

IMPACTO EN EL USO DEL TIMOLOL EN EL ANGIOMA INFANTIL

AUTOR: Dra. Silvia García Martínez. *

Lic. Tatiana Hernández Pérez. **

Téc. Mavis Carballosa Martínez. **

* Prof. MsC Esp.Dermatología Clínica Central Cira García (CCCG).
Email: sila@infomed.sld.cu

**Licenciada y técnicos de Farmacia de CCCG.

RESUMEN:

Introducción: Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares pediátricos más comunes. Son una acumulación anormal de vasos sanguíneos en la piel o en órganos internos. Entre los tratamientos está el maleato de timolol, un β -bloqueante tópico selectivo. Estudios recientes que muestran la eficacia de este agente tópico para los HI son casos individuales o estudios piloto pequeños. Objetivo Evaluar la respuesta al tratamiento en Hemangiomas infantiles localizados con el Timolol 0,5% gel, beta bloqueador tópico. Material y Métodos: Estudio retrospectivo aleatorio de 7 niños con Hemangiomas infantiles localizados entre 3 meses a 2 años fueron tratados con gel de Timolol 0,5% , preparado en el dispensario de la Clínica Cira García en la consulta de Dermatología entre Febrero 12 / 2014 a Febrero /2016. Todos los niños tenían hemangiomas focales superficiales sin úlceras y alejados de las mucosas. La aplicación tópico de Timolol 0,5% gel, dos veces al día máximo 24 semanas. Los controles eran mensuales. El tratamiento se mantenía hasta conseguir la remisión de la lesión. Se consideró comunicación telefónica permanente con los familiares. Se tendrán en cuenta si aparecen los efectos secundarios, como la bradicardia e hipotensión, que se han comunicado con la solución de timolol al 0,5% existente para el glaucoma. Conclusión: Del total de 7 casos con Angiomas infantiles tratados con el gel de Timolol al 0,5%. evaluados con fotografías a los 15 días y mensualmente se obtuvo que el 100% de las lesiones no estaban enrojecidas y si muy disminuidas teniendo una evaluación satisfactoria sin reacciones adversas, ni bradicardia o hipotensión al medicamento.

Palabras claves: Angiomas infantiles, gel de timolol

INTRODUCCION

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares pediátricos más comunes. Son una acumulación anormal de vasos sanguíneos en la piel o en órganos internos. Un reciente estudio prospectivo australiano en neonatos observó una incidencia del 2,6% a las 6 semanas de vida, y un estudio americano de diseño similar encontró que el 4,5% de los niños desarrollaron HI, los cuales estaban presentes en todos los casos a los 3 meses de vida. Generalmente no están presentes al nacimiento, sino que se observan dentro de las primeras semanas de vida. Las lesiones precursoras son comunes pero a menudo sutiles; los hallazgos pueden incluir telangiectasias, palidez, aspecto de hematoma, y, rara vez, ulceración. Los HI tienen típicamente una primera fase proliferativa, con un rápido crecimiento del tumor en los primeros meses de vida. Esto es seguido por una etapa de involución, con una resolución lenta y espontánea que abarca años. Luego de la involución del componente vascular, a menudo persiste una masa fibroadiposa residual. Aunque muchas de estas lesiones se resuelven espontáneamente sin complicaciones, una proporción significativa amenaza la funcionalidad y trae consecuencias cosméticamente desfigurantes. En las lesiones funcionalmente significativas o potencialmente deformantes, la intervención oportuna es importante para minimizar la posibilidad de malos resultados y de cicatrices permanentes.

Tradicionalmente, el mal uso del término "hemangioma" para describir otras lesiones vasculares impidió la recolección de datos demográficos adecuados. En el 2007 se llevó a cabo un estudio multicéntrico grande, prospectivo, por dermatólogos pediatras expertos en distinguir lesiones vasculares, y se identificaron 1058 niños con HI. Los tumores se observaron más comúnmente en pacientes mujeres, blancas (no hispanas), prematuros, de bajo peso al nacer, producto de una gestación múltiple, o nacidos de madres con edad avanzada. También se encontró que la placenta previa y la preeclampsia eran más comunes.

La fisiopatología asociada con la singular historia natural de estas lesiones, con la rápida proliferación inicial seguida de una involución gradual y regresión, no ha sido completamente dilucidada. Una hipótesis etiológica especula que las células son "embolizadas" desde la placenta. Otra sugiere que los HIs resultan de mutaciones somáticas en un gen que media la proliferación celular endotelial. Datos recientes sugieren a una célula endotelial progenitora como la fuente de origen de los tumores. Se ha especulado que la hipoxia, ya sea sistémica o en un determinado "nicho" estimula a las células progenitoras endoteliales a proliferar inadecuadamente.

