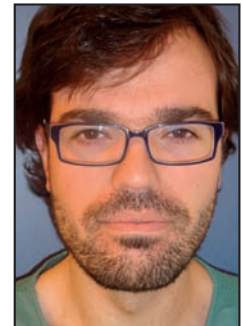


Escleroterapia con bleomicina en malformaciones vasculares de bajo flujo. Experiencia y revisión del tema

Bleomycin sclerotherapy for low-flow vascular malformations, our experience and literature review



Lobo Bailón, F.

Lobo Bailón, F.*, Berenguer Fröhner, B.**, González Meli, B.**, Marín Molina, C.**,
De Tomás y Palacios, E.***, Alonso Bañuelos C.**

Resumen

Las anomalías vasculares son lesiones típicas de los pacientes pediátricos y se dividen en dos categorías: tumores vasculares y malformaciones vasculares de alto y bajo flujo. Estas últimas pueden tratarse de diversos modos: laserterapia, drenaje, aspiración, cirugía o escleroterapia, dependiendo del tipo de lesión y de su localización. Entre los agentes esclerosantes utilizados, la bleomicina ha demostrado tener buenos resultados en el tratamiento de estas lesiones. En este artículo presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de las malformaciones vasculares de bajo flujo mediante escleroterapia con bleomicina intralesional.

Desarrollamos un estudio descriptivo retrospectivo sobre 30 pacientes que presentaban malformación vascular de bajo flujo y fueron tratados con bleomicina intralesional. Los resultados fueron buenos o excelentes en 22 pacientes y regulares o malos en los 8 restantes.

De acuerdo a nuestra casuística y a la literatura revisada, la escleroterapia con bleomicina es una alternativa terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de las malformaciones vasculares de bajo flujo.

Abstract

Vascular anomalies are common in children and can be divided into two categories, vascular tumours and vascular malformations: high-flow or low-flow. The latter can be treated in different ways such as lasertherapy, drainage, aspiration, surgery or sclerotherapy depending on the type and location of the lesion. Among the accepted sclerosing agents, bleomycin has proven good results in the treatment of this condition. Herein we present our experience in the treatment of low-flow vascular malformations with intralesional bleomycin injection.

This is a retrospective, descriptive study with 30 patients presenting a low-flow vascular malformation treated with intralesional bleomycin injection. Our results are good or excellent in 22 patients and poor in the other 8.

According to our case series and the consulted literature, sclerotherapy with intralesional bleomycin injection is an effective and safe treatment for low-flow vascular malformations.

Palabras clave Malformación vascular, Angioma, Hemangioma, Escleroterapia, Bleomicina.

Código numérico 173

Key words Vascular malformation, Angioma, Hemangioma, Sclerotherapy, Bleomycin.

Numeral Code 173

* Médico interno residente, Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Plástica y Grandes Quemados, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. España.

** Cirujano Plástico, Sección de Cirugía Plástica Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

*** Cirujano Pediátrico, Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Introducción

Las anomalías vasculares son lesiones típicas de los pacientes pediátricos. En su artículo de referencia, Mulliken y Glowacki (1) las clasificaron en dos categorías dependiendo de la actividad endotelial: tumores vasculares y malformaciones vasculares (Tabla I). Esta clasificación fue modificada y aceptada en Roma en 1996 por la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA). Se piensa que las malformaciones vasculares se deben a errores localizados o difusos de la estructura vascular embrionaria que ocurren entre la cuarta y la décima semana de gestación. La mayoría se debe a errores aleatorios, pero algunas se heredan siguiendo un patrón autosómico dominante (2).

A diferencia de los tumores vasculares, que suelen aparecer tras el nacimiento, las malformaciones vasculares son verdaderamente congénitas, esto es, están presentes en el momento del nacimiento, aunque a veces pueden manifestarse años después; crecen proporcionalmente con el niño y pueden sufrir cambios de tamaño ocasionales coincidiendo con traumatismos y cambios hormonales. No existe predisposición por sexos en la presentación de estas lesiones.

