



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSTGRADO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN ESTATAL PUEBLA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 36 PUEBLA
CENTRO MEDICO NACIONAL "MANUEL AVILA CAMACHO"

TESIS DE POSTGRADO

**“Resultado del uso tópico de timolol oftálmico en el manejo de
hemangiomas infantiles en pacientes pediátricos.”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. LIZETH LÓPEZ CALDERÓN

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. YAARA LUCILA SORIANO HERNÁNDEZ

DRA. IRMA BEATRIZ GONZÁLEZ MERINO

NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: **R-2014-2102-51**



PUEBLA, PUE., NOVIEMBRE DEL 2014

DEDICATORIA

A MI ESPOSO E HIJA: Porque ustedes son y serán lo mas hermoso de mi vida, el motivo para seguir creciendo día a día, superando cualquier reto, agradezco a Dios por tenerlos conmigo.

A MIS PADRES: Mi mamá que siempre ha sido mi motor, la mujer que más admiro y que me ha dado su apoyo incondicional para lograr mis objetivos. A mi padre por tenerme presente alentándome para continuar.

A MIS HERMANOS: Por ser mis amigos y compañeros de vida.

A MIS ASESORES: Por el apoyo y enseñanza brindado que me inspiró a finalizar esta investigación.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN ESTATAL EN PUEBLA
COORDINACIÓN DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 36

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Los Asesores (a): Dra. Yaara Lucila Soriano Hernández , Dra. Irma Beatriz González Merino, directores de la tesis titulada: "Resultado del uso tópico de timolol oftálmico en el manejo de hemangiomas infantiles en pacientes pediátricos." Realizado por la médico residente : Dra. Lizeth López Calderón, de la Especialidad de PEDIATRIA.

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO CON NUMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2014-2102-51 PROPORCIONADO POR EL SISTEMA DE REGISTRO EN LINEA DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (SIRELCIS).

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

DRA. YAARA L. SORIANO HERNÁNDEZ

DRA. IRMA BEATRIZ GONZÁLEZ MERINO

PUEBLA, PUE., NOVIEMBRE DEL 2014

ÍNDICE

1.	Antecedentes	
1.1.	Antecedentes Generales	6
1.2.	Antecedentes Específicos	10
2.	Justificación	15
3.	Planteamiento del Problema	16
4.	Objetivos	
4.1	Objetivo General	17
4.2	Objetivo Específico	17
5.	Material y métodos	
5.1	Diseño del estudio	18
5.2	Ubicación - Espacio temporal	18
5.3	Estrategia de trabajo	18
5.4	Marco muestral	18
5.4.1	Población fuente	18
5.4.2	Sujetos de estudio	18
5.4.3	Selección de muestra	18
5.5	Criterios de selección	19
5.5.1	Criterios de inclusión	19
5.5.2	Criterios de exclusión	19
5.5.3	Criterios de eliminación	19
5.6	Método de recolección de datos	20
5.7	Análisis de datos	20
5.8	Diseño estadístico	20
5.8.1	Prueba estadística	20
6.	Logística	20
6.1	Recursos humanos	20
6.2	Recursos materiales	20
6.3	Recursos financieros	20
6.4	Cronograma de actividades	21
6.4.1	Gráfica de Gantt	21
7.	Bioética	22
8.	Resultados	23
9.	Discusión	29
10.	Conclusión	31
11.	Bibliografía	32
12.	Anexos	34
12.1	Consentimiento informado	35
12.2	Descripción de las técnicas de medición de las variables	36
12.3	Hoja de captación de datos	37
12.4	Número de registro Nacional	39

RESUMEN

Título:

“Resultado del uso tópico de timolol oftálmico en el manejo de hemangiomas infantiles en pacientes pediátricos.”

Autores: Yaara Lucila Soriano Hernández, Lizeth López Calderòn, Irma Beatriz González Merino.

Introducción:

Los Hemangiomas Infantiles (HI), son los tumores benignos más frecuentes en la edad pediátrica. La mayoría están ausentes en el nacimiento (70%), siendo esta particularidad lo que los caracteriza y se hacen clínicamente evidentes durante el primer mes de vida. Se presentan en el 1 al 3 % de los neonatos, aunque pueden afectar entre el 10-12 % de los niños al año de vida. En el 80% de los casos son únicos o se presentan en número escaso.

La complicación más frecuente HI es la ulceración. Se observa en un 15%, sobre todo durante la fase proliferativa. Es más común en los HI segmentarios y en aquellos de localización periorificial (perioral, perianal), puede secundariamente complicarse con infecciones y/o sangrados. El crecimiento masivo puede producir alteraciones estéticas o funcionales graves. Debido a que los HI presentan un rápido crecimiento y posterior involución, el manejo de los mismos muchas veces representa un desafío terapéutico. El Timolol es ampliamente utilizado en oftalmología para el tratamiento del glaucoma, desde hace más de 30 años. Se cree que tiene un triple mecanismo de acción en los HI: la vasoconstricción, la reducción de señales proangiogénicas y la inducción de la apoptosis o muerte celular programada.

Objetivo:

Describir el resultado del uso de betabloqueador tópico, Timolol oftálmico, en el manejo de hemangiomas infantiles en pacientes pediátricos del HGR No. 36 atendidos en la consulta de dermatología pediátrica.

Material y Métodos

Diseño del estudio: Descriptivo, retrospectivo, transversal, a través de la revisión de expediente clínico se obtuvieron datos de los pacientes de la consulta externa de dermatología pediátrica con diagnóstico de Hemangioma Infantil manejado con betabloqueador tópico (Timolol oftálmico). Con un formato estructurado obtuvimos los siguientes datos: género, edad, topografía del hemangioma, superficie, coloración, tamaño, evolución con el tratamiento tópico. Se realizó estadística descriptiva con el programa SPSS v.22, medidas de tendencia central, dispersión y asociación mediante X².

Resultado:

Se incluyeron 20 pacientes con HI. La edad media de aparición fue 18.25 días, con rango de 1-180 (DE39.916) . Respecto al género 75% fue femenino. Un 80% (n=16) curso con HI superficial. El 50% localizado en cabeza. Debutando con coloración rojo intenso 60%, lobulado 50%, tamaño la media de 24.00 (DE 10.877). El tiempo de respuesta al tratamiento se registro con una media de 5.6

semanas. La evolución con tratamiento se determinó que 80% (n=16) presentó involución. Existe asociación estadísticamente significativa entre tipo de lesión y evolución con tratamiento (χ^2 de 8.717 con $p=0.002$).

Conclusión:

El presente estudio demuestra que en relación al tipo de lesión y evolución con tratamiento con betabloqueador aplicado vía tópica, es de 8.716 con $p=0.002$, estadísticamente significativo en el tratamiento de los Hemangiomas superficiales, observándose buena tolerancia al mismo, con reducción en el tamaño y grosor del hemangioma, por lo que el Timolol es una buena opción terapéutica en etapas iniciales del HI.

1.- ANTECEDENTES

1.1.- ANTECEDENTES GENERALES

Inicialmente el término hemangioma, incluía una gran cantidad de anomalías vasculares independientemente de su origen embriológico, presentación clínica y evolución. Mulliken y Glowacki establecieron en 1982 la primera clasificación biológica de las lesiones vasculares, que luego fue modificada en 1996 por la Sociedad Internacional para el estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA)¹. Ésta dividió a las anomalías vasculares en dos grandes grupos: 1) Malformaciones vasculares: anomalías estructurales de los vasos que aumentan de tamaño en forma proporcional al crecimiento del niño y en las que el ciclo celular del endotelio es normal; 2) Tumores vasculares: se desarrollan por proliferación endotelial. A este último grupo pertenecen los Hemangiomas de la Infancia (HI), caracterizados por una rápida proliferación endotelial postnatal, con involución posterior entre los 5-10 años de edad. (1,3)

Los HI son los tumores benignos más frecuentes en la edad pediátrica. La mayoría están ausentes en el nacimiento (70%), siendo esta particularidad lo que los caracteriza y se hacen clínicamente evidentes durante el primer mes de vida. Se presentan en el 1 al 3 % de los neonatos, aunque pueden afectar entre el 10-12 % de los niños al año de vida. En el 80% de los casos son únicos o se presentan en número escaso. Suelen ser esporádicos, aunque hay comunicaciones de casos familiares, y afectan con mayor frecuencia a mujeres (relación 2-5:1), de raza blanca, prematuros, con bajo peso al nacer (<1500 gr) o con sufrimiento fetal, a quienes se haya realizado métodos diagnósticos invasivos, como punción de vellosidades coriónicas, hijos de madres con preeclampsia o múltiparas, así como antecedente familiar de HI. (2,4,5)

