



ISSN en línea: 2550-6692  
ISSN: 2477-9172

# ENFERMERÍA INVESTIGA

<https://revistas.uta.edu.ec/revista/index.php/enfi/index>



## EFFECTOS TERAPÉUTICOS DEL MALEATO DE TIMOLOL TÓPICO EN LOS HEMANGIOMAS INFANTILES

## THERAPEUTIC EFFECTS OF TOPICAL TIMOLOL MALEATE IN INFANTILE HEMANGIOMAS

Jesús Sánchez Lozano<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0003-7595-5733>, Sandra Martínez Pizarro<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3070-8299>

<sup>1</sup>Fisioterapeuta en Policlínica Baza, Granada, España

<sup>2</sup>Enfermera. Distrito sanitario Nordeste de Granada

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2025 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

**Autor de correspondencia:** Lic. Sandra Martínez Pizarro. **Correo electrónico:** mpsandrita@hotmail.com

Recibido: 02 de octubre 2024

Aceptado: 29 de diciembre 2024

### RESUMEN

**Introducción:** Los hemangiomas infantiles son los tumores vasculares benignos frecuentes en lactantes, que con el tiempo pueden involucionar pero en ocasiones se producen secuelas, como telangiectasias, que pueden causar desfiguración e influir en el desarrollo psicosocial. El tratamiento debe ser individualizado y suele incluir propranolol, corticosteroides o láser. Sin embargo, recientemente se ha propuesto el uso del maleato de timolol tópico en estos pacientes. **Objetivo:** Conocer los efectos terapéuticos del maleato de timolol tópico en los hemangiomas infantiles. **Métodos:** Estudio documental, con selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, llevados a cabo en los últimos diez años; las bases de datos científicas utilizadas fueron PubMed a través de la plataforma National Library of Medicine, Lilacs e IBECs a través de la Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL, a través de Cochrane; Academic Search, PsycINFO, Cinahl y SPORTDiscus, a través de EBSCO Host; WOS y SciELO a través de la Web of Science. **Resultados:** El maleato de timolol tópico es eficaz en el tratamiento de hemangioma infantil, la muestra total fue de 294 pacientes de seis estudios. El timolol tópico se aplicó en una concentración del 0,5%, la frecuencia de aplicación osciló entre 2 a 4 veces al día y la duración total del tratamiento fue de 3 a 12 meses. **Conclusiones:** El maleato de timolol tópico disminuye el volumen de los hemangiomas infantiles, así como la coloración, las complicaciones y la necesidad de intervención adicional; se trata de un tratamiento bien tolerado, cuya respuesta depende de la edad en el momento del tratamiento inicial.

**Palabras clave:** timolol, hemangioma, propranolol, neoplasia benigna

### ABSTRACT

**Introduction:** Infantile hemangiomas are common benign vascular tumors in infants, which can regress over time but sometimes produce sequelae, such as telangiectasias, which can cause disfigurement and influence psychosocial development. Treatment must be individualized and usually includes propranolol, corticosteroids or laser. However, the use of topical timolol maleate in these patients has recently been proposed. **Objective:** Know the therapeutic effects of topical timolol maleate in infantile hemangiomas. **Methods:** Documentary study, with selection of randomized controlled clinical trials, carried out in the last ten years; The scientific databases used were PubMed through the National Library of Medicine platform, Lilacs and IBECs through the Virtual Health Library; CENTRAL, through Cochrane; Academic Search, PsycINFO, Cinahl and SPORTDiscus, through EBSCO Host; WOS and SciELO through the Web of Science. **Results:** Topical timolol maleate is effective in the treatment of infantile hemangioma, the total sample was 294 patients from six studies. Topical timolol was applied at a concentration of 0.5%, the frequency of application ranged from 2 to 4 times a day, and the total duration of treatment was 3 to 12 months. **Conclusions:** Topical timolol maleate reduces the volume of infantile hemangiomas, as well as coloration, complications, and the need for additional intervention; It is a well-tolerated treatment, the response of which depends on the age at the time of initial treatment.

**Keywords:** timolol, hemangioma, propranolol,

benign neoplasia

## INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares benignos más comunes que afectan a los lactantes, con una incidencia de hasta el 12% de los bebés durante el primer año de vida. Se derivan de una proliferación benigna de células endoteliales vasculares en el mesodermo y pueden surgir en cualquier parte del cuerpo alrededor de 1 a 2 semanas después del nacimiento (1,2). La causa exacta no está clara, pero factores de riesgo específicos, como el bajo peso al nacer, la prematuridad, el sexo femenino, la raza blanca y los antecedentes familiares, están asociados con el desarrollo de hemangiomas infantiles (3).

