

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS"

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON TIMOLOL EN HEMANGIOMAS INFANTILES NO COMPLICADOS, EN PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS".**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

**DRA. TANIA VILLALOBOS ROMERO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD

**DERMATOLOGÍA**

ASESOR DE TESIS

**DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS**

NO. DE REGISTRO

**280.2015**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.      2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA**  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA**  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO**  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

**DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DE DERMATOLOGÍA

---

**DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS**  
ASESOR DE TESIS

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los hemangiomas son los tumores vasculares benignos más frecuentes en la infancia. Se originan a partir de células endoteliales. En los últimos años el tratamiento más utilizado ha sido el propranolol, un beta-bloqueador que ha dado buenos resultados, pero con efectos secundarios serios. El timolol en solución al 0.5% es otro beta-bloqueador que se ha utilizado tópicamente en algunos casos con buena respuesta al tratamiento.

**OBJETIVO:** Demostrar la eficacia del tratamiento de Hemangiomas Infantiles con timolol solución al 0.5%.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se diseñó un estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal y experimental en el que se incluyeron 12 pacientes con diagnóstico de Hemangioma Infantil y que fueron tratados con timolol solución al 0.5%, 1 gota 2 veces al día previa autorización de los padres, mediante la firma de consentimiento informado.

Se midió en cm. el tamaño y se valoró mediante una escala visual análoga de 4 puntos el cambio de color antes de iniciar el tratamiento, al mes, a los 3 y 6 meses de tratamiento para evaluar la eficacia del uso del timolol al 0.5%. Para el análisis de los resultados se aplicó la prueba estadística de U de Mann Whitney, se tomó una p significativa igual o menor a 0.05 con un Intervalo de Confianza del 95%.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 12 pacientes, 10 en fase proliferativa y 2 en etapa de involución pero que no habían modificado su tamaño en años. De los 12 pacientes el 75% fueron del sexo femenino y 25% del masculino. Todos los pacientes tuvieron mejoría con respecto al diámetro transversal basal y final con una p de 0.003; el tamaño longitudinal basal y final con una p de 0.000, al igual que para el aclaramiento del color (p 0.000) con lo que se demostró la disminución en el tamaño y la tonalidad de los Hemangiomas Infantiles en todos los pacientes. No se presentó ningún efecto adverso en los pacientes tratados.

**CONCLUSIÓN:** El tratamiento de los Hemangiomas Infantiles con timolol solución al 0.5% aplicado sobre los Hemangiomas Infantiles no complicados es efectivo, seguro y sin efectos adversos.

**Palabras clave:** Hemangioma infantil, timolol tópico.

## **AGRADECIMIENTOS**

**El primero de ellos, a DIOS, por permitirme llegar hasta aquí. Por darme la fortaleza para enfrentar todas las situaciones adversas que se presentaron en este tiempo. Y por bendecirme con la llegada de tantas personas buenas en mi vida.**

**El segundo a la persona que me hizo ser lo que soy ahora, al que me formó y me inculcó valores y buenos sentimientos hacia los demás, a mi PAPÁ CHAVA. A quien no dejo de extrañar y sé que desde el cielo, seguramente estará orgulloso de que pude concluir otra meta en mi vida. Otro más para la pared de tu estudio.**

**A mi MAMÁ LENA, que también es parte de mi formación como persona, a quien le debo tanto, sobre todo a valorar lo hermosa que es la vida, y seguir adelante. Gracias por ser testigo de esto que soñé tanto.**

**A mis PADRES: ANTONIO y SILVIA. Gracias siempre por su confianza y apoyo. Sin ustedes nada de esto me estaría pasando. Gracias por levantarme cada vez que tropiezo. Gracias por incentivar-me para iniciar esta gran aventura. Gracias por sus consejos. Gracias por su amor, que me da batería para seguir adelante.**

**A mi hermano JOSÉ ANTONIO, mi confidente y amigo. Gracias a ti, no deserté a esta hermosa carrera que es la MEDICINA. Gracias por tu apoyo y cariño incondicional hermano.**

**A la persona que jamás pensé que llegaría a mi vida: RENE CAMACHO. Que me ha enseñado a valorar cada instante. Gracias porque has sido parte importante de esto. Gracias AMOR por tu apoyo y amor infinito. Jamás dejaré de agradecer esta hermosa coincidencia del destino.**

**A toda mi FAMILIA; tíos y primos. Gracias por su cariño, solidaridad y apoyo en todo.**

**Gracias a mis MAESTRAS, DRA. ESTHER GUEVARA SANGINÉS, quien ha sido mi formadora de posgrado y que me ha enseñado apasionadamente este mundo tan fascinante de la DERMATOLOGÍA. Y también que de manera altruista me ha apoyado con mi gente, gente necesitada del estado de Guerrero. Gracias Doctora por su cariño hacia ellos y compartirles su conocimiento y ayuda.**

**A la DRA. LORENA ESTRADA AGUILAR, que también ha sido parte importante en mi formación. Gracias por su cariño, por sus palabras cuando necesitaba escucharlas y por su solidaridad.**

**A la DRA. TERE BARRÓN TAPIA, por sus enseñanzas, por pasar unas guardias agradables y llenas de conocimiento a su lado. Gracias por su cariño.**

**A VICKY JIMÉNEZ, quien desde el momento en el que llegue a ser parte del equipo, se portó como una segunda madre. Gracias porque nunca me dejo sola, siempre sentí su cariño y siempre escuche sus palabras y consejos con atención. Gracias por cuidarme.**

**No podían faltar MAYITA y MARIANITA, que se volvieron las hermanas que yo elegí, gracias AMIGAS por su cariño, por su solidaridad, simplemente por todo lo que vivimos juntas. Siempre estarán en mi corazón.**

## ÍNDICE

RESUMEN	4
AGRADECIMIENTOS	5
1. MARCO TEÓRICO	7
a) INTRODUCCIÓN	7
b) ANTECEDENTES	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. JUSTIFICACIÓN	11
4. HIPÓTESIS	12
5. OBJETIVOS	13
a) GENERAL	13
b) ESPECÍFICOS	14
6. MATERIAL Y MÉTODOS	15
7. RESULTADOS	17
8. DISCUSIÓN	36
9. CONCLUSIÓN	38
10. ANEXOS	39
11. BIBLIOGRAFÍA	44

## 1. MARCO TEÓRICO

### A) INTRODUCCIÓN.

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares benignos más frecuentes en la infancia. Crecen a expensas de una rápida proliferación de células endoteliales. Tienen 4 fases evolutivas: naciente, proliferativa, involutiva, e involucionada. Su incidencia es del 1 al 3 % de los neonatos y del 10 al 12% en niños menores de un año según las diferentes series.<sup>3</sup> Son más frecuentes en recién nacidos prematuros. Predominan en el sexo femenino, con una relación de 3-5:1. Afectan más a los caucásicos que a la raza negra, con una proporción 10:1. El 80% de los hemangiomas infantiles se localizan en cabeza y cuello, seguidos del tronco y las extremidades. Habitualmente se tratan de lesiones únicas, aunque de un 15 al 20% de los casos son múltiples. Comienzan como una mácula rosada que aumenta progresivamente de tamaño, convirtiéndose en un tumor de color brillante, liso o rugoso, de tamaño variable.<sup>3-4</sup> No hay forma de predecir el tamaño que alcanzarán. Los de mayor tamaño pueden complicarse y producir morbi-mortalidad aumentada, por lo que requieren tratamiento sistémico.<sup>1-2</sup> Las complicaciones que tienen son: ulceración, sangrado y puede dejar secuelas importantes.<sup>2</sup>