La proliferación del HI puede ser un intento homeostático para normalizar el tejido hipóxico. Los hallazgos epidemiológicos apoyan esta hipótesis,

dado que los factores que se cree que están ligados a la hipoxia, como el bajo peso al nacer y la edad materna avanzada, están sobre representados en las poblaciones con HI. Las células progenitoras endoteliales (CPEs) son células madres vasculares con capacidad de contribuir al desarrollo vascular postnatal. Existe ahora evidencia convincente de que estas CPEs juegan un papel etiológico en el desarrollo del HI. Son de particular interés un subconjunto de células progenitoras aisladas de tejidos de HIs, que poseen marcadores de superficie CD34+ CD133+. Se demostró que estas CPEs se diferencian a células endoteliales in vitro y se incrementan 15 veces en el HI en comparación con los controles. Se produjo un gran avance cuando Khan y colaboradores pudieron inyectar con éxito CPEs CD133+ de tejido de hemangioma humano en ratones inmunodeficientes. Estos ratones desarrollaron entonces tumores vasculares GLUT1, que recapitulaban el desarrollo del HI humano, proveyendo a los investigadores del primer modelo animal viable de HI. Estos estudios destacan la importancia de las CPEs CD133+ en la fisiopatología del HI y proporcionan un medio para probar las terapias putativas en este modelo animal.

Los hemangiomas se clasifican actualmente en tres subtipos principales: segmentario, focal, e indeterminado. Waner y colaboradores hallaron que los hemangiomas focales fueron 3 veces más comunes que los hemangiomas difusos o segmentarios en la cara. El subtipo segmentario está asociado con un mayor riesgo de complicaciones, compromiso funcional, deformidad, y ulceración, así como una mayor necesidad de terapia. Los hemangiomas faciales que son $\geq 5\text{cm}$ de diámetro deben impulsar la evaluación para el síndrome PHACE, que incluye RM y arteriografía por resonancia magnética de cerebro, imágenes cardiovasculares, y un examen oftalmológico. Un 30-50% de los Angiomas pueden estar presentes al nacimiento mayormente en Cabeza, cuello, tronco y extremidades.

Es importante considerar el impacto psicológico, así como el impacto médico de los HIs, sobre todo cuando está situado en la cara. Hasta hace poco, los corticoides intralesionales y sistémicos eran el pilar de la terapia de los HIs problemáticos. En una revisión de la literatura, Bennett y colaboradores encontraron que los corticosteroides sistémicos tuvieron una tasa de respuesta del 84% con un 36% de rebote en lactantes con HIs problemáticos. Otras opciones terapéuticas sistémicas incluyen interferón y vincristina. Los efectos adversos limitaron la utilidad de estos fármacos, incluyendo anomalías sanguíneas y diplejía espástica en hasta el 20% de los pacientes.

Algunos Hemangiomas tan sólo necesitan seguimiento. Cirugía precoz según criterios de resecabilidad (Ejemplo: Peri orbitario, parotídeo, labial,

nariz, HEK, NICH). Otros tratamientos con el Interferón alfa, la Vincristina, el Maleato de Timolol 0,5% y el foto dinámico.

En los últimos años, la terapia con propanolol, betabloqueante sistémico no selectivo, ha sido cada vez más útil en el manejo de los HIs que requieren intervención. Su efecto vasoconstrictor capilar inicial, supresión/bloqueo de factores de crecimiento con la inducción de la apoptosis de células endoteliales, y el bloqueo de los receptores GLUT1. Aunque los efectos secundarios son raros, algunos de ellos pueden ser potencialmente mortales por lo cual generan preocupación. Estos incluyen hipoglucemia sintomática, hipotensión, hiperactividad bronquial, convulsiones, alteraciones del sueño, constipación, y extremidades frías. Otras opciones terapéuticas como el láser de CO2 fraccionado es prometedor para disminuir los cambios de textura y cicatrices que se pueden desarrollar en los niños afectados. En algunos casos, la intervención quirúrgica es inevitable por las cicatrices residuales, permanentes que se desarrollaron.