La historia natural de los HI implica 4 etapas clínicas la 1ª Etapa: Células precursoras como máculas eritematosas o telangiectasias aisladas; la 2ª Etapa: Proliferación celular con rápido crecimiento durante los primeros meses de vida, hasta el doble de su tamaño inicial en el 80% de los casos y, en menos del 5%, alcanza dimensiones capaces de generar alteraciones estéticas y funcionales importantes. Suele durar hasta los 6-8 meses de vida en los HI superficiales y puede prolongarse hasta el primer año de edad en los profundos. La 3ª Etapa: Estabilización de duración variable carece de cambios clínicos significativos. La 4ª etapa: Involución ocurre durante los 2 a 6 años posteriores. El primer signo clínico de involución es el cambio de coloración de rojo intenso a

púrpura-gris y se acompaña de un aplanamiento en su superficie, fragmentación y disminución de su consistencia. Cerca del 70% de los HI sufren una regresión completa a los 7 años de edad, y hasta el 40% presentan cambios residuales como trastornos en la pigmentación, telangiectasias, lesiones fibroadiposas, piel redundante, cicatrices y atrofia. Los hemangiomas generalmente son indolores, no pulsátiles y la mayoría mide menos de 3 cm de diámetro, aunque existen también formas gigantes. Los HI se pueden clasificar de acuerdo a la profundidad en: superficiales (60%), profundos (15%) y mixtos (25%). (3,5,7,8)

Los hemangiomas superficiales (HIs) afectan la dermis papilar. Hasta en el 50% de los casos son precedidos por un área pálida o por una mácula rojiza similar a una mancha salmón o vino oporto, posteriormente como nódulos de superficie lisa o lobulada de coloración rojo brillante. La mayoría de los casos afecta a la cabeza y cuello (40% en rostro y 20% en cuello) ⁵. Otras áreas comprometidas en orden de frecuencia son tronco, miembros inferiores y miembros superiores, mucosas oral y genital. Los HI profundos se localizan en dermis profunda y/o tejido celular subcutáneo, son masas prominentes redondeadas azules, de consistencia blanda que pueden aumentar de tamaño u oscurecerse ante el llanto y/o esfuerzos. Los HI mixtos surgen de la combinación de los dos previamente nombrados. Se manifiestan como una placa vascular superficial bien definida que se asocia posteriormente a una extensión en profundidad. (2,3,9)

Según su distribución corporal se los divide en: A) Localizados (70%) la mayoría, en región centrofacial. B) Segmentarios, a nivel facial suelen seguir 4 patrones descritos por Haggstrom y cols. (S1 o segmento fronto-temporal; S2 o segmento maxilar; S3 o segmento mandibular; S4 o segmento nasal-frontal). C) Indeterminados. D) Multifocales, que a su vez suelen ser superficiales y múltiples. (7,8)

Los mecanismos fisiopatológicos de los HI no se conocen con exactitud. La clínica, la histopatología y los marcadores inmunohistoquímicos permiten caracterizar los distintos estadios de los HI. El marcador inmunohistoquímico GLUT-1 diferencia los hemangiomas del resto de los tumores vasculares de aparición en los lactantes. (8,9)

La complicación más frecuente HI es la ulceración. Se observa en un 15%, sobre todo durante la fase proliferativa. Es más común en los HI segmentarios y en aquellos de localización periorificial (perioral, perianal), puede secundariamente complicarse con infecciones y/o sangrados. El

crecimiento masivo puede producir alteraciones estéticas o funcionales graves. Otras complicaciones son las distintas secuelas funcionales que pueden provocar en función a su localización. Los HI perioculares pueden causar ambliopía por oclusión del campo visual, estrabismo por compromiso de la musculatura orbitaria, astigmatismo por deformación de la córnea secundaria a compresión, atrofia ocular por compresión del nervio óptico. Los HI que comprometen el labio, se ulceran con mayor frecuencia y pueden interferir con la succión, con el desarrollo del maxilar y las estructuras dentales. Aquellos con compromiso laríngeo o subglótico pueden manifestarse con tos persistente, estridor, distress respiratorio y cianosis entre las primeras 6 a 12 semanas de vida. El HI nasal puede comprometer las estructuras nasales subyacentes en caso de necrosis o de crecimiento excesivo. El HI a nivel del oído externo puede ulcerarse e infectarse, generar cicatrices y deformidades; además, si obstruye al conducto auditivo externo, puede generar hipoacusia de conducción. Los HI anogenitales además de presentar ulceración e infecciones, pueden provocar dificultad miccional y defecatoria. (6,7,8)

Debido a que los HI presentan un rápido crecimiento y posterior involución, el manejo de los mismos muchas veces representa un desafío terapéutico. El tratamiento puede basarse en medidas conservadoras en la mayoría de los casos (“watch and see”, con controles evolutivos). Alrededor del 10% de todos los HI requieren tratamiento activo. Las situaciones en las cuales deberá considerarse la terapia son aquellos que conlleven riesgo de vida, los que generen dolor, los que puedan generar defectos funcionales (HI de la órbita, nasal, auricular y perineal) o los que, por su localización, puedan generar problemas estéticos y en consecuencia gran impacto psicológico (los segmentarios aciales, o localizados en nariz, labios, párpados). (5,7)

La evidencia acerca de la eficacia de las distintas posibilidades terapéuticas en HI es limitada, ya que la mayoría de los resultados provienen de estudios pequeños. Los tratamientos más utilizados en la actualidad incluyen: corticoides (tópicos, intralesionales, o sistémicos), beta bloqueantes sistémicos o tópicos (propranolol, timolol) inhibidores de la enzima convertidora (IECA), el láser (Pulsed Dye, argón, Nd:YAG, erbium, etc), el imiquimod tópico, la extirpación quirúrgica y la criocirugía. Entre otras medidas terapéuticas propuestas para aquellos HI que no respondieron al tratamiento con corticoides, figuran la bleomicina intralesional, la embolización y la vincristina endovenosa y, por otro lado, la asociación de bajas dosis de ciclofosfamida e interferón (IFN) $\alpha 2A$, estas últimas en casos de HI orbitarios. (4,7,8,9)

En 2008 Léauté-Labréze descubrió en forma fortuita la eficacia del propranolol en el tratamiento de los HI. Un niño recibió esta medicación debido a una cardiomiopatía hipertrófica secundaria al uso de corticoides sistémicos a altas dosis, presentando una importante disminución en el tamaño del HI dentro de las primeras 48 horas posteriores a la administración del beta bloqueador. Desde entonces, múltiples escritos fueron publicados en la literatura confirmando su efecto beneficioso sobre los HI. (5,9)

El Timolol es ampliamente utilizado en oftalmología para el tratamiento del glaucoma, desde hace más de 30 años. Se cree que tiene un triple mecanismo de acción en los HI: la vasoconstricción, la reducción de señales proangiogénicas y la inducción de la apoptosis o muerte celular programada. Es un bloqueador β adrenérgico, no selectivo, el cual compite con las catecolaminas para ocupar los sitios del receptor β_1 y β_2 simpático, sin actividad simpaticomimética intrínseca. Aunque la seguridad y la eficacia no han sido claramente establecidas en niños, se ha administrado sin presentar reacciones adversas de importancia, a nivel local se han notificado ardor y prurito posterior a la administración, con menor frecuencia a nivel sistémico: mareo, cefalea, astenia, arritmias, hipotensión, palpitaciones, náuseas, diarrea, broncoespasmo, congestión nasal, disnea, tos. (7,8,9)

En México no existe presentación en gel para uso dermatológico como en U.S.A., en estudios recientes se ha mostrado que el Timolol en gel al 0.1% y al 0.5% resultaron efectivos para el tratamiento de HI. En forma similar al propranolol, los primeros signos de respuesta son el cambio de coloración (de rojo brillante a gris o color piel normal, con o sin telangiectasias) y el cambio de consistencia (de mayor a menor tensión). Para su mayor eficacia, se recomienda que el inicio del tratamiento sea precoz, ya que se observaron mejores resultados en aquellos tratados en la fase proliferativa en relación a la fase involutiva, y continuar el tratamiento durante 4 a 6 meses o hasta la resolución completa del cuadro. Hasta el momento no se han descrito efectos adversos sistémicos asociados al uso de Timolol tópico en HI. Sin embargo los datos acerca de su perfil de seguridad son insuficientes, por lo que se recomienda el monitoreo de los niños tratados. (8,9)

1.2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Se han descrito varios estudios de tipo: reporte de casos, descriptivos y observacionales, los cuales describen los resultados obtenidos de la eficacia del uso de Timolol tópico, en HI que no han tenido intervención previa.

