martin A. Quoi de neuf dans les malformations capillaires ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2018;145:475-476.
96. Wooderchak-Donahue WL, Akay G, Whitehead K, et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Genet Med*. 2019;21(9):2007-2014. doi:10.1038/s41436-019-0443-z
97. Larralde M, Abad ME, Luna PC, Hoffner MV. Capillary malformation-arteriovenous malformation: a clinical review of 45 patients. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):458-461. doi:10.1111/ijd.12040

98. Wooderchak-Donahue W, Stevenson DA, McDonald J, Grimmer JF, Gedge F, Bayrak-Toydemir P. RASA1 analysis: clinical and molecular findings in a series of consecutive cases. *Eur J Med Genet.* 2012;55(2):91-95. doi:10.1016/j.ejmg.2011.11.008
99. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15(3):265-269. doi:10.1016/j.gde.2005.03.004
100. Carter MT, Boycott KM. Microcephaly-capillary malformation syndrome: a story of rapid emergence of a new recognizable entity. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(9):2078-2079. doi:10.1002/ajmg.a.34149
101. Pavlovic M, Neubauer D, Al Tawari A, Heberle LC. The microcephaly-capillary malformation syndrome in two brothers with novel clinical features. *Pediatr Neurol.* 2014;51(4):560-565. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.006
102. Isidor B, Barbarot S, Beneteau C, Le Caignec C, David A. Multiple capillary skin malformations, epilepsy, microcephaly, mental retardation, hypoplasia of the distal phalanges: report of a new case and further delineation of a new syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(6):1458-1460. doi:10.1002/ajmg.a.34048
103. Naseer MI, Sogaty S, Rasool M, et al. Microcephaly-capillary malformation syndrome: Brothers with a homozygous STAMBP mutation, uncovered by exome sequencing. *Am J Med Genet A.* 2016;170(11):3018-3022. doi:10.1002/ajmg.a.37845
104. Iznardo H, Roe E, Puig L, Vikula M, Lopez-Sanchez C, Baselga E. Good response to pulsed dye laser in patients with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM). *Pediatr Dermatol.* 2020;37(2):342-344. doi:10.1111/pde.14095
105. Van Lohuizen CHJ. cutis marmorata telangiectatica congenita. *Acta Derm Venereol.* 1922;3:202-211.
106. Lynch PJ, Zelickson AS. Congenital phlebectasia. A histopathologic study. *Arch Dermatol.* 1967;95(1):98-101.
107. Champion RH. Livedo Reticularis. A Review. *Br J Dermatol.* 1965;77:167-179. doi:10.1111/j.1365-2133.1965.tb14627.x
108. Toriello HV, Mulliken JB. Accurately renaming macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita (M-CMTC) as macrocephaly-capillary malformation (M-CM). *Am J Med Genet A.* 2007;143A(24):3009. doi:10.1002/ajmg.a.31971
109. Amitai DB, Fichman S, Merlob P, Morad Y, Lapidoth M, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical findings in 85 patients. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(2):100-104. doi:10.1046/j.1525-1470.2000.01723.x
110. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Oranje AP. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical features in 35 cases. *Arch Dermatol.* 1999;135(1):34-38. doi:10.1001/archderm.135.1.34
111. Ben-Amitai D, Merlob P, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenita and hypospadias: report of 4 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):131-132. doi:10.1067/mjd.2001.112383
112. Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(3):319-323. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.03074.x
113. Weilepp AE, Eichenfield LF. Association of glaucoma with cutis marmorata telangiectatica congenita: a localized anatomic malformation. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(2 Pt 1):276-278. doi:10.1016/s0190-9622(96)90354-0
114. Miranda I, Alonso MJ, Jimenez M, Tomas-Barberan S, Ferro M, Ruiz R. Cutis marmorata telangiectatica congenita and glaucoma. *Ophthalmic Paediatr Genet.*

- 1990;11(2):129-132. doi:10.3109/13816819009012958
115. Lynch PJ. Cutis marmorata telangiectatica congenita associated with congenital glaucoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(5 Pt 1):857. doi:10.1016/s0190-9622(08)81187-5
116. Sato SE, Herschler J, Lynch PJ, Hodes BL, Fryczkowski AW, Schlosser HD. Congenital glaucoma associated with cutis marmorata telangiectatica congenita: two case reports. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1988;25(1):13-17.
117. Happle R. Phacomatosis pigmentovascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol*. 2005;131:385-388.
118. Baselga E. Malformaciones vasculares. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni C, eds. *Dermatología*. Vol II. Elsevier; 2018:1805-1827.
119. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):353-370; quiz 371-374. doi:10.1016/j.jaad.2006.05.069
120. McRae MY, Adams S, Pereira J, Parsi K, Wargon O. Venous malformations: Clinical course and management of vascular birthmark clinic cases. *Australas J Dermatol*. 2013;54(1):22-30. doi:10.1111/j.1440-0960.2012.00959.x
121. Greene AK, Alomari AI. Management of venous malformations. *Clin Plast Surg*. 2011;38(1):83-93. doi:10.1016/j.cps.2010.08.003
122. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, et al. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics*. 2011;31(5):1321-1340; discussion 1340-1. doi:10.1148/rg.315105213
123. Fayad LM, Hazirolan T, Bluemke D, Mitchell S. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options. *Skelet Radiol*. 2006;35(3):127-137. doi:10.1007/s00256-005-0057-1
124. Mayba JN, Cullingham K. Blue rubber bleb nevus syndrome. *CMAJ*. 2019;191(30):E841. doi:10.1503/cmaj.190173
125. Boon LM, Vikkula M. Glomovenous malformation. Published 2009. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=83454.
126. Boccara O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S, et al. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e378-e381. doi:10.1111/pde.13671
127. North PE, ed. *Vascular Tumors and Developmental Malformations. Pathogenic Mechanisms and Molecular Diagnosis*. New York: Springer. Science and Media; 2016.
128. Knopfel N, Hoeger PH. Verrucous Hemangioma or Verrucous Venous Malformation? Towards a Classification Based on Genetic Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(5):427-428. doi:10.1016/j.ad.2015.07.016
129. Couto JA, Vivero MP, Kozakewich HP, et al. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation. *Am J Hum Genet*. 2015;96(3):480-486. doi:10.1016/j.ajhg.2015.01.007
130. Zhang G, Chen H, Zhen Z, et al. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):556-558. doi:10.1016/j.jaad.2018.07.014
131. Chang S-J, Qian L, Lee H-Y, et al. Intralesional Bleomycin Injection for Localized Verrucous Venous malformations. *J Am Acad Dermatol*. Published online September 2020:S0190962220326384. doi:10.1016/j.jaad.2020.09.048
132. Haasdijk RA, Cheng C, Maat-Kievit AJ, Duckers HJ. Cerebral cavernous malformations: from molecular pathogenesis to genetic counselling and clinical management. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(2):134-140. doi:10.1038/ejhg.2011.155
133. Tournier-lasserve E. Familial cerebral cavernous malformation. Published 2019.

- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=18935&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Cerebral-cavernous-malformation&Disease
134. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D, Mulliken JB. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology*. 2000;214(3):747-754. doi:10.1148/radiology.214.3.r00mr21747
 135. Dubois J, Rypens F. Vascular anomalies. *Ultrasound Clin*. 2009;4.
 136. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skelet Radiol*. 2009;38(6):535-547. doi:10.1007/s00256-008-0609-2
 137. García Mónaco R, Kreindel T, Giachetti Ana. Malformaciones vasculares: claves diagnósticas para el radiólogo. *Rev Argent Radiol*. 2012;76(4):301-313.
 138. Maguiness S, Koerper M, Frieden I. Relevance of D-dimer testing in patients with venous malformations. *Arch Dermatol*. 2009;145(11):1321-1324. doi:10.1001/archdermatol.2009.297
 139. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd, et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell*. 1996;87(7):1181-1190. doi:10.1016/s0092-8674(00)81814-0
 140. Verdegaal SH, Bovee JV, Pansuriya TC, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist*. 2011;16(12):1771-1779. doi:10.1634/theoncologist.2011-0200
 141. Osawa R, Kato N, Yanagi T, Yamane N. A case of Bockenheimer's syndrome (genuine diffuse phlebectasia): venous involvement inside muscles was detected by magnetic resonance imaging. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(6):664-667. doi:10.1111/j.1365-2230.2007.02466.x
 142. Binet Q, Lambert C, Hermans C. Dabigatran etexilate in the treatment of localized intravascular coagulopathy associated with venous malformations. *Thromb Res*. 2018;168:114-120. doi:10.1016/j.thromres.2018.06.013
 143. Scherer K, Waner M. Nd:YAG lasers (1,064 nm) in the treatment of venous malformations of the face and neck: challenges and benefits. *Lasers Med Sci*. 2007;22(2):119-126. doi:10.1007/s10103-007-0443-0
 144. Vesnaver A, Dovsak DA. Treatment of large vascular lesions in the orofacial region with the Nd:YAG laser. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009;37(4):191-195. doi:10.1016/j.jcms.2008.10.006
 145. Vesnaver A, Dovsak DA. Treatment of vascular lesions in the head and neck using Nd:YAG laser. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006;34(1):17-24. doi:10.1016/j.jcms.2005.07.009
 146. Yang HY, Zheng LW, Yang HJ, Luo J, Li SC, Zwahlen RA. Long-pulsed Nd:YAG laser treatment in vascular lesions of the oral cavity. *J Craniofac Surg*. 2009;20(4):1214-1217. doi:10.1097/SCS.0b013e3181acdd9f
 147. Nuno-Gonzalez A, Naz-Villalba E, Vicente-Martin FJ, et al. [Treatment of mucosal vascular malformations with variable-pulse neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(9):717-721. doi:10.1016/j.ad.2011.01.011
 148. Sofos S, Liew SH. The use of long pulsed neodymium-doped yttrium aluminum garnet for the treatment of paediatric venous malformations. *Ann Dermatol*. 2014;26(4):474-477. doi:10.5021/ad.2014.26.4.474
 149. Puche Torres M, Marqués Mateo M, Miragall Alba L, et al. Malformaciones venosas orofaciales de bajo flujo: esclerosis endoluminal con láser de diodo. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2010;32:64-70.

150. Bacci C, Sacchetto L, Zanette G, Sivolella S. Diode laser to treat small oral vascular malformations: A prospective case series study. *Lasers Surg Med.* 2018;50(2):111-116. doi:10.1002/lsm.22737
151. Mlacker S, Shah VV, Aldahan AS, McNamara CA, Kamath P, Nouri K. Laser and light-based treatments of venous lakes: a literature review. *Lasers Med Sci.* 2016;31(7):1511-1519. doi:10.1007/s10103-016-1934-7
152. Bagazgoitia L, Boixeda P, Lopez-Caballero C, Bea S, Santiago JL, Jaen P. Venous malformation of the eyelid treated with pulsed-dye-1064-nm neodymium yttrium aluminum garnet sequential laser: an effective and safe treatment. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2008;24(6):488-490. doi:10.1097/IOP.0b013e31818bed57
153. Alcantara-Gonzalez J, Boixeda P, Fuentelsaz-del Barrio V, Jimenez-Bellinga R. [Oral venous malformation treated with pulsed-dye and neodymium:Yttrium-aluminum-garnet sequential laser]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(8):736-738.
154. Pereyra-Rodriguez JJ, Boixeda P, Perez-Carmona L, Vano-Galvan S. Successful treatment of large venous malformation with dual wavelength 595 and 1064 nm system. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25(5):283-284. doi:10.1111/j.1600-0781.2009.00449.x
155. Grillo E, Boixeda P, Jaen-Olasolo P. Successful treatment of venous malformation located on glans penis with dual-wavelength 595- and 1064-nm laser system. *J Cosmet Laser Ther.* 2013;15(6):334-335. doi:10.3109/14764172.2013.803368
156. Behraves S, Yakes W, Gupta N, et al. Venous malformations: clinical diagnosis and treatment. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(6):557-569. doi:10.21037/cdt.2016.11.10
157. Wang X, Meng J, Zhang J, et al. Curative effects of RF combined with DSA-guided ethanol sclerotherapy in venous malformations. *Exp Ther Med.* 2016;12(6):3670-3674. doi:10.3892/etm.2016.3804
158. Alomari A, Dubois J. Interventional management of vascular malformations. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2011;14(1):22-31. doi:10.1053/j.tvir.2010.07.006
159. 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(4):904-906. doi:10.1067/mva.2001.112234
160. Castanon M, Margarit J, Carrasco R, Vancells M, Albert A, Morales L. Long-term follow-up of nineteen cystic lymphangiomas treated with fibrin sealant. *J Pediatr Surg.* 1999;34(8):1276-1279. doi:10.1016/s0022-3468(99)90168-9
161. Horbach SE, Lokhorst MM, Saeed P, de Gouyon Matignon de Pontouraude CM, Rothova A, van der Horst CM. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(3):295-304. doi:10.1016/j.bjps.2015.10.045
162. Tan KT, Kirby J, Rajan DK, Hayeems E, Beecroft JR, Simons ME. Percutaneous sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy for peripheral venous vascular malformations: a single-center experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(3):343-351. doi:10.1016/j.jvir.2006.12.735
163. Jain R, Bandhu S, Sawhney S, Mittal R. Sonographically guided percutaneous sclerosis using 1% polidocanol in the treatment of vascular malformations. *J Clin Ultrasound.* 2002;30(7):416-423. doi:10.1002/jcu.10091
164. Ono Y, Osuga K, Takura T, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Percutaneous Sclerotherapy for Venous Malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(6):831-837. doi:10.1016/j.jvir.2015.12.019
165. 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(8):690-691.

