

# Timolol tópico para el tratamiento de hemangiomas infantiles

## Topical timolol for treatment of infantile hemangiomas

Tamara Romina Nijamin,<sup>1</sup> Georgina Paola Sciancalepore,<sup>2</sup> Lidia Norma Barabini,<sup>3</sup> Marianela Mabel Palmieri<sup>4</sup> y Susana Alicia Grees<sup>5</sup>

### RESUMEN

Los hemangiomas infantiles son los tumores benignos más frecuentes de la infancia. Presentan un patrón de crecimiento característico, con una fase proliferativa rápida que generalmente no se extiende más allá del primer año de vida, seguida de una involución espontánea lenta que puede llevar años. Son un motivo de consulta frecuente al dermatólogo pediátrico por compromiso vital, funcional y estético, este último dentro o fuera de la fase de crecimiento. Existen distintas alternativas terapéuticas, una de las cuales, el maleato de timolol, se encuentra en etapa de estudio. Analizamos la respuesta de 5 pacientes con hemangiomas infantiles, tratados con maleato de timolol tópico al 0,5% en solución. El tiempo de tratamiento fue de entre 9 y 13 semanas. En todos ellos se constató una respuesta satisfactoria en la apariencia de los hemangiomas y se observó aclaramiento del color y disminución discreta del tamaño (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(3): 208-212).

### Palabras clave:

hemangiomas infantiles,  
maleato de timolol.

### ABSTRACT

Infantile hemangiomas are the most common benign tumors of childhood. They have a characteristic growth pattern, with a rapid proliferative phase that usually does not extend beyond the first year of life, followed by a slow spontaneous involution that may take years. They are a frequent complaint in pediatric dermatology because they compromise vital, functional and aesthetic aspects of the child's life regardless of their growth phase. There are several treatment options and topical timolol maleate is under study.

We analyzed the response of 5 patients with infantile hemangiomas treated with topical timolol maleate 0.5% solution. The treatment time was between 9 and 13 weeks. All of them had a satisfactory response of the appearance of the hemangiomas, showing discrete reduction in colour and size (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(3): 208-212).

### Keywords:

infantile hemangioma,  
timolol maleate.

Fecha de recepción: 02/02/2012 | Fecha de aprobación: 19/04/2012

<sup>1</sup> Residente de 3º año de Dermatología Pediátrica, 3º año carrera Médicos Especialistas en Dermatología Pediátrica (UBA)

<sup>2</sup> 3º año carrera Médicos Especialistas en Dermatología Pediátrica (UBA)

<sup>3</sup> Dermatóloga pediátrica

<sup>4</sup> 1º año carrera Médicos Especialistas en Dermatología Pediátrica (UBA)

<sup>5</sup> Jefa de la Unidad de Dermatología Pediátrica, directora de la carrera Médicos Especialistas en Dermatología Pediátrica (UBA) Unidad de Dermatología Pediátrica, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde, Av. Montes de Oca 40, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Tamara Nijamin, Hortiguera 821, 4º Piso, CP 1406, CABA. tamaranijamin@hotmail.com

## Introducción

Los hemangiomas infantiles son los tumores benignos más frecuentes de la infancia. Su incidencia oscila entre el 3 y el 10% de la población. Más del 50% se ubica en cabeza y cuello<sup>1,2</sup> y alrededor del 10% en el área perineal y lumbosacra.<sup>2,3</sup> Habitualmente no están presentes al momento de nacimiento; aparecen por lo general entre los 15 y 30 días de vida. Presentan un patrón de crecimiento característico, con una fase proliferativa rápida que por lo común no se extiende más allá del primer año de vida, seguida de una involución espontánea lenta que puede llevar años. Ocurren en todas las razas, con mayor incidencia en mujeres respecto a varones, y predominan en prematuros —especialmente en aquellos con menos de 1.500 gramos—, embarazos múltiples y patología placentaria.<sup>4</sup>

Un grupo de hemangiomas, que oscila entre el 10 y el 20%, durante su fase de crecimiento puede presentar importante morbimortalidad, comprometer órganos o estructuras vitales, lo que puede generar defectos visuales, dificultad en la alimentación, obstrucción de vía aérea, ulceraciones reiteradas, insuficiencia cardíaca o infecciones.<sup>4</sup> En muchos casos, el motivo de consulta suele ser sólo por la afectación estética.