Suqin Guo en el año 2010, realizó el reporte del caso de un lactante femenino de 4 meses de edad, que presentó en párpado superior un HI provocándole blefaroptosis, astigmatismo así como anisometropía. Previo consentimiento se aplicó en la superficie del hemangioma 2 gotas de solución oftálmica de maleato de timolol al 0.5%, dos veces al día. Después de 5 semanas de tratamiento, el HI se redujo significativamente en tamaño, grosor y color, despejando el eje visual. El betabloqueador tópico, se suspendió a las 7 semanas de iniciado el tratamiento, realizándose posteriormente una evaluación a las 11 semanas con mejoría de la anisometropía y astigmatismo. Se dio seguimiento durante 4 meses, con buena tolerancia al tratamiento tópico. No se observaron efectos adversos locales o sistémicos. Este es el primer reporte exitoso en el tratamiento HI superficial usando la aplicación de maleato de timolol tópico. ⁽¹⁰⁾

En un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, realizado en Ontario Canadá en el año 2010, se estudiaron 6 pacientes con HI en el área de la cabeza y cuello; tratados con maleato de timolol en gel al 0.5%, el cual se aplicó tópicamente dos veces al día. Dos investigadores analizaron independientemente la respuesta al tratamiento mediante la comparación de las fotografías digitales en el momento basal y a las 4 y 8 semanas, basados mediante una puntuación global (- 4 a + 4) que representa la diferencia en el tamaño, grosor y color de HI siendo -2 = mucho peor, -1 = peor, 0 = igual, 1 = mejor, y 2 = mucho mejor y la EVA, donde -100 = HI es el doble de grande; 0 = sin cambios; y +100 = involución completa, en los resultados, a los 2 meses, 3 pacientes presentaron HI aún en fase proliferativa, 2 pacientes fueron estables, y 1 tenía HI en regresión. Ninguno de los pacientes experimentó eventos adversos locales o sistémicos. ⁽¹¹⁾

Nina Ni en el año 2011, realizó un reporte de casos de 7 pacientes pediátricos con HI en áreas periocular y facial, no tratados previamente. Se aplicó de 2 a 3 gotas de solución de maleato de timolol al 0.5 %, sobre la superficie del hemangioma en movimientos circulares, usando la punta del

dedo, dos veces al día. Sus resultados fueron reducciones significativas de los hemangiomas en tamaño y volumen con variación del 55% al 95%, con seguimiento durante 1 a 6 meses después del tratamiento. El tiempo de respuesta se presentó en un lapso de 4 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento. Los 7 pacientes mostraron atenuación del color, de rojo brillante a rosado claro o el tono normal de la piel después de la aplicación de timolol. Todos los pacientes fueron monitorizados por sus pediatras durante el curso del tratamiento. También se verificaron las frecuencias cardíacas de los pacientes antes y después de la aplicación de timolol durante sus visitas, no encontrando cambios significativos en la frecuencia cardíaca, y no se observaron ni reportaron efectos adversos locales o sistémicos en ninguno de los pacientes pediátricos. ⁽¹²⁾

En Argentina, la revista de Dermatología Pediátrica Latinoamericana publicó un estudio descriptivo - prospectivo, en 3 pacientes femeninos de 1 a 2 meses de edad, con HI superficiales en párpado inferior y mejilla que presentaron crecimiento acelerado así como alteraciones cosméticas, se les aplicó 3 gotas vía tópica de timolol en solución oftálmica al 0.5%, dos veces por día, sobre la superficie del hemangioma, a los 20 días de iniciado el tratamiento, se observó aclaramiento de la lesión, disminución del tamaño y volumen de la misma. Se continuó el tratamiento durante toda la fase de crecimiento del HI a fin de evitar recurrencias. Considerando al timolol como una droga rápidamente efectiva, con resultados similares a los observados con el propranolol y sin la aparición de efectos adversos. ⁽¹³⁾

Sonal Shah realizó un estudio retrospectivo multicéntrico en el año 2013, observando la eficacia de timolol gel 0.5% - 0.1% aplicando 4 gotas, 2 veces al día en HI superficiales. En 72 de 73 pacientes se demostró mejoría, la duración media del tratamiento fue de 3.4 meses y el tratamiento fue bien tolerado. Sin embargo, se sugiere tener precaución con el uso de timolol tópico debido a su mayor potencia entre 4 y 10 veces mayor que el propranolol, siendo así que la absorción tópica pasa por alto el metabolismo de primer paso en el hígado. Hasta la fecha, 2 gotas de timolol tópico aplicado dos veces al día sobre la piel intacta que cubre un HI parece ser segura, pero el nivel exacto de la absorción sistémica no es todavía conocido. Por lo tanto, un enfoque conservador y prudente debe ser practicado en la administración de timolol tópico a la espera de más información sobre los posibles efectos secundarios. ⁽¹⁴⁾

En un estudio comparativo, se determinó la eficacia y seguridad de los betabloqueantes versus corticosteroides en el tratamiento de los HI. Se realizó la búsqueda en 15 bases de datos electrónicas en línea. Un total de 794 publicaciones fueron recuperadas de la búsqueda bibliográfica, 89 publicaciones fueron eliminadas debido a duplicaciones del título y se excluyeron 681 estudios sobre la base de los criterios: preferentemente niños con HI <48 meses de edad; estudios que analicen al menos un resultado (cambios de volumen, apariencia general, funciones locales y/o efectos adversos), al menos 1 visita de seguimiento, y aquellos estudios que incluyeron un grupo de control. Se analizaron 10 estudios comparativos que incluyeron un total de 419 niños. La duración del seguimiento clínico varió, de 8 semanas a 12 meses. La edad de los pacientes osciló entre 4 y 69 semanas (promedio: 22,6 semanas). Rossler y cols. Informaron una disminución estadísticamente significativa en el tamaño de HIs con propranolol (de 4,0 cm² y 2,0 cm²) en comparación con los esteroides (de 4,0 cm² y 3,5 cm², p = 0,006). Bertrand y cols. Observaron mejoría con propranolol vs prednisona usando EVA (78,7% frente a 44,8%, P <0,001). ⁽¹⁵⁾

En este mismo análisis se reporta un estudio de cohortes, multicéntrico, retrospectivo, en el que se examinó el efecto de la dosis y la duración del tratamiento tópico del maleato de timolol en gel, en pacientes con HI. Dos dosis (0,5% vs 0,1%) y dos duraciones del tratamiento (<3 meses vs >3 meses) fueron analizados en este estudio, reportándose mejoría en involución del HI tratado con la dosis más alta y una duración del tratamiento superior (VAS = 24 ± 29 para timolol 0,1% vs VAS = 48 ± 28 para timolol 0,5%, P = 0,01; VAS = 38 ± 28 para <3 meses vs VAS = 52 ± 30 por > 3 meses de tratamiento, p = 0,04). Se demostró que los beta-bloqueadores son superiores a los esteroides en la reducción de volumen, mejoran el aclaramiento del color e involución del grosor. No hay episodios de asma, hipotensión o bradicardia durante el tratamiento con betabloqueadores debido a la rigurosa exclusión de los pacientes con contraindicaciones. Concluyendo así que los beta-bloqueadores son una opción alternativa a los corticosteroides para el tratamiento de HI respecto a la involución del grosor y la mejora en la apariencia. Sin embargo aún existe una falta de ensayos controlados aleatorizados, respecto a la comparación entre los betabloqueantes y los corticosteroides. ⁽¹⁵⁾

Linjun Yu en Linhai China, realizó un estudio prospectivo durante 10 meses, en el que incluyó a 124 pacientes con HI superficial. Los pacientes se dividieron en dos grupos, el 1er grupo con 101 pacientes que recibieron timolol tópico, 2 gotas en la superficie de las lesiones tres veces al día y

ungüento de eritromicina aplicado alrededor de las lesiones, el 2do grupo: 23 pacientes únicamente en observación. Los resultados se observaron en la 1ª semana iniciado el tratamiento observándose en HI de consistencia más suave y de color más claro en el 1er grupo a diferencia del 2º grupo ($P < 0.05$). Cuatro meses después, los pacientes se clasificaron en tres categorías: Clase 1) ineficaz (8 pacientes=7.9%), clase 2) crecimiento controlado (36 pacientes=35.6%) y clase 3) Regresión progresiva (57 pacientes=56.4%). La regresión completa del tumor se observó en 12 pacientes. No se registraron efectos adversos durante el período de tratamiento. Entre los pacientes en el grupo de observación, hubo 15 pacientes de clase 1 (65,2%), 7 pacientes de clase 2 (30.4%) y sólo 1 paciente de clase 3 (4,3%). En la literatura se reportan los efectos adversos del timolol que incluyen: hipotensión, hipoglucemia, broncoespasmo y prurito local. El medicamento se aplicó vía tópica sobre la piel del HI, no se observaron reacciones adversas sistémicas durante el periodo de tratamiento, los pacientes con asma no experimentaron ataques durante el tratamiento, proponiéndose considerar el timolol seguro para su uso en HI. La dosis óptima del fármaco y la duración del tratamiento siguen sin estar claros. El tratamiento con timolol tópico parece particularmente efectivo, seguro y relativamente conveniente para este subtipo de IH en pacientes de hasta 6 meses de edad.

