

Escleroterapia en malformaciones linfáticas infantiles: Revisión sistemática de la literatura

Gregory Torres-Palomino,* Gabriela Juárez-Domínguez,* Lucía Méndez-Sánchez**

RESUMEN

Las anomalías linfáticas son generalmente diagnosticadas de forma intrauterina o en los dos primeros años de vida. El tratamiento de primera elección es la escisión quirúrgica, sin embargo, se ha observado una recidiva de hasta 50% en extracciones incompletas por este procedimiento. Como una alternativa terapéutica destaca el uso de terapias esclerosantes intralesionales de uso común; aunque de momento se desconoce su efectividad en la población pediátrica abierta. Se presenta una revisión sistemática de la literatura efectuada en las principales bibliotecas virtuales (PubMed, LILACS, IMBIOMED) teniendo como objetivo, la evaluación de reportes de casos clínicos de escleroterapia intralesional pediátrica. En relación con la resolución de las lesiones, las clasificamos como: Exitosa ($\geq 90\%$), parcial ($\geq 50-90\%$) o con baja respuesta terapéutica ($< 50\%$). Se identificaron 13 publicaciones que incluyen en total 155 casos. Este trabajo muestra un panorama general de la efectividad del uso de escleroterapias en la disminución de anomalías linfáticas: OK-432 [60.8%], Bleomicina [47.4%] y la que denominamos «terapia mixta» (dioxiciclina, etanol y tetradeциl sulfato de sodio [20.6%]). De los casos aquí reportados, 37% derivaron en cirugía. Con base en los reportes y series de casos revisados, concluimos que la terapia esclerosante más efectiva es OK-432.

Palabras clave: Escleroterapia, linfangiomas quísticos, pediátrica, revisión sistemática, OK-432, Bleomicina, terapia esclerosante mixta.

Nivel de evidencia: III.

*Sclerosant therapy of lymphatic malformations in childhood:
a systematic review*

ABSTRACT

Lymphatic abnormalities are usually diagnosed in utero or in the first two years of life. Surgical excision is the treatment of choice with a recurrence rate of up to 50 % on incomplete extractions. Therapeutic alternatives include intralesional sclerosant therapies, although, its effectiveness is unknown on pediatric population. We present a systematic review of the literature conducted in main virtual libraries (PubMed, LILACS, IMBIOMED) evaluating clinical case reports of pediatric intralesional sclerotherapy. We classified resolution of malformation as: Successful ($\geq 90\%$), partial success ($\geq 50-90\%$) or low success or therapeutic response ($< 50\%$). Were identified 13 publications and that included a total of 155 cases. Overall effectiveness of sclerotherapy on lymphatic anomalies reduction according to type of sclerosant was: OK-432 [60.8%], Bleomycin [47.4%] and «mixed therapy» (dioxycycline, ethanol and sodium tetradecyl sulfate [20.6%]). Of the totally cases here reported the 37% derived on surgery. Based on reports and case series reviewed, we conclude that the most effective sclerotherapy is OK-432.

Key words: Sclerotherapy, cystic lymphangiomas, pediatric, systematic review, OK-432, Bleomycin, mixed sclerosing therapy.

Level of evidence: III.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones vasculares son el resultado de errores difusos o localizados, atribuidas a mutaciones esporádicas, hereditarias, e incluso, derivadas de alteraciones del factor de crecimiento endotelial C (VEGF-C).¹ Frecuentemente son diagnosticadas desde el desarrollo embrionario, pero, en general, éstas son diagnosticadas en un 65-75% desde el nacimiento, siendo común su diagnóstico antes de los primeros dos años ($> 80\%$). Destacan por ser recurrentes las del tipo linfático, siendo el área de localización más frecuente la cabeza y cuello,² otras áreas donde se llegan a localizar son la axila, el tórax mediastino,

* Médico Pediatra-Neonatólogo. Centro Médico ABC-Santa Fe. México Distrito Federal.

** Maestra en Ciencias de la Salud. Epidemiología Clínica. Área de Investigación Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». México Distrito Federal.