doi:10.1002/bjs.1800740812

166. Motz KM, Nickley KB, Bedwell JR, et al. OK432 Versus Doxycycline for Treatment of Macrocystic Lymphatic Malformations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(2):81-88. doi:10.1177/0003489414523561
167. Weitz-Tuoretmaa A, Rautio R, Valkila J, Keski-Santti H, Keski-Nisula L, Laranne J. Efficacy of OK-432 sclerotherapy in treatment of lymphatic malformations: long-term follow-up results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(2):385-390. doi:10.1007/s00405-013-2542-9
168. Hassan Y, Osman AK, Altyeb A. Noninvasive management of hemangioma and vascular malformation using intralesional bleomycin injection. *Ann Plast Surg*. 2013;70(1):70-73. doi:10.1097/SAP.0b013e31824e298d
169. Horbach SE, Rigter IM, Smitt JH, Reekers JA, Spuls PI, van der Horst CM. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):244-256. doi:10.1097/PRS.0000000000001924
170. Cheng J. Doxycycline sclerotherapy in children with head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg*. 2015;50(12):2143-2146. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.08.051
171. Veräjänkorka E, Rautio R, Giordano S, Koskivuo I, Savolainen O. The Efficiency of Sclerotherapy in the Treatment of Vascular Malformations: A Retrospective Study of 63 Patients. *Plast Surg Int*. 2016;2016:1-5. doi:10.1155/2016/2809152
172. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153257. doi:10.1542/peds.2015-3257
173. Boscolo E, Limaye N, Huang L, et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3491-3504. doi:10.1172/JCI76004
174. Alemi AS, Rosbe KW, Chan DK, Meyer AK. Airway response to sirolimus therapy for the treatment of complex pediatric lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2466-2469. doi:10.1016/j.ijporl.2015.10.031
175. Yesil S, Bozkurt C, Tanyildiz HG, et al. Successful Treatment of Macroglossia Due to Lymphatic Malformation With Sirolimus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(10):820-823. doi:10.1177/0003489415583330
176. Ghariani Fetoui N, Boussofara L, Gammoudi R, Belajouza C, Ghariani N, Denguezli M. Efficacy of sirolimus in the treatment of microcystic lymphatic malformation of the tongue. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):e336-e337. doi:10.1111/jdv.15628
177. Wong XL, Phan K, Rodriguez Bandera AI, Sebaratnam DF. Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: A systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(2):152-155. doi:10.1111/jpc.14345
178. Mack JM, Verkamp B, Richter GT, Nicholas R, Stewart K, Crary SE. Effect of sirolimus on coagulopathy of slow-flow vascular malformations. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10):e27896. doi:10.1002/pbc.27896
179. Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: diagnosis and management. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(4):178-185. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.07.002
180. Kennedy TL, Whitaker M, Pellitteri P, Wood WE. Cystic hygroma/lymphangioma: a rational approach to management. *Laryngoscope*. 2001;111(11 Pt 1):1929-1937. doi:10.1097/00005537-200111000-00011

181. Kiersten Ricci. Lymphatic Malformations. Published February 2020. <https://www.cincinnatichildrens.org/health/l/lymphatic>
182. Ozeki M, Fukao T, Kondo N. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1380-1382. doi:10.1056/NEJMc1013217
183. Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. *Laryngoscope*. 2011;121(9):1851-1854. doi:10.1002/lary.21927
184. Grunewald TG, Damke L, Maschan M, et al. First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1733-1734. doi:10.1093/annonc/mdq331
185. Verstraeten VL, Holnthoner W, van Steensel MA, et al. Functional analysis of FLT4 mutations associated with Nonne-Milroy lymphedema. *J Invest Dermatol*. 2009;129(2):509-512. doi:10.1038/jid.2008.246
186. Celis-Jiménez JJ, Barrios-Morales MD, Martínez-Zamora LV, Briceño- Berbesí SI, Betancourt-Salinas JD, Cammarata-Scalisi F. Derrame pleural en enfermedad de Milroy. *Av En Biomed*. 2013;2(1):43-47.
187. Kniffin CL. Lymphatic malformation. Published 2008. <https://omim.org/entry/153200?search=LYPHHEDEMA&highlight=lymphedema%20%20lymphoedema>
188. Crespo Cobia MP, López Blanca ME, Gil Hernández MS, De Miguel Benadibab C, Alonso Álvarez B. Linfedema primario. *Rehabilitacion*. 2010;44:8-13.
189. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. 2015;166(4):1048-54 e1-5. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.069
190. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Quatrano NA, Zurakowski D, Greene AK. Lymphatic malformation: risk of progression during childhood and adolescence. *J Craniofac Surg*. 2012;23(1):149-152. doi:10.1097/SCS.0b013e3182413ea8
191. Legiehn GM, Heran MK. A Step-by-Step Practical Approach to Imaging Diagnosis and Interventional Radiologic Therapy in Vascular Malformations. *Semin Interv Radiol*. 2010;27(2):209-231. doi:10.1055/s-0030-1253521
192. Swetman GL, Berk DR, Vasanaawala SS, Feinstein JA, Lane AT, Bruckner AL. Sildenafil for severe lymphatic malformations. *N Engl J Med*. 2012;366(4):384-386. doi:10.1056/NEJMc1112482
193. George R, Shah R, Bulas D, Kline S, Alexander S, Reilly BK. The delivered promise of prenatal imaging and a challenge to the utility of sildenafil for severe lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(2):89-93. doi:10.1016/j.ijporl.2014.12.001
194. Koshy JC, Eisemann BS, Agrawal N, Pimpalwar S, Edmonds JL. Sildenafil for microcystic lymphatic malformations of the head and neck: A prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(7):980-982. doi:10.1016/j.ijporl.2015.03.034
195. Rankin H, Zwicker K, Trenor CC 3rd. Caution is recommended prior to sildenafil use in vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(11):2015-2017. doi:10.1002/pbc.25600
196. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):1018-1024. doi:10.1002/pbc.23124
197. Bagrodia N, Defnet AM, Kandel JJ. Management of lymphatic malformations in children. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(3):356-363. doi:10.1097/MOP.0000000000000209