Las malformaciones vasculares se dividen según sus características reológicas en dos grupos: de alto flujo y de bajo flujo. Las primeras incluyen las malformaciones arteriales, las malformaciones arteriovenosas (MAV) y las fístulas arteriovenosas. Las lesiones de bajo flujo incluyen las malformaciones capilares (MC), las malformaciones venosas (MV) y las malformaciones linfáticas (ML) y se asocian frecuentemente con alteraciones óseas y de tejidos blandos como la hipertrofia. El tratamiento de las lesiones de bajo flujo incluye varias alternativas, como la laserterapia, el drenaje, la aspiración, la cirugía o la escleroterapia, dependiendo del tipo de lesión y de su localización (3). Actualmente, las MV y ML de tamaño pequeño a moderado se tratan de forma habitual con escleroterapia percutánea, aislada o combinada con otros tratamientos. Existen diferentes agentes esclerosantes para tratar estas lesiones. La bleomicina es un agente antitu-

moral, antibacteriano y antivírico, con actividad esclerosante del endotelio vascular que se utilizó por primera vez para este fin en 1977 (4).

En este artículo, presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de las malformaciones vasculares de bajo flujo mediante escleroterapia con bleomicina intralesional.

Material y método

Desde 2008 a 2010 hemos tratado con bleomicina intralesional 30 pacientes (12 niños y 18 niñas) diagnosticados de malformación venosa o malformación linfática en dos centros hospitalarios. Revisamos de forma retrospectiva los datos clínicos, los detalles del tratamiento, los efectos secundarios y los resultados. Las variables revisadas fueron: la edad, el tipo de lesión, la localización, el tamaño, la sintomatología, el número de sesiones, la dosis de bleomicina por sesión, la dosis total de bleomicina, las complicaciones y los resultados obtenidos. El diagnóstico de malformación venosa o malformación linfática fue clínico; se realizaron pruebas de imagen en los casos dudosos y en aquellos en los que interesaba conocer la distribución profunda de la lesión por estar situada en lugares anatómicos complejos. Obtuvimos el consentimiento informado de los tutores legales de cada paciente.

El procedimiento se realizó en quirófano bajo anestesia general. No usamos ningún anestésico local. Se procedió a lavar la zona y a aplicar una solución antiséptica, clorhexidina o povidona yodada y a colocar paños estériles para delimitar el campo quirúrgico. A continuación se drenó el contenido de la malformación con una aguja intramuscular (21G). En las malformaciones linfáticas macroquísticas, aspiramos todo el contenido que se pudo. Si el volumen era menor de 15 ml, se reemplazó por la misma cantidad de bleomicina diluida en suero fisiológico a una concentración de 1 mg/ml. El máximo volumen que se inyectó fue de 15 ml a pesar de haber algunos casos en los que se aspiró más volumen (Fig. 1-3). En los casos de varios quistes, se repitió el procedimiento descrito siempre sin sobrepasar la dosis total de 15 mg. de acuerdo con lo descrito como dosis máxima de seguridad en la literatura al respecto publicada hasta la fecha.

En las lesiones microquísticas, en las que no era posible realizar aspiración previa, se infiltró la bleomicina en un patrón de cuadrícula de 1cm, inyectando 1 ml/cm². En las malformaciones venosas la técnica de inyección fue también similar, con una dosis máxima de 15 mg. por sesión. Una vez cesado el efecto del anestésico general, los pacientes fueron dados de alta el mismo día de la intervención, con tratamiento analgésico a base de ibuprofeno o paracetamol. Solo 2 pacientes con malformaciones vasculares orofaciales se quedaron ingresados 24 horas para vigilancia de la vía aérea. Cuando fueron necesarias más sesiones de escleroterapia, esperamos un intervalo mínimo de 2 meses entre cada una.