Recibido para publicación: 17/05/2013. Aceptado: 06/05/2014.

Correspondencia: MCS Lucía Méndez Sánchez
Dr. Márquez Núm. 162. Col. Doctores, 06720, Del. Cuauhtémoc,
México Distrito Federal.
Teléfono: 52-28-99-17, ext. 2525
E-mail: luciamendezs@himfg.edu.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

el retroperitoneo, los glúteos, la región anogenital, e incluso, ubicaciones poco comunes como el oído medio. Se les clasifican en macroquísticas, microquísticas o mixtas.³

El tratamiento de primera elección de linfangiomas quísticos es la cirugía de escisión, encontrando como inconvenientes el daño real o potencial estético, o en el peor de los casos, el compromiso vascular o nervioso asociado con la lesión, lo que conlleva a una escisión parcial y recidivas hasta en un 50% de los casos.⁴ Entre los tratamientos alternativos se encuentra el uso de sustancias esclerosantes intralesionales, que actúan generalmente en su difusión por el estroma, generando irritación e inflamación que favorece la retracción y contractura cicatricial de la lesión. Entre los esclerosantes empleados destacan: Eribloc (solución alcohólica de zeína), ácido acético, dextrosa, etanol (E), morruato de sodio al 5%, tetraciclina, suero salino hipertónico, tetradecil sulfato de sodio (TTs), Bleomicina y OK-432 (liofilizado con base en una suspensión bacterial inactiva obtenida por la incubación de *Streptococcus pyogenes* del grupo A, tipo III, obtenido de humanos, con penicilina G benzatínica). En cuanto a su efectividad, sólo se tiene como precedente el estudio de Giguere CM y colaboradores en 2002, quienes trataron de definir con claridad el papel de OK-432 como tratamiento esclerosante de linfangiomas quísticos, reportando una efectividad reductora mayor al 60% en pacientes pediátricos.⁵ Sin embargo, se desconocen reportes, comparándolo con otras opciones terapéuticas esclerosantes que aún siguen vigentes a nivel nacional e internacional.

Por lo anterior, el objetivo del presente estudio es evaluar los resultados del empleo de escleroterapias en la disminución de linfangiomas quísticos pediátricos por medio de una revisión sistemática de la literatura en las principales bibliotecas virtuales, analizando los reportes de casos clínicos y series de casos, como única evidencia disponible sobre la efectividad pediátrica de estas terapias.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases electrónicas PubMed,⁶ Imbiomed⁷ y LILACS,⁸ para identificar los reportes y series de casos de pacientes neonatos con algún tipo de linfangioma quístico, tratados con uno o más terapias esclerosantes intralesionales en los que repor-

ten la efectividad derivada de estos tratamientos. Para esto, usamos el acrónimo PICO (P [paciente] = infantes con linfangioma quístico, I [intervención] = escleroterapia única o mixta de cualquier tipo, C [comparador] = escleroterapia a comparar, O [del inglés outcome o resultado] = efectividad del tratamiento reportado en grado de reducción del linfangioma y necesidad de posterior cirugía de extirpación). Como auxiliar en nuestra búsqueda, empleamos conceptos según la terminología MeSH (del inglés *Medical Subject Headings*) aplicado a la biblioteca PubMed los siguientes términos de búsqueda: ([«sclerotherapy»] [MeSH Terms] OR «sclerotherapy» [All Fields]) AND («lymphangioma, cystic» [MeSH Terms] OR («lymphangioma» [All Fields] AND «cystic» [All Fields]) OR «cystic lymphangioma» [All Fields] OR («cystic» [All Fields] AND «lymphangioma» [All Fields])) AND («infant» [MeSH Terms] OR «infant» [All Fields]) AND «humans» [MeSH Terms]). De la misma forma, se usaron criterios semejantes ingresando palabras textuales para otras bibliotecas virtuales como en LILACS (*Sclerotherapy lymphangioma*) o en IMBIOMED (escleroterapia). Como recurso adicional, se realizó de forma manual una búsqueda dentro de las citas en cada artículo seleccionado.