198. Freixo C, Ferreira V, Martins J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):318-327. doi:10.1016/j.jvs.2019.06.217
199. Dodds M, Tollefson M, Castelo-Soccio L, et al. Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(2):272-277. doi:10.1111/pde.14104
200. Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, et al. Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med*. 2013;229(1):61-66. doi:10.1620/tjem.229.61
201. Maruani A, Brown S, Lorette G, Pondaven-Letourmy S, Herbreteau D, Eisenbaum A. Lack of effect of propranolol in the treatment of lymphangioma in two children. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):383-385. doi:10.1111/j.1525-1470.2012.01864.x
202. Savas JA, Ledon J, Franca K, Chacon A, Zaiac M, Nouri K. Carbon dioxide laser for the treatment of microcystic lymphatic malformations (lymphangioma circumscriptum): a systematic review. *Dermatol Surg*. 2013;39(8):1147-1157. doi:10.1111/dsu.12220
203. De Miguel R, López-Gutierrez JC, Boixeda P. Malformaciones arteriovenosas: un reto diagnóstico y terapéutico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(4):347-358.
204. Redondo P. Malformaciones vasculares (I). Concepto, clasificación, fisiopatogenia y manifestaciones clínicas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2007;98(3):141-158.
205. Knudson AG. Cancer genetics. *Am J Med Genet*. 2002;111(1):96-102. doi:10.1002/ajmg.10320
206. Buckmiller LM, Richter GT, Suen JY. Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Oral Dis*. 2010;16(5):405-418. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01661.x
207. Albinana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, Bernabeu C, Botella LM. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):525-534. doi:10.1160/TH09-07-0425
208. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet*. 1996;13(2):189-195. doi:10.1038/ng0696-189
209. Corti P, Young S, Chen CY, et al. Interaction between alk1 and blood flow in the development of arteriovenous malformations. *Development*. 2011;138(8):1573-1582. doi:10.1242/dev.060467
210. Lapresta A, Hermosa E, Boixeda P, Carrillo-Gijón R. Malformaciones arteriovenosas digitales adquiridas. Una anomalía vascular infrecuente tratada con láser. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(5):e33-e37.
211. Bekhor PS, Ditchfield MR. Acquired digital arteriovenous malformation: ultrasound imaging and response to long-pulsed neodymium:yttrium-aluminum-garnet treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(5 Suppl):S122-4. doi:10.1016/j.jaad.2006.05.043
212. Couto JA, Huang AY, Konczyk DJ, et al. Somatic MAP2K1 Mutations Are Associated with Extracranial Arteriovenous Malformation. *Am J Hum Genet*. 2017;100(3):546-554. doi:10.1016/j.ajhg.2017.01.018
213. Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol*. 2010;40(6):895-905. doi:10.1007/s00247-010-1621-y
214. van Rijswijk CS, van der Linden E, van der Woude HJ, van Baalen JM, Bloem

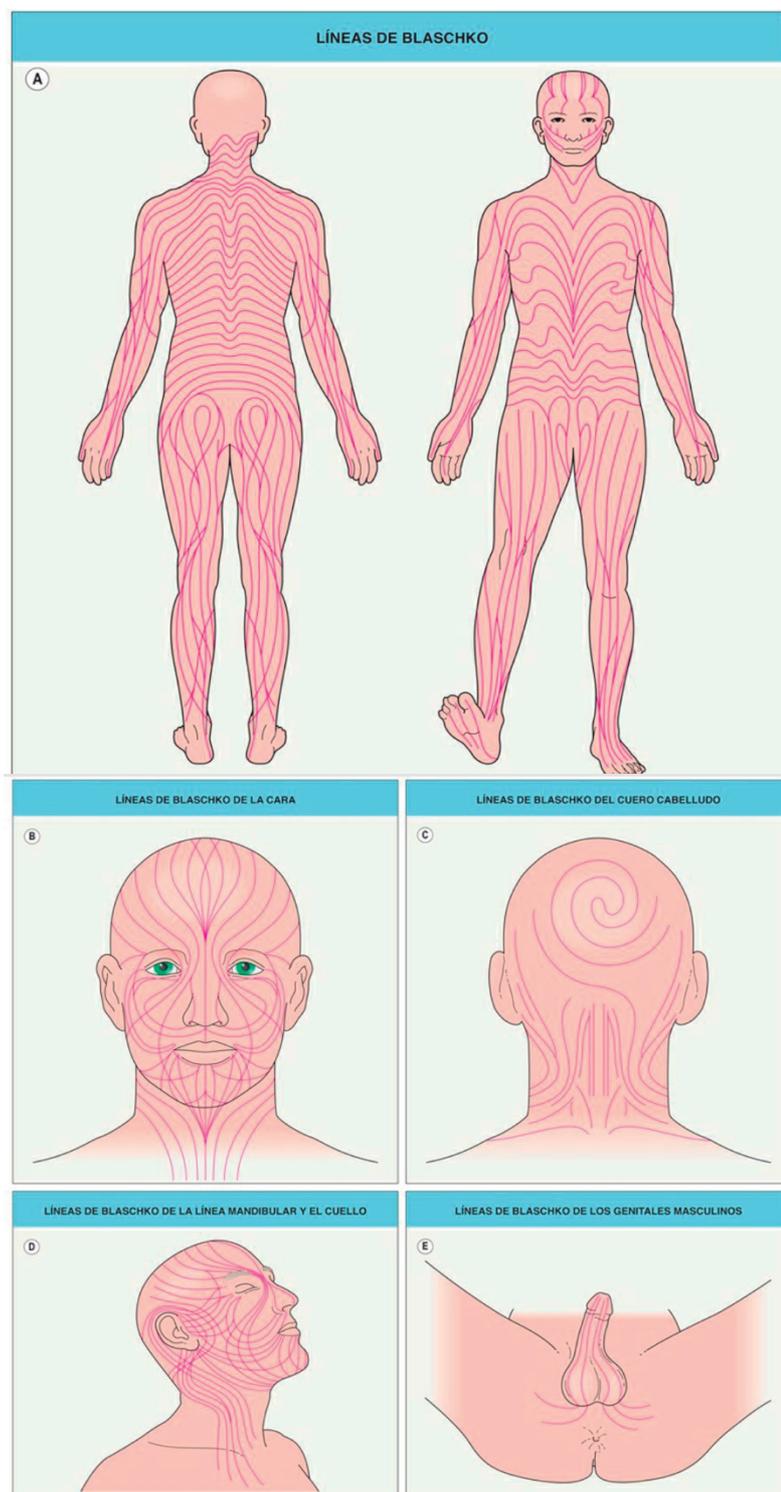
- JL. Value of dynamic contrast-enhanced MR imaging in diagnosing and classifying peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(5):1181-1187. doi:10.2214/ajr.178.5.1781181
215. Ohgiya Y, Hashimoto T, Gokan T, et al. Dynamic MRI for distinguishing high-flow from low-flow peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(5):1131-1137. doi:10.2214/AJR.04.1508
216. Regine R, Palmieri F, De Siero M, et al. Embolization of traumatic and non-traumatic peripheral vascular lesions with Onyx. *Interv Med Appl Sci.* 2015;7(1):22-29. doi:10.1556/IMAS.6.2014.003
217. Rosenberg TL, Suen JY, Richter GT. Arteriovenous Malformations of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):185-195. doi:10.1016/j.otc.2017.09.005
218. Boon LM, Marot L, Hammer F, et al. Thalidomide is an efficient treatment for symptomatic and/or life threatening arteriovenous malformations. In: ; 2020.
219. Romero AM, Echebarria A, Sierrasesumaga L. [Vascular malformations as syndromic markers]. *Sist Sanit Navar.* 2004;27 Suppl 1:45-56.
220. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(7):860-871. doi:10.1038/ejhg.2009.35
221. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):994-1000. doi:10.1164/rccm.200310-1441OC
222. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006;43(2):97-110. doi:10.1136/jmg.2005.030833
223. Sadick H, Riedel F, Naim R, et al. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica.* 2005;90(6):818-828.
224. Shovlin C. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. (Osler-Weber-Rendu syndrome). Published online March 2017. <http://www.uptodate.com>
225. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi:10.1136/jmg.2009.069013
226. van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet.* 1990;335(8695):953-955. doi:10.1016/0140-6736(90)91010-8
227. Yaniv E, Preis M, Shevro J, Nageris B, Hadar T. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia - a long-term clinical trial. *Rhinology.* 2011;49(2):214-216. doi:10.4193/Rhino09.201
228. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1494-1502. doi:10.1111/jth.12654
229. Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope.* 2011;121(3):636-638. doi:10.1002/lary.21415
230. Chen S th, Karnezis T, Davidson TM. Safety of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope.* 2011;121(3):644-646. doi:10.1002/lary.21345
231. Skaro AI, Marotta PJ, McAlister VC. Regression of cutaneous and