Tabla I: Clasificación de las anomalías vasculares según Mulliken y Glowacki (1982)

TUMORES VASCULARES	MALFORMACIONES VASCULARES
Hemangioma (+ frecuente)	De alto flujo:
Angioma en penacho	– Malformaciones arteriales
Hemangioendotelioma	– Malformaciones arteriovenosas
Hemangiopericitoma	– Fístulas arteriovenosas
Granuloma piógeno	De bajo flujo:
	– Malformaciones capilares
	– Malformaciones venosas
	– Malformaciones linfáticas



Fig. 1. Niño de 8 meses con malformación linfática (ML) axilar macroquistica.



Fig. 2. Imagen intraoperatoria que muestra la aspiración del líquido linfático intraquistico.



Fig. 3. Inyección de bleomicina con volumen algo inferior al aspirado, para favorecer el contacto de las paredes endoteliales con el esclerosante y con las paredes contralaterales induciendo su esclerosis.

La respuesta a la terapia fue valorada de manera subjetiva tanto por los autores como por los padres. Para ello se utilizó una escala del 1 al 4 siendo 1: ninguna mejoría y 4: aparente desaparición de la malformación.

Resultados

De los 30 pacientes incluidos en el estudio, 11, (Grupo 1), presentaban malformación venosa (MV) y 19 (Grupo 2) malformación linfática (ML) (Tabla II). En el Grupo 1 (MV) había 10 niñas y 1 niño con edades comprendidas entre los 4 meses y los 16 años. De ellos, 3 habían sido sometidos a cirugía previa asociada a laserterapia o escleroterapia con etoxisclerol, y 1 había sido tratado con láser diodo. Siete de estas lesiones se localizaban en la cara, 3 en los miembros inferiores y 1 era cérvicofacial (Tabla III). El motivo del tratamiento fue la deformidad estética en 9 pacientes y el dolor ocasional en 2 pacientes con MV en la extremidad inferior (Tabla IV). Se realizó resonancia magnética (RM) a 10 de los 11 pacientes. La longitud del eje mayor de las lesiones varió de 2 a 6 cm. En estos 11 pacientes se realizaron 26 infiltraciones de bleomicina (rango 1-4 inyecciones por

Tabla II: Tamaño muestral y número de pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento (cirugía, láser o escleroterapia con otras sustancias)

	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL
N	11	19	30
Tratamiento previo	4	15	19

Tabla III: Localización de las malformaciones vasculares en el grupo de estudio

	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL
Facial	7	6	13
Cervical	1	5	6
Axilar	0	3	3
Abdominal	0	1	1
Miembro inferior	3	4	7

Tabla IV: Motivo de consulta de los pacientes

	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL
Deformidad estética	9	16	25
Obstrucción vía aérea	0	3	3
Dolor	2	0	2

paciente). No observamos ninguna reacción alérgica. Solo 1 paciente presentó hematoma en el punto de inyección y otro presentó edema mantenido en la zona que cedió en 2 meses; 1 paciente presentó hiperpigmentación flagelada a nivel del tronco (Fig. 4) y otro hiperpigmentación local en el lugar de la inyección. No objetivamos ninguna reacción adversa grave, ni formación de cicatrices en el lugar de la punción. El tiempo de seguimiento medio de este grupo fue de 20 meses. Los resultados obtenidos se calificaron como excelentes (nota de 4) en 3 casos, buenos (nota de 3) (Fig. 5) en 5 casos, regulares (nota de 2) en 2 casos y malos (nota de 1) en 1 caso.