Recolección de datos y análisis

La integración de cada uno de los estudios fue realizada en pares y de forma independiente por investigadores del área de pediatría y neonatología, así como epidemiólogos clínicos. Específicamente se incluyeron series de casos que emplearan sustancias esclerosantes en la terapia de infantes con malformaciones linfáticas quísticas y de acuerdo con los criterios de inclusión referidos en el acrónimo PICO.

Los artículos incluidos se evaluaron en extenso y se extrajo la información de acuerdo con la lista de recomendaciones de calidad para publicaciones de estudios observacionales: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE),⁹ para los que se tomó como parámetro sólo reportes de casos clínicos que tuvieran al menos 18 de los puntos básicos requeridos. Se limitó la variabilidad entre estudios, asumiendo únicamente la inclusión de reportes de caso. Para controlar el sesgo de selección, en el caso de desacuerdo entre investigadores, se resolvieron las discrepancias mediante la intervención decisiva de un tercer investigador ce-gado a los resultados reportados por cada evaluador. Los artículos que no se encontraron de forma gratui-

ta en el servidor, se solicitaron y obtuvieron pagando el costo por su adquisición.

En el análisis de la efectividad del tratamiento se realizó una comparación entre el grado de reducción del linfangioma y la necesidad posterior de cirugía de extirpación, dependiendo del tipo de escleroterapia empleada (única o mixta). Por consenso, nuestro grupo de investigación los clasificó en cuanto a la resolución de la lesión como: exitosa > 90%, parcial > 50-90% o de baja respuesta terapéutica < 50%; adicionalmente y de contar con los datos, reportamos las referencias o envíos a cirugía de escisión.

RESULTADOS

Se encontró un total de 49 publicaciones que datan desde 1995 a 2012, de las cuales se seleccionaron inicialmente 16 resúmenes. Derivado de esa selección se obtuvo una concordancia por análisis de Kappa 0.90

($p < 0.001$). Por criterios de inclusión, se eliminaron tres resúmenes y, finalmente, se incluyen 13 publicaciones para su análisis (*Figura 1*).

Al evaluarse en forma individual, se reportan un total de 155 casos asociados con el uso de escleroterapias en pacientes pediátricos con linfangioma quístico descritos en países como Japón, Estados Unidos de América (USA), Francia, Tunes, Turquía, Nueva Deli, Reino Unido (UK) y Australia, reportando principalmente el uso de OK-432, Bleomicina y lo que denominamos «terapia mixta», que comprende al uso de doxiciclina, etanol y tetradecil sulfato de sodio, e incluso, la forma conjugada de Bleomicina y OK-432. Se eliminó hasta este punto la publicación de Baud AV del año 2000,¹⁰ ya que no fue posible localizar en original dicho estudio.

Se reportan los resultados de efectividad derivada de la administración de alguno de los esclerosantes: población, edad, localización del linfangioma quístico,