La mayoría de los hemangiomas infantiles no están presentes al nacimiento. Inician como una mancha eritematosa con halo blanquecino. El 80% de su tamaño final se alcanza a los 3 a 5 meses, según Lee et ál. Que lo demostró mediante el seguimiento fotográfico desde el primer día de vida, cada 2 semanas y hasta los 5 meses en los que ya estaban desarrollados.<sup>1</sup> Pueden o no ser visibles. Una vez que involucionan la piel tiene aspecto cicatrizal con telangiectasias, cambios en la textura de la piel e incluso con destrucción de estructuras anatómicas.<sup>1</sup> Hasta la fecha no hay una causa clara que pueda explicar la formación de los hemangiomas.<sup>1</sup> En algunos casos se ha descrito la herencia Autosómica Dominante vinculada a mutaciones en 5q31-33, una región en donde se expresan el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR-3), Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR-β) y Receptores del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR-4). Existe también la teoría en que interviene el sistema renina angiotensina, ya que hay un aumento de renina circulante poco después del nacimiento, misma que desciende después del primer año de vida, coincidiendo con el inicio de la fase de involución. Se sabe que los beta-bloqueadores pueden disminuir la renina.<sup>1</sup>



## B) ANTECEDENTES

Un concepto clave en el manejo de los Hemangiomas Infantiles es cuándo comenzar el tratamiento. Es recomendable comenzar al inicio de la fase proliferativa para evitar su crecimiento. La demora en la consulta disminuye sensiblemente la tasa de respuesta. La mayoría de los HI son pequeños y no requieren tratamiento, pero preocupan de forma importante a los padres. El tratamiento sistémico está indicado en tumores grandes y complicados. El tratamiento con corticoides sistémicos fue de primera línea durante varios años, pero su uso prolongado se asocia a efectos secundarios como síndrome de Cushing, hipertensión arterial, glaucoma y miopatía. Además su uso contraindica la aplicación de algunas vacunas con microorganismos vivos atenuados.<sup>6</sup> Existen otras opciones de tratamiento como el interferón alfa y la vincristina, aunque también pueden desencadenar efectos adversos serios. El propranolol es el primer beta-bloqueador utilizado con este fin. Fue propuesto por la Dra. Cristhine Léauté-Labrèze, en un trabajo presentado en la Jornada Dermatológica de París, en Diciembre de 2007, y posteriormente en el 17º “Workshop on Vascular Anomalies”, realizado en Boston en Junio de 2008, donde se presentaron 18 pacientes que fueron tratados con propranolol a dosis de 2 mg/kg/día, y se observó en todos cambios en el color y tamaño a las 24 horas de tratamiento. Aunque el descubrimiento del propranolol ocurrió de forma casual al tratar a un lactante de nueve semanas de edad por insuficiencia cardíaca, quien también presentaba un Hemangioma Infantil gigante que se extendía a cara, cuello y tórax. Días después de la administración del fármaco se observaron cambios importantes en la coloración y en el tamaño de la lesión cutánea. Desde 2008 en que la Dra. Léauté-Labrèze y cols. observaron que el propranolol puede inhibir el crecimiento de los hemangiomas su uso se ha difundido. A pesar de poder formularse de manera tópica (crema o pomada al 1%), su uso es preferentemente oral. Los beta-bloqueadores actualmente han llegado a posicionarse como primera línea de tratamiento. Recientemente se han publicado los resultados obtenidos con el tratamiento de propranolol en Hemangiomas Infantiles, comparado con placebo, y se ha demostrado la eficacia a dosis de 3 mg/kg/día durante 6 meses y la tasa de recidiva es baja, del 10% y precisa la reintroducción del medicamento. La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg/día, repartida en 2 dosis de 0.5 Mg/kg/día. Se puede aumentar la dosis 1 mg/kg/día cada semana hasta alcanzar los 3 mg/kg/día, salvo en el síndrome PHACES (El acrónimo PHACE se refiere a las iniciales en inglés de las diferentes malformaciones de la fosa Posterior, Hemangiomas faciales, anormalidades vasculares Arteriales cerebrales, anormalidades Cardiovasculares y anormalidades del ojo) que se hará a dosis de 0,5 mg/kg. por su efecto vasoconstrictor.<sup>3-4</sup> Sin embargo también presenta efectos adversos serios como: bradicardia, hipoglucemia, hipotensión, trastornos gastrointestinales, depresión, agitación e insomnio. Para los pacientes que presentan alteraciones del sueño o pesadillas durante el tratamiento con propranolol, es recomendable sustituirlo con nadolol, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Se fórmula en solución oral 10 mg/ml, con dosis iniciales de 0,5-1 mg/kg/día repartidas en 2 dosis diarias. Se puede aumentar la dosis a 0,5 mg/kg de forma semanal hasta un máximo de 2 mg/kg/día. Ambos han demostrado tener una eficacia similar en el tratamiento de los Hemangiomas Infantiles.<sup>4</sup> En la actualidad se recomienda monitorizar al paciente (tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario) durante las 2 primeras horas de tras la administración del fármaco con observación clínica y control de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, se debe confirmar con un segundo control y si persiste, se debe suspender el tratamiento. Es aconsejable administrar el tratamiento inmediatamente después de la ingesta de alimento para evitar el riesgo de hipoglucemia.<sup>4-7-15</sup> Los casos de contraindicación para administración del medicamento son:

choque cardiogénico, bradicardia sinusal, hipotensión, bloqueo AV de primer grado, falla cardíaca, asma e hipersensibilidad al fármaco.<sup>4-6</sup> En la actualidad, se ha propuesto, la aplicación tópica de otro beta-bloqueador: el timolol en solución o gel. En la etapa naciente y proliferativa de los HI, para que eviten su crecimiento y en etapa estable para que involucionen antes de lo esperado.

No se conoce con claridad el mecanismo de acción del propranolol para evitar el crecimiento de este tipo de tumores; la hipótesis es que esta droga favorece la apoptosis de las células endoteliales capilares, la disminución de la expresión del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial y el Factor Básico de Crecimiento de Fibroblastos.<sup>6</sup>

El maleato de timolol solución o gel al 0.5% que se utiliza tópicamente como tratamiento para el glaucoma<sup>8-10</sup> fue propuesto para el tratamiento de los Hemangiomas Infantiles, como una alternativa terapéutica. Se han comunicado varios casos con buenos resultados.<sup>15</sup>

En aquellos pacientes con Hemangiomas Infantiles periorbitales o superficiales, el maleato de timolol es una alternativa interesante. En la práctica clínica habitual se prefiere por su disponibilidad y amplio uso, la solución comercializada a concentraciones de 0,25 y 0,5%, aplicadas 2 veces al día. Este fármaco puede emplearse en pacientes menores de un mes. En caso de buena respuesta, se recomienda mantener el tratamiento durante un mes más tras observarse la regresión total. Es posible reintroducir el tratamiento si el hemangioma reaparece, con una tasa de respuesta variable. La mayor parte de los casos publicados corresponden a lesiones superficiales de localización periorbital.<sup>4</sup>

La relación de timolol/propranolol varía de 4:1 a 10:1, significa que cada gota de timolol es igual a 8 mg de propranolol. Debido a que la biodisponibilidad cutánea es probablemente menor que la ocular o sistémica, se debe investigar sobre la biodisponibilidad sistémica luego de la aplicación cutánea.<sup>8</sup>

El uso de los beta-bloqueadores en el tratamiento de los Hemangiomas Infantiles ha supuesto una auténtica revolución en su manejo, de tal forma que, conocer sus aspectos de eficacia y seguridad se hace, ya no necesario, sino imperativo para los médicos que tratan estos casos en la actualidad.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se desconoce con certeza la eficacia del timolol para evitar el crecimiento de los Hemangiomas Infantiles y disminuir su tamaño antes de lo esperado, por lo que es de nuestro interés demostrarla en los Hemangiomas Infantiles no complicados.