En el Grupo 2 (ML) había 11 niños y 8 niñas con edades comprendidas entre los 11 meses y los 16 años. De ellos, 14 habían sido operados previamente, y 1 de ellos sufrió parálisis facial a consecuencia del tratamiento; además, 1 había recibido laserterapia complementaria (Tabla II). Seis de estas lesiones eran de localización facial, 5 cervicofaciales, 4 en miembros inferiores, 3 en

axila y 1 en abdomen (Tabla III). Se realizó RM a 15 de los 19 pacientes, ecografía a 2 y no se hizo ninguna prueba de imagen a 2 pacientes. En los casos en que se midió el tamaño de la malformación, la longitud del eje mayor de las lesiones varió de 2,3 cm a 12 cm. Tres de estos pacientes debutaron con clínica de obstrucción de la vía aéreo-digestiva. En el resto, el motivo principal del tratamiento fue la deformidad estética. Además 3 pacientes sufrían episodios de inflamación crónica (Tabla IV). En estos 19 pacientes se realizaron 40 infiltraciones de bleomicina (rango 1-4 inyecciones por paciente). Los efectos adversos observados fueron similares a los del Grupo 1: 2 pacientes presentaron hematoma en el punto de inyección y 4 tuvieron edema mantenido que acabó cediendo con el paso de los meses. El tiempo de seguimiento medio de este grupo fue de 18 meses. Los resultados obtenidos fueron calificados como excelentes (nota de 4) (Fig. 6) en 3 casos, buenos (nota de 3) en 11 casos, regulares (nota de 2) en 4 casos y malos (nota de 1) en 1 caso.



Fig. 4. Hiperpigmentación flagelada: Paciente de 14 años, que tras escleroterapia de una malformación venosa (MV) en el pie, sufre la aparición de manchas en el torax con distribución en latigazos. Se trata de una toxidermatosis denominada hiperpigmentación flagelada que ocasionalmente se observa con el tratamiento con bleomicina. Habitualmente se resuelve espontáneamente en 6 a 12 meses.



Fig. 6A. Varón de 2 años con malformación linfática (ML) mixta, macro y microquistica, laterocervical derecha. La malformación únicamente provocaba alteración morfológica.



Fig. 5A. Paciente niña 6 años, con malformación venosa (MV) hemifacial izquierda. La malformación producía una notable distorsión morfológica y ocasionaba incontinencia labial y dificultad en la mímica facial y en el habla. Fig. 5B. La misma paciente a los 10 años de edad, tras reducción quirúrgica complementada con 3 sesiones de escleroterapia intralesional percutánea con bleomicina (1mg/ml).



Fig. 6B. El mismo paciente 6 meses después de haber recibido 2 sesiones de escleroterapia con bleomicina.

Discusión

Las anomalías vasculares son muy frecuentes en la edad pediátrica. Mulliken y Glowacki (1) las clasificaron en dos categorías dependiendo de la actividad endotelial: tumores vasculares y malformaciones vasculares, lo cual tuvo un impacto enorme en la precisión del diagnóstico, la determinación del pronóstico y la elaboración del plan terapéutico a seguir con estas lesiones, frecuentemente parecidas en su aspecto externo. Esta clasificación fue modificada y aceptada en 1996 por el grupo de trabajo de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA), ya que hasta entonces, debido a la tan variable nomenclatura existente, había mucha confusión en el tratamiento de las mismas. A pesar de que han pasado casi 15 años, hoy en día se siguen usando términos descriptivos imprecisos como angioma cavernoso (para malformaciones venosas), linfangioma o higroma quístico (para las malformaciones linfáticas).

Los tumores vasculares, cuyo principal exponente son los hemangiomas, presentan tras el nacimiento crecimiento rápido y proliferación de células endoteliales, seguido de involución lenta y progresiva (5). Son los tumores más frecuentes de la infancia y ocurren en el 4-10% de los niños de raza blanca. Su incidencia aumenta hasta el 23% en prematuros que pesan menos de 1200 gr. (6). Por el contrario, las malformaciones vasculares están formadas por vasos displásicos sin proliferación endotelial, están presentes en el momento del nacimiento y no se resuelven de manera espontánea, salvo en casos aislados. Crecen proporcionalmente con el niño y pueden aumentar de tamaño con los cambios hormonales, ya sean endógenos o exógenos, y con los traumatismos. Pueden dividirse a su vez en malformaciones de alto flujo (entre las que se encuentran las malformaciones arteriales, las malformaciones arteriovenosas y las fístulas arteriovenosas) y de bajo flujo (que englobarían las malformaciones capilares, las malformaciones venosas y las malformaciones linfáticas)