- gastrointestinal telangiectasia with sirolimus and aspirin in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):226-227. doi:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00030
232. Wheatley-Price P, Shovlin C, Chao D. Interferon for metastatic renal cell cancer causing regression of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(4):344-345. doi:10.1097/01.mcg.0000155137.73433.36
233. Haitjema T, Disch F, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med.* 1995;99(5):519-524. doi:10.1016/s0002-9343(99)80229-0
234. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(3):477-484.
235. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* 2018;558(7711):540-546. doi:10.1038/s41586-018-0217-9
236. Redondo P, Aguado L, Martinez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part II. Systemic repercussions [corrected], diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):909-923; quiz 924. doi:10.1016/j.jaad.2011.03.009
237. Gopal B, Keshava SN, Selvaraj D. A rare newly described overgrowth syndrome with vascular malformations-Cloves syndrome. *Indian J Radiol Imaging.* 2015;25(1):71-73. doi:10.4103/0971-3026.150166
238. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, et al. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Clin Genet.* 2017;91(1):14-21. doi:10.1111/cge.12832
239. Kramer D, Cossio ML, Whittle C. CLAPO syndrome: case report. *Int J Dermatol.* 2016;55(10):1149-1150. doi:10.1111/ijd.13244
240. Rodriguez-Laguna L, Ibanez K, Gordo G, et al. CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype. *Genet Med.* 2018;20(8):882-889. doi:10.1038/gim.2017.200
241. Couto JA, Ayturk UM, Konczyk DJ, et al. A somatic GNA11 mutation is associated with extremity capillary malformation and overgrowth. *Angiogenesis.* 2017;20(3):303-306. doi:10.1007/s10456-016-9538-1
242. Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med.* 2010;16(4):420-428. doi:10.1038/nm.2131
243. Burrows PE, Mulliken JB, Fishman SJ, Klement GL, Folkman J. Pharmacological treatment of a diffuse arteriovenous malformation of the upper extremity in a child. *J Craniofac Surg.* 2009;20 Suppl 1:597-602. doi:10.1097/SCS.0b013e3181927f1e
244. Charis ENG. Síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN. Published 2013. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=306498
245. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr.* 1983;140(1):5-12. doi:10.1007/bf00661895
246. Marsh D. Síndrome de Proteus. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=744
247. Popescu MD, Burnei G, Draghici L, Draghici I. Proteus Syndrome: a difficult