El maleato de timolol es un β -bloqueante tópico selectivo que ha sido aprobado para el tratamiento del glaucoma ocular y la hipertensión en niños y bebés por la Administración de Alimentos y Drogas, Los efectos adversos del Timolol son similares a los que se encuentran con el propanolol oral. Estudios recientes que muestran la eficacia de este agente tópico para los HI son prometedores, pero la mayoría de los trabajos publicados son de casos individuales o estudios piloto pequeños. La biodisponibilidad sistémica por su uso oftálmico es del 50%. La formulación en gel es menos absorbible a nivel ocular que la solución. Los efectos adversos secundarios a la absorción oftálmica son hipotensión, apnea broncoespasmo, bradicardia, depresión e hipoglucemia. Se debe evitar el uso en pacientes con broncoespasmos y arritmias. Su absorción sistémica tras la aplicación tópica no ha sido estudiada y dependerá del espesor y tamaño del HI.

La evidencia actual revela que el uso de timolol tópico en concentración de 0.5% para estadios tempranos de HI por un periodo entre 3 a 8 meses de uso, genera un blanqueamiento casi completo de la lesión

. Este efecto es mayor cuanto más tiempo se prolonga la terapéutica, sin efectos adversos reportados. Ningún artículo ha reportado recrecimiento en el seguimiento a largo plazo. Se considera en la actualidad al maleato de timolol 0.5% como una alternativa, segura, eficaz, accesible, de fácil aplicación y sin efectos adversos para el tratamiento de los HI pequeños y superficiales Los HI a tratar con maleato de timolol son aquellos que no tienen indicación de tratamiento sistémico. Se aplican 2 gotas por cm² sobre la superficie del hemangioma, 2 veces por día y continuar con el tratamiento hasta observar la zona blanqueada. En caso de compromiso de párpados se deberá realizar una evaluación oftalmológica para descartar oclusión del eje visual, en cuyo caso se optará por medicación sistémica.

Objetivo

Evaluar la respuesta al tratamiento, de un grupo de 7 bebés con Hemangiomas infantiles localizados, con el Timolol 0,5% en gel.

Material y Métodos

Un total de 7 niños con Hemangiomas infantiles localizados entre 3 meses a 2 años) fueron tratados con gel de Timolol 0,5% , preparado en el dispensario de la Clínica Cira García en la consulta de Dermatología entre Febrero 12 / 2014 a Febrero /2016 .

Todos los niños tenían hemangiomas focales superficiales sin úlceras y alejados de las mucosas. La aplicación tópica de Timolol 0,5% gel, dos veces al día máximo 24 semanas.

Los controles eran mensuales. El tratamiento se mantenía hasta conseguir la remisión de la lesión. Se consideró comunicación telefónica permanente con los familiares. Se tendrán en cuenta si aparecen los efectos secundarios, como la bradicardia e hipotensión, que se han comunicado con la solución de timolol al 0,5% existente para el glaucoma.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1.- Niña de un año con lesión Angioma infantil superficial de mestiza, de localización en región glútea. Fig: 1, 1ª Antes y después de 2 semanas de tratamiento

Caso 2: Lactante femenina de 6 meses y 22 días con diagnóstico de Hemangioma superficial en espalda. Después de dos meses de tratamiento se observa una disminución de la lesión en tamaño y grosor. Se logra la desaparición de la lesión a los 5 meses.(Figs: 2, 2b y 2c)

Caso 3: Una paciente femenina de tres meses de edad con lesión Angiomatosa solitaria en muslo después de 4 semanas de tratamiento Fig 3 y 3a: Lesión angiomatosa de un mes de tratamiento

Caso 4 Se trata de una bebé de 6 meses con lesión Angiomatosa en espalda después de 1 mes de tratamiento.

Discusión:

Comenzamos hace 3 años este estudio sobre la eficacia y seguridad del maleato de timolol tópico en gel al 0.5%, en el tratamiento de Hemangiomas infantiles superficiales y pequeños. La edad media de presentación fue de aproximadamente 4 meses. Se observa en estos pacientes un cambio de color de rojo a morado de sus HIs dentro de las 24 horas de comenzar con el tratamiento.

La aplicación tópica dos veces al día de timolol gel al 0,5% (n = 7). El resultado primario fue la respuesta al tratamiento al mes. El resultado secundario fue la respuesta en la última visita de seguimiento. La respuesta al tratamiento fue clasificada como buena (disminución lesión > 50%), moderada (lesión estable o disminución < 50%), o pobre (lesión con ptosis visualmente significativa, astigmatismo inducido o el aumento de tamaño). A los 2 meses, la respuesta fue significativamente mejor con una respuesta del 100% como "buena", ninguno como "pobre".