La mayoría de los hemangiomas infantiles no están presentes al nacer, a menudo aparecen en las primeras semanas de vida como áreas de palidez, seguidas de manchas telangiectásicas o de color rojo tenue, luego, crecen rápidamente en los primeros tres a seis meses de vida. Las lesiones superficiales son de color rojo brillante, protuberantes, o con una superficie lisa y bien demarcadas, mientras que las lesiones profundas son azuladas y en forma de cúpula (4,5).

Los hemangiomas infantiles continúan creciendo hasta los nueve a doce meses de edad, momento en el que la tasa de crecimiento se ralentiza para ser paralela al crecimiento del niño, la involución suele comenzar cuando el niño cumple un año (6). Aproximadamente el 50% de los hemangiomas infantiles mostrarán una involución completa cuando el niño cumpla cinco años; el 70% habrá desaparecido a los siete años; y el 95% habrá retrocedido entre los diez y doce años (7,8). Aunque con el tiempo, los tumores pueden involucionar hasta cierto punto, a menudo se producen secuelas, como telangiectasias o tejido fibroadiposo, que pueden causar desfiguración e influir en el desarrollo psicosocial de los pacientes (9,10).

La mayoría de los HI son pequeños, inoocuos, se resuelven solos y no requieren tratamiento. Sin embargo, debido a su tamaño o ubicación, una minoría significativa de hemangiomas son potencialmente problemáticos. Estos incluyen hemangiomas que pueden causar cicatrices permanentes, desfiguración (como hemangiomas faciales), hemangiomas hepáticos o de las vías respiratorias y con potencial deterioro funcional (hemangioma periorbitarios). La ulceración (que puede causar dolor o cicatrización), lesiones subyacentes asociadas y anomalías (como anomalías vasculares intracraneales y del arco aórtico que acompañan a un hemangioma facial grande) (11,12,13).

El tratamiento debe ser individualizado, dependiendo del tamaño, tasa de crecimiento, morfología, número y ubicación de la lesión; complicaciones existentes o potenciales; beneficios y eventos adversos

asociados al tratamiento; edad del paciente, y nivel de preocupación de los padres (14,15). Las opciones de tratamiento incluyen propranolol oral, corticosteroides orales, láser o cirugía. Sin embargo, recientemente se ha propuesto el uso del maleato de timolol tópico en estos pacientes (16).

El timolol, es un bloqueador no selectivo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, es bien tolerado y se está volviendo cada vez más popular en dermatología, especialmente en el tratamiento del hemangioma infantil, sus efectos se deben principalmente a la vasoconstricción, la inhibición de la angiogénesis y la promoción de la migración de queratinocitos para la reepitelización y la cicatrización de heridas (17,18,19). El objetivo de la actual investigación es conocer los efectos terapéuticos del maleato de timolol tópico en los hemangiomas infantiles

## MÉTODOS

Se ha realizado un estudio documental, con la revisión sistemática teniendo en cuenta las recomendaciones de la Declaración PRISMA (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis), del año 2020, junto con su lista de verificación con veintisiete ítems (20). Los criterios de elegibilidad incluyen: ensayos clínicos aleatorizados controlados, realizados en humanos, llevados a cabo en los últimos diez años, publicados en revistas nacionales e internacionales en los cuales se evaluó la eficacia del maleato de timolol tópico en los hemangiomas infantiles. Se descartaron estudios escritos en idiomas diferentes al español, inglés o francés y aquellos que fueron realizados en animales.

La estrategia de búsqueda se basó en la siguiente estrategia PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study) (21), quedando expresada de la siguiente manera: **P** (paciente)=> pacientes pediátricos con hemangiomas infantiles, **I** (Intervención)=> maleato de timolol tópico, **C** (Intervención de comparación) => No procede, **O** (Resultados)=> eficacia, **S** (Estudios)=> Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

Las fuentes de información utilizadas fueron, las bases de datos científicas como: PubMed a través de la plataforma National Library of Medicine; Lilacs e IBECs a través de Biblioteca Virtual en Salud; CENTRAL a través de Cochrane; Academic Search, PsycINFO, Cinahl y SPORTDiscus a través de EBSCO Host; WOS y SciELO, a través de la Web of Science. Con una fecha tope de búsqueda en febrero del 2024.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó usando la herramienta del Manual Cochrane, esta herramienta se encuentra compuesta por seis dominios, que pueden ser valorados como alto, medio o bajo riesgo de sesgo. Los dominios

evaluados han sido: sesgo de selección, de realización, de detección, de desgaste, de notificación y otros sesgos (22).