Los Hemangiomas Infantiles pequeños si bien no ponen en riesgo la vida de los pacientes, si condicionan preocupación en los padres, sobre todo si se encuentran en zonas visibles. Se desconoce con certeza si la aplicación del timolol en solución al 0.5% sobre los Hemangiomas Infantiles que comienzan a crecer, evita su crecimiento, si su uso disminuye su tamaño, si pueden inducir su involución antes de lo esperado, si no tiene efectos adversos.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Es de nuestro interés demostrar la eficacia y seguridad del timolol en el tratamiento de Hemangiomas Infantiles no complicados, ya que no hay un tratamiento de elección en Hemangiomas Infantiles nacientes. El timolol promete ser una terapéutica sencilla, de bajo costo y que permite mayor apego al tratamiento y está incluido dentro del cuadro básico de nuestra institución.

#### 4. HIPÓTESIS

- A. Los Hemangiomas Infantiles disminuyen de tamaño y color con la aplicación tópica de timolol solución al 0.5%, 2 veces al día.
- B. El uso de timolol solución al 0.5% en el tratamiento de los Hemangiomas Infantiles es seguro.

#### **Hipótesis alterna:**

- A. Los Hemangiomas Infantiles NO disminuyen de tamaño y color con la aplicación tópica de timolol solución al 0.5%, 2 veces al día.
- B. El uso de timolol solución al 0.5% en el tratamiento de Hemangiomas Infantiles NO es seguro.

## **5. OBJETIVO GENERAL**

Demostrar la eficacia del tratamiento con timolol en Hemangiomas Infantiles no complicados en pacientes que acuden a consulta al servicio de Dermatología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer las características demográficas de los pacientes con Hemangiomas Infantiles que se presentan en nuestra unidad.
- Conocer la respuesta al tratamiento de los Hemangiomas Infantiles con timolol solución al 0.5% aplicado 2 veces al día, en términos de disminución de tamaño y/o color al final del tratamiento.
- Identificar los efectos adversos que pueden presentar con el uso de timolol solución al 0.5% en el tratamiento de Hemangiomas Infantiles.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Para evaluar la eficacia del timolol solución al 0.5% en el tratamiento de Hemangiomas Infantiles, se diseñó un estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal y experimental en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de Hemangioma Infantil No Complicado que acudieron al servicio de Dermatología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", desde el primer mes de vida hasta los 5 años de edad.

El presente estudio se realizó durante el periodo de Junio de 2014 a Abril de 2016.

Previa firma de consentimiento bajo información de los tutores (Anexo 1), se recabaron los datos demográficos y de las variables dependientes e independientes en la hoja de captura de datos (Anexo 2).

Se midieron los diámetros mayores en cm; color y tono de las lesiones con una Escala Visual Análoga mediante una muestra colorimétrica de Pantone de las siguientes tonalidades y valores: (rosa claro 1, rosa brillante 2, rojo brillante 3 y rojo violáceo 4) (Anexo 3). Se hicieron las mediciones antes de iniciar el tratamiento, al mes, a los 3 y 6 meses. Se tomaron fotografías clínicas de las lesiones para documentar y comparar visualmente la respuesta al tratamiento.

El tratamiento consistió en la aplicación de 1 gota de timolol solución al 0.5% 2 veces al día.

Se graficó el tamaño y coloración de cada lesión a lo largo del tiempo para evaluar la mejoría.

Se vigiló, interrogó y anotó intencionadamente el desarrollo de efectos adversos.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Hemangioma Infantil No Complicado.

### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Hemangioma Infantil Complicado (ya sea sangrado, ulceración, dolor, compresión u obstrucción de órganos vitales).
- Que el padre o tutor no estuviera de acuerdo con la participación del estudio.



### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se analizaron los datos con el software estadístico STATA SE 12. Se corroboró la normalidad de las variables analizadas por medio de la prueba de Shapiro Wilk con lo cual se decidió reportarlas como mediana y rangos intercuartiles si fueron no paramétricas, y como media y desviación estándar si fueron paramétricas.

Para corroborar la significancia de las diferencias entre los diámetros basales, al primer, tercero y sexto mes se utilizó la prueba de U de Mann Whitney, sin embargo se reportaron las medias para su mejor comprensión. Se tomó como significativo un valor de  $p < 0.05$  y un Intervalo de Confianza del 95%.

## 7. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron en total 12 pacientes con diagnóstico de Hemangioma Infantil. De estos 9 (75%) fueron del sexo femenino y 3 (25%) del sexo masculino. El paciente más pequeño tenía 1 mes de nacido y el mayor tenía 5 años como se muestra en la Tabla 1, Gráfica 1.

Los diámetros transversales y longitudinales de los HI que se registraron desde la consulta basal, al mes, a los 3 y 6 meses de tratamiento se muestran en la Tabla 2, Gráficas 2,3.

Al inicio del estudio el tamaño basal transversal varió de 0.5 cm hasta 2 cm, con una media de 1.35 cm comparado con el diámetro transversal al primer mes varió de 0.3 cm a 2 cm con una media de 1.05 cm, a los 3 meses varió entre 0.2 cm a 2 cm con una media de 1 cm y a los 6 meses varió entre 0.2 cm y 2 cm con una media de 1.07 cm. Lo que muestra una reducción del tamaño significativamente estadística con una  $p$  de 0.08 entre el inicio del estudio y el primer mes, una  $p = 0.0015$  a los 3 meses y una  $p = 0.003$  a los 6 meses de tratamiento como se muestra en la Tabla 3,4 – Gráfica 4.

En cuanto al tamaño basal longitudinal varió de 0.4 cm hasta 2.5 cm con una media de 2 cm, al primer mes varió de 0.4 cm a 2.4 cm con una media de 1.65cm, a los 3 meses varió de 0.2 cm a 2.3 cm con una mediana de 1.45 cm y a los 6 meses varió de 0.2 cm y un máximo de 2 cm, con una media de 1.1 cm. Mostrando una reducción del tamaño significativamente estadística con una  $p$  de 0.01 entre el inicio del estudio y el primer mes, una  $p = 0.0007$  entre el inicio del estudio y los 3,  $p = 0.001$  entre el inicio del estudio y los 6 meses de tratamiento como se muestra en la Tabla 3,5 – Gráfica 5.

Con esto demostramos la disminución del tamaño de los hemangiomas tanto en su diámetro transversal como en el longitudinal.

El porcentaje de mejoría del diámetro transversal basal a los 6 meses fue de 22.6 % y del diámetro longitudinal fue del 41.2 % lo cual demostramos en la Tabla 6, Gráfica 6.