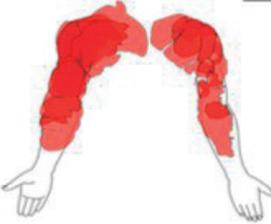
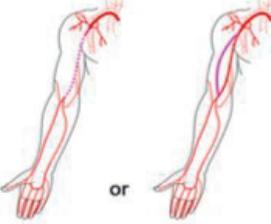
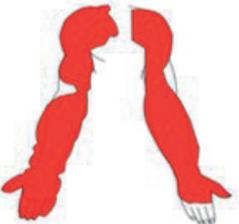
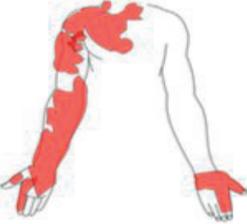
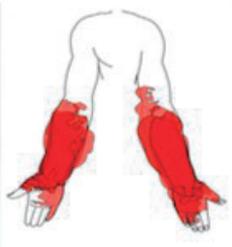
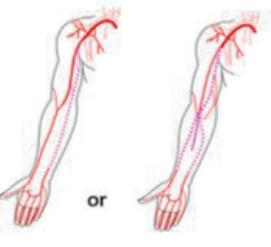
- diagnosis and management plan. *J Med Life*. 2014;7(4):563-566.
248. Hennekam R. Síndrome de Maffucci. Accessed November 29, 2019. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=163634
249. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*. 1st ed. (University. C, ed.); 2007.
250. Karuppall R, Raman RV, Valsalan BP, Gopakumar T, Kumaran CM, Vasu CK. Servelle-Martorell syndrome with extensive upper limb involvement: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:142. doi:10.1186/1752-1947-2-142
251. Dowling C, Mendoza N, Sra K, Tying SK. Virus del herpes humano. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni C, eds. *Dermatología*. Vol II. Elsevier; 2018:1400-1425.
252. Atamaz Pinar Y, Govsa F, Celik S. Plastic Surgery Key. Fastest Plastic Surgery and Dermatology Insight Engine. Published 2019. Accessed January 10, 2020. <https://plasticsurgerykey.com/arteries-of-the-face-and-neck/>
253. Saikat R. Anatomy and physiology. Published 2016. Accessed March 4, 2020. <https://socratic.org/questions/does-the-endoderm-of-the-blastocyst-later-develop-into-the-epidermis>
254. Haggstrom AN. Patterns of Infantile Hemangiomas: New Clues to Hemangioma Pathogenesis and Embryonic Facial Development. *PEDIATRICS*. 2006;117(3):698-703. doi:10.1542/peds.2005-1092
255. Altman, D.G. *Practical Statistics for Medical Research*. New Cork: Chapman and Hall; 1991.
256. Mills CM, Lanigan SW, Hughes J, Anstey AV. Demographic study of port wine stain patients attending a laser clinic: family history, prevalence of naevus anaemicus and results of prior treatment. *Clin Exp Dermatol*. 1997;22(4):166-168. doi:10.1111/j.1365-2230.1997.tb01053.x
257. Hu L, Chen H, Yang X, et al. Risk factors associated with pain in patients with venous malformations of the extremities. *Vasc Med*. 2019;24(1):56-62. doi:10.1177/1358863X18802007
258. van Es J, Kappelhof NA, Douma JC, Mijers CM, Gerdes VEA, van der Horst CMAM. Venous thrombosis and coagulation parameters in patients with pure venous malformations. *Neth J Med*. 2017;75:328-334.
259. Reddy K, Brightman L, Geronemus R. Laser treatment of port-wine stains. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. Published online January 2015:27. doi:10.2147/CCID.S53118
260. Ali B, Panossian A, Taghinia A, et al. Diffuse Venous Malformations of the Upper Extremity (Bockenheimer Disease): Diagnosis and Management. *Plast Reconstr Surg*. 2020;146(6):1317-1324. doi:10.1097/PRS.0000000000007365
261. Asdahl KR, Hedelund L, Keller J, Baad-Hansen T, Damsgaard T. Outcome Measures After Sclerotherapy of Venous Malformations: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(8):1141-1151. doi:10.1007/s00270-018-1919-y
262. Triana P, Dore M, Cerezo V, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2016;27(01):086-090. doi:10.1055/s-0036-1593383
263. Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial Arteriovenous Malformations: Natural Progression and Recurrence after Treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(4):1185-1194. doi:10.1097/PRS.0b013e3181d18070
264. Greene AK, Orbach DB. Management of Arteriovenous Malformations. *Clin Plast Surg*. 2011;38(1):95-106. doi:10.1016/j.cps.2010.08.005

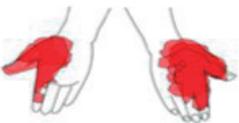
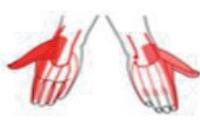
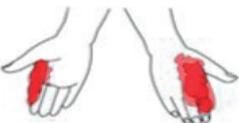
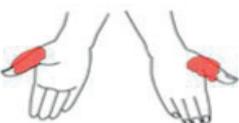
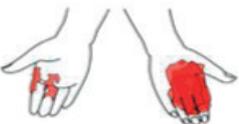
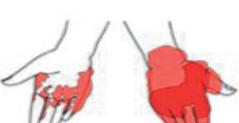
ANEXOS

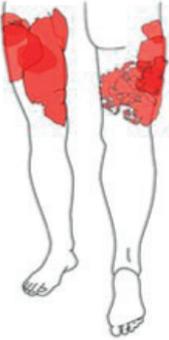
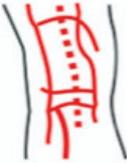
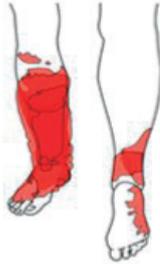
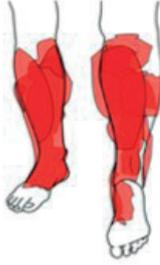
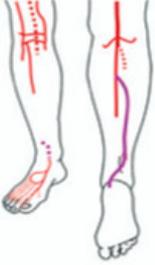
ANEXO I - Patrón de distribución Blaschkoide¹³

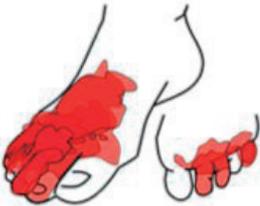
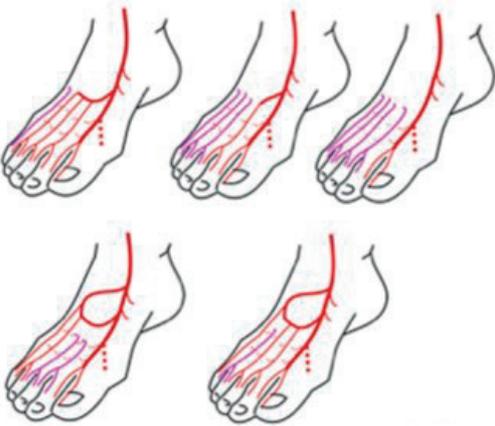
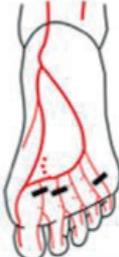
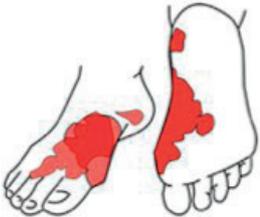
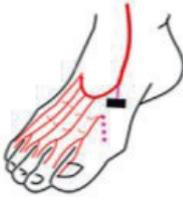
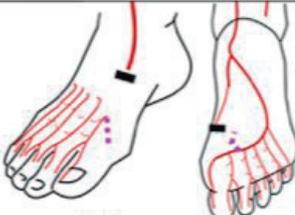
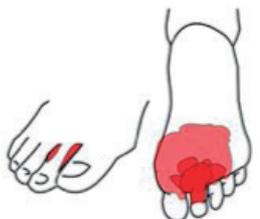
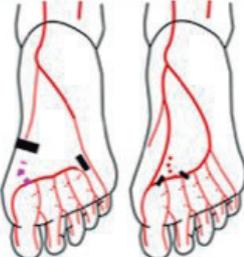