En relación a la selección de los estudios, de todas las bases de datos internacionales en las que se ha realizado la búsqueda, se han recabado 68 ensayos clínicos, posteriormente, tras rechazar los que estaban duplicados en varias bases de datos, con el programa Rayyan QCRI (23); se llevó a cabo la

lectura del título del estudio y del resumen del mismo de 40, donde, un total de 18 estudios cumplieron los criterios de inclusión. Seguidamente, se hizo una lectura del texto completo de dichos estudios, y se excluyeron 12 debido a que no cumplieron los criterios específicos de selección y finalmente, un total de seis ensayos clínicos aleatorizados formaron parte de esta revisión sistemática (Figura 1)

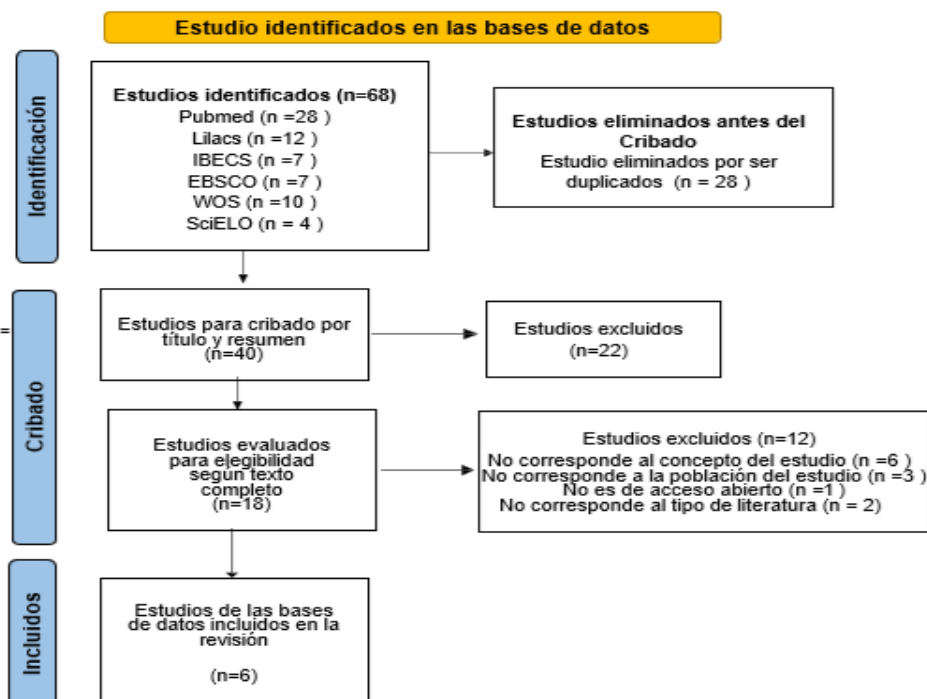


FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO PROCESO DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

## RESULTADOS

Se han examinado un total de seis artículos; el periodo de publicación de los estudios comprendió

desde el año 2014 hasta el año 2021. Las revistas en las que fueron publicados fueron diversas: "Pediatr Res", "JAMA Dermatol", "J Craniofac Surg", "Sci Rep", y "Pediatr Dermatol" (Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO Y DE LA INTERVENCIÓN