El tratamiento en los Hemangiomas infantiles con de Maleato de timolol al 0,5% puede ser útil en el blanqueado y disminución del tamaño de estos cuando son pequeños, superficiales, no ulcerados con escasos efectos secundarios. (1) Algunos autores aplicaron el timolol conjuntamente con otros tratamientos recomendados, como corticosteroides sistémicos y vincristina". Un grupo de investigadores australianos plantearon en su estudios que el uso del maleato de timolol en gel es seguro y efectivo para tratar los hemangiomas superficiales en niños pequeños. Otros estudios a doble ciegas: 1- 0,5 mg/día de maleato de timolol en gel al 0,5 por ciento y otro grupo con gel solo como placebo. El efecto del gel utilizado se hizo evidente recién a las 12-16 semanas en los 32 bebés que finalizaron el estudio de 24 semanas el 5% de lesiones disminuyeron no así con el gel del placebo.

Del total de 7 casos con Angiomas infantiles tratados con el gel de Timolol al 0,5%. Estos pacientes son evaluados cada 15 días encontrando que en un 100% sus lesiones han disminuido la coloración considerando su evolución satisfactoria. No se presentaron reacciones adversas, ni bradicardia o hipotensión al medicamento.

Se necesitan estudios multicéntricos sobre la dosis y la duración del tratamiento. Este tratamiento con gel de timolol al 0,5% debe considerado una terapéutica de primera línea en los Hemangiomas infantiles.

Bibliografía

1. Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in Paediatric Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:631-638.
2. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin S, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Nopper AJ, Frieden IJ. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics* 2008;122:360-367.
3. Haggstrom AN, Frieden IJ. Hemangiomas: Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S50-S52.
4. Maguiness SM, Frieden IJ. Current Management of Infantile Hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:106-114.

5. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, and Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:281-286.
6. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, Lipsker D, Dupuis E, Ezzedine K, Vergnes P, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics* 2009;124:e423-e431.
7. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis* 2009;12:197-201.
8. Frieden IJ, Drolet BA. Propranolol for Infantile Hemangiomas: Promise, Perfil, Pathogenesis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:642-644.
9. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema-McKenney A, Bruckner AL. Propranolol for the Treatment of a Life-Threatening Subglottic and Mediastinal Infantile Hemangioma. *J Pediatr* 2012;156:335-338.
10. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study. *Arch Dermatol* 2010; 146:564-565.
11. Blanchet C, Nicollas R, Le Bigorre M, A Pascal, Mondain M. Management of infantile subglottic hemangioma: Acebutolol or propranolol? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:959-961.
12. Consenso sobre Hemangiomas Infantil 2016 SusanaGrees <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/HEMANGIOMAS-INFANTILES-FINAL.pdf>
13. Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Chamlin SL., et ál. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007, 150:291-294.
14. Hoornweg MJ., Smeulders MJC., Ubbink DT., van der Horst CM, et ál. The prevalence and risk factors of infantile haemangioma as: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26:156-162.
15. Kanada KN., Merin MR., et al: A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr* 2012, 161:240-245.
16. Kilcline and Frieden: Infantile Hemangiomas. *Pediatric Dermatology* 2008,25:168-173.
17. Kilcline C., Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:168-173.
18. Kwon E.K., Seefeldt M., Drolet B.A. Infantile hemangiomas: an update *Am J Clin Dermatol.* 2013, 14:111-123.
19. Moroz B. Long-term follow-up of hemangiomas in children. In: Williams HB, ed. *Symposium on Vascular Malformation and Melanotic Lesions.* St Louis, Mo: CV Mosby; 1982, 162-171.
20. Williams EF., Stanislaw P., Dupree M., Mourtzikos K et ál Hemangiomas in Infants and Children: An Algorithm for Intervention. *Arch Facial Plast Surg* 2000, 2 :103-111.

21. ETIOPATOGENIA Calicchio M., Collins T., Kozakewick P. Gene expression in IH. *Am J Pathol* 2009, 174:1638-1649.
22. Chen T., Eichenfield L., Friedlander S. Infantile Hemangiomas: An update on Pathogenesis and Therapy. *Pediatrics* 2013,131: 99-108.
23. Greenberger S., Bischoff J. Pathogenesis in IH. *BrJ Dermatol* 2013,169:12-19.
24. Yi J., Siyuan C., Kai L., Li L., et ál. Signaling pathways in the development of IH. *J Hem Oncol* 2014, 7:1-13.
- 25, Zheng N., Din X., Hajan R. Low concentration of Rapamycin Inhibits Hemangioma endothelial cell proliferation migration and vascular formation in mice. *CurrTherRes ClinExp* 2014,76: 99-103.