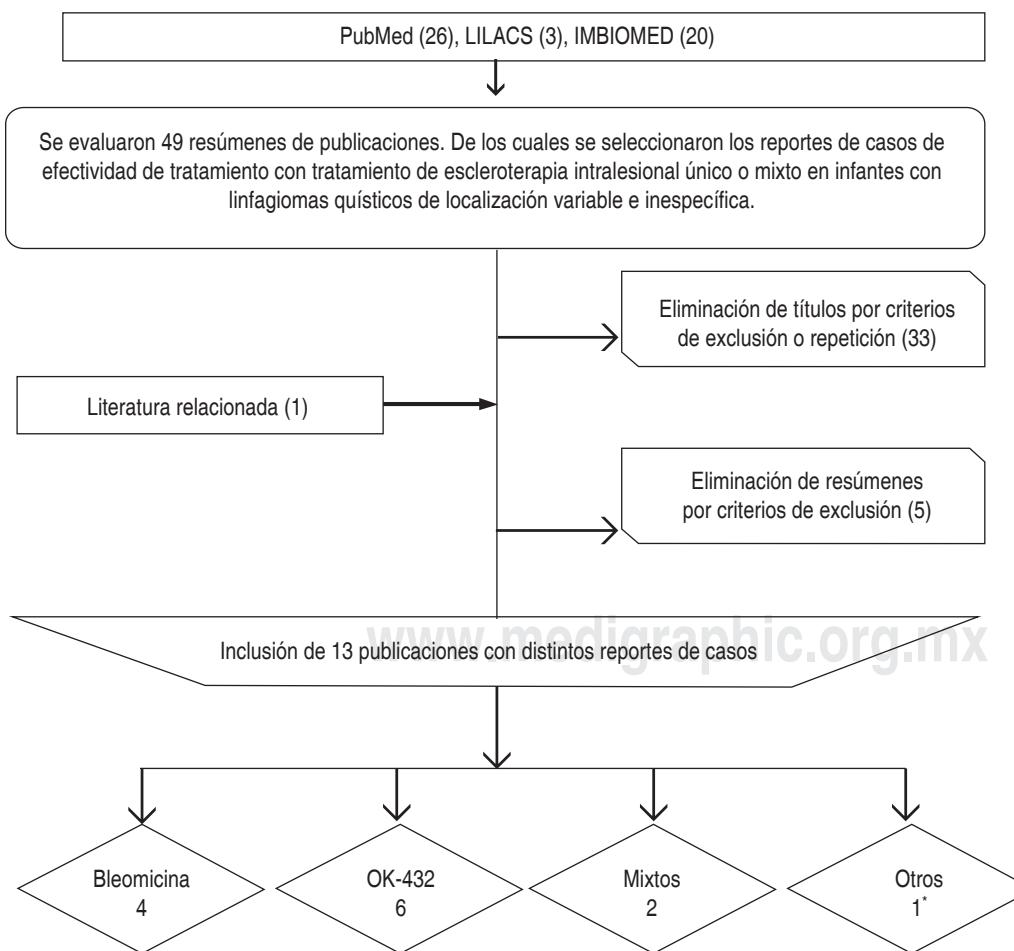


Figura 1.

Diagrama de flujo que muestra el desarrollo de la búsqueda: exclusión de publicaciones y artículos incluidos en los resultados finales de la revisión. (*Artículo eliminado por no cumplir criterios de inclusión).

co, número total de casos bajo terapia, y los resultados de disminución de la lesión (*Cuadro I*). Dado que la literatura no lo permitió en todos los casos, se menciona, sólo para algunas publicaciones, la clasificación del linfangioma quístico en tamaño (macroquísticas, microquísticas o mixtas), así como el número promedio de dosis o terapias que conllevaron a los desenlaces que aquí presentamos.

Cabe destacar que desde 1995 al año 2012, prevalecen los reportes del uso de terapias que administran sólo un tipo de esclerosante:¹¹⁻²² OK-432 y Bleomicina e involucran áreas como cuello y cabeza. Respecto al uso de Bleomicina,¹⁷⁻²⁰ desde 1995 al año 2012, destaca el reporte de Cuervo JL en 2011,¹⁷ que involucra la evolución clínica de 24 pacientes que recibieron en promedio 2 a 9 sesiones de terapias, de los cuales, en 12 de ellos (50%) se disminuye de forma exitosa la lesión, siendo sólo en 3 pacientes (25%) en quienes fue requerida cirugía de escisión. Para la

terapia OK-432 se presentan reportes de casos y series de casos desde 1996 al año 2012¹¹⁻¹⁶ quienes en promedio fueron sometidos en promedio de 1 a 13 terapias. Cabe destacar, por el número de pacientes reportados, la publicación de Okazaki T en 2007,¹⁶ quien reporta 50 casos en los que en 32 pacientes (64%) hubo una disminución exitosa de la malformación vascular, siendo 18 (36%) pacientes los que requirieron de cirugía de escisión.