(16)

Ma. Soledad Zegpi publicó un caso reporte de un lactante femenino de cinco meses de edad, con HIs periocular (párpado superior derecho), conjuntivitis en ojo izquierdo y obstrucción del conducto lagrimal izquierdo. La paciente fue evaluada por oftalmología donde se confirmó obstrucción de conducto lagrimal izquierdo, se descartó ambliopía y se indicó colirio antibiótico, fue citada para controles posteriores, a los 9 meses de edad es derivada a control dermatológico, donde se indica inicio tratamiento con betabloqueante timolol en solución oftálmica al 0,5% con uso tópico en gotas dos veces al día en piel HIs, en cita control siguiente (2 semanas después) se refiere mejoría notoria de la lesión palpebral, evidenciándose al examen físico una mácula plana eritemato-violácea pálida en párpado superior derecho notoriamente de menor superficie comprometida, en relación a sus primeras evaluaciones. Dada su excelente respuesta clínica en sólo dos semanas de tratamiento, se mantuvo la indicación de timolol al 0,5% en solución oftálmica hasta el nuevo control. A las siete semanas de tratamiento presenta signos de regresión progresiva. Estos resultados sugieren la eficacia y seguridad del timolol como tratamiento tópico y como alternativa de tratamiento al propanolol, para HIs. (17)

Se realizó en Sidney, un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, durante marzo de 2011 y abril de 2012. Se estudió la eficacia y seguridad del maleato de timolol tópico para el tratamiento de HI en niños entre 5 y 24 semanas de edad. Incluyó 41 niños, se excluyeron pacientes con sibilancias pulmonares, hipersensibilidad al maleato de timolol, alteraciones del ritmo cardiaco, enfermedades cardiacas congénitas, hemangiomas ulcerados. La asignación fue aleatoria, mediante método de minimización, a 4 grupos según la edad (entre 5 y 15 semanas, y entre 16 y 24 semanas) y el tamaño de la lesión (menor o mayor de 25mm), se aplicó gel de maleato de timolol (máximo 0.5mg al día) dos veces al día durante 24 semanas. Se asignaron 19 pacientes al grupo de tratamiento (GT) y 22 al grupo control (GC), 9 pacientes (22%) abandonaron el estudio (4 del GT y 5GC). Las lesiones con disminución de volumen mayor al 5% fue superior en el GT a las 8 ($p=0.04$), 20 ($p=0.02$) y 24 semanas ($p=0.01$). La respuesta al tratamiento fue mayor a partir de la semana 8 en las lesiones con un volumen menor de 100 mm³ al inicio del estudio ($p < 0.003$). El empleo tópico de maleato de timolol 0.5% se asocia a una mejoría del 41% (RAR 0.41) y del 49% en la disminución de un 5% en el volumen de las lesiones a las 20 semanas de tratamiento. Concluyendo en este estudio, que el tratamiento de los HI con maleato de timolol tópico durante 6 meses es eficaz y seguro. ⁽¹⁸⁾

2. JUSTIFICACIÓN

En el servicio de dermatología pediátrica del Hospital General Regional del IMSS No. 36 acuden pacientes con hemangiomas infantiles. A pesar de la tendencia natural a la involución, en el 80% de los casos, la actitud expectante de no intervención que debe tener el médico tratante en la mayoría de los casos, se ve frecuentemente influenciada por las manifestaciones clínicas de los HI: defectos funcionales (HI de la órbita, nasal, auricular y perineal), en aquellas que generen dolor, o los que por su localización, puedan generar problemas estéticos y en consecuencia gran impacto psicológico, obligando muchas veces a buscar medidas terapéuticas que brinden algún beneficio con el mínimo riesgo.

En los últimos años han proliferado publicaciones acerca de la experiencia con diversos tratamientos en hemangiomas infantiles (HI). Recientemente distintos autores han sugerido el uso del Timolol tópico para tratamiento HI, con buena respuesta terapéutica. Consideramos que la realización de este trabajo es pertinente y factible en nuestra población pediátrica, por lo que documentaremos los resultados del tratamiento médico con Timolol tópico en HI, en el departamento de Dermatología Pediátrica. Lo anterior justifica la elaboración del presente trabajo de investigación.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los hemangiomas de la infancia (HI) son los tumores vasculares benignos más frecuentes de la niñez. Ocasionalmente requieren tratamiento y, en aquellos en que esté indicada la intervención, se utilizan como terapias sistémicas los corticoides, interferón alfa, betabloqueadores sistémicos, los cuales aún se encuentran en estudio. Recientemente se publicó por primera vez un trabajo sobre el uso de timolol tópico el cual es un beta-bloqueante no selectivo, ampliamente utilizado en oftalmología para el tratamiento del glaucoma, se ha observado que este tratamiento aplicado a HI ha obtenido resultados satisfactorios la mayoría de los casos, marcando la diferencia con respecto a los corticoides y propranolol sistémico, confirmando la reducción de crecimiento, volumen, tamaño y evitando alteraciones funcionales y estéticas. En nuestro departamento de Dermatología Pediátrica, aún no se cuenta con un protocolo de tratamiento para niños con HI.

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el resultado del uso de betabloqueador tópico con Timolol oftálmico, en el manejo de hemangiomas infantiles en pacientes pediátricos, en el departamento de dermatología pediátrica del Hospital General Regional 36 IMSS?

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Describir el resultado del uso de betabloqueador tópico con Timolol oftálmico en el manejo de hemangiomas infantiles en pacientes pediátricos del HGR No. 36 atendidos en la consulta de dermatología pediátrica.

4.2 ESPECÍFICOS

1. Determinar el género y edad más frecuente de presentación de Hemangiomas infantiles en pacientes pediátricos del departamento de dermatología del H.G.R. No. 36.
2. Distinguir la topografía más frecuente de los hemangiomas infantiles.
3. Identificar el tiempo en el cual existe respuesta terapéutica tras la aplicación de betabloqueador tópico.
4. Describir los resultados clínicos obtenidos de la aplicación tópica de Timolol oftálmico en el tamaño, coloración y superficie del HI.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, retrospectivo, transversal, unicéntrico y homodémico.

5.2 UBICACIÓN ESPACIO - TEMPORAL

El presente estudio se llevó a cabo en el Servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital General Regional No 36 IMSS, con revisión de expedientes de pacientes valorados desde el 1º de julio del 2013 al 1º de julio del 2014.

5.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se revisaron expedientes clínicos completos, al obtener todos los datos, se anotaron en un formato estructurado hecho por los investigadores y se realizó una base de datos en Excel para realizándose el análisis descriptivo con el programa SPSS v.23

5.4 MARCO MUESTRAL

Pacientes de ambos géneros del servicio de dermatología pediátrica con hemangiomas infantiles.

5.4.1 POBLACION FUENTE

Pacientes del servicio de dermatología pediátrica del HGR No. 36, Puebla.

5.4.2 SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico clínico de Hemangiomas Infantiles

5.4.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El estudio se realizó en pacientes elegidos a conveniencia, con el diagnóstico de Hemangioma Infantil en el servicio de dermatología pediátrica del H.G.R. No. 36 en el período de tiempo establecido

5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.5.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con edades comprendidas de 0 a 18 años de edad.
- Población derechohabiente del HGR 36, IMSS.
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes con diagnóstico clínico de HI, que requirieron terapia con betabloqueador tópico (Timolol solución oftálmica)
- Pacientes con expediente completo.

5.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con tratamiento previo para hemangioma infantil, incluyendo cirugía, o procedimientos médicos como terapia con láser.
- Pacientes con expediente incompleto.

5.5.3 Criterios de eliminación

- No aplican por el tipo de estudio

5.6 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Mediante el llenado de hoja de recolección de datos. (Ver anexo 2)

5.7 ANÁLISIS DE DATOS

Utilizamos estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión.

5.8 DISEÑO ESTADISTICO

5.8.1 Prueba estadística

Descriptiva, medida de tendencia central y dispersión.

Los resultados se reportan en cuadros y gráficas.

6. LOGISTICA

6.1 RECURSOS HUMANOS

Investigador responsable

Investigadores asociados

6.2 RECURSOS MATERIALES

Papelería, lápices.

Computadora

Expediente Clínico

Material bibliográfico recopilado

Hojas de recolección de datos

Programa estadístico, software.

6.3 RECURSOS FINANCIEROS

Fueron sufragados por los investigadores sin patrocinio externo al Instituto.