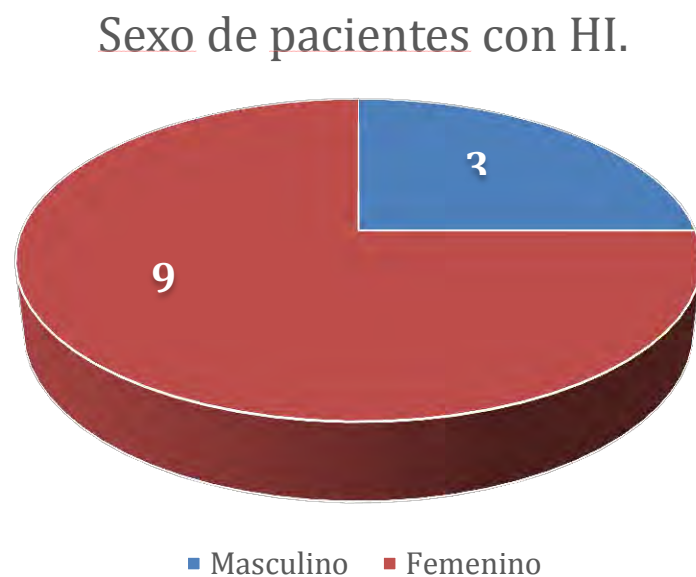
El color de los Hemangiomas Infantiles en la consulta basal fueron los siguientes: 3 pacientes tuvieron color rojo brillante (3) y 9 pacientes tuvieron color rojo violáceo (4), en contraste de las mediciones a los 6 meses en las que 8 pacientes tuvieron color rosa claro, 4 rosa brillante con una diferencia estadísticamente significativa de  $p = 0.001$ . Tabla 7. Gráfica 7.

Lo resultados expuestos muestran claramente que los HI tratados con timolol solución al 0.5% disminuyeron tanto en el diámetro transversal, longitudinal y en tonalidad del color inicial y final.

**Tabla 1.** Características demográficas de una población con hemangiomas infantiles no complicados del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, 2016.

Variable	n	Mediana (rango intercuartilar) [Mín-máx]
Edad (años)	12	0.37 (0.083-0.625)[0.083-9]
	<b>n</b>	<b>%</b>
Femenino	9	75
Masculino	3	25

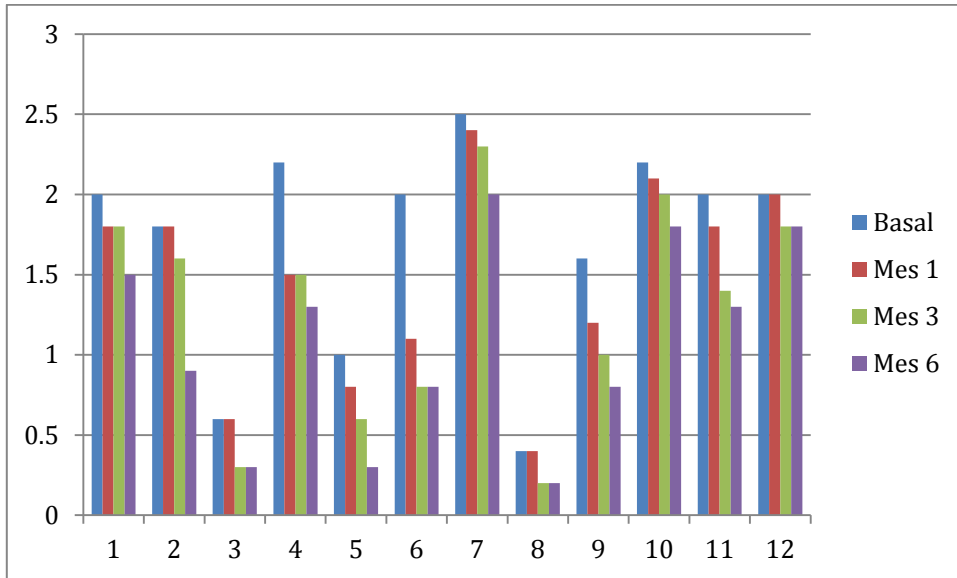
**Gráfica 1.** Sexo de los pacientes.



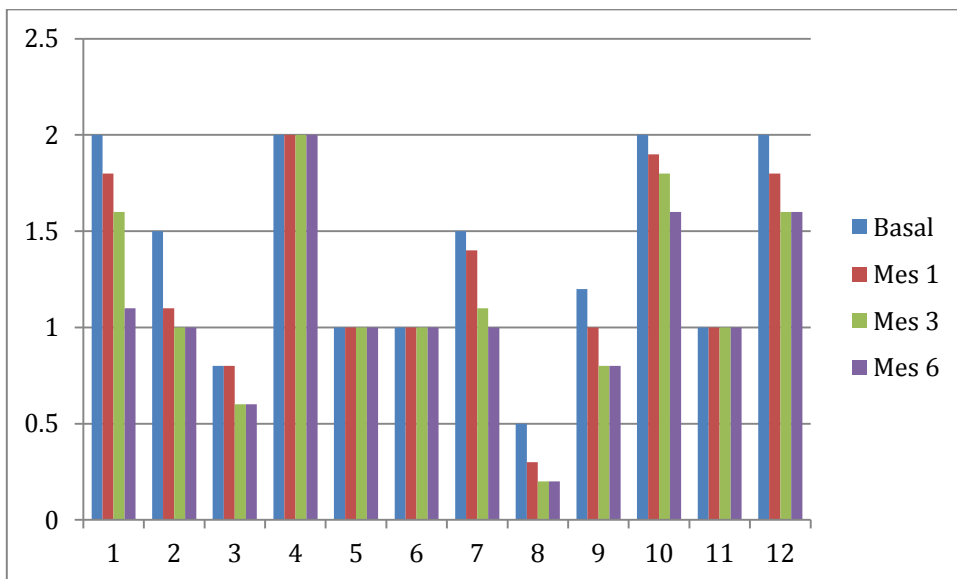
**Tabla 2.** Tamaños transversales y longitudinales en centímetros por cada visita de control de los hemangiomas infantiles no complicados en población del Hospital Regional  
Licenciado Adolfo López Mateos, 2016.

No.	Tamaño basal transversal	Tamaño 1 mes	Tamaño 3 meses	Tamaño 6 meses
1	2 cm	1.8 cm	1.6 cm	1.1 cm
2	1.5 cm	1.1 cm	1 cm	1 cm
3	0.8 cm	0.8 cm	0.6 cm	0.6 cm
4	2 cm	2 cm	2 cm	2 cm
5	1 cm	1 cm	1 cm	1 cm
6	1 cm	1 cm	1 cm	1 cm
7	1.5 cm	1.4 cm	1.1 cm	1 cm
8	0.5 cm	0.3 cm	0.2 cm	0.2 cm
9	1.2 cm	1 cm	0.8 cm	0.8 cm
10	2 cm	1.9 cm	1.8 cm	1.6 cm
11	1 cm	1 cm	1 cm	1 cm
12	2 cm	1.8 cm	1.6 cm	1.6 cm
	Tamaño basal longitudinal	Tamaño 1 mes	Tamaño 3 meses	Tamaño 6 meses
1	2 cm	1.8 cm	1.8 cm	1.5 cm
2	1.8 cm	1.8 cm	1.6 cm	0.9 cm
3	0.6 cm	0.6 cm	0.3 cm	0.3 cm
4	2.2 cm	1.5 cm	1.5 cm	1.3 cm
5	1 cm	0.8 cm	0.6 cm	0.3 cm
6	2 cm	1.1 cm	0.8 cm	0.8 cm
7	2.5 cm	2.4 cm	2.3 cm	2 cm
8	0.4 cm	0.4 cm	0.2 cm	0.2 cm
9	1.6 cm	1.2 cm	1 cm	0.8 cm
10	2.2 cm	2.1 cm	2 cm	1.8 cm
11	2 cm	1.8 cm	1.4 cm	1.3 cm
12	2 cm	2 cm	1.8 cm	1.8 cm

**Gráfica 2.** *Tamaño transversal de los Hemangiomas Infantiles.*



**Gráfica 3:** *Tamaño longitudinal de los Hemangiomas Infantiles.*



**Tabla 3.** *Tamaños transversal y longitudinal en cm. de los Hemangiomas Infantiles mínimo, máximo y mediana.*

<b>Tamaño</b>	<b>N</b>	<b>Mediana (rango intercuartilar) [Mín-máx]</b>
Basal transversal (cm)	12	1.35 (1-2) [0.5-2]
Primer mes transversal (cm)	12	1.25 (1-1.8) [0.3-2]
Tercer mes transversal (cm)	12	1.14 (0.9-1.6) [0.2-2]
Sexto mes transversal (cm)	12	1.07 (0.9-1.35) [0.2-2]
Basal longitudinal (cm)	12	2 (1.3-2.1) [0.4-2.5]
Primer mes longitudinal (cm)	12	1.65 (0.95-1.9) [0.4-2.4]
Tercer mes longitudinal (cm)	12	1.45 (0.7-1.8) [0.2-2.3]
Sexto mes longitudinal (cm)	12	1.1 (0.55-1.65) [0.2-2] <sup>4</sup>

**Tabla 4.** Diferencias de medias basales, al primero, tercero y sexto mes entre los diámetros transversales de hemangiomas infantiles no complicados en población del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos mediante la prueba de U de Mann Whitney.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>P</b>
Tamaño transversal basal	12	1.35	
Tamaño transversal al primer mes	12	1.25	
			0.08

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>P</b>
Tamaño transversal basal	12	1.35	
Tamaño transversal al tercer mes	12	1.14	
			0.0015

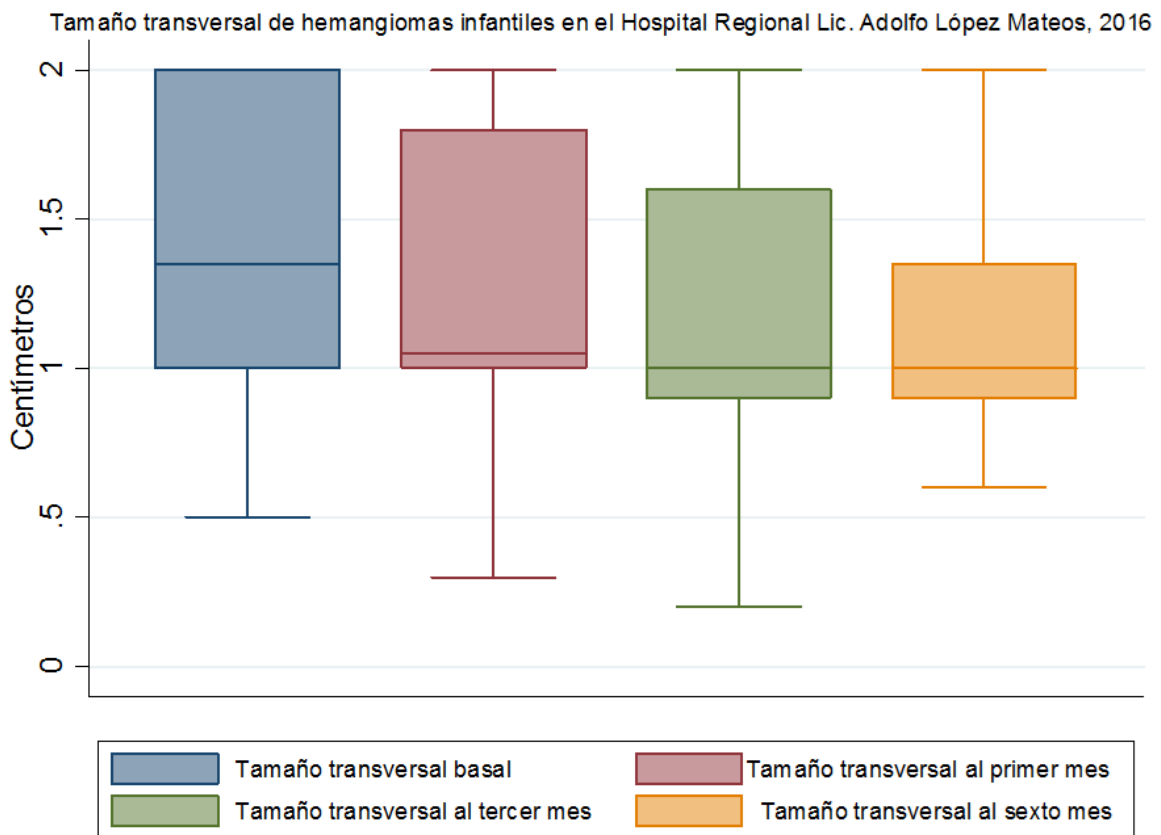
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>P</b>
Tamaño transversal basal	12	1.35	
Tamaño transversal al sexto mes	12	1.07	
			0.003

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>P</b>
Tamaño transversal al primer mes	12	1.25	
Tamaño transversal al tercer mes	12	1.14	
			0.002

	N	Media	P
Tamaño transversal al primer mes	12	1.25	
Tamaño transversal al sexto mes	12	1.07	
			0.01

	N	Media	P
Tamaño transversal al tercer mes	12	1.14	
Tamaño transversal al sexto mes	12	1.07	
			0.15

**Gráfica 4:** Tamaños transversales de hemangiomas infantiles.





**Tabla 5.** Diferencias de medias basales, al primero, tercero y sexto mes entre los diámetros longitudinales de hemangiomas infantiles no complicados en población del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos mediante la prueba de U de Mann Whitney.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>P</b>
Tamaño longitudinal basal	12	1.69	
Tamaño longitudinal al primer mes	12	1.45	
			0.01

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>P</b>
Tamaño longitudinal basal	12	1.69	
Tamaño longitudinal al tercer mes	12	1.27	
			0.0007

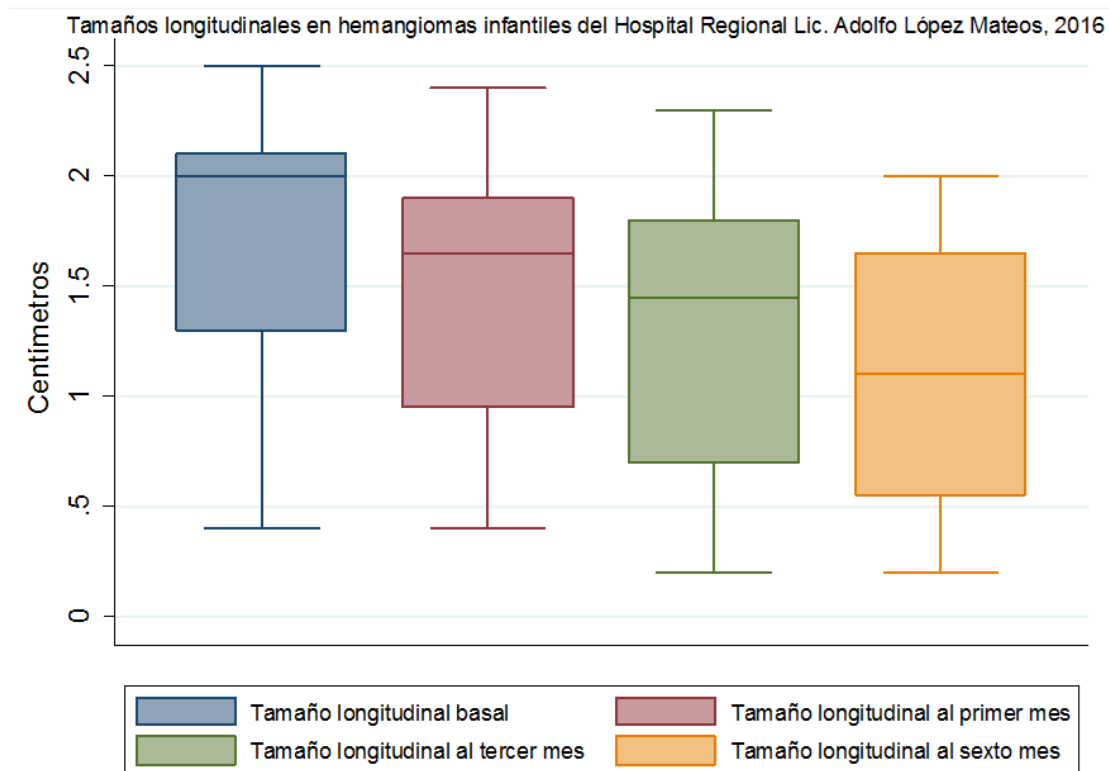
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>P</b>
Tamaño longitudinal basal	12	1.69	
Tamaño longitudinal al sexto mes	12	1.08	
			0.001

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>P</b>
Tamaño longitudinal al primer mes	12	1.45	
Tamaño longitudinal al tercer mes	12	1.27	
			0.0002

	N	Media	P
Tamaño longitudinal al primer mes	12	1.45	
Tamaño longitudinal al sexto mes	12	1.08	
			0.001

	N	Media	P
Tamaño longitudinal al tercer mes	12	1.27	
Tamaño longitudinal al sexto mes	12	1.08	
			0.007

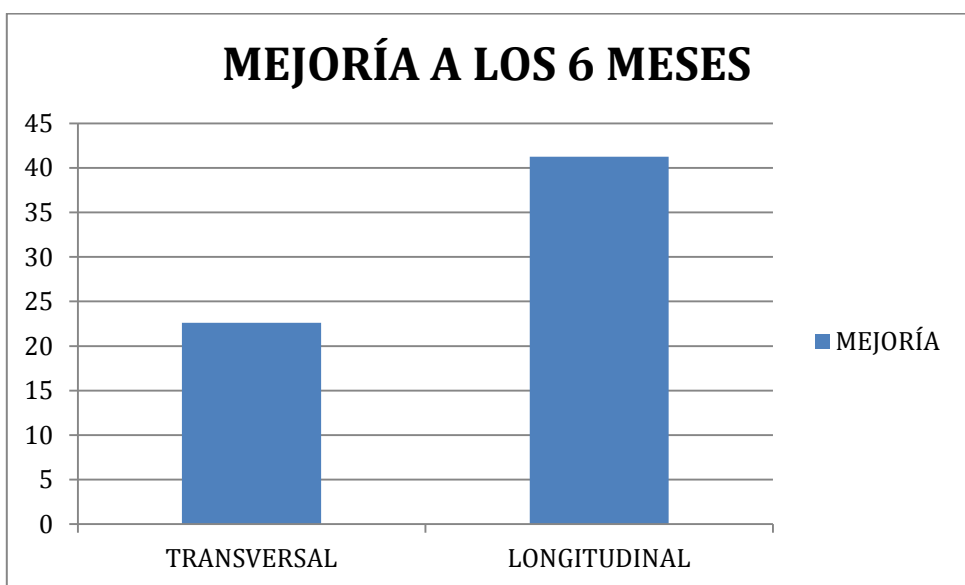
**Gráfica 5:** *Tamaños longitudinales en Hemangiomas Infantiles.*



**Tabla 6.** Porcentaje de mejoría entre el tamaño (transversal y longitudinal) basal y a los 6 meses.

No.	Tamaño transversal basal	Tamaño transversal 6 meses	% de mejoría	Tamaño longitudinal basal	Tamaño longitudinal 6 meses	% de mejoría
1	2 cm	1.1 cm	45 %	2 cm	1.5 cm	25 %
2	1.5 cm	1 cm	34 %	1.8 cm	0.9 cm	50 %
3	0.8 cm	0.6 cm	25 %	0.6 cm	0.3 cm	50 %
4	2 cm	2 cm	0 %	2.2 cm	1.3 cm	41 %
5	1cm	1 cm	0 %	1 cm	0.3 cm	70 %
6	1 cm	1 cm	0 %	2 cm	0.8 cm	60 %
7	1.5 cm	1 cm	34 %	2.5 cm	2 cm	20 %
8	0.5 cm	0.2 cm	60 %	0.4 cm	0.2 cm	50 %
9	1.2 cm	0.8 cm	34 %	1.6 cm	0.8 cm	50 %
10	2 cm	1.6 cm	20%	2.2 cm	1.8 cm	19 %
11	1 cm	1 cm	0%	2 cm	1.3 cm	35 %
12	2 cm	1.6 cm	20%	2 cm	1.8 cm	25 %
			22.6 %	-		41.2 %

**Gráfica 6:** Porcentaje de mejoría de los diámetros basales a los 6 meses.

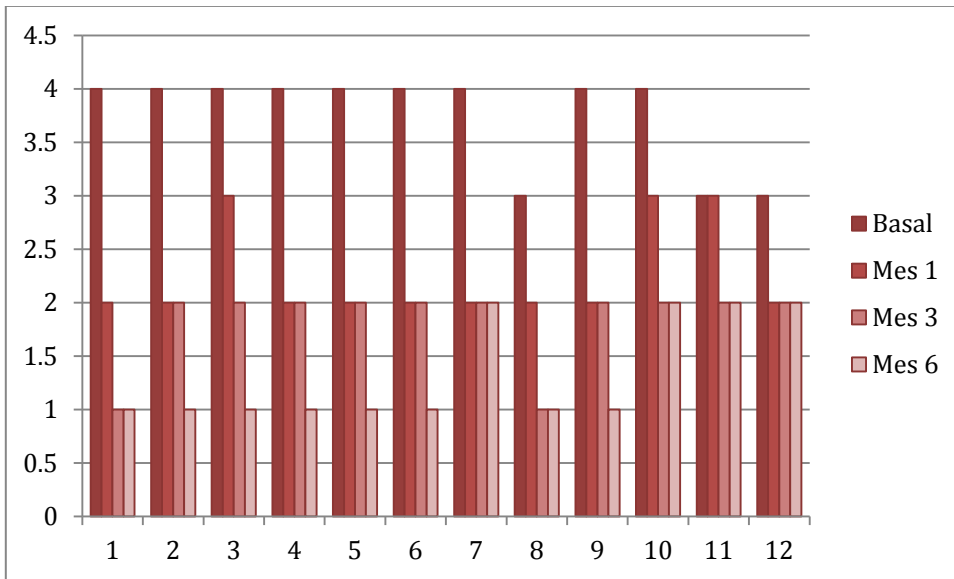


**Tabla 7.** Coloración de los hemangiomas infantiles no complicados en población del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, 2016.

Coloración basal		n	%
	Rojo brillante (3)	3	25
	Rojo violáceo (4)	9	75
Coloración al primer mes			
	Rosa brillante (2)	9	75
	Rojo brillante (3)	3	25
Coloración al tercer mes			
	Rosa claro (1)	2	16.67
	Rosa brillante (2)	10	83.33
Coloración al sexto mes			
	Rosa claro	8	66.67
	Rosa brillante	4	33.33

Basal contra el primer mes: p=0.001
Basal contra el tercer mes: p=0.001
Basal contra el sexto mes: p=0.001
Primer mes contra tercer mes: p=0.01
Primer mes contra sexto mes: p=0.0001
Tercer mes contra sexto mes: p=0.006

**Gráfica 7.** Coloración de los Hemangiomas Infantiles.



***ICONOGRAFÍA***  
***BASAL***  
***Y A LOS 6 MESES***

**Fig 1.**



**Fig 2.**



**Fig 3.**





**Fig 4.**



**Fig 5.**



**Fig 6.**



**Fig 7.**



**Fig 8.**



**Fig 9.**

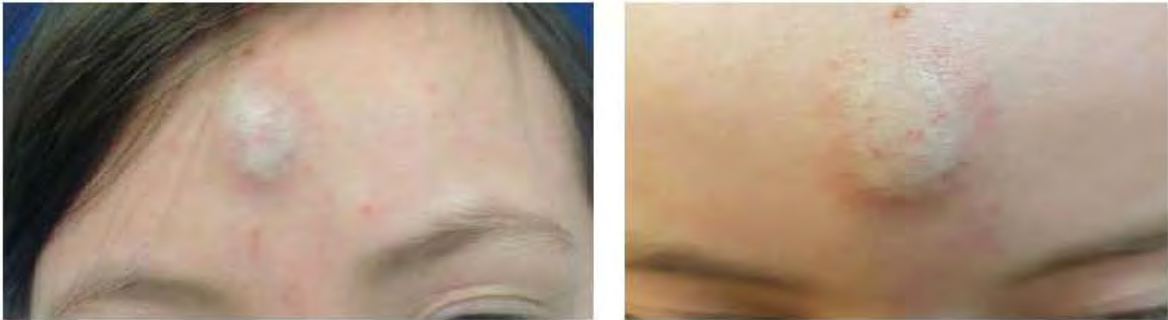




**Fig 10.**



**Fig 11.**



## 8. DISCUSIÓN

Da Peng y colaboradores en su estudio de 35 pacientes con HI que fueron tratados con timolol solución al 0.5% cada 12 horas por un periodo de 22 semanas, reportaron que el 51.4% tuvieron una buena respuesta con disminución del tamaño, mejoría de la textura y disminución del color; 31.4 % tuvieron respuesta parcial y 17.7% no tuvieron cambios. Ninguno de sus pacientes tuvo efectos adversos.<sup>17</sup>

Nijamin T y colaboradores reportaron 5 pacientes con HI tratados con timolol solución al 0.5% aplicado cada 12 horas por un periodo entre 9 y 13 semanas, en los que se observó mejoría en todos los pacientes. Tampoco se registró ningún efecto adverso.<sup>8</sup>

Sally L y colaboradores reportan 5 pacientes tratados con timolol solución al 0.5% cada 12 horas por un lapso de 6 a 19 meses con una media de 10 meses, en donde demostraron disminución del 58.7% en el tamaño. Tampoco reportan eventos adversos.<sup>19</sup>

En el estudio de Si Ying y colaboradores se incluyeron 66 pacientes, de los cuales 35 presentaron una reducción del 50% de su tamaño, 8 entre el 25 y 50% y 17 menos del 25% de mejoría. 6 pacientes no continuaron su seguimiento.<sup>18</sup>

Pope E y colaboradores demostraron mejoría en todos los pacientes que trataron con timolol solución al 0.5% aplicado cada 12 horas por un periodo entre 4 y 8 semanas, en términos de coloración con una diferencia estadísticamente significativa de su evaluación inicial y final con una  $p = 0.01$ . Ninguno presentó efecto adverso.<sup>13</sup>

Del total de pacientes tratados con la aplicación de timolol solución al 0.5% reportados en los estudios previos, 6 pacientes (5.12%) de un total de 117 pacientes perdieron seguimiento; 111 tuvieron un seguimiento que varió entre 6 hasta 45 semanas; 105 (94.6%) tuvieron una respuesta que varió de parcial a buena; 6 (5.4%) no tuvieron respuesta, sin embargo es difícil evaluar el grado de mejoría dado que los parámetros para determinarla variaron de estudio a estudio desde el análisis visual directo y fotográfico durante el seguimiento, en cuanto al tamaño, color y textura. Los 12 pacientes tratados en nuestro estudio tuvieron mejoría en términos de color y tamaño. En ninguno de los artículos consultados se reportaron eventos adversos al igual que en nuestra serie de casos. La mejoría de nuestros pacientes se presentó desde el primer mes de tratamiento a diferencia de lo que reportan Lee y colaboradores en los cuales la mejoría se empieza a notar entre los 3 y 5 meses posterior al inicio de la administración del tratamiento. La mayoría de los pacientes, tanto los reportados en la literatura, como los de nuestra serie de casos se encontraban en fase proliferativa; 2 de nuestros pacientes se encontraban en la fase de involución pero no habían cambiado en los últimos 12 meses por lo que se decidió incluirlos en el estudio y presentaron mejoría desde el primer mes de tratamiento.

Tabla 8. Revisión de la literatura.

Estudio	No de pacientes	Rango de edades	Tiempo de tratamiento	% de mejoría
<b>Da Peng X et ál.</b>	35	2-10 meses	6-45 semanas	18 (51.4%) Buena respuesta 11 (31.4 %) Respuesta parcial 6 (17.2 %) Sin respuesta
<b>Nijamin T et al.</b>	5	2.5meses – 3 años 4 meses	9-13 semanas	5 con aclaramiento del color
<b>Sally L et ál.</b>	5	2-19 meses	6-19 meses	Mejoría 58.7%
<b>Si Ying et ál.</b>	66	1-40 meses		35 ( > 50% de mejoría) 8 (25-50% de mejoría) 17 (< 25% de mejoría)
<b>Pope E et ál.</b>	6	3-11 meses	8 semanas	Mejoría 50%

## 9. CONCLUSION

El presente estudio demuestra que la aplicación de 1 gota de timolol solución al 0.5%, 2 veces al día sobre los hemangiomas infantiles en la fase de crecimiento, es efectiva para disminuir el tamaño en términos de diámetro longitudinal como transversal, así como para disminuir la tonalidad del color de todos los tumores tratados. La buena respuesta de los 2 pacientes de 3 y 5 años de edad que tenían hemangiomas en fase de involución, y que fueron incluidos en el estudio debido a que no se habían modificado en el último año, que según lo reportado en la literatura deberían haber disminuido un 10% anual, indica que el tratamiento con timolol de HI de larga evolución es útil para inducir la involución de hemangiomas estables, sin embargo se requiere de una muestra mayor de pacientes en esta fase para demostrarlo.

El seguimiento de los pacientes fue hasta los 6 meses de iniciado el tratamiento, antes de lo que termina la fase proliferativa, por lo que se sugiere seguimiento a 2 años para determinar el tiempo en el que desaparecen por completo, así como evaluar si la suspensión del tratamiento no produce recidivas.

En conclusión el timolol en solución al 0.5% aplicado 2 veces al día sobre HI en la fase proliferativa y estables puede considerarse como primera línea de tratamiento por su alta eficacia y seguridad.

## 10. ANEXOS

### **Anexo 3.** Carta de consentimiento informado.

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROTOCOLO DE ESTUDIO**

Estimado(a) Señor/Señora:

Introducción/Objetivo: El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado está realizando un proyecto de investigación cuyo objetivo es determinar la eficacia del tratamiento con timolol solución al 0.5% en hemangiomas infantiles no complicados, en pacientes que acuden a consulta al Servicio de Dermatología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

Procedimientos: Si Usted acepta que su hijo participe en el estudio, ocurrirá lo siguiente: tomaremos información de su expediente clínico, así como fotografías de las lesiones cada vez que acuda a consultas de control.

Beneficios: Usted no recibirá un beneficio directo por su participación en el estudio, sin embargo si usted acepta que su hijo participe, estará colaborando con el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado para poder determinar la eficacia del tratamiento con timolol solución al 0.5% en hemangiomas infantiles no complicados, en pacientes que acuden a consulta al servicio de Dermatología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

Confidencialidad: Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. El paciente quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Riesgos Potenciales: Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

Título de proyecto: **EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON TIMOLOL EN HEMANGIOMAS INFANTILES NO COMPLICADOS, EN PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA AL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS".**

Participación Voluntaria/Retiro: La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar la participación del paciente en cualquier momento. La decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en los servicios del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Números a Contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a responsable del proyecto: Tania Villalobos Romero al siguiente número de teléfono (733)1081140 en un horario de 8-14 horas, o si lo prefiere puede escribirle a la siguiente dirección de correo electrónico [musha\\_villalobos@hotmail.com](mailto:musha_villalobos@hotmail.com). Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

\_\_\_\_\_  
Firma del padre o tutor del paciente.

\_\_\_\_\_  
Firma del responsable del protocolo.



Anexo 2. Tabla de registro de datos.

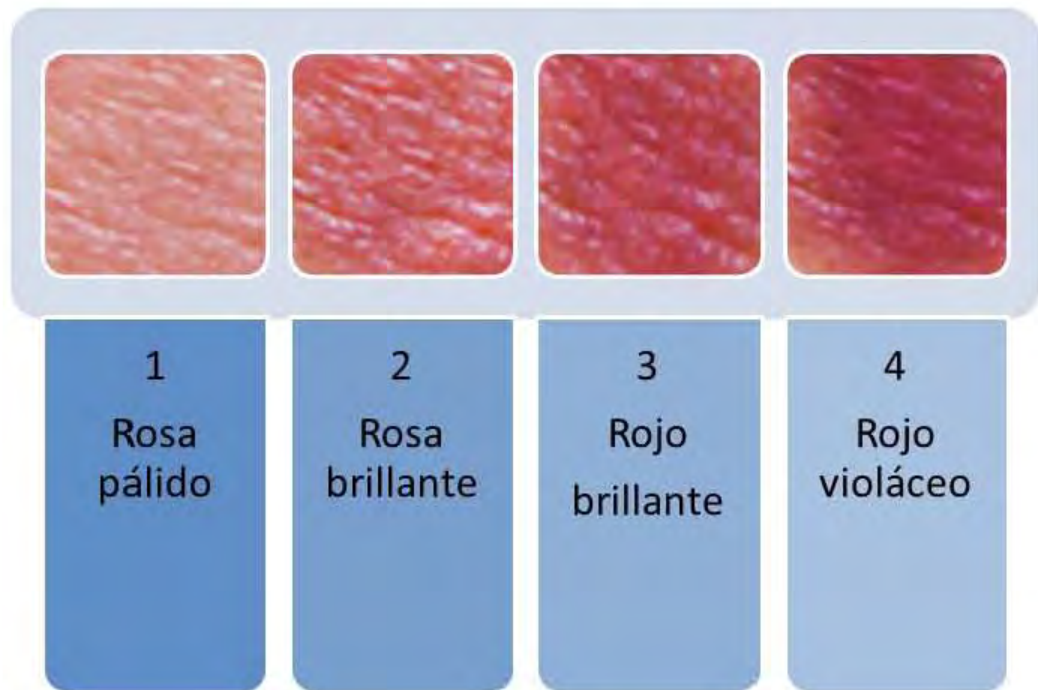
No.	Edad.	Sexo.	Tamaño transversal.	Tamaño longitudinal.	Color.	Efectos Adversos.
1			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	
2			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	
3			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	
4			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	

5			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>		
6			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>		
7			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>		
8			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>		
9			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>		

			<b>6 meses:</b>	<b>6 meses:</b>		
<b>10</b>			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>		
<b>11</b>			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>		
<b>12</b>			<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>	<b>Basal:</b>  <b>1 mes:</b>  <b>3 meses:</b>  <b>6 meses:</b>		

**Anexo 3. Muestra colorimétrica de Pantone.**

**Escala Visual Análoga de Color**



## 11. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Lee K, et al. Update on infantile hemangiomas. *Seminars In Perinatology*. 2013; 37:49–58
- 2- Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez J. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatol*. 2011; 28:108-14.
- 3- Navarro F, Ruíz R, Naranjo R. Infantile hemangioma and -blockers: When, how, and why?. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.03.007>
- 4- Awadein A, et al. Evaluation of intralesional propranolol for periorcular capillary hemangioma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1135–40.
- 5- Léauté-Labrèze, C, Dumas de la Roque E, Hubiche. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Eng J Med*.2008;2649-51
- 6- Janmohamed S, De Laat P, Madern G. Treating hemangioma of infancy with beta-blockers: is there really a risk of hypotension? *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(2):315-6.
- 7- San V, De la Roque E, Begel J. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009;124:431-2.
- 8- Nijamin T, Sciancalepore G, Barabini L. Timolol tópico para el tratamiento de hemangiomas infantiles. *Dermatol Argent*. 2012;18(3): 208-212
- 9- Sorrell J. *et ál*. Hemangiomas faciales. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):592-4.
- 10- Malla A, Torrelo A, Zambrano A. Tratamiento de hemangiomas infantiles con corticoides orales. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:370-37
- 11- Sorrell J. *et al*. Hemangiomas faciales. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):592-4.
- 12- Chan H, McKay C, Adams S. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics*. 2013;131:e1739-47.
- 13- Pope E., Chakkittakandiyil A.*et ál*. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: A pilot study, *Arch. Dermatol.*, 2010, 46: 564-565.
- 14- Azzopardi S, *et ál*. Novel strategies for managing infantile hemangiomas: a review. *Ann Plast Surg*. 2012;68(2):226-8.
- 15- Suqin D, *et ál*. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using blocker solution, *Arch. Ophthalmol.*, 2010, 128: 255-256.
- 16- Khunger N, *et ál*. Dramatic response of a large infantile hemangioma associated with PHACE syndrome to topical timolol, *Br. J. Dermatol.*, 2011; 164: 886-888.
- 17- Da Peng X, Rong-Yu C, Sbuang T. Topical Timolol Maleate for Superficial Infantile Hemangiomas: An Observational Study. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.12.026>
- 18- Si Ying, M. *et ál*. (2016, febrero) Topical timolol for the treatment of infantile hemangiomas in Asian children. Cartel presentado en el Children's Hospital, Singapore,
- 19- Sally L, *et ál*. Topical timolol maleate 0.5% solution for the management of deep periorcular infantile hemangiomas. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2015.11.012>