Son dos autores quienes reportan terapias mixtas esclerosantes, con un número máximo de siete aplicaciones al finalizar el reporte. El primero de ellos, ocurre en 2011,²² para 17 pacientes con lesiones en cuello y cabeza de tipo macroquísticas (3-13 meses) y mixtas (5 días a 10 meses); en ellas, predomina una disminución parcial derivando sólo cuatro de estos casos a cirugía de escisión. El segundo reporte, en 2012,²¹ es en el área ocular y emplean terapias mixtas a base de tetradecil sul-

Cuadro I. Descripción de la población donde se especifica la terapia esclerosante, grado de efectividad reportada y clasificación de la lesión.

Autor y año de publicación	Terapia	Esclerosante	Localización del higroma	Edad promedio	N	Disminución Exitosa (% de disminución)	Disminución parcial (% de disminución)	Baja respuesta terapéutica (% de disminución)	Derivaron a cirugía	Número aproximado de terapias
Mitsukawa N, 2012 ¹¹	Única	OK-423	Cuello	Pediátrica (NE)	5	5	—	—	—	1
Sánchez J, 2009 ¹²	Única	OK-432	Cuello y lengua	Recién nacidos a 12 años	12	5	5	2	2	1 a 3
Vicente C, 2007 ¹³	Única	OK-432	Cuello	Recién nacido	1	—	—	1	1	1
Samuel M, 2000 ¹⁴	Única	OK-432	Cervical macro-quístico	Recién nacido	1	1	—	—	—	1
Smith RJ, 1996 ¹⁵	Única	OK-432	NE	4 a 29 meses	5	2	—	3	—	NE
Okazaki T, 2007 ¹⁶	Única	OK-432	Superior en cuello y cara	Pediátrica (NE)	50	32	12	6	18	1 a 13
Cuervo JL, 2011 ¹⁷	Única	Bleomicina	Cuello y cabeza	5.8 meses (5 días a 13 meses)	24	12 (> 95%)	5 (50-95%)	4 (< 50%), 3 (12%)	3 (12%)	2 a 9
Baskin D, 2005 ¹⁸	Única	Bleomicina	Superior en cuello y cara	14 días a 6 años	9	6	1	2	2	1 a 2
Mathur NM, 2005 ¹⁹	Única	Bleomicina	Superior en cuello y cara	Pediátrica (NE)	10	3	7 (> 50%)	—	—	NE
Orford J, 1995 ²⁰	Única	Bleomicina	Superior en cuello y cara	Pediátrica (NE)	16	7	7 (> 50%)	2 (12%)	—	NE
Hill RH, 2012 ²¹	Mixta	TSS secuencial E(MA)DX-MI	Ocular	5 meses a 18 años	7	—	—	—	7	1 a 7
Cahill AM, 2011 ²²	Mixta	DX, E y TSS	Cuello y cabeza	3 a 13 meses (MA) 5 días a 10 meses (MX)	10 MA 7 MI	4 (> 90%)	5 (> 76%) MA 4 (> 76%) MI 2 (51-75%) MI	2 (26-50%)	4	2 a 7

TSS = Tetradecil sulfato de sodio, E = etanol puro, DX = Doxiciclina, NE = No especificado en la publicación.

Clasificación: MA = Macroquísticas, MI = Microquísticas, MX = Mixta.

fato de sodio (TSS) secuencial y etanol en lesiones macroquísticas y doxiciclina (DX) en lesiones microquísticas en siete pacientes de edad variable entre 5 meses a 18 años, quienes recibieron en promedio de 1 a 7 terapias durante su tratamiento. Sin embargo, los autores no especifican si hubo disminución de la lesión ni el grado, sólo informan que siete de ellos derivaron a cirugía.