6.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

6.4.1 Grafica de Gantt

ACTIVIDAD	JUNIO- JULIO 2013-2014	SEPTIEMBRE 2014	SEPTIEMBRE 2014	OCTUBRE 2014	NOVIEMBRE 2014
RECOPIACION BIBLIOGRAFICA					
AUTORIZACION DEL PROTOCOLO					
RECOLECCION DE DATOS					
CAPTURA DE INFORMACION					
ANALISIS DE DATOS					
REDACCION DEL DOCUMENTO					
ESCRITURA DE LA TESIS					

7. BIOETICA

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 de Helsinki de 1975 y modificada en 1989, respeto a la confidencialidad de los participantes en el estudio.

Declaración de Helsinki, modificación de Tokio

Investigación biomédica terapéutica con sujetos humanos (investigación biomédica clínica).

1. En las investigaciones médicas llevadas a cabo en un ser humano con fines puramente científicos, la misión del médico consiste en proteger la vida y la salud de la persona sometida a la experiencia biomédica.
2. Los sujetos deberán ser voluntarios, lo mismo si se trata de personas sanas que de pacientes cuya enfermedad no guarda relación con la experimentación proyectada.
3. Cuando el investigador o el equipo de investigación consideren que puede ser peligroso proseguir la investigación deberán interrumpirlo.
4. En las investigaciones en seres humanos, el interés de la ciencia y de la sociedad jamás deberá prevalecer por encima de las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto.

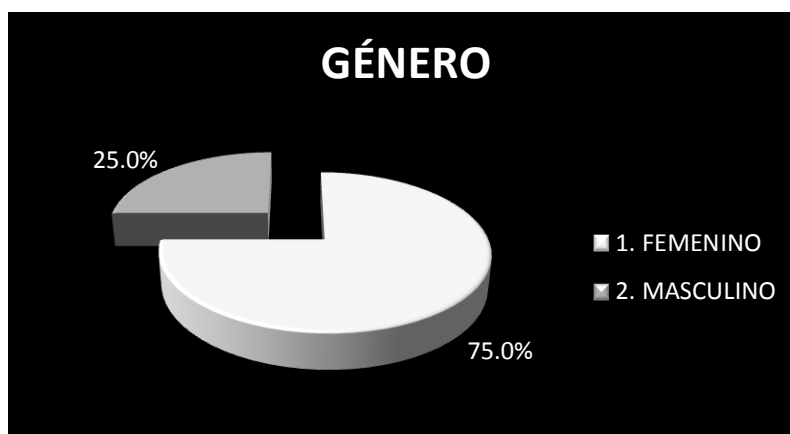
No amerita carta de consentimiento informado por ser un estudio de revisión de expedientes.

8. RESULTADOS

El presente trabajo de investigación se realizó en 20 pacientes pediátricos con diagnóstico de Hemangioma Infantil, derechohabientes, tratados con Timolol oftálmico vía tópica, se realizó revisión de expedientes clínicos, con el fin de determinar Género, Edad de aparición de la lesión, Tipo, Distribución corporal, Coloración, Tamaño, Superficie, Tiempo de respuesta al tratamiento, características finales del HI, y Evolución, para lo cual se utilizó una hoja de recolección de datos. Obteniéndose los siguientes resultados.

En nuestro estudio, existe un predominio del género femenino, en un 75% de la población estudiada (n=16). En comparación al masculino en 25% (n=4).

Cuadro 1: Muestra el género de los pacientes con hemangioma, incluidos en el estudio.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

La topografía de las lesiones localizadas se distribuyeron de la siguiente forma: presentaron HI en cabeza 10 pacientes (50 %), tórax posterior 1 paciente (5 %), a nivel del abdomen 1 paciente (5 %), miembros torácicos 4 pacientes (20 %), miembros pélvicos 4 pacientes (20 %).

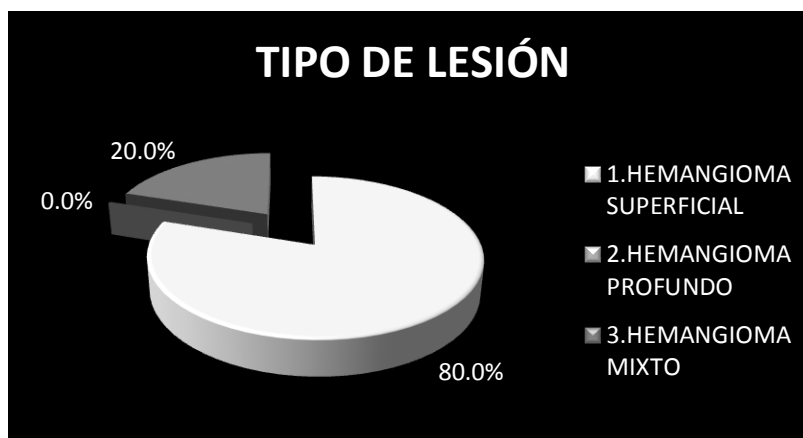
Cuadro 2: muestra los sitios de lesión localizada que se encontraron en nuestro estudio.

DISTRIBUCIÓN CORPORAL	N	%
CABEZA	10	50
CUELLO	0	0
TORAX POSTERIOR	1	5
TORAX ANTERIOR	0	0
ABDOMEN	1	5
MIEMBROS TORACICOS	4	20
MIEMBROS PELVICOS	4	20
TOTAL	20	100

Fuente: Hoja de recolección de datos.

En la muestra de estudio el tipo de lesión del Hemangioma, se clasificó en: superficial, mixto y profundo, encontrándose que el 80% de los pacientes presentó Hemangioma superficial (n=16) y el 20% con Hemangioma Mixto (n=4).

Cuadro 3: muestra el tipo de lesión que se encontró en nuestro estudio.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se identificó la edad media de 18.25 días de aparición del hemangioma, con una desviación estándar de 39.916.

EDAD DE APARICIÓN DE LA LESIÓN EN DÍAS	
MEDIA	18.25
MEDIANA	1.00
MODA	1
DESVIACION ESTANDAR (DE)	39.916
RANGO MÍNIMO	1
RANGO MÁXIMO	180

Fuente: Hoja de recolección de datos.

En relación al tiempo de evolución de la lesión en meses, se determinó una media de 12.90, con desviación estándar de 15.231.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA LESIÓN EN MESES	
MEDIA	12.90
MEDIANA	6.50
MODA	4
DESVIACIÓN ESTANDAR	15.231
RANGO MÍNIMO	1
RANGO MÁXIMO	50

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se registró el tamaño inicial en milímetros del Hemangioma, siendo la media de 24.00mm, con una desviación estándar de 10.877mm.

TAMAÑO INICIAL EN MILIMETROS	
MEDIA	24.00
MEDIANA	21.50
MODA	30
DESVIACIÓN ESTANDAR (DE)	10.877
RANGO MÍNIMO	9
RANGO MÁXIMO	45

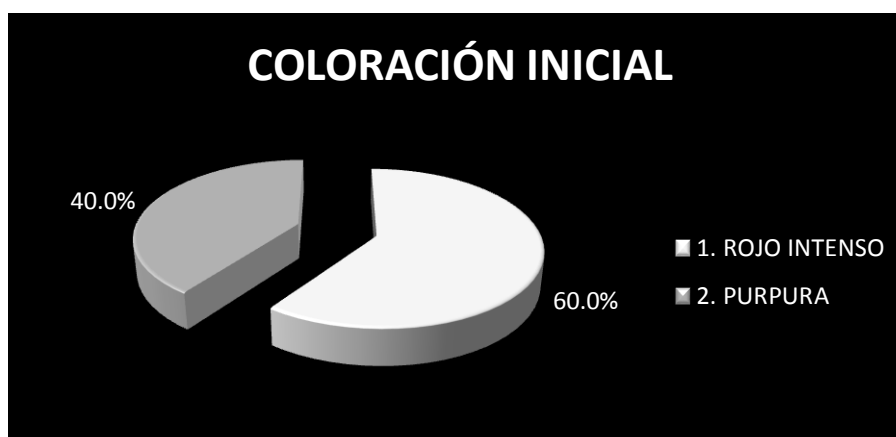
Fuente: Hoja de recolección de datos.

De acuerdo a los resultados para la superficie inicial de pacientes pediátricos con Hemangioma se determinó el mismo porcentaje para ambos, Lobulado y Plano (50%)

SUPERFICIE INICIAL	n	%
LOBULADO	10	50
PLANO	10	50
TOTAL	20	100%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se distinguió en relación a la coloración que el 60% de la muestra estudiada, debutó con coloración rojo intenso (n=12), púrpura 40% (n=8).



Fuente: Hoja de recolección de datos.

El tiempo de respuesta al tratamiento en semanas del Hemangioma, se registró la media de 5.60, con una desviación estándar de 2.604.

TIEMPO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN SEMANAS	
MEDIA	5.60
MEDIANA	4.50
MODA	4
DESVIACIÓN ESTANDAR	2.604
RANGO MÍNIMO	3
RANGO MÁXIMO	12

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Respecto a la duración con tratamiento en meses del HI, se registró que la media es de 7.00, con una desviación estándar de 2.471.

