

Timolol tópico, ¿es una opción para el tratamiento de los hemangiomas infantiles?

M. Aparicio Rodrigo

Pediatra. CS Entrevías. Madrid. España.

Los hemangiomas infantiles (HI) son tumores benignos del endotelio vascular que encontramos en un 4-10% de los lactantes y aparecen en los primeros meses de vida, lo que los diferencia de los hemangiomas congénitos que están presentes desde el nacimiento. El diagnóstico es clínico. Presentan una fase de crecimiento, durante los primeros meses de vida, y una fase de involución, hacia el final del primer año de vida (a partir de los nueve meses), que continúa durante un número variable de años¹. Suelen ser superficiales y aparecer con más frecuencia en la cabeza o el cuello. A pesar de que en la mayoría de los casos se trata de lesiones banales, con frecuencia son un motivo de preocupación para los padres, dado su componente estético. Los HI grandes, múltiples o con riesgo de complicaciones deben derivarse lo antes posible al especialista, durante la fase de proliferación temprana. El tratamiento recomendado para el resto de los HI es la vigilancia activa, sin intervenir, dado que tienden a desaparecer de manera espontánea. La involución se produce a razón de un 10% por año² (el 50% de los HI involucionan a los cinco años; el 70%, a los siete años, y el 90%, sobre los nueve años) y es más rápida cuanto más pequeña es la lesión. En el 50% de los casos, tras la involución, la piel no recupera una apariencia normal y quedan lesiones residuales como cicatrices, atrofia, decoloración, telangiectasias o piel redundante. Esto sucede con más frecuencia en HI superficiales grandes y nodulares, especialmente en los segmentados y los de borde afilado o pendulares.

La indicación de tratamiento en los HI debe hacerse de manera individualizada y depende del tamaño de la le-

sión, la localización, las posibilidades de complicaciones, el riesgo de lesión cicatricial, la edad del paciente y el estadio de crecimiento o involución en el momento de la evaluación. No hay unos criterios rígidos y deben sopesarse los beneficios y los riesgos del tratamiento.

La mayor experiencia se tiene con el tratamiento sistémico de los HI. El propranolol y los corticoides son los fármacos de primera línea y la vincristina y el interferón alfa una segunda alternativa. El tratamiento local es una opción para los HI superficiales de pequeño tamaño, pero la experiencia aún es escasa, no hay pautas establecidas hasta el momento y cada profesional suele aplicarlo según su criterio. Se han utilizado los corticoides intralesionales, corticoides tópicos de alta potencia (con el riesgo de atrofia cutánea), betabloqueantes tópicos (propranolol o timolol al 0,5%) o imiquimod tópico (con resultados contradictorios).

Recientemente, en la revista *Pediatrics*³, se ha publicado el primer estudio clínico aleatorio sobre el uso del timolol al 0,5% para los HI pequeños y superficiales en lactantes entre 5 y 24 semanas de vida, con el objetivo de demostrar su eficacia y seguridad. Este artículo ha sido objeto de una reciente valoración crítica en la revista *Evidencias en Pediatría*⁴. Hasta el momento solo se disponía de información sobre casos clínicos aislados o de series de casos^{5,6}. Los autores estudiaron el efecto del tratamiento con timolol en 19 niños con HI superficiales pequeños no susceptibles de tratamiento sistémico, comparándolos con 22 pacientes (grupo control) en los que se realizó un seguimiento activo. Se midió la variación de volumen de las lesiones a las 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16,

20 y 24 semanas de vida y la disminución de la coloración rojiza mediante fotografías realizadas a las 0, 12 y 24 semanas. A su vez, se midió la frecuencia cardiaca y la tensión arterial antes de aplicar el tratamiento y una hora después, en cada una de las visitas. Los autores encontraron una disminución moderada del volumen de las lesiones a partir de la semana 20 en el grupo tratado con timolol en relación con el control, con una reducción del 5% respecto al volumen esperable en relación con el crecimiento del niño. La reducción fue mayor para las lesiones con un tamaño menor de 100 mm³ (11,3 mm de diámetro), en las que se encontraron diferencias a partir de la octava semana de tratamiento. Fue más evidente la variación en la coloración rojiza de los HI, que desapareció a las 24 semanas en el 45% de los pacientes del grupo de tratamiento, frente al 6% del grupo control. No hubo diferencias en la frecuencia cardiaca ni en la tensión arterial entre ambos grupos.

Se trata de un estudio con una muestra escasa y con algunas limitaciones metodológicas que lo clasificarían en una calidad media-baja. La diferencia en la disminución del volumen fue escasa y principalmente en las lesiones menores de 100 mm³ (11,3 mm de diámetro), en las que las diferencias se empiezan a detectar a partir de la octava semana de tratamiento. La mayor diferencia se encuentra en el blanqueamiento de las lesiones (50% de los pacientes tratados). No se encontraron efectos secundarios de la medicación. Se desconoce la evolución a partir de la semana 24 de tratamiento. Los resultados coinciden con los de estudios previos^{5,6} de casos en los que los efectos se evidencian a partir de los tres meses de tratamiento, el efecto es menor que el que se consigue con el propranolol sistémico y la mejoría es mayor en la fase de proliferación rápida (primeros meses de vida). No se dispone de estudios que comparen el propranolol tópico con el timolol tópico.

El timolol tópico al 0,5% (una gota) aplicado dos veces al día en HI pequeños (menores de 8-11 mm de diáme-

tro) y superficiales no localizados en mucosas ni ulcerados, durante 20-24 semanas parece tener un efecto blanqueante (estético) y limitado en cuanto a la disminución del volumen, sin efectos secundarios. Con la evidencia disponible en el momento actual, el tratamiento más adecuado de estas lesiones sería el seguimiento activo sin intervención hasta su involución. En casos particulares con HI superficiales pequeños (diámetro menor de 11 mm), no ulcerados ni localizados en mucosas en los que, por circunstancias concretas, sea oportuno acelerar su desaparición, el tratamiento con timolol al 0,5% cada 12 horas durante 20-24 semanas podría ser una opción, dada su capacidad blanqueante sin efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341:173.
2. Chang LC, Haggstrom AN, Crolet BA, Baselga E, Chanmlin SL, Garzón MC. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122:360.
3. Chan Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5-to 24-weeks old. *Pediatrics*. 2013;131:e739.
4. Río-García MD, Aparicio Rodrigo M. ¿Es útil el timolol tópico para el tratamiento de los hemangiomas infantiles superficiales? *Evid Pediatr*. 2013;9:65.
5. Chakkittakandiyil A, Philips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, *et al*. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol*. 2012;29: 28.
6. Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC. Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. *Dermatology*. 2011;223:330.