Al tratarse de reportes de casos clínicos o series de casos, las condiciones basales de los pacientes y circunstancias de las intervenciones que derivaron de su tratamiento se asumen como diferentes en todos los casos, es por ello que la realización de un metaanálisis no es posible, pero sí una evaluación epidemiológica global de los datos. Adicionalmente, se reportan los casos que, derivados del tratamiento esclerosante requirieron de cirugía para eliminar la lesión, para ello, se proporciona la sumatoria y porcentajes de los casos aquí encontrados y su clasificación según la resolución de la lesión (*Cuadro II*).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Al presentar la sumatoria de efectividad global reportada en la literatura (*Cuadro II*), podemos observar que el conjugado de doxiciclina, etanol y tetradecil sulfato de sodio, en comparación con el empleo de OK-432 o Bleomicina, muestra el menor porcentaje de éxitos (20%), seguido de Bleomicina con 47%, y finalmente OK-432 con 60.8% de éxito.

El tratamiento que conllevó a una menor proporción de cirugías reportadas fue Bleomicina con 8.4% de derivaciones. Sin embargo, tomamos con reserva este dato, al ser dependiente de su disponibilidad en cada reporte.

Al evaluar de forma específica cada publicación, podemos observar como prevalecen los reportes que avalan las recomendaciones de la escleroterapia quística y éxito en la disminución de las lesio-

nes, prioritariamente, para el caso de malformaciones macroquísticas tratadas con OK-432,^{11,15,19,20} y después para Bleomicina,^{16,17} de la misma forma lo hacen los «tratamientos mixtos» pero ellos enfocan sus recomendaciones para lesiones microquísticas.^{12,13} Encontramos también, publicaciones que no asumen la anterior terminología, por el contrario, sólo las mencionan con magnitud «gigante»¹⁴ o localizada.¹⁸

Podemos informar adicionalmente que entre las recomendaciones para el empleo de OK-432, la terapia que obtuvo mayor éxito en la reducción de las lesiones, destaca su uso para tratamientos de linfangiomas orbitales,^{19,21} enfatizando en su capacidad de incrementar la permeabilidad endotelial de los vasos linfáticos, acelerar el drenaje de estas vías y conducir a la involución de la lesión, con resultados también en cuello y cara.^{20,22}

Con lo presentado en esta revisión, concluimos que de los diferentes productos para escleroterapia empleados para el tratamiento de linfangiomas quísticos en infantes, la escleroterapia a base de OK-432, ofrece un mayor porcentaje de éxito en la reabsorción total de la lesión cuando se compara contra el empleo de Bleomicina o de terapias mixtas, al reportar más de un 60% las lesiones quísticas disminuidas empleando de 1 a 3 infiltraciones, excepto lo observado por Okazaki T en 2007, quien reportó un promedio de 1 a 13 infiltraciones directas con un mínimo de eventos adversos reportados.

Conscientes de la necesidad de terapias no invasivas en la población pediátrica, pero así mismo, reconociendo la necesidad de estrategias terapéuticas realmente efectivas, presentamos el panorama epidemiológico del empleo de diferentes sustancias esclerosantes y su efectividad global en los casos reportados en la literatura médica, ya sea como coadyuvante previo a la cirugía o como una estrategia potencialmente efectiva en el combate de las lesiones quísticas y su potencial recidiva.

www.medigraphic.org.mx

Cuadro II. Sumatoria de efectividad en la disminución del linfangioma quístico: exitosa (> 90%), parcial (≥ 50 < 90%) o fracaso terapéutico (< 50%), así como los reportes de quienes ingresaron a cirugía derivados del tratamiento.

Terapia	N	Disminución exitosa	Disminuciones parciales	Baja respuesta terapéutica	Derivaron a cirugía
OK-432	74	45 (60.8%)	17 (22.9%)	12 (16.2%)	21 (28.3%)
Bleomicina	59	28 (47.4%)	20 (33.8%)	11 (18.6%)	5 (8.4%)
Terapia mixta	29	6 (20.6%)	11 (37.9%)	12 (41.3%)	11 (37.9)
Total	155	79 (50.9%)	48 (30.9%)	32 (20.6%)	37 (23.8%)