ANEXO II- Patrón de distribución vascular a nivel de las extremidades¹²

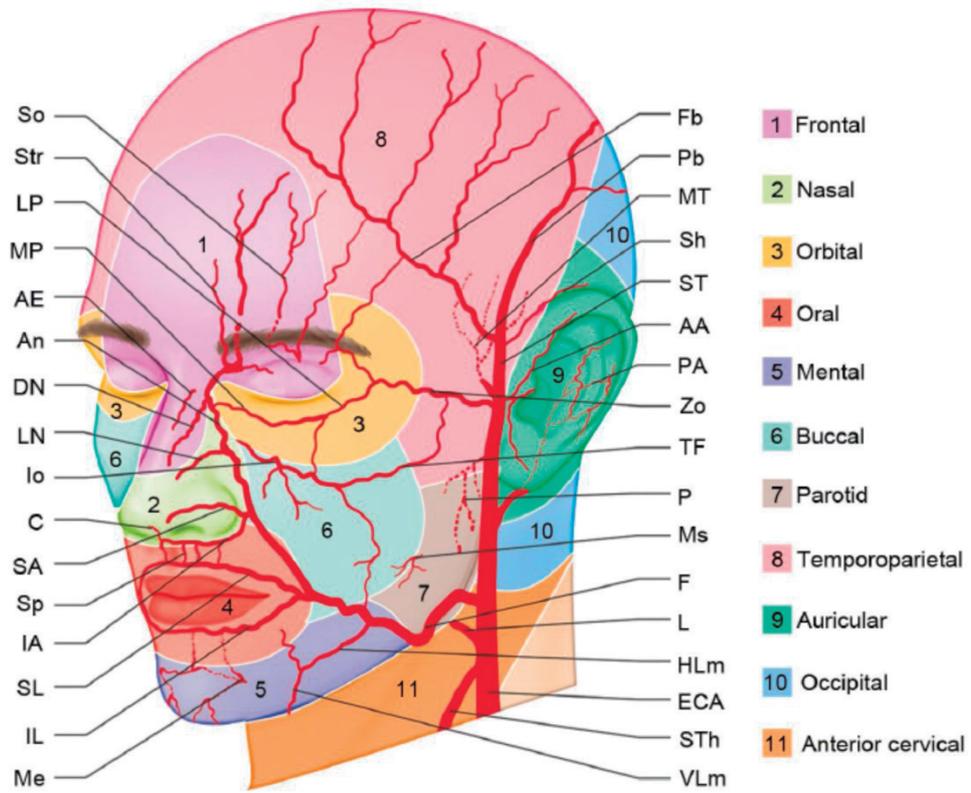
Area	Correlation with vascular anatomy
Arms (total)	
 <p>Shoulder/ upper arm/ elbow</p>	<p>Superficial or accessory brachial artery</p> 
 <p>Whole arm</p>	<p>Subclavian artery</p> 
 <p>Whole arm (incomplete pattern) or Shoulder/ upper arm plus radial area</p>	<p>Brachioradial artery (either superficial or regular course)</p> 
 <p>Extensor side (covering back of hand), partly plus flexor side</p>	<p>Superficial brachio-ulnar artery or Superficial brachio-ulno- radial artery</p> 
 <p>Medial proximal or distal forearm</p>	<p>Median artery (antebrachial and palmar type)</p> 

Area		Correlation with vascular anatomy
<i>Hand-only</i>		
	Thenar, thumb and index finger	Distal radial artery 
	Index finger	Radialis index artery 
	Thumb	Princeps pollicis artery 
	Distal back of hand and dorsal fingers 2-3	Incomplete palmar arch 
	Back of hand and dorsal fingers	Variations of deep palmar arch No dorsal net 
	Single fingers with adjacent metacarpal region	Affection of metacarpal and digital arteries Dorsal metacarpal arteries 
	Little finger	Affection of metacarpal and digital arteries Proper digital artery V 

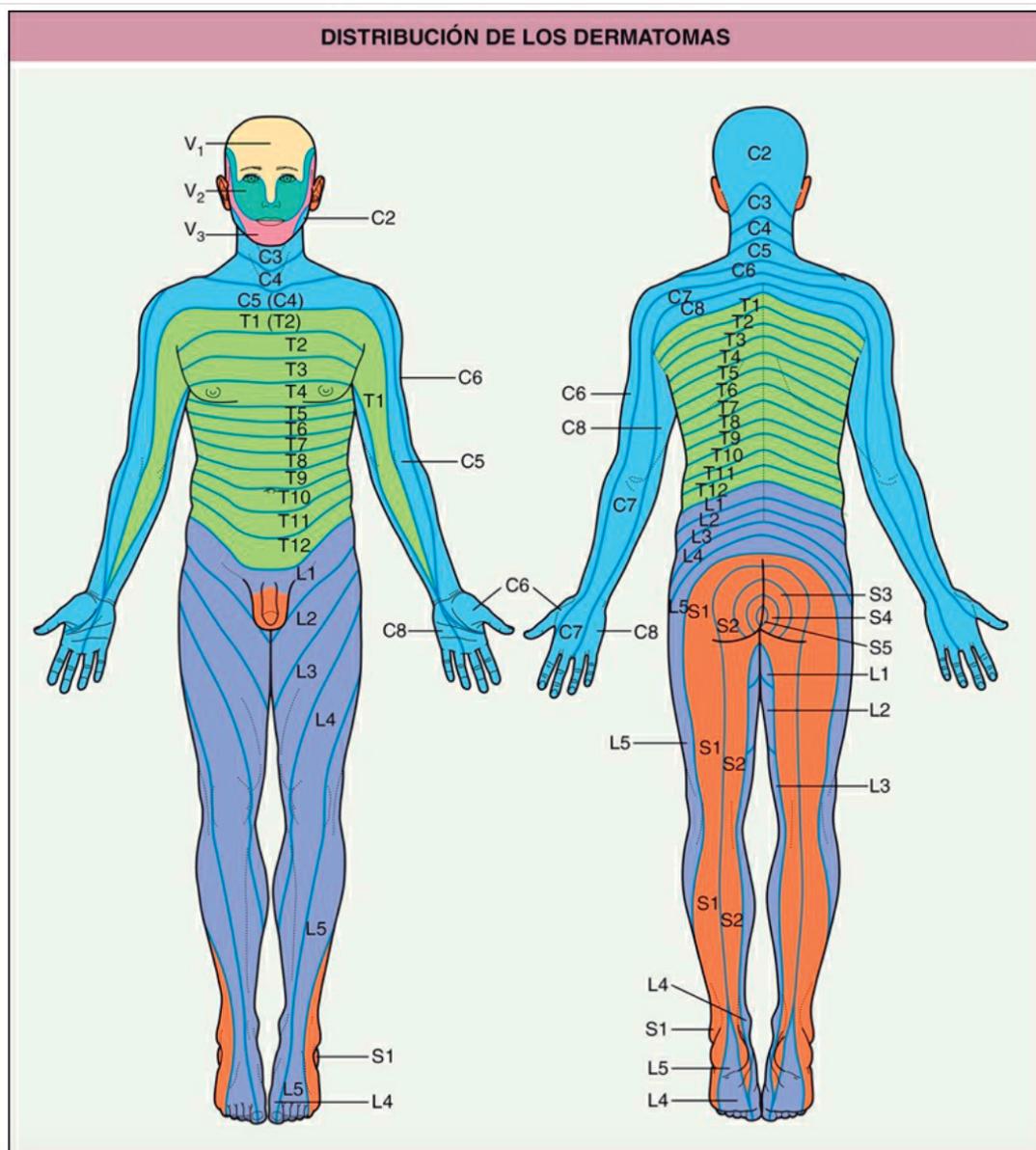
Area	Correlation with vascular anatomy
<i>Leg</i>	
	Thigh
	<p>Femoral artery Variant A: sciatic artery = main vessel, femoral artery rudimentary Variant B: Saphenic artery = main vessel, IHE in supply area of inferior glutealis and profunda femoris arteries</p>
	A B
	Knee
	Genicular anastomosis
	