En cuanto al tratamiento, existen opciones vía oral como corticoides y betabloqueantes, entre otros. El maleato de timolol es un betabloqueante no selectivo utilizado de primera elección en forma tópica de gotas o gel al 0,5% para el tratamiento del glaucoma en oftalmología pediátrica.<sup>5</sup> Recientemente se han comunicado casos aislados que utilizaron este fármaco en forma tópica para los hemangiomas infantiles con resultados promisorios.

## Material y métodos

Presentamos 5 pacientes de entre 2 meses y medio y 3 años y 4 meses, todos de sexo femenino, asistidos en nuestro servicio desde el 1° marzo al 30 de septiembre de 2011 por la presencia de hemangiomas infantiles no complicados, a los que se indicó tratamiento tópico con maleato de timolol al 0,5% en solución, aplicado dos veces por día, durante 9 a 13 semanas según el caso (tabla 1). Todos fueron evaluados por el Servicio de Cardiología de nuestro hospital antes de iniciar tratamiento. Aquellos niños con compromiso ocular o periocular fueron evaluados por el Servicio de Oftalmología.

### Caso 1

Niña de 11 meses con un hemangioma superficial en párpado superior izquierdo que recibió como terapéutica inicial metilprednisona (2 mg/kg/día) durante 4 meses

**TABLA 1. Características de pacientes incluidos**

Variables	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Ubicación	Párpado superior izquierdo	Rama oftálmica trigeminal derecha	Párpado inferior derecho	Maxilar inferior izquierdo	Ala nasal derecha
Edad comienzo de tratamiento	3 años y 4 meses	4 y ½ meses	2 y ½ meses	1 año y 4 meses	1 año y 2 meses
Tipo tumor	Mixto	Superficial en placa	Mixto	Superficial	Superficial
Tratamiento previo	Corticoides y propanolol	Corticoides	No	No	No
Exclusión del estudio	No	No	Sí	No	No
Tiempo de tratamiento	9 semanas	10 semanas	9 semanas	17 semanas	9 semanas
Respuesta	4 semanas disminución de telangiectasias	4 semanas aclaramiento central	1 semana aclaramiento central	3 semanas aclaramiento central	2 semanas aclaramiento central



**Foto 1.** Paciente 2. Hemangioma segmentario en placa a nivel rama oftálmica trigeminal derecha. Oclusión de la hendidura palpebral.

y medio. A los 2 años y 4 meses inició tratamiento con propanolol (2 mg/kg/día) durante 7 meses, ambos por vía oral. A los 3 años y 4 meses consultó por telangiectasias y leve engrosamiento de párpado superior izquierdo en el sitio del hemangioma en regresión. Se indicó maleato de timolol tópico en solución al 0,5%, 2 gotas dos veces por día durante 9 semanas. Se observó sutil disminución de las telangiectasias, sin disminución del grosor de partes blandas.

## Caso 2

Niña de 26 días de vida que presentó hemangioma segmentario en placa a nivel de la rama oftálmica trigeminal derecha, que ocluyó el eje visual. Se inició tratamiento con metilprednisona vía oral (2 mg/kg/día). Con sospecha de síndrome PHACE se realizó RMN de cerebro con y sin gadolinio, evaluación cardiológica, genética y oftalmológica, y se descartó la presencia de anomalías asociadas. Se suspendió corticoterapia luego de 3 meses de tratamiento, una vez superado el episodio de oclusión ocular. A los 4 meses y medio inició tratamiento tópico con maleato de timolol al 0,5% en solución, 2 gotas dos veces por día durante 9 semanas. Se apreció disminución del componente rojo y del grosor del párpado afectado (fotos 1, 2 y 3).

**Foto 2.** Paciente 2. Hemangioma luego de tratamiento vía oral con corticoides. Previo inicio de tratamiento tópico.

## Caso 3

Niña de 2 meses y medio con hemangioma mixto (superficial y profundo) en párpado inferior derecho. Inició tratamiento tópico con maleato de timolol al 0,5% en solución, 2 gotas dos veces por día durante 9 semanas. Durante este período se observó aclaramiento de la superficie del hemangioma, pero en la semana 9 de tratamiento se apreció aumento importante del componente profundo con compromiso del eje visual. Por este motivo se suspendió la medicación tópica para iniciar con propanolol a una dosis de 2 mg/kg/día por vía oral (foto 4).