BIBLIOGRAFÍA

1. Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL JR, Hoffer FA. Lymphatic malformations: current cellular and clinical investigations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 142 (6): 789-794.
2. Darrow DH, Thompson LDR, Brooks JSJ, Cohen NA, David WK. Classification of vascular anomalies. *Ear Nose Throat J.* 2006; 85 (6): 354.
3. Tanna N, Sidell D, Schwartz AM, Schessel DA. Cystic lymphatic malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 12 (6): 500-504.
4. Riechelmann H, Muehlfrey G, Keck T, Mattfeldt T, RRettlinger G. Total, subtotal, and partial surgical removal of cervicofacial lymphangiomas. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125: 643-648.
5. Giguère CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, Kelley P, Georges K, Smith RJ. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128 (10): 1137-1144.
6. Navegador PubMed [Base de datos en internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos; 2013 [Acceso en mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
7. Navegador IMBIOMED [Base de datos en internet]. Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas; 2013 [Acceso en mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.imbiomed.com.mx/1/catalogo.html>
8. Navegador LILACS BVS [Base de datos en Internet]. Biblioteca virtual en salud (BVS): Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud; 2013 [Acceso en mayo de 2013] Disponible en: <http://lilacs.bvsalud.org/es/>
9. Vandebroucke JP, Erik Von Elm, Douglas G, Altman D, Peter C, Götzsche E et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. [Gaceta Sanitaria on-line doi: 10.1016] 2009 [Consultada en mayo 2013]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/gs/v23n2/especial2.pdf>
10. Baud AV, Breton P, Guibaud L, Freidel M. Treatment of low-pressure vascular malformations by injection of Ethibloc. Study of 19 cases and analysis of complications. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2000; 101 (4): 181-188.
11. Mitsukawa N, Satoh KJ. New treatment for cystic lymphangiomas of the face and neck: cyst wall rupture and cyst aspiration combined with sclerotherapy. *J Craniofac Surg.* 2012; 23 (4): 1117-1119.
12. Sánchez J, Mejía MR, Sánchez VJ, Jiménez PS, Ramírez I, Lezama P. Linfangiomas de la lengua tratados con picibanil OK432: Experiencia en niños mexicanos. *Acta Pediatr Mex.* 2009; 30 (6): 312-316.
13. Vicente C, Huarte R, Rodríguez-Cachero T, Alonso V, Picaza E, Idoipe T. Escleroterapia de malformaciones linfáticas con OK-432. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmaceúticos y Hospitales.* 2007; (3): 10-15.
14. Samuel M, McCarthy L, Boddy SA. Efficacy and safety of OK-432 sclerotherapy for giant cystic hygroma in a newborn. *Fetal Diagn Ther.* 2000; 15 (2): 93-96.
15. Smith RJ, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM. OK-432 therapy for lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122 (11): 1195-1199.
16. Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, Lane GJ, Yamataka. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg.* 2007; 42 (2): 386-389.
17. Cuervo JL, Eilele G, Johannes E, Fainboim A, Tonini S, Joaquin W. Malformaciones linfáticas: tratamiento percutáneo con bleomicina. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109 (5): 417-422.
18. Baskin D, Tander B, Bankaoğlu M. Local bleomycin injection in the treatment of lymphangioma. *Eur J Pediatr Surg.* 2005; 15 (6): 383-386.
19. Mathur NN, Rana I, Bothra R, Dhawan R, Kathuria G, Pradhan T. Bleomycin sclerotherapy in congenital lymphatic and vascular malformations of head and neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69 (1): 75-80.
20. Orford J, Barker A, Thonell S, King P, Murphy J. Bleomycin therapy for cystic hygroma. *J Pediatr Surg.* 1995; 30 (9): 1282-1287.
21. Hill RH, Shiels WE, Foster JA, Czyz CN, Stacey A, Everman KR et al. Percutaneous drainage and ablation as first line therapy for macrocystic and microcystic orbital lymphatic malformations. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012; 28 (2): 119-125.
22. Cahill AM, Nijs E, Ballah D, Rabinowitz D, Thompson L, Rintoul N et al. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg.* 2011; 46 (11): 2083-2095.