DURACIÓN CON TRATAMIENTO EN MESES	
MEDIA	7.00
MEDIANA	6.00
MODA	6.00
DESVIACIÓN ESTANDAR	2.471
RANGO MÍNIMO	4.00
RANGO MÁXIMO	12.00

Fuente: Hoja de recolección de datos.

En cuanto al tamaño final con tratamiento del Hemangioma, se encontró que la media es de 14.20mm con una desviación estándar de 13.013mm.

TAMAÑO FINAL CON TRATAMIENTO EN MILIMETROS	
MEDIA	14 .20 mm
MEDIANA	8.00 mm
MODA	5 mm
DESVIACIÓN ESTANDAR	13.013 mm
RANGO MÍNIMO	2 mm
RANGO MÁXIMO	40 mm

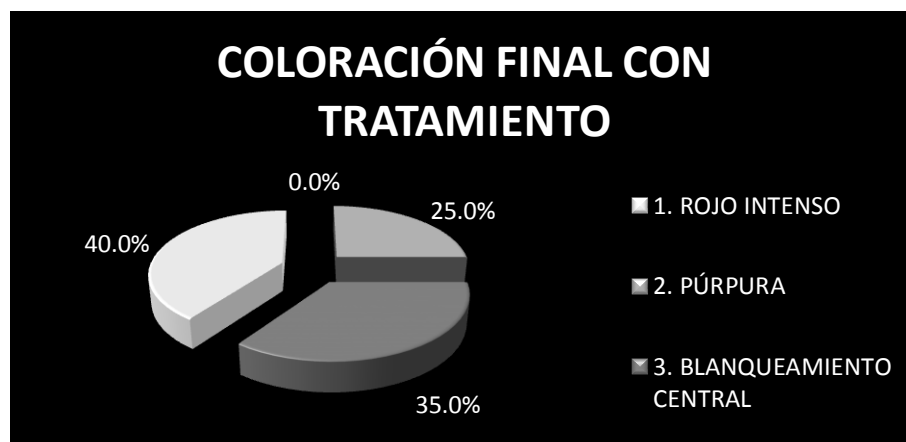
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Los resultados que se determinaron en la superficie final, el 75% finalizó como Plano (n=15).

SUPERFICIE FINAL	N	%
LOBULADO	10	25
PLANO	15	75
TOTAL	20	100%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

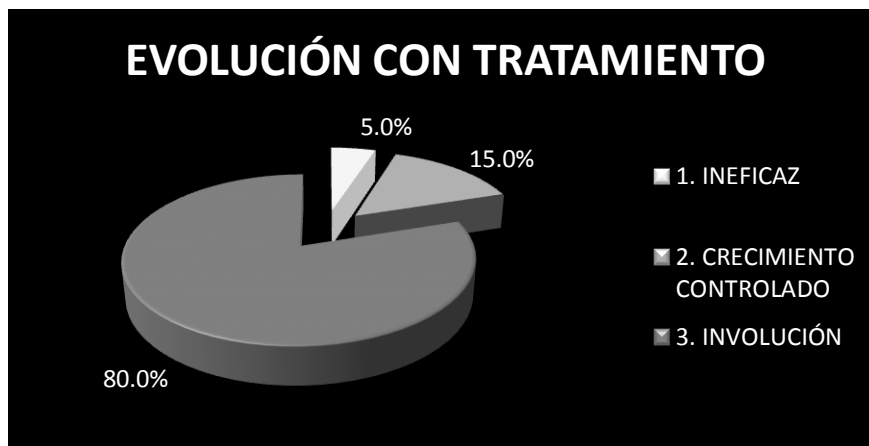
Por lo que respecta a la coloración final, en un 25% (n=5) fue púrpura, el 35% (n=7) presento blanqueamiento central y el 40% (n=8) presento telangiectasias.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

En lo que a la evolución con tratamiento de pacientes pediátricos con Hemangioma se refiere que 80% Involucionó (n=16), el 15% presentó crecimiento controlado (n=3), y fue ineficaz en 1 paciente.

TABLA 13: EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Al asociar tipo de lesión y evolución con tratamiento se obtuvo que el Hemangioma superficial Involuciona en el 80% de los casos (n=16).

Se aplicó X² para determinar esta asociación, la cual es de 8.716 con p=0.002 lo cual resulta estadísticamente significativo, por lo que la presentación de Hemangioma de tipo superficial en pacientes pediátricos en tratamiento tópico con Timolol oftálmico es proporcional a la involución.

TABLA 14: ASOCIACIÓN ENTRE TIPO DE LESIÓN Y EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO

TIPO DE LESIÓN	EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO						TOTAL	
	INEFICAZ		CRECIMIENTO CONTROLADO		INVOLUCIÓN		n	%
	n	%	n	%	n	%		
HEMANGIOMA SUPERFICIAL	0	0.0	0	0.0	16	80	16	80
HEMANGIOMA MIXTO	1	5	2	10	1	5	4	20
TOTAL	1	5	2	10	17	85	20	100

Fuente: Hoja de recolección de datos.

X²= 8.716

p= 0.002

9. DISCUSIÓN

Los Hemangiomas Infantiles (HI), son tumores benignos frecuentes en la edad pediátrica. Presentes en algunos casos al nacimiento, como una mancha puntiforme roja, presentando una etapa de proliferación, haciéndose más evidentes durante el primer mes de vida. Como lo identificado en este estudio con una media de 18.25 días con una DE 39.916.

Suelen ser esporádicos afectándose con mayor frecuencia al género femenino (relación 2-5:1) ^(4,5), predominando en igual similitud en la población estudiada 75% (n=16), localizándose en cabeza en el 50%, concordando con la literatura mundial.

En relación al tamaño del HI se sabe que la mayoría mide menos de 3 cm de diámetro. ⁽⁸⁾, lo registrado en esta investigación fue una media de 24.00mm, (DE 10.877), encontrando estos resultados dentro de lo esperado, en un 60% de la muestra estudiada debuto con coloración rojo Intenso (n=12), púrpura 40% (n=8), siendo ligeramente elevada en comparación a lo reportado, no existiendo predominio en el tipo de superficie plana o lobulada.

La fase de proliferación celular en los HI, ocurre durante los primeros meses de vida, observándose el doble del tamaño inicial en el 80% de los casos. Suele durar hasta los 6-8 meses de vida en los HI, la estabilización tiene una duración variable careciendo de cambios clínicos significativos, la Involución ocurre durante los 2 a 6 años posteriores. ⁽⁷⁾ El tiempo de evolución del hemangioma con tratamiento con betabloqueador tópico, se registró con una media de 12.90, y una desviación estándar de 15.23

Nina Ni en el año 2011, realizó un reporte de casos de 7 pacientes pediátricos. Sus resultados fueron reducciones significativas de los hemangiomas en tamaño y volumen con variación del 55% al 95%, con seguimiento durante 1 a 6 meses después del tratamiento. El tiempo de respuesta se presentó en un lapso de 4 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento. Comparando ambos estudios encontramos en nuestra investigación se registró la media de 5.6 semanas, con una desviación estándar 2.6 semanas, coincidiendo en la literatura.

Suqin Guo en el año 2010 reporta que después de 5 semanas de tratamiento, con Timolol tópico produjo una reducción significativa durante 4 meses de aplicación tópica diaria, en tamaño, grosor y color, con buena tolerancia al tratamiento tópico. Sin efectos adversos locales o sistémicos. En el presente estudio con respecto a la duración con tratamiento en meses del Hemangioma, se registró que la media es de 7.00, con una desviación estándar de 2.4. Para su mayor eficacia, se recomienda que el inicio del tratamiento sea precoz, ya que se observaron mejores resultados en aquellos tratados en la fase proliferativa en relación a la fase involutiva, y continuar el tratamiento durante 4 a 6 meses o hasta la resolución completa del cuadro.

Linjun Yu en Linhai China, realizó un estudio prospectivo durante 10 meses, en el que incluyó a 124 pacientes con HI superficial, tratados con Timolol oftálmico vía tópica. Los resultados se observaron en la 1ª semana iniciado el tratamiento. Cuatro meses después, los pacientes se clasificaron en tres

categorías: Clase 1) ineficaz (8 pacientes=7.9%), clase 2) crecimiento controlado (36 pacientes=35.6%) y clase 3) Regresión progresiva (57 pacientes=56.4%).⁽¹⁶⁾ Comparando ambos estudios se determinó que 80% Involuciono (n=16), crecimiento controlado 15% (n=3), ineficaz en 1 paciente, encontrando incremento en el porcentaje de pacientes que presento involución. Respecto al tamaño final con tratamiento del Hemangioma, se registró que la media es de 14.20mm con una desviación estándar de 13.013mm.