## Caso 4

Niña de 1 año y 4 meses que fue llevada por primera vez a la consulta por la presencia de un hemangioma superficial tipo nodular en la región maxilar inferior izquierda. No realizó previamente ningún tratamiento. Se indicó maleato de timolol al 0,5% en solución, 2 gotas dos veces por día durante 13 semanas. Se observó aclaramiento del componente rojo del hemangioma, sin disminución del grosor de la lesión (fotos 5 y 6).

## Caso 5

Niña de 1 año y 2 meses con hemangioma pequeño superficial en el ala nasal derecha sin tratamiento previo oral

**Foto 3.** Paciente 2. 9 semanas de tratamiento con solución de maleato de timolol al 0,5%. Blanqueamiento central. Persistencia de bordes eritematosos. Disminución del grosor del párpado.

ni sist3mico. Inici3 tratamiento con maleato de timolol al 0,5% en soluci3n 2 gotas dos veces por d3a durante 9 semanas. Se observ3 disminuci3n del color y del tama1o de la lesi3n.

## Discusi3n

Dentro de las alternativas terap3uticas de primera elecci3n para los hemangiomas infantiles que requieren tratamiento, se cuenta con corticoides orales como la metilprednisona (1 a 3 mg/kg/d3a) y el propranolol (2 mg/kg/d3a). Otras opciones incluyen vincristina, interfer3n alfa, corticoides intralesionales, imiquimod y la resecci3n quir3rgica.<sup>6</sup> Los efectos adversos provocados por los corticoides son: hiperglucemia, retenci3n hidrosalina, glaucoma, alteraci3n del eje hipot3lamo-adrenal, retardo de crecimiento, aumento de peso y del apetito, predisposici3n a infecciones, estr3as, acn3, telangiectasias y atrofia cut3nea. Este tratamiento requiere el seguimiento por endocrinolog3a para controlar las posibles complicaciones y eventualmente tambi3n controles de qu3mica sangu3nea. Para suspender el tratamiento debe realizarse un descenso gradual de la dosis, para evitar insuficiencia del eje adrenal.<sup>7</sup> El propranolol es un betabloqueante no selectivo, que en forma excepcional puede provocar hipotensi3n, hipoglucemia, bradicardia, broncoespasmo, vasoespasmo, bloqueo card3aco e insuficiencia card3aca congestiva, por lo tanto est3 contraindicado en pacientes con patolog3a cardiopulmonar y requiere controles cl3nicos, de laboratorio y cardiol3gicos.<sup>8</sup>

La cirug3a presenta como principales riesgos el sangrado, la infecci3n y las secuelas cicatrizales.<sup>6</sup>

Los betabloqueantes act3an en el control del tono muscular; as3, inhiben la s3ntesis y liberan el 3xido nitroso. A nivel de la angi3genesis, bloquear3an las cascadas y factores proangi3genicos, VEGF –factor de crecimiento endotelial vascular y bFGF – factor de crecimiento fibrobl3stico b3sico;<sup>4</sup> adem3s, no s3lo tendr3an como efecto detener la proliferaci3n de c3lulas endoteliales patol3gicas, sino que tambi3n podr3an inducir una apoptosis forzada.<sup>9-10</sup>

Recientemente se han publicado tres trabajos de pacientes con hemangiomas faciales tratados con maleato de timolol al 0,5% t3pico.<sup>11-13</sup> Suqin Guo *et al.*<sup>11</sup> trataron un hemangioma capilar extenso en p3rpado en una ni1a de 4 meses, que produc3a ptosis palpebral y oclusi3n pupilar, sin otra alteraci3n ocular. Colocaron 2 gotas de maleato de timolol al 0,5% en soluci3n, 2 veces por d3a, durante 4 semanas, con reducci3n del tama1o y atenuaci3n del color y sin haber presentado complicaciones ni efectos adversos relacionados con el f3rmaco. En los pacientes presentados observamos blanqueamiento parcial



**Foto 4.** Paciente 3. 9 semanas de tratamiento con soluci3n de maleato de timolol al 0,5%. Blanqueamiento del componente rojo superficial. Aumento del componente profundo.