Las malformaciones venosas pueden presentarse de varias formas, desde una placa azulada en la piel hasta una masa de consistencia blanda, sin pulso. Aproximadamente el 40% de estas lesiones presentan como localización más frecuente la cabeza y el cuello (7). En nuestra serie, el porcentaje de localización de las malformaciones venosas en la cabeza y en el cuello es mayor que el revisado en la literatura (72%). La mayoría son asintomáticas, aunque pueden presentar clínica de dolor, compresión de estructuras vecinas (impidiendo el habla, la deglución o el paso de aire a través de la vía aérea) y deformidad estética. También, aunque menos frecuentemente, pueden ulcerarse o sangrar, si bien esto solo suele ocurrir en el caso de que exista un traumatismo o se asocien a malformaciones arteriovenosas (8).

Las malformaciones linfáticas fueron descritas por Werner en 1843 y su tratamiento sigue siendo una tarea

difícil hoy en día. Su incidencia es variable según la literatura, pudiendo ocurrir en 1 de cada 1.000 a 16.000 nacidos vivos (9). La mayoría se diagnostica en el nacimiento, con un 90% de diagnósticos antes de los 2 años de edad. Debido a la mayor sensibilidad de la ecografía prenatal, en la actualidad muchas de estas lesiones se diagnostican antes del nacimiento (10). Existe una incidencia del 25% de anomalías genéticas, incluyendo asociaciones con los síndromes de Down y Turner en los fetos con malformaciones linfáticas. En cambio, las malformaciones linfáticas que se diagnostican tras el nacimiento, no suelen asociarse con anomalías cromosómicas. Su localización más frecuente se da en la cabeza, el cuello y las axilas, si bien en nuestra serie observamos una mayor incidencia en los miembros inferiores. Los síntomas se suelen predecir por el tamaño y la localización, siendo la presentación inicial más frecuente una masa quística de crecimiento lento. Las malformaciones linfáticas se clasifican morfológicamente como macroquísticas, microquísticas y mixtas. Las lesiones macroquísticas miden más de 2 cc, las microquísticas menos de 2 cc y las mixtas contienen componentes de ambos tipos (11).

El diagnóstico de las malformaciones vasculares es principalmente clínico, aunque se suele completar con pruebas de imagen entre las que la RM es la prueba de elección para confirmación diagnóstica así como para determinar la extensión, planificar el tratamiento y realizar el seguimiento. La apariencia típica de las malformaciones venosas en la RM es una masa de tejidos blandos hiperintensa en T2 e hipointensa en T1. También pueden verse flebolitos, representados como nódulos múltiples, redondeados, sin ninguna intensidad en la señal. Es muy típico ver, tras la administración intravenosa de gadolinio, un aumento de captación de la malformación venosa a diferencia de lo que sucede en las malformaciones linfáticas, que no captan el contraste, lo que sirve para diferenciar unas lesiones de otras (12).

Inicialmente, el tratamiento de elección de estas malformaciones vasculares fue la cirugía; sin embargo, muchas de ellas engloban estructuras vitales y su escisión completa sólo es posible en pocos casos (13). Además hay que considerar que este tipo de cirugía puede provocar otras complicaciones, como lesiones nerviosas, drenaje prolongado a través de la herida, infecciones, "recidiva" o más bien redilatación de los canales vasculares displásicos o formación de cicatrices limitantes, tanto funcional como estéticamente. En nuestra serie, 15 pacientes fueron operados y algunos sufrieron complicaciones como las descritas. Es por ello que se han probado otras modalidades de tratamiento menos agresivas como el drenaje simple, la aspiración, la radioterapia y la laserterapia (14), y la inyección de pegamento de fibrina (15) y agentes esclerosantes, que han desplazado parcialmente el uso de la cirugía. Entre estos últimos se encuentran algunos productos ya en desuso como el agua hirviendo, la quinina, el morruato sódico, el uretano, la tin-