Se realizó en Sidney, un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, durante marzo de 2011 y abril de 2012. Se estudió la eficacia y seguridad del maleato de timolol tópico para el tratamiento de HI en niños entre 5 y 24 semanas de edad. Incluyó 41 niños, Las lesiones con disminución de volumen mayor al 5% fue superior a las 8 (p=0.04), 20 (p=0.02) y 24 semanas (p=0.01). La respuesta al tratamiento fue mayor a partir de la semana 8 en las lesiones con un volumen menor de 100 mm³ al inicio del estudio (p < 0.003). El empleo tópico de maleato de timolol 0.5% se asocia a una mejoría del 41% (RAR 0.41) y del 49% en la disminución de un 5% en el volumen de las lesiones a las 20 semanas de tratamiento. En nuestro estudio acorde a los resultados para la superficie final con tratamiento de los pacientes pediátricos con Hemangioma se determinó que 75% finalizo como Plano (n=15) De acuerdo a su coloración final de pacientes con Hemangioma se encontró que, en un 25% (n=5) coloración púrpura, el 35% (n=7) presento blanqueamiento central y el 40% (n=8) presento telangiectasias.

10. CONCLUSIÓN

El presente estudio demuestra que en relación al tipo de lesión y evolución con tratamiento con betabloqueador aplicado vía tópica, es de 8.716 con $p=0.002$, estadísticamente significativo en el tratamiento de los Hemangiomas superficiales, observándose buena tolerancia al mismo, con reducción en el tamaño y grosor del hemangioma, por lo que el Timolol es una buena opción terapéutica en etapas iniciales del HI.

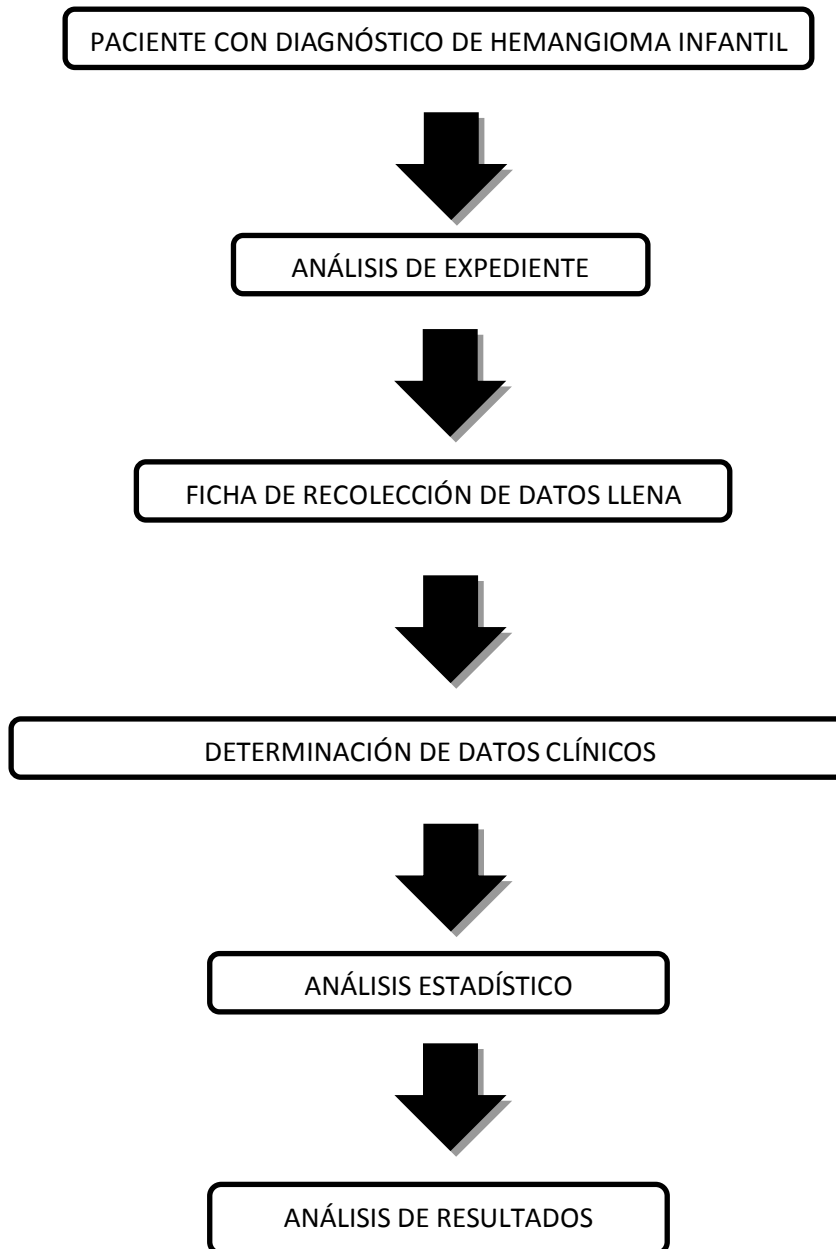
11. BIBLIOGRAFÍA

1. María Rosa Cordisco, Agustina Lanoël, Victoria de Lafuente, Adrián M. Pieriny. Nuestra experiencia con Propranolol en el tratamiento de Hemangiomas. *Rev Dermatol Pediatr Lat* 2010;7(3):11-19.
2. Andrés Tobón, María Soledad Aluma, Guillermo Jiménez. Hemangiomas infantiles. *Rev Asoc Col Derm* 2008;16(4):277-287.
3. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB. Tumor vascular; Hemangioma. *Nelson tratado de pediatría* 2009;18(2):2670-267.
4. Tina S. Chen, Lawrence F. Eichenfield, Sheila Fallon Friedlander. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy. *Pediatrics* 2013; 131(1):99-108.
5. Rosalía Ballona Ch. Beta-bloqueadores, de lo fortuito a lo accidental. *Rev Derm Pediatr Lat* 2010;8(1): 46-9.
6. Shering, FGR Sarmiento, LE Valle. Update on diagnosis and treatment of hemangiomas *Rev Argent Dermatol* 2006;(87): 54-66.
7. Alexandra Balma-Mena, Irene Lara-Corrales. Classification, treatment and complications of infantile Hemangioma. *Acta pediátr Costarric* 2010;(1):7-13.
8. Eulalia Baselga. Hemangiomas. *Rev Infor Invest Derm Labs Thea* 2012;(26):4-36.
9. María del Pilar González-Díaz, Laura Isabel Ramos-Gómez, Jesús Manuel Yañez-Sánchez, Héctor Manuel Marines-Sánchez, Juan Homar Páez-Garza. Uso sistémico de propranolol en el tratamiento de hemangiomas infantiles *Rev. Mex. Oftalmol* 2011; 85(4):205-214.
10. Suqin Guo, Nina Ni. Topical Treatment for Capillary Hemangioma of the Eyelid Using - Blocker Solution. *Arch Ophthalmo* 2010; 128 (2):255-256.
11. Elena Pope, Ajith Chakkittakandiyil. Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study. *Arch Dermatol* 2010;146 (5):564-565.
12. Nina Ni, Langer P, Wagner R, Guo S. Topical timolol for periocular Hemangioma: Report of further study. *Arch Ophthalmol* 2011;129(3):377-379.
13. Sol Fernández, Paula C. Luna. Uso de Timolol en hemangiomas de la infancia. *Rev Derm Ped Lat.* 2011; 9(1):38-42.
14. Sonal Shah, Ilona J. Frieden. Treatment of Infantile Hemangiomas with Beta-Blockers: A Review. *Skyn Therapy Letter* 2013; 18(6):4-7.

15. Shi-Qiong Xu, Ren-Bing Jia, Wei Zhang, Huang Zhu, Sheng-Fang Ge, Xian-Qun Fan. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. *World J Pediatr* 2013; 9(3):221-229.
16. Linjun Yu, Shengmiao Li, Baoli Su, Zhengji Liu, Jingjing Fang, Liqi Zhu, et Al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Rev Experim and Therap Medicine* 2013 6: 388-390.
17. María Soledad Zegpi T, Luis Mondaca C, Gabriela Araya C. Timolol como alternativa de tratamiento para hemangiomas superficiales: Presentación de un caso clínico. *Rev. Chil Derm* 2011; 27(2):218-219.
18. Rio García MD, Aparicio Rodrigo M. ¿Es útil el Timolol tópico para tratamiento de Hemangiomas infantiles? *Rev. Evid Ped* 2013; (9):65 1-4.

12. ANEXOS

DIAGRAMA DE FLUJO



ESCRITURA DE LA TESIS

12.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

No amerita por ser un estudio de revisión.