**Foto 5.** Paciente 4. Previo tratamiento. Hemangioma tipo superficial nodular.





**Foto 6.** Paciente 4. 13 semanas de tratamiento con solución de maleato de timolol al 0,5%. Blanqueamiento del componente rojo superficial, sin disminución de tamaño.

de las lesiones sin objetivar reducción considerable en el tamaño de las mismas.

Pope E. *et ál.*<sup>12</sup> evaluaron a 6 pacientes con hemangiomas superficiales de cabeza y cuello no complicados, tratados con maleato de timolol en gel al 0,5%, aplicado 2 veces por día durante 8 semanas. Observaron mejoría de las lesiones y no encontraron efectos adversos por la medicación ni reaparición de los hemangiomas. Nuestros pacientes no presentaron efectos adversos.

Khunger *et ál.*<sup>13</sup> han tratado con maleato de timolol al 0,5% tópico, con 10 gotas por dosis, 2 veces por día, durante 12 semanas, a una niña de 18 meses de edad con hemangioma complicado en cara con ulceraciones e infecciones recurrentes que no había respondido a los corticoides y antibióticos orales. Obtuvieron una reducción mayor al 50% del tamaño inicial al final de la primera semana del tratamiento sin recaídas ni complicaciones. En nuestra casuística no hemos utilizado el maleato de timolol en hemangiomas complicados.

Nuestros pacientes han evidenciado mejoría estética de sus hemangiomas, en coloración y extensión de los mismos.

## Conclusión

El timolol tópico constituiría una alternativa segura, inocua y de bajo costo para el mejoramiento estético de los hemangiomas infantiles no complicados. Debemos tener en cuenta que la valoración clínica del resultado estético es subjetiva y que las series de casos publicadas hasta la fecha carecen del número suficiente de pacientes para poder enunciar resultados concluyentes.

Agradecimientos: Dres. Zardini y Ratti, Servicio de Oftalmología, Hospital Elizalde. Dr. Fischman, Servicio de Cardiología, Hospital Elizalde.

## Bibliografía

1. Greco M.F., Cordisco M.R. Lesiones vasculares, en Larralde M., Abad E., Luna P., *Dermatología pediátrica*, Ed. Journal, Buenos Aires, 2010: 505-524.
2. Girard C., Bigorre M., Guillot B., Bessis B. Pelvis syndrome, *Arch. Dermatol.*, 2006, 142: 884-888.
3. Stockman A., Boralevi F., Taïeb A., Léauté-Labrèze C. Sacral syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization, *Dermatology*, 2007, 214: 40-45.
4. Cordisco M.R., Lanoel A., Pierini A. Propanolol en el tratamiento de hemangiomas, *Pediatr. Dermatol. Lat.*, 2008, 6: 11-19.
5. Greet C., Ingeborg S., Thierry Z., Ingele C. The safety and efficacy of glaucoma medication in pediatric population, *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, 2009, 46: 12-18.
6. Valle L., Barabini L., Grees S.A. Hemangioma periorbitario tratado con propranolol, *Rev. Asoc. Med. Arg.*, 2009, 122: 14-18.
7. Drolet B.A., Esterly N.B. Hemangiomas in Children, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341: 173-181.
8. Hogeling M., Adams S., Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas, *Pediatrics*, 2011, 128: 259-266.
9. Storch C., Hoeger P. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action, *Br. J. Dermatol.*, 2010, 163: 269-271.
10. Léauté-Labrèze C., Taïeb A. Efficacité des bêtabloqueants dans les hémangiomes capillaires infantiles: signification physiopathologique et conséquences thérapeutiques, *Ann. Dermatol. Venerol.*, 2008, 135: 860-862.
11. Suqin D., Nina N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using blocker solution, *Arch. Ophthalmol.*, 2010, 128: 255-256.
12. Pope E., Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: A pilot study, *Arch. Dermatol.*, 2010, 46: 564-565.
13. Khunger N., Pahwa M. Dramatic response of a large infantile hemangioma associated with PHACE syndrome to topical timolol, *Br. J. Dermatol.*, 2011, 164: 886-888.