| N° | Autores, Año, País                    | Título del Artículo  | Tipo de Artículo y metodología                   | Resultado   |
|----|---------------------------------------|--|--|---|
| 1  | Ma et al., 2014. China (24)           | Fractional carbon dioxide laser-assisted drug delivery of topical timolol solution for the treatment of deep infantile hemangioma: a pilot study                           | Artículo Original<br>Ensayo Clínico              | Intervención: Timolol tópico asistido por láser. Muestra: 9, Frecuencia: Timolol al 0,5%, 4 veces al día 4 meses, Segura: Si, Clasificación: Hemangiomas infantiles profundos. Resultado: El timolol tópico administrado mediante la asistencia de láser es un método seguro y eficaz para la regresión de los HI profundos.  |
| 2  | Hu et al., 2015. China (25)           | Open-label nonrandomized left-right comparison of imiquimod ointment and timolol maleate 0.5% eye drops in the treatment of proliferating superficial infantile hemangioma | Artículo original<br>Estudio comparativo         | Intervención: Timolol tópico versus imiquimod. Muestra: 54, Frecuencia: Timolol al 0,5%, 3 veces al día 4 meses, Segura: Si, Clasificación: Hemangiomas infantiles superficiales proliferantes. Resultado: El timolol tópico mostró mejores efectos en la involución del color, el tiempo de aparición y los efectos secundarios que el imiquimod. Por ende, el timolol podría ser la primera opción para los HI superficiales.   |
| 3  | Li et al., 2016. China (26)           | Oral Propranolol With Topical Timolol Maleate Therapy for Mixed Infantile Hemangiomas in Oral and Maxillofacial Regions  | Artículo original<br>Ensayo aleatorio controlado | Intervención: Timolol tópico con propranolol oral versus propranolol oral solo. Muestra: 31, Frecuencia: Timolol al 0,5%, 3 veces al día 8 meses, Segura: Si, Clasificación: Hemangiomas infantiles mixtos en las regiones oral y maxilofacial. Resultado: El timolol tópico con propranolol oral fue bien tolerado y eficaz, con efectos secundarios leves y sobre todo, dio lugar a una mejor respuesta clínica de reducción y decoloración del HI mixtos que el propranolol oral solo.             |
| 4  | Ge et al., 2016. China (27)           | Oral propranolol combined with topical timolol for compound infantile hemangiomas: a retrospective study   | Artículo original<br>Investigación retrospectiva | Intervención: Timolol tópico con propranolol oral versus propranolol oral solo. Muestra: 89, Frecuencia: Timolol al 0,5%, 3 veces al día 3 meses, Segura: Si, Clasificación: Hemangiomas infantiles compuestos. Resultado: El timolol tópico combinado con propranolol oral es muy efectivo y bien tolerado para los HI compuestos. La respuesta depende de la edad en el momento del tratamiento inicial.  |
| 5  | Cheng et al., 2020. China (28)        | Randomised controlled trial: Can topical timolol maleate prevent complications for small superficial infantile haemangioma in high-risk areas?                             | Artículo original<br>Ensayo aleatorio controlado | Intervención: Timolol tópico versus placebo. Muestra: 42, Frecuencia: Timolol al 0,5%, 3 veces al día 12 meses, Segura: Si, Clasificación: Hemangiomas infantiles Superficiales pequeños (menos de 2 cm) ubicados en áreas de alto riesgo. Resultado: El timolol tópico reduce complicaciones, el volumen de hemangioma y la necesidad de intervención adicional.   |
| 6  | Muñoz-Garza et al., 2021. España (29) | Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial                             | Artículo original<br>Ensayo clínico              | Intervención: Timolol tópico versus placebo. Muestra: 69, Frecuencia: Timolol al 0,5%, 2 veces al día 6 meses, Segura: Si, Clasificación: Hemangiomas focales o Segmentarios superficiales, profundos, mixtos o de crecimiento mínimo/detenido). Resultado: El timolol tópico es bien tolerado para el tratamiento del hemangioma infantil proliferativo temprano, pero proporciona un beneficio limitado en la resolución de la lesión cuando se administra durante la etapa proliferativa temprana. |

HI: Hemangioma infantil

### Análisis de los resultados

En cuanto a las intervenciones realizadas en todos los ensayos clínicos se llevó a cabo el tratamiento con maleato de timolol tópico en el grupo experimental, mientras que el grupo control se aplicó placebo en los estudios de Cheng et al., (28) y Muñoz-Garza et al., (29); propranolol oral en Li et al., (26) y Ge et al., (27); e imiquimod en el de Hu et al., (25). En relación con la muestra total entre todos los estudios fue de 294 pacientes pediátrico con hemangioma infantil, donde el ensayo clínico con mayor número de muestra fue el de Ge et al., (27)

con 89 pacientes y el de menor muestra el de Ma et al., (24) con solamente 9 participantes.

En todos los estudios se aplicó maleato de timolol tópico en una concentración del 0,5%; la frecuencia de aplicación osciló entre los estudios entre 2 a 4 veces al día y la duración total del tratamiento fue de 3 a 12 meses, de los cuales: 3 meses (27), 4 meses en (24) y (25), 6 meses (29), 8 meses (26) y 12 meses (28). La aplicación del tratamiento fue segura y no se produjeron efectos adversos graves en ninguno de los estudios.