tura de yodo y el nitromin, que tuvieron bajas tasas de éxito y numerosos efectos secundarios (16). Los agentes esclerosantes más utilizados en la actualidad son el etanol al 98%, la solución alcohólica de zein (Ethibloc®), la doxiciclina, el OK-432, el Sotradecol® y la bleomicina (17). El etanol es un buen agente esclerosante con tasas de recurrencia bajas, aunque es muy doloroso en el punto de inyección y puede causar necrosis cutáneomucosa y neuropatía. Como complicaciones sistémicas puede producir tromboflebitis, tromboembolismo pulmonar e incluso parada cardíaca. El Ethibloc® es una emulsión compuesta por etanol, zeína, diatrizoato, oleum papaveris y propilenglicol; el etanol refuerza el efecto necrótico de la zeína e induce la inflamación local y la reacción fibrótica que lleva finalmente al proceso reparativo. Están descritos casos de reacciones adversas graves e incluso fatales tras su uso. La doxiciclina es un antibiótico relativamente barato derivado de la tetraciclina; su mecanismo exacto de acción esclerosante es desconocido. Aunque se lleva tiempo usando para tratar patología pleural y pericárdica, su utilización en el tratamiento de las anomalías vasculares no es tan amplio como el de otros agentes esclerosantes, si bien los resultados obtenidos son prometedores, tanto en eficacia como en seguridad. El OK-432 es un preparado de bacterias muertas obtenido por incubación del cultivo de *Streptococcus pyogenes* de origen humano con penicilina G benzatina. Su efecto es esclerosante e inmunomodulador y se cree que la amplitud de la respuesta esclerosante está en relación con el tamaño de los espacios linfático-quísticos. Los resultados del OK-432 son similares a los de otros esclerosantes (18) y se ha dejado de utilizar en nuestra Sección dado que no ofrece ventajas añadidas a la doxiciclina o bleomicina, y es necesario solicitarlo a través de la Sección de Medicamentos Extranjeros, que tiene que autorizar su importación. El Sotradecol® (tetradecyl sulfato de sodio) es un detergente aniónico que se ha usado sobre todo en el tratamiento de las malformaciones venosas, con peores resultados que el etanol y con algunas complicaciones graves.

La bleomicina es un agente antitumoral, antibacteriano y antivírico aislado por Umezawa y cols. por primera vez en 1962 a partir del *Streptomyces verticillus*. No presenta toxicidad para la médula ósea lo que, asociado con una respuesta significativa en ciertos tumores como linfomas y tumores testiculares, hizo que se comenzara a usar como un agente quimioterápico. Posee diversas propiedades bioquímicas, aunque se cree que su principal mecanismo de acción es el de escisión de las cadenas del ADN, efecto que aumenta al asociarlo con anestésicos locales como la dibucaína, la tetracaína o la lidocaína, entre otros (19). Otra acción de la bleomicina es su efecto esclerosante específico sobre el endotelio vascular. Pensando en este efecto, Yura et al. en 1977, utilizaron la bleomicina en inyección intralesional para tratar 8 pacientes con malformaciones linfáticas macroquísticas (4). Posteriormente su

utilización se extendió a las malformaciones microquísticas, en las que el resultado no suele ser tan evidente, aunque sí se observa mejoría en la mayoría de los casos, y a las malformaciones venosas.