	Lower leg, ventral and extending on lateral foot
	Anterior tibial artery, possibly ending at the proximal lower leg
	
	Lower leg, calf and shin, partly extending onto the foot
	Anterior and/or posterior . tibial arteries
	

Area	Correlation with vascular anatomy
<p data-bbox="564 376 612 405"><i>Feet</i></p>  <p data-bbox="564 728 687 900">Distal dorsal foot and/or toes; partly plantar parts of toes</p>	<p data-bbox="732 427 1251 483">Varying numbers of metatarsal dorsal arteries are of plantar origin:</p>  <p data-bbox="732 992 1066 1048">Possibly additional impairment of plantar metatarsal arteries</p> 
 <p data-bbox="564 1294 687 1373">Medial back and sole of foot</p>	<p data-bbox="732 1272 916 1413">First dorsal metatarsal. Strong anastomosis with plantar arteries supplies hallux</p> 
 <p data-bbox="564 1534 687 1612">Lateral dorsum and sole of foot</p>	<p data-bbox="732 1496 948 1664">Dorsal pedal and arcuate arteries. Backup-supply of dorsal metacarpals and toes from plantar anastomoses</p> 
 <p data-bbox="564 1769 687 1848">Sole of foot (metatarsus I-IV)</p>	<ul data-bbox="732 1691 957 1944" style="list-style-type: none"> - Incomplete plantar arch - Fifth metacarpal plantar artery is a direct branch of lateral plantar artery - Metatarsal supply via deep dorso-plantar anastomosis 

ANEXO III- Patrón de distribución vascular a nivel facial²⁵²



ANEXO IV- Patrón de distribución nervioso²⁵¹



ANEXO V- Patrón de distribución embriológico²⁵³

ECTODERM (outer layer of embryo)

- Epidermis of skin and its derivatives (including sweat glands, hair follicles)
- Nervous and sensory systems
- Pituitary gland, adrenal medulla
- Jaws and teeth
- Germ cells

MESODERM (middle layer of embryo)

- Skeletal and muscular systems
- Circulatory and lymphatic systems
- Excretory and reproductive systems (except germ cells)
- Dermis of skin
- Adrenal cortex

ENDODERM (inner layer of embryo)

- Epithelial lining of digestive tract and associated organs (liver, pancreas)
- Epithelial lining of respiratory, excretory, and reproductive tracts and ducts
- Thymus, thyroid, and parathyroid glands

© 2011 Pearson Education, Inc.

ANEXO VI- Hoja de información al paciente y consentimiento informado**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de su centro, de acuerdo a la legislación vigente, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Lea esta hoja de información con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, la Dra. Andrea Estébanez Corrales en el teléfono _____

1. Participación voluntaria

Le invitamos a participar en el estudio porque ha sido diagnosticado de una malformación vascular. Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

2. Justificación y Objetivo del estudio

El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia, epidemiología, diagnóstico y manejo terapéutico de los distintos tipos de malformaciones vasculares.

3. Descripción del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

4. Actividades del estudio

El estudio implica la revisión de la historia clínica de los pacientes diagnosticados de malformaciones vasculares cutáneas en nuestro hospital en los últimos 10 años. No conlleva un aumento en el número de visitas para el paciente ni en la realización de nuevas pruebas.

5. Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio

La participación en el estudio no implicará ningún riesgo o molestia para el paciente ya que no se realizará ninguna medida fuera de la práctica clínica habitual.

6. Posibles beneficios

Es muy posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

7. Protección de datos personales

El investigador/promotor y el centro son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de

los Derechos Digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades competentes, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Además, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, dirijase al investigador principal del estudio o al Delegado/a de Protección de Datos del centro/institución en dpd@gva.es. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El promotor/investigador adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación.

Si el promotor/investigador no puede confirmar esta demanda, el paciente deberá ser informado del riesgo de re-identificación derivado de la reutilización de sus datos en futuros estudios no definidos en este momento.

8. Información relativa a muestras biológicas

El presente estudio no conlleva la obtención ni utilización de muestras biológicas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ <<nombre y apellidos del participante>>

(Nombre de puño y letra por el paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ <<nombre del investigador>>

(Nombre de puño y letra por el paciente)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.

- Sin tener que dar explicaciones.

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Consiento al uso y tratamiento de mis datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información

SI NO Teléfono o e-mail de contacto

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del participante

Fecha: ____/____/____

(firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

CONSENTIMIENTO INFORMADO REPRESENTANTE LEGAL

Yo, _____ <<nombre y apellidos del representante>>,
(Nombre de puño y letra por el representante)

en calidad de _____ <<indicar parentesco>>, de

_____ <<nombre y apellidos del participante>>
(Nombre de puño y letra por el representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ <<nombre del investigador>>
(Nombre de puño y letra por el representante)

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para su participación en el estudio

Consiento al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información.

SI NO Teléfono o e-mail de contacto

Recibirá una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del representante legal, familiar o
persona vinculada de hecho

Fecha: ____ / ____ / ____

(Firma y fecha de puño y letra por el representante)

Firma del investigador

Fecha: ____ / ____ / ____

CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

Yo, _____ <<nombre y apellidos del testigo>>,
 (Nombre de puño y letra por el testigo)

como testigo, afirmo que en mi presencia se ha informado a D/D^a

_____ <<nombre y apellidos del participante>>

(Nombre de puño y letra por el testigo)

y se ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con _____ <<nombre del investigador>>

(Nombre de puño y letra por el testigo)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presta libremente su conformidad para su participación en el estudio.

Consiente al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Consiente a ser contactado en el caso de necesitar más información

SI NO Teléfono o e-mail de contacto

Recibirá una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del testigo

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el testigo)