El tipo de hemangiomas que presentaban los pacientes fueron diferentes según los estudios; en el ensayo de Ma G et al., (24) los pacientes tenían hemangiomas infantiles profundos, en el de Hu et al., (25) hemangiomas infantiles superficiales proliferantes, en el de Li et al., (26) hemangiomas infantiles mixtos en las regiones oral y maxilofacial, en el de Ge et al., (27) hemangiomas infantiles compuestos, en el de Cheng et al., (28) hemangiomas infantiles superficiales pequeños (menos de 2 cm) ubicados en áreas de alto riesgo y en el de Muñoz-Garza et al., (29) hemangiomas focales o segmentarios (superficiales, profundos, mixtos o de crecimiento mínimo/detenido).

Seguidamente, se exponen los principales resultados de los ensayos: En el estudio de Ma et al., (24) llevado a cabo en 2014, se evaluó la eficacia del maleato de timolol tópico asistido por láser para mejorar la permeación de timolol tópico en los HI profundos. Se inscribieron 9 pacientes de 1 a 6 meses de edad con diagnósticos de HI profundos. Se aplicó un sistema láser fraccionado de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) a la superficie de la piel con la lesión, se aplicó solución tópica de maleato de timolol al 0,5% bajo oclusión durante 30 minutos de cuatro a cinco veces al día, con una duración promedio de tratamiento de 14,2 semanas. La mejoría clínica se evaluó según una puntuación global y la puntuación de actividad del hemangioma (HAS). Cuatro pacientes (44,4%) demostraron una regresión excelente, cuatro (44,4%) mostraron una buena respuesta y uno (11,1%) experimentó una regresión moderada. La HAS disminuyó de  $4,1 \pm 0,7$  al inicio del estudio a  $1,7 \pm 0,7$  a la semana ( $p < 0,001$ ) y  $1,4 \pm 0,7$  a los 3 meses ( $p = 0,03$ ) después del último procedimiento de tratamiento. La concentración plasmática de timolol no se detectó en ninguno de los pacientes después de la primera administración de timolol tópico. No se observaron complicaciones sistémicas ni efectos secundarios cutáneos en ninguno de los pacientes. La administración asistida por láser de timolol tópico es un método seguro y eficaz para el tratamiento de los HI profundos.

En el ensayo clínico de Hu et al., (25) realizado en 2015 se comparó la eficacia y los efectos secundarios de imiquimod y maleato de timolol para el tratamiento de HI superficiales proliferantes. En este estudio se inscribieron un total de 54 pacientes con HI superficiales. Cada lesión se dividió uniformemente en dos partes, una parte se trató con crema de imiquimod al 5% una vez cada dos días y la otra parte se untó con maleato de timolol al 0,5% tres veces al día. Después de 16 semanas de tratamiento, se midió el grosor, el color y el tamaño de cada lesión y se registraron los efectos secundarios. Las tasas de eficacia de imiquimod y maleato de timolol fueron 81,4 y 88,9%,

respectivamente, pero la diferencia entre tratamientos no fue significativa. Sin embargo, el maleato de timolol mostró mejores efectos en cuanto a la involución del color, el tiempo de aparición y los efectos secundarios que el imiquimod. Por ende, el maleato de timolol podría ser la primera opción para el tratamiento tópico de los HI superficiales.

En la investigación de Li et al., (26) realizada en 2016 se examinaron los efectos terapéuticos y la seguridad del propranolol oral junto con maleato de timolol tópico o propranolol oral solo para el tratamiento de hemangiomas infantiles mixtos en las regiones oral y maxilofacial. Se reclutaron 31 pacientes y se dividieron aleatoriamente en grupos experimentales y de control, de los cuales 14 pacientes del grupo experimental (A) fueron tratados con propranolol oral en combinación con maleato de timolol tópico, y 17 pacientes del grupo de control (B) se sometieron a tratamiento con propranolol oral solo. La duración máxima del tratamiento se planificó para 8 meses. Resultando que en la mayoría de los pacientes, hubo una pérdida evidente de color o una disminución del tamaño de los HI en comparación con el tratamiento previo, hubo una reducción significativa de la decoloración en el grupo A (EVA media:  $8,36 \pm 1,39$ ) que en B ( $7,18 \pm 1,71$ ) ( $p=0,043$ ) después del final del tratamiento, mientras que la reducción de tamaños del grupo A ( $8,00 \pm 1,75$ ) no tuvo diferencias significativas que en B ( $7,59 \pm 1,80$ ) ( $p=0,51$ ), en relación a la duración del tratamiento de A ( $5,64 \pm 1,45$ ) fue más corta que la de B ( $6,71 \pm 1,10$ ) ( $p=0,037$ ), no se observaron efectos colaterales importantes en ninguno de los grupos durante el curso del tratamiento. El propranolol oral combinado con maleato de timolol tópico fue un tratamiento bien tolerado y eficaz, con efectos secundarios leves y, sobre todo, dio lugar a una mejor respuesta clínica en el tratamiento de HI mixtos que el propranolol oral solo.