Los efectos secundarios vistos con la inyección intralesional de bleomicina son habitualmente de tipo local e incluyen inflamación, eritema, dolor y sensación de quemazón. El dolor suele durar unas 72 horas y responde a los analgésicos habituales, aunque puede haber casos en los que sea necesario administrar opioides. Otros efectos secundarios a nivel local son el oscurecimiento de la piel y la formación de escaras, considerados ambos como un signo visible de la efectividad del tratamiento. Aunque de manera esporádica, se han visto otras reacciones como el fenómeno de Raynaud, alergias e hiperpigmentación flagelada (20), como sucedió en uno de nuestros casos. El efecto secundario más grave de la bleomicina es la fibrosis pulmonar, aunque se ha descrito solo en pacientes que la reciben por vía intravenosa y no hay casos en la literatura por su uso intralesional.

Conclusiones

La escleroterapia con bleomicina es un tratamiento efectivo para reducir el volumen y la sintomatología de las malformaciones venosas y linfáticas. Suele ser necesario realizar varias sesiones de tratamiento y, a veces, complementarlas con cirugía para obtener un resultado satisfactorio.

Consideramos que este procedimiento es seguro ya que las complicaciones habituales son leves y no se ha visto con esta técnica ningún caso de fibrosis pulmonar, que es la complicación más grave cuando se administra bleomicina por vía intravenosa.

Dirección del autor

Dr. Fernando Lobo Bailón
C/ Ursicino Álvarez 13, 3º B
49011 Zamora, España.
e-mail: lobobailon@hotmail.com

Bibliografía

1. **Mulliken JB, Glowacki J:** Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982 69:415.
2. **Spring MA, Bentz ML:** Vascular anomalies. En: Bentz ML, Bauer BS, Zuker RM. Principles & practice of pediatric plastic surgery. Quality Medical Publishing Inc. St. Louis, Missouri, 2ª ed. 2008. Pp:127.
3. **Berenguer B, Enríquez de Salamanca J, González B:** Malformaciones vasculares de cabeza y cuello. *Cir plást iberolatinoam* 2002; 28:21.
4. **Yura J:** Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. *Arch Jap Chir* 1977 46 (5): 607.

5. **Berenguer Fröhner B, Enríquez de Salamanca J, González B:** No todas las manchas vasculares son "angiomas". *An esp pediatr.* 2002; 56:127.
6. **Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE:** Vascular anomalies. *Curr Probl Surg.* 2000; 37(8):517.
7. **Legiehn GM, Heran MK:** Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management. *Radiol lin N Am* 2008; 46:545.
8. **Spence J, Krings T, terBrugge KG y col.:** Percutaneous sclerotherapy for facial venous malformations: subjective clinical and objective MR imaging follow-up results. *Am J Neuroradiol.* 2010; 31(5):955.
9. **Brooks JE:** Cystic hygroma of the neck. *Laryngoscope* 1973; 83: 117.
10. **Gallagher PG, Mahoney MJ, Gosche JR:** Cystic hygroma in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1999; 23:341.
11. **Giguere CM, Bauman NM, Smith RJH:** New treatment options for lymphangioma in infants and children. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2002; 111: 1066.
12. **Kern S, Niemeyer C, Darge K y cols:** Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations. *Acta Radiol* 2000; 41: 453.
13. **Bloom DC, Perkins JA, Manning SC:** Management of lymphatic malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 500.
14. **Derby LD, Low DW:** Laser treatment of facial venous vascular malformations. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 371.
15. **Jemec B, Sanders R:** A facial low-flow venous malformation treated with fibrin glue. *Br J Plast Surg* 2000; 53: 73.
16. **Smith RJH, Burke DK, Sato Y, y col.:** OK-432 therapy for lymphangiomas. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1996; 122: 1195.
17. **Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D y col.:** Sclerotherapy of Craniofacial Venous Malformations: Complications and Results. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(1): 1.
18. **Okazaki T, Iwatani S, Yanai T y col.:** Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg.* 2007; 42(2): 386.
19. **Mizuno S, Ishida A:** Selective enhancement of bleomycin cytotoxicity by local anesthetics. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 105: 425.
20. **Smith EA, Harber FE, Leroy EG:** Raynaud's phenomenon of a single digit following local intradermal bleomycin sulfate injection. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 459.