12.2 Descripción de las técnicas de medición de las variables.

TIPO	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
INDEPENDIENTE	EDAD	Período de tiempo de vida que tiene una persona	Años vividos del paciente consignados en el expediente clínico	Número de años y/o meses cumplidos	ORDINAL, CUANTITATIVA, DISCONTINUA.
INDEPENDIENTE	SEXO	Diferencia física y de conducta que distingue a los organismos individuales.	Condición sexual desde el nacimiento como hombre o mujer consignado en el expediente clínico	-Femenino -Masculino	NOMINAL, CUALITATIVA, DICOTÓMICA.
INDEPENDIENTE	TIPO DE LESIÓN	Daño o detrimento corporal causado por una herida, un golpe o una enfermedad.	Alteración vascular presente en el paciente de acuerdo al grado de profundidad.	Hemangioma: -Superficial -Profundo -Mixto	NOMINAL, CUALITATIVA, POLITÓMICA
INDEPENDIENTE	ANATOMÍA TOPOGRÁFICA	Disciplina de la anatomía que estudia las regiones en que se divide el cuerpo humano.	Parte o partes del cuerpo humano donde se localicen los hemangiomas	-Localizados -Segmentarios (4 patrones descritos por Haggstrom y cols.) -Indeterminados -Multifocales	NOMINAL, CUALITATIVA, POLITÓMICA
INDEPENDIENTE	COLORACION	Sensación provocada por las longitudes de onda e intensidades luminosas al incidir sobre los conos de la retina	Color observado durante la inspección del hemangioma	-Rojo intenso -Purpura -Gris -Iguale tono piel	NOMINAL, CUALITATIVA, POLITÓMICA
INDEPENDIENTE	TAMAÑO	Conjunto de las dimensiones de una cosa por las cuales, tiene menor o mayor volumen	Medición realizada a la lesión vascular consignada en el expediente clínico	Medidos en milímetros.	ORDINAL, CUANTITATIVA, CONTINUA
INDEPENDIENTE	SUPERFICIE	Parte más externa de un cuerpo que lo limita o separa de lo que lo rodea	Característica de la superficie del hemangioma a la palpación.	-Lobulada -Plana	NOMINAL, CUALITATIVA, DICOTÓMICA
DEPENDIENTE	TIEMPO DE EVOLUCION DE LA LESIÓN A PARTIR DEL DIAGNÓSTICO	Acción y efecto de evolucionar. Es el desarrollo de las cosas o de los organismos, por medio del cual pasan gradualmente de un estado a otro.	Se tomará la información del expediente del paciente respecto al momento de aparición hasta el momento actual o su resolución.	Número de días o meses	ORDINAL, CUANTITATIVA CONTINUA
DEPENDIENTE	EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO	Desarrollo de las cosas o de los organismos que pasan de un estado a otro en un momento dado.	Se tomará la información del expediente del paciente de acuerdo a las notas de evolución	-Ineficaz -Crecimiento controlado -Involución progresiva	ORDINAL, CUALITATIVA POLITÓMICA

12.3 ANEXO 1

Formato 1 de 2

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACION: "Resultado del uso tópico de timolol oftálmico en el manejo de hemangiomas infantiles en pacientes pediátricos."

Llenar los espacios en blanco o Marcar con "x" en caso necesario.

Nombre: _____ Afiliación: _____

Edad de aparición de lesión _____ Tiempo de evolución _____ Sexo: Masc Fem

Edad _____ Diagnóstico: _____

Tipo de lesión: Superficial Profunda Mixta

Donde predomina la lesión:

1. CABEZA

2. CUELLO

3. EXTREMIDADES INF SUP

4. TRONCO

COLORACION:

Rojo intenso ()

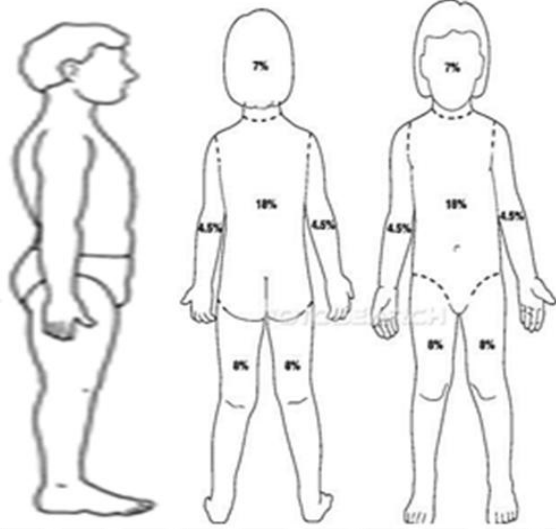

Púrpura ()

Gris ()

SUPERFICIE:

LOBULADO ()

PLANO ()

MAPA SEGMENTARIO FACIAL PROPUESTO POR HAGGSTROM Y COLS.

- S1 o segmento fronto-temporal ()
- S2 o segmento maxilar ()
- S3 o segmento mandibular ()
- S4 o segmento nasal-frontal ()

COLORACION _____

SUPERFICIE: _____

ANEXO 1

Formato 2 de 2

Nombre del paciente _____ Sexo M F

DIA _____	DIA _____	DIA ____-	DIA _____																																																												
TAMAÑO IZQ _____ mm x _____ mm DER _____ mm x _____ mm	TAMAÑO IZQ _____ mm x _____ mm DER _____ mm x _____ mm	TAMAÑO IZQ _____ mm x _____ mm DER _____ mm x _____ mm	TAMAÑO IZQ _____ mm x _____ mm DER _____ mm x _____ mm																																																												
COLORACION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">IZQ</td> <td style="text-align: center;">DER</td> </tr> <tr> <td>- ROJO INTENSO</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- PÚRPURA</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- GRIS</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- = TONO PIEL</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> </table>		IZQ	DER	- ROJO INTENSO	()	()	- PÚRPURA	()	()	- GRIS	()	()	- = TONO PIEL	()	()	COLORACION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">IZQ</td> <td style="text-align: center;">DER</td> </tr> <tr> <td>- ROJO INTENSO</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- PÚRPURA</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- GRIS</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- = TONO PIEL</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> </table>		IZQ	DER	- ROJO INTENSO	()	()	- PÚRPURA	()	()	- GRIS	()	()	- = TONO PIEL	()	()	COLORACION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">IZQ</td> <td style="text-align: center;">DER</td> </tr> <tr> <td>- ROJO INTENSO</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- PÚRPURA</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- GRIS</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- = TONO PIEL</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> </table>		IZQ	DER	- ROJO INTENSO	()	()	- PÚRPURA	()	()	- GRIS	()	()	- = TONO PIEL	()	()	COLORACION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">IZQ</td> <td style="text-align: center;">DER</td> </tr> <tr> <td>- ROJO INTENSO</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- PÚRPURA</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- GRIS</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> <tr> <td>- = TONO PIEL</td> <td style="text-align: center;">()</td> <td style="text-align: center;">()</td> </tr> </table>		IZQ	DER	- ROJO INTENSO	()	()	- PÚRPURA	()	()	- GRIS	()	()	- = TONO PIEL	()	()
	IZQ	DER																																																													
- ROJO INTENSO	()	()																																																													
- PÚRPURA	()	()																																																													
- GRIS	()	()																																																													
- = TONO PIEL	()	()																																																													
	IZQ	DER																																																													
- ROJO INTENSO	()	()																																																													
- PÚRPURA	()	()																																																													
- GRIS	()	()																																																													
- = TONO PIEL	()	()																																																													
	IZQ	DER																																																													
- ROJO INTENSO	()	()																																																													
- PÚRPURA	()	()																																																													
- GRIS	()	()																																																													
- = TONO PIEL	()	()																																																													
	IZQ	DER																																																													
- ROJO INTENSO	()	()																																																													
- PÚRPURA	()	()																																																													
- GRIS	()	()																																																													
- = TONO PIEL	()	()																																																													
SUPERFICIE - LOBULADA () - PLANA ()	SUPERFICIE LOBULADA () PLANA ()	SUPERFICIE LOBULADA () PLANA ()	SUPERFICIE LOBULADA () PLANA ()																																																												
EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO: -INEFICAZ..... () -CRECIMIENTO CONTROLADO..... () -INVOLUCION..... ()	EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO: -INEFICAZ..... () -CRECIMIENTO CONTROLADO..... () -INVOLUCION..... ()	EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO: -INEFICAZ..... () -CRECIMIENTO CONTROLADO..... () -INVOLUCION..... ()	EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO: -INEFICAZ..... () -CRECIMIENTO CONTROLADO..... () -INVOLUCION..... ()																																																												



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2102
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NUM 36, PUEBLA

FECHA **28/10/2014**

DRA. YARA LUCILA SORIANO HERNÁNDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Resultado del uso tópico de timolol oftálmico en el manejo de hemangiomas infantiles en pacientes pediátricos

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2102-51

ATENTAMENTE


DR. (A) GLORIA RAMOS ALVAREZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2102

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL