



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

RESULTADOS DE TRATAMIENTO EMPLEADO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS PORTADORES DE TUMOR VASCULAR ORBITARIO
EN EL HOSPITAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de:

Médico Especialista en Oftalmología

PRESENTA:

Dra. Estefanía Aldana Vargas

ASESOR DE TESIS

Dra. Claudia Nayelí Camacho Martínez



Ciudad de México, Agosto 2018



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.

RESUMEN

Título:

Resultados de tratamiento empleado en pacientes pediátricos portadores de tumor vascular orbitario en el Hospital Centro Médico Nacional La Raza

Autores:

Dra. Claudia Nayeli Camacho Martínez, Dra. Estefanía Aldana Vargas

Antecedentes:

Dentro de los tumores orbitarios en población pediátrica, los de origen vascular ocupan el segundo lugar en frecuencia: hemangiomas capilares, los linfangiomas, las malformaciones arteriovenosas y el hemangioma cavernoso.

Muchos hemangiomas capilares pueden resolver espontáneamente por lo que en lesiones pequeñas que no causan anormalidades en la función se opta por observación. Las indicaciones de tratamiento incluyen la obstrucción del eje visual, la queratopatía por exposición secundaria a proptosis o la neuropatía óptica compresiva. Los esteroides se han considerado el principal tratamiento del hemangioma capilar y pueden ser usados vía intralesional o sistémica siendo ambos igual de efectivos. Los esteroides intralesionales se usan para lesiones localizadas dando resultados variables con efectos secundarios mínimos mientras que los esteroides orales para hemangiomas difusos con afectación orbitaria son muy efectivos pero con efectos secundarios. Con el propanolol se han reportado tasas de mejoría o resolución completa hasta en un 100% de los casos. La recurrencia se observa entre un 20 - 32% de los casos. El uso tópico de maleato de timolol al 0.5% debe de considerarse de primera línea para los hemangiomas capilares superficiales y pequeños. También se ha reportado el uso de dosis bajas de ciclofosfamida oral e interferón alfa 2a subcutáneo con regresión del hemangioma en un 40 – 60%.

En el tratamiento del linfangioma con el uso de la escleroterapia se han reportado tasas de regresión hasta en un 100% y se ha sugerido como tratamiento de primera línea con efectos secundarios mínimos. También se ha reportado adecuada regresión con el uso de sildenafil.

El uso de la escleroterapia en el hemangioma cavernoso está indicada en pacientes que no desean someterse a tratamiento quirúrgico o en caso de lesiones difíciles de reseca la escleroterapia es una opción.

En el caso de las malformaciones arteriovenosas el tratamiento se basa en embolización preoperatoria y posterior escisión quirúrgica.

Planteamiento del problema:

¿Cuál es la remisión de los tumores vasculares de los pacientes que fueron tratados en el servicio de Oftalmología Pediátrica en el Hospital General Centro Médico Nacional La Raza de enero 2014 a enero 2018?

Hipótesis:

Los pacientes que recibieron algún tratamiento por un tumor vascular presentaran una regresión en un 70% en el CMNR de enero 2014 a enero 2018.

Objetivo:

Conocer la regresión de los tumores vasculares de orbita, conjuntiva y anexos posterior al tratamiento recibido en los pacientes pediátricos en el CMNR en el periodo 2014 – 2018.

Material y métodos:

Es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal que se realizara en base a los expedientes de pacientes en población pediátrica en el servicio de Oftalmología Pediátrica en la UMAE “La Raza”. Usando las variables edad al momento del tratamiento, tipo de tumor, localización anatómica, tratamiento recibido, tratamientos combinados, duración del tratamiento, grado de remisión del tumor y complicaciones del tratamiento recibido. El análisis se realizara por medio de frecuencias y porcentajes para las variables nominales, mientras que para las cuantitativas se utilizaran medias. Los resultados obtenidos se darán a conocer por medio de gráficas y tablas.

Cuestiones éticas

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud se trata de un estudio sin riesgo en el cual se tomaran los datos requeridos en el expediente sin interferir en el tratamiento del paciente.

INDICE

Antecedentes.....	1
Experiencia del grupo.....	5
Justificación.....	6
Planteamiento del problema.....	6
Hipótesis.....	6
Objetivo	
General.....	6
Específicos.....	6
Diseño del estudio	7
Material y métodos	
Universo de trabajo	7
Criterios de selección.....	7
VARIABLES del estudio	7
Tamaño de la muestra	10
Análisis estadístico.....	11
Aspectos éticos.....	11
Recursos.....	11
Factibilidad del estudio	11
Anexos	
Anexo 1.....	13
Anexo 2.....	15
Anexo 3.....	16
Bibliografía.....	18

ANTECEDENTES

Las malformaciones vasculares orbitarias se clasifican actualmente como: tipo 1 (sin flujo: malformaciones vasculares linfáticas y lesiones linfáticas venosas), tipo 2 (flujo venoso: distensible / no duradero, malformaciones vasculares venosas y malformaciones venosas-linfáticas vasculares distensibles combinadas) y tipo 3 (flujo arterial: malformación arteriovenosa, hemangiomas cavernosos, derivaciones arteriovenosas adquiridas). (1)

En una revisión realizada por Kodosi y colaboradores, se estudiaron 360 muestras de patología de tumores orbitarios de personas de 18 años o menores en un periodo de 60 años, encontrando que las lesiones vasculares fueron las segundas más frecuentes (17.6%) después de los tumores quísticos (23%). De las 60 lesiones vasculares las más frecuentes fueron las siguientes: 40 de ellas eran hemangiomas capilares, 12 linfangiomas, 4 malformaciones arteriovenosas y un hemangioma cavernoso (2). En otro estudio realizado por Shields se realizó una revisión de 250 biopsias de lesiones ocupantes orbitarias en niños se encontró que las lesiones vasculares fueron las terceras en frecuencia justo con las lesiones formadas por tejido adiposo con un 6.8% de los casos, después de las lesiones quísticas y la enfermedad inflamatoria inespecífica. De estas lesiones vasculares el linfangioma fue el segundo más frecuente (23%) justo después del hemangioma capilar que resultó ser el más frecuente con un 58.8% de los casos, ocupando el tercer lugar encontramos al hemangioma cavernoso (11.8%) y finalmente la fistula arteriovenosa (5.9%) (3). También en un estudio realizado por Bonavolonta y colaboradores que constaba de un análisis de 2480 lesiones ocupantes de la órbita en un periodo de 35 años se encontró las lesiones vasculares de la órbita ocuparon el segundo lugar en frecuencia después de las lesiones quísticas con un 54% de los casos. En general se encontró que el hemangioma cavernoso fue la tercera lesión más frecuente y segunda lesión benigna más frecuente (4).

El hemangioma capilar es una enfermedad benigna congénita autolimitada que se caracteriza por una fase de proliferación y una fase de involución. Sin embargo, ocasionalmente el hemangioma orbitario infantil puede causar un deterioro funcional como resultado de proptosis, neuropatía óptica compresiva y ambliopía (1).

Los hemangiomas capilares infantiles se clasifican en superficiales, profundos o mixtos dependiendo de la profundidad de afectación de los tejidos blandos. Los hemangiomas superficiales involucran la dermis papilar y por lo tanto tienen una coloración rojo brillante en "fresa" mientras que los hemangiomas profundos que involucran la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo tienen una coloración azul (73).

Frank, Hernández y Jalil coinciden en que es más frecuente en mujeres (90%, 75% y una relación 2.4:1 mujer hombre, respectivamente) (17, 20, 29). Otros factores de riesgo aparte del género femenino son etnia caucásica, prematuridad, bajo peso al

nacer, múltiples gestaciones y edad materna avanzada (38). Monatsbl encontró que el tumor fue localizado 5 veces a la izquierda y 5 veces a la derecha (14). La localización más común es sobre el párpado superior y ambos ojos se ven afectados por igual. (17, 29). Las manifestaciones por orden de frecuencia son deformación del margen palpebral (42%), ptosis (38%), astigmatismo (24%), estrabismo (15.2%), desplazamiento del globo ocular (5.3%) y proptosis (3.9%) (15) (20).

La ambliopía es la complicación oftalmológica más común y afecta al 40 – 60% de los pacientes (39, 20). Schwartz reportan como factores que favorecen la ambliopía los tumores mayores de 1 cm, hemangiomas difusos, síndrome de PHACE, la instauración de tratamiento después del primer año de edad, la participación orbitaria y de tejidos subcutáneos. El tipo de ambliopía más frecuentemente reportada es la anisometropía astigmática (45%) y por privación (1%) (15, 18). La queratopatía por exposición o neuropatía óptica compresiva también han sido reportadas (40). La presencia de cualquiera de estas complicaciones requiere una intervención urgente. Aunque no es un impedimento funcional, la presencia de desfiguración o el potencial de esta complicación también garantizan tratamiento (15).

Cuando las lesiones tienen componentes profundos u orbitales, los estudios de imagen se deben realizar para apoyar el diagnóstico y examinar el grado de participación. La ultrasonografía muestra una mayor densidad de vasos y patrón de alto flujo (41). La resonancia magnética demuestra lesiones bien circunscritas que son isointensas a los músculos extraoculares en las imágenes T1 e hiperintensidad en T2 (42).

Muchos hemangiomas capilares pueden resolver espontáneamente y las intervenciones conllevan riesgos. Según las “Pautas de cuidado para hemangiomas en la infancia” publicado en la revista de la Academia Americana de Dermatología, en las pequeñas lesiones que no causan anomalías en la función el tratamiento inicial puede ser solo la observación (39, 40, 43). Las indicaciones de tratamiento incluyen obstrucción del eje visual, queratopatía por exposición secundaria a proptosis o neuropatía óptica compresiva (17).

Los corticosteroides se han considerado el principal tratamiento del hemangioma capilar. En un estudio realizado por Weiss y colaboradores se encontró que las inyecciones intralesionales de corticoesteroides producen una reducción del 63% en la cantidad media del astigmatismo inducido por hemangioma capilar, al reestablecerse la forma esférica de la córnea (19) También Jalil concluyó que los esteroides intralesionales y orales son igual de efectivos (20). Los esteroides intralesionales se usan para lesiones localizadas dando resultados variables con efectos secundarios mínimos y los esteroides orales se usan para hemangiomas difusos con afectación orbitaria, son muy efectivos pero con efectos secundarios. Se encontró que el tratamiento especialmente con esteroides orales detiene la fase

proliferativa y ayuda la regresión temprana lo que reduce las secuelas oculares (32). Se han reportado efectos adversos que van desde una inusual despigmentación del párpado superior (22) hasta una necrosis (excepcional) tras una inyección intralesional (23), así como atrofia (24 - 25). La obstrucción de arteria central es una muy temida complicación (26 - 28).

En una revisión sistémica realizada por Spiteri en base al uso del propranolol vía oral para el tratamiento del hemangioma encontró que con una dosis más común utilizada de 2 mg/kg/día hubo mejoría o solución completa de las lesiones en un 96% de los casos (68). Resultados similares encontraron Vassallo y colaboradores al tratar durante cuatro meses con propranolol oral los hemangiomas capilares infantiles ya que condujo a la regresión completa de la lesión en pacientes menores de 1 año (36). También Thoumazet y colaboradores reportaron regresión clínica en 100% de los casos con mejor relación beneficio riesgo para hemangiomas capilares graves del párpado y orbita 24 horas después del inicio del tratamiento, proponiendo al propranolol como terapia de primera línea para los hemangiomas periorculares severos (35). Levitt y colaboradores informaron de 5 casos con hemangioma orbitario infantil tratados con propranolol oral, en este estudio hubo una mejora clínica y radiológica significativa en todos los casos. (12) Theunissen reportó que el tratamiento con propranolol sistémico es más efectivo que el tratamiento con esteroides sistémicos ya que el propranolol produjo una involución en el 100% de los pacientes mientras que los esteroides solo alcanzaron una involución en el 89% de los casos; también el propranolol provoca una respuesta más rápida que los esteroides sistémicos ya que la respuesta media en el propranolol fue de 3,2 días y el de los corticoesteroides fue de 8,5 días (34). El tratamiento con propranolol ha reemplazado en gran medida a los corticoesteroides sistémicos e intralesionales ya que produce una mayor reducción del astigmatismo inducido comparado con los esteroides sin presentar efectos secundarios significativos (37). El propranolol potencialmente reemplazara las dosis altas de corticoesteroides y la cirugía por lo que en algún momento podría surgir como una terapia de primera línea. (46) Los efectos adversos que se presentan tras el uso de betabloqueadores sistémicos van desde hipotensión, asma, hipoglucemia, manos y pies fríos y trastornos del sueño, reflujo gastroesofágico, prurito, trombocitosis leve y anemia leve. La recurrencia se observa entre un 20 - 32% de los casos (68, 69, 70).

En un estudio realizado por Xue y colaboradores se demostró que tratamiento con timolol tópico (maleato de timolol 0,5%) puede ser una mejor alternativa que el propranolol sistémico en los hemangiomas capilares superficiales (71). En una serie de casos clínicos retrospectivos realizada por Painter y Hildebrand en hemangiomas periorculares profundos que causan astigmatismo, cambio de postura y ptosis que fueron tratados con maleato de timolol 0,5% se encontró una regresión y mejora de los factores de riesgo ambliogénico en tan solo 2 semanas. En la literatura los reportes de efectos adversos secundarios al uso de betabloqueadores tópicos varían desde ningún efecto adverso reportado (71, 72) hasta la presencia de sibilancias

transitorias, alteraciones del sueño e irritación, enrojecimiento y descamación en la piel (13, 49). También las tasas de respuesta para el propanolol tópico y el timolol tópico no son significativamente diferentes (47). Los betabloqueadores tópicos son un tratamiento efectivo para hemangiomas superficiales y pequeños, presentándose pocos efectos adversos por lo que deben considerarse en el tratamiento primario en este tipo de hemangiomas (48, 49).

Arneja y colaboradores encontraron que la resección temprana de un hemangioma periocular previene la ambliopía potencialmente irreversible y notaron también que cuanto más tiempo se tarde en instaurar el tratamiento quirúrgico mayor será el astigmatismo y menos susceptible será la corrección después de la extirpación (30). Schneider obtuvo resultados similares (31). Mawn sugiere que las ventajas de la escisión quirúrgica son una resolución inmediata y prevención de ambliopía por privación así como prevención de la recurrencia local (74).

En el estudio de Wilson y colaboradores cinco pacientes fueron tratados con dosis bajas de ciclofosfamida oral e interferón alfa2a subcutáneo encontrando en 4 de 5 pacientes una marcada regresión del hemangioma en un 40 a 60% con reducción de la proptosis, exposición corneal y obstrucción del eje visual; ningún paciente desarrollo ambliopía. Los efectos adversos secundarios fueron mínimos (33).

El linfangioma puede ser microquístico (≤ 1 cm) y macroquístico (≥ 1 cm) (1). También puede ser superficial si se presenta con quistes subcutáneos, profundo, combinado o complejo. Monatsbl encontró un rango de edad de presentación de entre 3 – 17 años, con una mediana de 10.9 años con una localización 6 veces a la derecha y 4 veces a la izquierda (45). Se manifiesta generalmente hasta que ocurre una hemorragia que resulta en una proptosis. Ocasionalmente puede generar restricción de la motilidad ocular sobre todo después de un traumatismo superior o una infección de vías respiratorias superiores (64). Aunque la resección quirúrgica se ha considerado el tratamiento estándar se han informado casos de infección, y tumoración residual, informándose recurrencias de hasta 15 – 53% con significativas complicaciones tales como parálisis por daño a los nervios (55). Gooding y Raichura en sus respectivos estudios informaron el uso de inyección de bleomicina intralesional con marcada mejoría clínica y solo efectos secundarios transitorios, sugiriéndolo como tratamiento de primera línea (8, 52). La tasa de regresión del linfangioma orbitario con bleomicina reportada en la literatura con resultados excelentes varía desde un 64 a un 100% de los casos (60, 62). Jia reporta resultados excelentes con mejoría en 95% de las lesiones superficiales y 100% de las lesiones profundas y el 91% de las lesiones combinadas con escleroterapia pingyangmicinas (61). Los efectos secundarios reportados por Yue, Muir y Tanigawa en la aplicación intralesional de bleomicina están la fiebre transitoria y la ulceración de la piel (53, 54, 55) y algunos mínimos como inflamación local (57, 58). La complicación más temida ha sido la fibrosis pulmonar con dosis acumulada de 450 mg (56). La escleroterapia con bleomicina percutánea para el linfangioma orbitario es relativamente seguro y efectivo y puede considerarse como una

alternativa de tratamiento, no obstante sigue habiendo el potencial riesgo de pérdida visual por aumento de la presión intraocular al tratarse la órbita de un espacio cerrado (59, 62). También se ha reportado buena respuesta al sildenafil para la regresión de linfangioma orbitario (11).

El hemangioma cavernoso es una malformación vascular caracterizada por una capsula bien definida y numerosos canales vasculares grandes. Se suele presentar en la cuarta y quinta década de la vida y ocurre con mayor frecuencia en mujeres (60 – 66%) (50, 51). Tiene propensión a ocurrir en el espacio intraconal (75 - 87%) y la compresión del nervio óptico se reporta en 33 – 54% de los casos (5, 6, 14, 51). La principal manifestación es la proptosis axial progresiva que ocurre debido a la predilección por el espacio intraconal y la segunda manifestación más frecuente es la baja visual relacionada a neuropatía óptica compresiva. El estudio de elección es la tomografía computarizada contrastada donde la apariencia típica es una masa intraconal que respeta el ápice orbitario, con una densidad homogénea que mejora con el contraste. El tratamiento quirúrgico tiene indicaciones en caso de compresión de nervio óptico y desfiguración cosmética aunque la observación también es una opción en casos asintomáticos ya que la hemorragia es una complicación. La orbitotomía representa el abordaje tradicional aunque el abordaje endoscópico transnasal ha ganado interés al ser una técnica segura y menos invasiva. La radioterapia también se ha reportado como una opción de tratamiento. La escleroterapia es una opción mínimamente invasiva indicada en pacientes que no desean someterse a tratamiento quirúrgico o para lesiones particularmente difíciles de reseca debido a una posición orbitaria profunda o cuando es posible lesionar los músculos extraoculares, nervios motores o sensoriales o el nervio óptico (50, 51).

Las malformaciones arteriovenosas (AVM) se caracterizan por un flujo arterial rápido (tipo 3). Puede causar molestias o dolor cuando está en reposo o por distensión secundaria a maniobras de Valsalva o por pulsación, trombosis o hemorragia aguda. Estudios revelan que pueden ser tratadas con embolización preoperatoria seguida de la escisión quirúrgica (66, 67).

EXPERIENCIA DEL GRUPO

El investigador responsable la Dra. Claudia Nayeli Camacho Martínez, médico de base del servicio de pediatría, tiene más de 10 años de experiencia en el área de investigación y clínica, siendo miembro activo en la formación de especialistas, además de contar con múltiples estudios que lo respaldan; la Dra. Estefanía Aldana Vargas residente e investigador asociado, cuenta con amplio conocimiento en tumores vasculares de órbita en pacientes pediátricos y realizará la recolección y análisis estos bajo la supervisión y tutela del investigador responsable.

JUSTIFICACION

Los tumores vasculares pueden tener complicaciones severas si no son tratados en tiempo y forma por lo que es necesario conocer en primer lugar cuales son los tumores vasculares que predominan en la población pediátrica mexicana y que tratamiento es el más efectivo y que presenta menos efectos secundarios por lo que nuestro estudio pretende dar a conocer los beneficios del tratamiento y plantear las medidas necesarias para establecer criterios de tratamiento con la finalidad de brindar resultados más favorables. Actualmente no existen ningún estudio similar en nuestra población pediátrica y esto nos permitirá reconocer las medidas terapéuticas más apropiadas que se encuentran a nuestro alcance.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la remisión de los tumores vasculares de los pacientes que fueron tratados en el servicio de Oftalmología Pediátrica en el Hospital General Centro Médico Nacional La raza de enero 2014 a enero 2018?

HIPOTESIS

Las tasas de regresión para tumores orbitarios de orbita varían dependiendo del tumor y del tratamiento empleado van desde 96% un hasta un 100% tal como lo reportan Thoumazet y Spiteri. En el estudio de Jia y MacIntosh se encontraron una tasa de regresión que varían desde un 64 a un 100% de los casos en estos tipos de tumores. De acuerdo a estos autores existe una variación de un 64 – 100% de casos de regresión de los tumores vasculares orbitarios más frecuentes con diferentes modalidades de tratamiento empleados por lo cual consideramos la siguiente hipótesis:

Los pacientes que recibieron algún tratamiento por un tumor vascular presentaran una regresión en un 70% en el CMNR de enero 2014 a enero 2018.

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la regresión de los tumores vasculares de orbita, conjuntiva y anexos posterior al tratamiento recibido en los pacientes pediátricos en el CMNR en el periodo 2014 – 2018

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir el tipo de tumor que presento el paciente

- Conocer el tipo de tratamiento empleado en pacientes pediátricos con tumor vascular
- Analizar el tiempo de involución del tumor vascular posterior al tratamiento
- Relacionar los tratamientos recibidos en cada tumor vascular

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, descriptivo, longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes de pacientes pediátricos portadores de algún tumor vascular orbitario, conjuntival o de los anexos oculares que recibieron algún tratamiento en el servicio de oftalmología pediatría del CMNR en el periodo enero 2014 a enero 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes menores de 15 años 11 meses con diagnóstico de tumor vascular de orbita, conjuntiva o anexos.

Criterios de exclusión

Pacientes quienes recibieron algún tipo de tratamiento previo en otra institución.

Criterios de eliminación

Expedientes incompletos.

Expedientes de pacientes que no completaron su tratamiento o lo abandonaron.

VARIABLES

1. Edad al momento del tratamiento
 - Definición conceptual: Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un individuo.

- Definición operacional: Edad en años reportada en el expediente clínico en la que el paciente recibió el tratamiento.
- Categorías: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más.
- Escala: Cuantitativa continua.

2. Tipo de tumor

- Definición conceptual. Crecimiento tumoral en órbita, globo ocular y anexos
- Definición operacional. Variante de tumor reportada en el expediente clínico
- Categorías
 - Hemangioma capilar. Es una tumoración benigna epitelial en forma de nódulo o placa vascular de color rojo formada por vasos sanguíneos que aparece durante los primeros meses de vida y se resuelve espontáneamente en la mayor parte de los casos entre el quinto y el décimo año de vida
 - Linfangioma. Los *linfangiomas* o higromas quísticos son quistes o tumores benignos muy infrecuentes que nacen del sistema linfático de la piel del cuello, axila, mediastino y retroperitoneo, siendo la región cervical su localización más frecuente.
 - Hemangioma cavernoso. El hemangioma cavernoso es una malformación vascular caracterizada por una capsula bien definida y numerosos canales vasculares grandes
 - Malformaciones arteriovenosas. Una conexión anormal entre arterias y venas que permite al flujo sanguíneo pasar por alto los vasos sanguíneos pequeños en los que se intercambian el oxígeno y los nutrientes.
 - Otros
- Escala: Cualitativa nominal

3. Localización anatómica del tumor

- Definición conceptual: Referencia espacial que guarda el tumor en relación a un espacio anatómico.
- Definición operacional: Ubicación en la órbita y anexos reportada en el expediente clínico.
- Categorías:
 - A. Órbita
 - B. Párpados
 - C. Conjuntiva
 - D. Órbita y párpados
 - E. Órbita, párpados y conjuntiva
 - F. Otros
- Escala: Cualitativa nominal politómica

4. Tratamiento recibido

- Definición conceptual: Tipo de intervención médica realizada que tiene cuya finalidad es la de aliviar o curar una enfermedad
- Definición operacional: Procedimiento medico reportado como realizado en el expediente clínico
- Categorías:
 - Esteroide sistémico (prednisona)
 - Esteroide perilesional (metilprednisolona)
 - Betabloqueador sistémico (propranolol)
 - Bleomicina intralesional(escleroterapia)
 - Radioterapia
 - Otros
- Escala: Cualitativa nominal politómica

5. Tratamientos combinados

- Definición conceptual: Empleo de una combinación de dos o mas tratamientos que posibilitan el incremento de sus efectos.
- Definición operacional: La combinación de tratamientos empleados reportada en el expediente clínico.
- Categorías
 - Prednisona via oral y propranolol
 - Prednisona sistémica y esteroide perilesional
 - Prednisona sistémica y bleomicina
 - OTROS.
- Escala: Cualitativa nominal politómica

6. Duración del tratamiento

- Definición conceptual: Tiempo de exposición necesaria al tratamiento para reducir o curar el tumor.
- Definición operacional: Tiempo de exposición al tratamiento en meses reportada en el expediente clínico
- Categorías: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18 meses o más.
- Escala: Cuantitativa ordinal continúa.

7. Grado de remisión del tumor

- Definición conceptual: Evolución que procede posterior a la aplicación de una terapia medica determina
- Definición operacional: Lo reportado en el expediente clínico en base a las siguientes categorías.
- Categorías:

- Reducción total. Desaparición completa de la masa tumoral en respuesta al tratamiento
- Reducción parcial. Disminución de la masa tumoral en respuesta al tratamiento
- Ausencia de reducción. Ausencia de respuesta al tratamiento
- Aumento de la masa. Incremento en el crecimiento tumoral
- Escala: Cualitativa nominal politómica

8. Complicaciones del tratamiento recibido

- Definición conceptual: Efectos adversos y resultados indeseados que ocurren como consecuencia de haber recibido una terapia a corto, mediano o largo plazo.
- Definición operacional: Lo reportado en el expediente clínico en base a las siguientes categorías.
- Categorías:
 - Alteraciones cutáneas. Hiperpigmentación, irritación, atrofia, ulceración, prurito y necrosis
 - Hipotensión arterial. Presión arterial debajo de 90/60 mmHg
 - Glaucoma secundario. Pérdida de fibras nerviosas en el nervio óptico de causa identificable
 - Síndrome de Cushing. Trastorno hormonal causado por la exposición prolongada a un exceso de cortisol o esteroides
 - Sangrado. Pérdida de sangre a través de una herida
 - Diminución de agudeza visual. Pérdida de visión de 2 o más líneas de Snellen
 - Otros.
- Escala: Cualitativa nominal politómica

CALCULO DE TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo al censo anual con el que se cuenta en el servicio de oftalmología pediátrica el número de pacientes con diagnóstico de tumores vasculares de la órbita que recibieron tratamiento en este hospital son aproximadamente 6, por lo que para el periodo comprendido entre enero 2014 – enero 2018 se calculan un total 30 pacientes. Al tratarse de un estudio descriptivo se toma un intervalo de confianza de un 90% con una P de 0.30 y se espera obtener un tamaño de 26 pacientes con una pérdida esperada de 20% por lo que se estima una muestra de al menos 21 pacientes.

Para el cálculo de la muestra y por ser un estudio descriptivo se utilizó la siguiente fórmula (1) con un nivel de confianza del 90%, una W/S de 0,50 obteniendo una muestra de 44 expedientes de pacientes.

$$(1) N = 4Z\alpha^2 S^2 \div W^2$$

ANALISIS ESTADISTICO

Para las variables nominales se usarán frecuencias y porcentajes, y para las variables cuantitativas se utilizara medias rangos, moda. Los resultados serán reportados por medio de gráficas y tablas.

ASPECTOS ETICOS

RIESGO DE INVESTIGACION

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud se trata de un estudio sin riesgo en el cual se tomara los datos requeridos en el expediente sin interferir en el tratamiento del paciente. Sus datos serán confidenciales y solo para su uso epidemiológico y estadístico sin ningún interés monetario para los pacientes o los encargados del estudio. El beneficio de la investigación es conocer los resultados del tratamiento en pacientes tratados por un tumor vascular de orbita en beneficio de la sociedad.

RECURSOS

Recursos humanos

- Tesista aspirante a la Especialidad de Oftalmología
- Tutor de tesis
- Personal de archivo clínico

Recursos materiales

- Computadora, software, impresora, hojas blancas, plumas.
- Expedientes clínicos

FACTIBILIDAD

Es posible la realización de este estudio porque se dispone de los recursos materiales y humanos que nos permiten tener acceso a la información necesaria. También se dispone de un censo anual de pacientes tratados por tumores vasculares orbitarios que pertenece a la Jefatura de Oftalmología Pediátrica. Al

tratarse de un estudio retrospectivo también se cuenta con el tiempo necesario para finalizar el estudio de forma oportuna.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Paciente No. _____

Nss: _____

Edad al momento del tratamiento en años: _____

1. Localización anatómica del tumor y lado afectado **

	Orbita	Parpados	Conjuntiva	Orbita y parpados	Orbita, parpados y conjuntiva	OTROS
Derecha						
Izquierda						

2. Tipo de tumor

	Derecha	Izquierda	Bilateral
Hemangioma capilar			
Linfagioma			
Hemangioma cavernoso			
Malformaciones arteriovenosas			
Otros ESPECIFICAR			

3. Tratamiento recibido **

	Derecha	Izquierda	Bilateral
Prednisona vía oral			
Esteroides perilesional			
Propranolol via oral			
Bleomicina			
Sildenafil			
Otros (especificar):			

4. Tratamientos combinados: **

	Derecha	Izquierda
--	---------	-----------

Prednisona sistémica y esteroide perilesional		
Prednisona y propanolol sistémicos		
Prednisona y bleomicina		
Propalolol sistémico y bleomicina		
Eesteroide perilesional y propanolol sistémico		
Otros (especificar)		

5. Duración del tratamiento (en meses) **

3	4	5	6	7	8	9	10	12	18	Mas (especificar)

6. Grado de remisión del tumor **

	Derecha	Izquierda
Reducción total		
Reducción parcial		
Ausencia de reducción		
Aumento		

7. Complicaciones del tratamiento recibido **

	Derecha	Izquierda	Especificar*
Alteraciones cutáneas*			
Hipotensión arterial			
Glaucoma secundario			
Síndrome de Cushing			
Sangrado			
Disminución de agudeza visual			
Otro (especificar)			

** Anotar en el cuadro correspondiente con una "x" o número correspondiente

ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de asentimiento en menores de edad (8 a 17 años)

Nombre del estudio: Resultados de tratamiento empleado en pacientes pediátricos portadores de tumor vascular orbitario en el hospital Centro Médico Nacional La Raza

Número de registro institucional: pendiente

Objetivo del estudio y procedimientos: conocer los beneficios y los problemas que derivan de los tratamientos empleados para tratar los tumores que se originan en los vasos sanguíneos de la órbita del ojo

Hola, mi nombre es Estefanía Aldana Vargas y trabajo en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualmente estamos realizando un estudio para conocer acerca los resultados que podemos obtener al emplear diversas variedades de tratamiento en los tumores que derivan de los vasos sanguíneos de la órbita del ojo en niños y para ello queremos pedirte que nos apoyes.

Tu participación en el estudio consistiría en permitir que revisemos tu expediente clínico que se encuentra en este hospital.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tus papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados sin que tú lo autorices, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (x) en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre. Si **no** quieres participar, déjalo en blanco.

Si quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento: Estefanía Aldana Vargas

Fecha: _____



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (padres o representantes legales de niños o personas con discapacidad)

Nombre del estudio:	Resultados de tratamiento empleado en pacientes pediátricos portadores de tumor vascular orbitario en el hospital Centro Médico Nacional La Raza
Lugar y fecha:	Ciudad de México UMAE Centro Médico Nacional La Raza; 2018
Número de registro institucional:	Pendiente
Justificación y objetivo del estudio:	Los tumores que se originan en los vasos sanguíneos de la órbita del ojo en niños son causa de enfermedad y complicaciones importantes por lo que es necesario conocer los beneficios y los problemas que derivan de los tratamientos empleados
Procedimientos:	Revisión del expediente clínico.
Posibles riesgos y molestias:	No representa ningún riesgo ya que únicamente se realizará la revisión de los procedimientos ya realizados y que se encuentran plasmados en el expediente clínico.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con al investigación y el tratamiento del sujeto
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados se analizaran por el investigador, y se asentará en un estudio la cual puede ser consultada en los registros de la UNAM y del IMSS.
Participación o retiro:	Su participación es totalmente voluntaria. Es decir, usted no está obligado(a) a permitir que se revisen sus datos. Tiene todo el derecho de negarse a participar y esta decisión no le traerá consecuencia alguna.
Privacidad y confidencialidad:	Su nombre siempre será confidencial, ya que no se mencionará en los resultados. Tampoco aparecerá en los documentos relacionados al proyecto, ni en la exposición/publicación de las mismas. El banco de datos original las conservará el investigador responsable en un lugar seguro

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Dra. Claudia Nayeli Camacho Martínez

Colaboradores:

Dra. Estefanía Aldana Vargas

Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el investigador(a) responsable del proyecto: Dra. Claudia Nayeli Camacho Martínez, y/o colaborador: Dra. Estefanía Aldana Vargas al siguiente número de teléfono 7711009420 en un horario de 10:00 – 19:00 horas

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: al Comité de Ética e Investigación del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza "Dr. Gaudencio González Garza" Unidad Médica de Alta Especialidad en Av. Jacarandas S/N Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, Cuidad de México. Dirección Enseñanza e Investigación en Salud. Teléfono 57425900

Nombre y firma de ambos padres o
tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-014

BIBLIOGRAFIA

1 Honavar, S. and Manjandavida, F. (2017). Recent Advances in Orbital Tumors—A Review of Publications from 2014–2016. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 6(2), pp.153-158.

2 Kodsi SR, Shetlar DJ, Campbell RJ, Garrity JA, Bartley GB (1994). A review of 340 orbital tumors in children during a 60-year period. *American Journal of Ophthalmology* 1994 Feb 15;117(2):177-82

3. Shields JA, Bakewell B, Augsburger JJ, Donoso LA, Bernardino V. 1986 Space-occupying orbital masses in children. A review of 250 consecutive biopsies. *Ophthalmology*. Mar;93(3):379-84

4. Bonavolontà G, Strianese D, Grassi P, Comune C, Tranfa F, Uccello G, Iuliano A (2013). An analysis of 2,480 space-occupying lesions of the orbit from 1976 to 2011. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* Mar-Apr;29(2):79-86

5 McNab, A., Selva, D., Hardy, T. and O'Donnell, B. (2014). The Anatomical Location and Laterality of Orbital Cavernous Haemangiomas. *Orbit*, 33(5), pp.359-362.

6 Rootman, D., Heran, M., Rootman, J., White, V., Luemsamran, P. and Yucel, Y. (2014). Cavernous venous malformations of the orbit (so-called cavernous haemangioma): a comprehensive evaluation of their clinical, imaging and histologic nature. *British Journal of Ophthalmology*, 98(7), pp.880-888.

7 Kloos, R., Mourits, D., Saeed, P. and Mourits, M. (2012). Orbital apex cavernous hemangioma - beware of the pearl!. *Acta Ophthalmologica*, 91(4), pp.e328-e329.

8 Gooding, C. and Meyer, D. (2013). Intralesional Bleomycin. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, p.1.

9 Jia, R., Xu, S., Huang, X., Song, X., Pan, H., Zhang, L., He, F., Lin, M., Ge, S. and Fan, X. (2014). Pingyangmycin as First-Line Treatment for Low-Flow Orbital or Periorbital Venous Malformations. *JAMA Ophthalmology*, 132(8), p.942.

10 Yue, H., Qian, J., Elner, V., Guo, J., Yuan, Y., Zhang, R. and Ge, Q. (2013). Treatment of orbital vascular malformations with intralesional injection of pingyangmycin. *British Journal of Ophthalmology*, 97(6), pp.739-745.

11 Gandhi, N., Lin, L. and O'Hara, M. (2013). Sildenafil for Pediatric Orbital Lymphangioma. *JAMA Ophthalmology*, 131(9), p.1228.

12 Levitt, M., Coumou, A., Groeneveld, L., Freling, N., van der Horst, C. and Saeed, P. (2014). Propranolol as First-Line Treatment in Orbital Infantile Haemangiomas: A Case Series. *Orbit*, 33(3), pp.178-183.

- 13 Painter, S. and Hildebrand, G. (2016). Topical timolol maleate 0.5% solution for the management of deep periocular infantile hemangiomas. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 20(2), pp.172-174.e1.
- 14 Cophignon, J., d'Hermies, F. and Civit, T. (2010). Tumeurs vasculaires de l'orbite. *Neurochirurgie*, 56(2-3), pp.197-212.
- 15 Schwartz, S., Blei, F., Ceisler, E., Steele, M., Furlan, L. and Kodsi, S. (2006). Risk Factors for Amblyopia in Children with Capillary Hemangiomas of the Eyelids and Orbit. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 10(3), pp.262-268.
- 16 Frank, R., Cowan, B., Harrop, A., Astle, W. and McPhalen, D. (2010). Visual development in infants: visual complications of periocular haemangiomas. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 63(1), pp.1-8.
- 17 Maguiness, S. and Frieden, I. (2010). Current Management of Infantile Hemangiomas. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 29(2), pp.106-114.
- 18 Tambe, K., Munshi, V., Dewsbery, C., Ainsworth, J., Willshaw, H. and Parulekar, M. (2009). Relationship of infantile periocular hemangioma depth to growth and regression pattern. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 13(6), pp.567-570.
- 19 Weiss, A. and Kelly, J. (2008). Reappraisal of Astigmatism Induced by Periocular Capillary Hemangioma and Treatment with Intralesional Corticosteroid Injection. *Ophthalmology*, 115(2), pp.390-397.e1
- 20 Jalil, A., Maino, A., Bhojwani, R., Vose, M., Ashworth, J., Lloyd, I. and Biswas, S. (2010). Clinical Review of Periorbital Capillary Hemangioma of Infancy. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 48(4), pp.218-225
- 21 Greenberger, S., Boscolo, E., Adini, I., Mulliken, J. and Bischoff, J. (2010). Corticosteroid Suppression of VEGF-A in Infantile Hemangioma-Derived Stem Cells. *New England Journal of Medicine*, 362(11), pp.1005-1013.
- 22 Cogen MS, Elsas FJ (1989) *Eyelid depigmentation following corticosteroid injection for infantile ocular adnexal hemangioma.* . *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*.s. Jan-Feb;26(1):35-8.
- 23 Sutula FC, Glover AT (1987). Eyelid necrosis following intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma. *Ophthalmic Surg.* Feb;18(2):103-5
- 24 Vazquez-Botet R, Reyes BA, Vazquez-Botet M. (1989). Sclerodermiform linear atrophy after the use of intralesional steroids for periorbital hemangiomas: a review of complications. . *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*.. May-Jun;26(3):124-7

- 25 Droste, P., Ellis, F., Sondhi, N. and Helveston, E. (1988). Linear Subcutaneous Fat Atrophy After Corticosteroid Injection of Periocular Hemangiomas. *American Journal of Ophthalmology*, 105(1), pp.65-69.
- 26 Shorr N, Seiff S (1986). Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg*; Apr;17(4):229-31
- 27 Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ, Ellis MK (1993). Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Jan-Feb;30(1):4-7
- 28 Burton J Kushner, MD; Bradley N Lemke, MD; Mark S Ruttum, MD; Gary W Abrams, MD; Gerald J Harris, MD; Mary K Ellis, MD (1993) Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*;30(6):397-399
- 29 Hernandez, J., Seah, Chia and Quah, B. (2013). Periocular capillary hemangioma: management practices in recent years. *Clinical Ophthalmology*, p.1227.
- 30 Arneja, J. and Mulliken, J. (2010). Resection of Amblyogenic Periocular Hemangiomas: Indications and Outcomes. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 125(1), pp.274-281.
- 31 Schneider, D., Lee, M., Harrison, A. and Sidman, J. (2011). Excision of Periorbital Hemangiomas to Correct Visual Abnormalities. *Archives of Facial Plastic Surgery*, 13(3).
32. Slaughter K(1), Sullivan T, Boulton J, O'Reagan P, Gole G (2003). *Early surgical intervention as definitive treatment for ocular adnexal capillary haemangioma. Clinical & Experimental Ophthalmology*. Oct;31(5):418-23
- 33 Wilson, M., Hoehn, M., Haik, B., Rieman, M. and Reiss, U. (2007). Low-Dose Cyclophosphamide and Interferon Alfa 2a for the Treatment of Capillary Hemangioma of the Orbit. *Ophthalmology*, 114(5), pp.1007-1011.e1.;
- 34 Theunissen, C., Smitt, J. and van der Horst, C. (2015). Propranolol Versus Corticosteroids. *Annals of Plastic Surgery*, 74(2), pp.237-241.
- 35 Thoumazet, F., Léauté-Labrèze, C., Colin, J. and Mortemousque, B. (2011). Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. *British Journal of Ophthalmology*, 96(3), pp.370-374.
- 36 Vassallo, P., Forte, R., Di Mezza, A. and Magli, A. (2013). Treatment of Infantile Capillary Hemangioma of the Eyelid with Systemic Propranolol. *American Journal of Ophthalmology*, 155(1), pp.165-170.e2.

- 37 Herlihy, E., Kelly, J., Sidbury, R., Perkins, J. and Weiss, A. (2016). Visual acuity and astigmatism in periocular infantile hemangiomas treated with oral beta-blocker versus intralesional corticosteroid injection. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 20(1), pp.30-33.
- 38 Haggstrom, A., Drolet, B., Baselga, E., Chamlin, S., Garzon, M., Horii, K., Lucky, A., Mancini, A., Metry, D., Newell, B., Nopper, A. and Frieden, I. (2007). Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. *The Journal of Pediatrics*, 150(3), pp.291-294
- 39 Robb RM (1977). Refractive errors associated with hemangiomas of the eyelids and orbit in infancy. *American Journal of Ophthalmology*. Jan;83(1):52-8
- 40 Haik BG, Jakobiec FA, Ellsworth RM, Jones IS (1979). Capillary hemangioma of the lids and orbit: an analysis of the clinical features and therapeutic results in 101 cases. *Ophthalmology*. May;86(5):760-92
- 41 Dubois, J., Garel, L., David, M. and Powell, J. (2002). Vascular Soft-Tissue Tumors in Infancy: Distinguishing Features on Doppler Sonography. *American Journal of Roentgenology*, 178(6), pp.1541-1545.
42. Moukaddam, H., Pollak, J. and Haims, A. (2008). MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiology*, 38(6), pp.535-547.
- 43 Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB (1997). Guidelines of care for hemangiomas of infancy: American Academy of Dermatology guidelines/outcomes committee. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Oct;37(4):631-7
44. Saha, K. and Leatherbarrow, B. (2012). Orbital lymphangiomas. *Current Opinion in Ophthalmology*, 23(5), pp.433-438
- 45 Tunç M, Sadri E, Char DH. (1999). Orbital lymphangioma: an analysis of 26 patients. *British Journal of Ophthalmology*. Jan;83(1):76-80
- 46 Sterker, I., Tegetmeyer, H., Sorge, I., Weißer, M. and Böhm, R. (2014). Propranolol-Therapie bei infantilen Hämangiomen im Lid- und Orbitabereich. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 231(10), pp.971-979.
- 47 Ovadia, S., Landy, D., Cohen, E., Yang, E. and Thaller, S. (2015). Local Administration of β -Blockers for Infantile Hemangiomas. *Annals of Plastic Surgery*, 74(2), pp.256-262.
- 48 Rouhana HF, Fruge JH, Massengale WT (2015). Beta blocker treatment for infantile hemangiomas. *Dermatology Online Journal*. Jul 15;21(7)

49. Mashiah, J., Kutz, A., Rabia, S., Ilan, E., Goldberg, I., Sprecher, E. and Harel, A. (2017). Assessment of the effectiveness of topical propranolol 4% gel for infantile hemangiomas. *International Journal of Dermatology*, 56(2), pp.148-153.
- 50 Calandriello, L., Grimaldi, G., Petrone, G., Rigante, M., Petroni, S., Riso, M. and Savino, G. (2017). Cavernous venous malformation (cavernous hemangioma) of the orbit: Current concepts and a review of the literature. *Survey of Ophthalmology*, 62(4), pp.393-403.
- 51 Bleier, B., Castelnuovo, P., Battaglia, P., Turri-Zanoni, M., Dallan, I., Metson, R., Sedaghat, A., Stefko, S., Gardner, P., Snyderman, C., Nogueira, J., Ramakrishnan, V., Muscatello, L., Lenzi, R. and Freitag, S. (2015). Endoscopic endonasal orbital cavernous hemangioma resection: global experience in techniques and outcomes. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 6(2), pp.156-161.
- 52 Gooding, C. and Meyer, D. (2013). Intralesional Bleomycin: a potential treatment for refractory orbital lymphangiomas. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, May-Jun;30(3):e65-7
- 53 Yura J, Hashimoto T, Tsuruga N, Shibata K. (1977). Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. *Arch Jap Chir*; Sep 1;46(5):607-14.
- 54 Tanigawa N, Shimomatsuya T, Takahashi K, et al. (1987). Treatment of cystic hygroma and lymphangioma with the use of bleomycin fat emulsion. *Cancer* Aug 15;60(4):741-9.
- 55 Muir, T., Kirsten, M., Fourie, P., Dippenaar, N. and Ionescu, G. (2004). Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatric Surgery International*, 19(12), pp.766-773.
- 56 Blum RH, Carter SK, Agre K. (1973). A clinical review of bleomycin: a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973 Apr;31(4):903-14.
- 57 Mathur, N., Rana, I., Bothra, R., Dhawan, R., Kathuria, G. and Pradhan, T. (2005). Bleomycin sclerotherapy in congenital lymphatic and vascular malformations of head and neck. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 69(1), pp.75-80.
- 58 Greene AK, Burrows PE, Smith L, et al. (2005). Periorbital lymphatic malformation: clinical course and management in 42 patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Jan;115(1):22-30
- 59 Shen, C., Wu, M., Tyan, Y., Ou, C., Chen, T. and Wong, H. (2012). Preliminary experience of percutaneous intralesional bleomycin injection for the treatment of orbital lymphatic-venous malformation refractory to surgery. *Clinical Radiology*, 67(2), pp.182-184.

60. Dubois, J., Garel, L., Abela, A., Laberge, L. and Yazbeck, S. (1997). Lymphangiomas in children: percutaneous sclerotherapy with an alcoholic solution of zein. *Radiology*, 204(3), pp.651-654.
61. Jia, R., Xu, S., Huang, X., Song, X., Pan, H., Zhang, L., He, F., Lin, M., Ge, S. and Fan, X. (2014). Pingyangmycin as First-Line Treatment for Low-Flow Orbital or Periorbital Venous Malformations. *JAMA Ophthalmology*, 132(8), p.942.
- 62 MacIntosh, P., Yoon, M. and Fay, A. (2014). Complications of Intralesional Bleomycin in the Treatment of Orbital Lymphatic Malformations. *Seminars in Ophthalmology*, 29(5-6), pp.450-455.
- 63 Raichura, N., Alam, M., Noronha, V. and Mukherjee, B. (2017). A prospective study of the role of intralesional bleomycin in orbital lymphangioma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 21(2), pp.146-151.
- 64 Saha, K. and Leatherbarrow, B. (2012). Orbital lymphangiomas. *Current Opinion in Ophthalmology*, 23(5), pp.433-438..
- 65 Rootman, J., Heran, M. and Graeb, D. (2014). Vascular Malformations of the Orbit. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 30(2), pp.91-104.
- 66 Goldberg RA, Garcia GH, Duckwiler GR. (1993). Combined embolization and surgical treatment of arteriovenous malformation of the orbit. *American Journal of Ophthalmology* Jul 15;116(1):17-25.
- 67 Hayes BH, Shore JW, Westfall CT, et al. (1995). Management of orbital and periorbital arteriovenous malformations. *Ophthalmic Surgery*. Mar-Apr;26(2):145-52.
- 68 Spiteri Cornish, K. and Reddy, A. (2011). The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma—a systematic review. *Eye*, 25(10), pp.1277-1283.
- 69 Lawley, L., Siegfried, E. and Todd, J. (2009). Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations. *Pediatric Dermatology*, 26(5), pp.610-614
- 70 Chu, D., Castelo-Soccio, L., Wan, J., Gelfand, J., Shaddy, R., Shah, K., Perman, M., Treat, J. and Yan, A. (2014). Retrospective Analysis of Beta-Blocker Instituted for Treatment of Hemangiomas (RABBIT Study). *Clinical Pediatrics*, 53(11), pp.1084-1090.

71 Xue, K. and Hildebrand, G. (2013). Deep Periocular Infantile Capillary Hemangiomas Responding to Topical Application of Timolol Maleate, 0.5%, Drops. *JAMA Ophthalmology*, 131(9), p.1246.

72 Linjun Y, Jiachuan X, Baoli S, Qixing X, Chunfen L. (2015). A clinical study of Timolol Maleate Eye Drops for the treatment of superficial infantile hemangiomas. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. Nov;31(6):440-5.

73 Ye XX, Jin YB, Lin XX, Ma G, Chen XD, Qiu YJ, Chen H, Hu XJ. (2012) Topical timolol in the treatment of periocular superficial infantile hemangiomas: a prospective study. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Z*. May;28(3):161-4.

74 Mawn, L. (2013). Infantile Hemangioma: Treatment with Surgery or Steroids. *American Orthoptic Journal*, 63(1), pp.6-13.