En el ensayo clínico de Ge et al., (27) realizado en 2016 se exploró la eficacia y seguridad de una terapia combinada de propranolol oral y timolol tópico. Donde los 89 bebés con HI compuestos fueron tratados con propranolol oral 2 mg/kg/día dividido 2 veces al día y maleato de timolol al 0,5% en gel 3 veces al día, durante al menos 3 meses, una vez finalizado el tratamiento, esta terapia combinada consiguió respuesta clínica en el 100% de los pacientes (89/89), se demostraron efectos positivos significativos al mes, 3 y 6 meses ( $p < 0,001$ ), pero no evidentes después de 6 meses ( $p=0,06$ ). La respuesta de los HI a la terapia dependió de la edad en el momento del tratamiento inicial, la duración media del tratamiento fue de 6,48 (5,77- 7,19) meses. Un paciente (1,1%) recayó tras la interrupción del tratamiento de 6 meses y 7 niños (7,8%) desarrollaron efectos secundarios, este

estudio sugirió que el propranolol oral combinado con el tratamiento con timolol tópico es muy efectivo y bien tolerado para los HI compuestos, que pueden usarse como tratamiento de primera línea.

En el estudio de Cheng et al., (28) realizado en 2020 se evaluó el papel del maleato de timolol tópico en el tratamiento de los hemangiomas infantiles (HI). En este ensayo controlado aleatorio se incluyeron 42 bebés menores de un año dentro de un período de 13 meses que presentaban hemangiomas infantiles superficiales pequeños (menos de 2 cm) ubicados en áreas de alto riesgo (es decir, punta de las orejas, punta de nariz, párpados, zonas acras, zonas faciales, cuero cabelludo, cuello, glúteos, periné y axila), los pacientes recibieron 12 meses de solución timolol tópico al 0,5% (grupo de estudio) o espera vigilante (grupo de control). Se observó que los pacientes que recibieron timolol tópico tuvieron significativamente menos complicaciones que el grupo de control (4,2% versus 29%, odds ratio 9,58 [intervalo de confianza del 95%: 1,01-91,62],  $p=0,04$ ). La reducción media del porcentaje de volumen de hemangioma fue significativamente mayor para el grupo con timolol tópico, por ende, el timolol tópico es una opción de tratamiento efectiva y segura para reducir las complicaciones, el volumen del hemangioma y la necesidad de intervención adicional para bebés con hemangiomas infantiles superficiales pequeños ubicados en áreas de alto riesgo.

En el ensayo clínico de Muñoz-Garza et al., (29) realizado en 2021 se evaluó la eficacia y seguridad de la solución de maleato de timolol al 0,5% para el tratamiento temprano de hemangioma infantil en lactantes menores de 60 días. Este ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo incluyó 69 pacientes con hemangiomas focales o segmentarios (superficiales, profundos, mixtos o de crecimiento mínimo/detenido). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con solución tópica de maleato de timolol al 0,5% o placebo dos veces al día durante 24 semanas. De los 69 pacientes reclutados, la edad media fue de 48,4 (10,6) días; 55 (80%) eran mujeres; de los cuales 51 (74%), 11 (16%), 6 (9%) y 1 (1%) tenían HI superficiales, mixtos, abortivos o profundos, respectivamente, mientras que fueron localizados, segmentarios o indeterminados en 60 (87%), 7 (10%) y 2 (3%) respectivamente. Los HI se ubicaron en la cabeza y/o el cuello en 23 (33%) u otros sitios del cuerpo en 46 (67%), no hubo diferencias significativas entre timolol y placebo para la resolución completa o casi completa del HI a las 24 semanas en 11 (42 %) frente a 11 (36 %) ( $p = 0,37$ ), además se observó una mejora en el color en la semana 4 en el grupo de timolol, y el timolol fue bien tolerado sin efectos adversos sistémicos. En

este ensayo clínico aleatorizado, los resultados demostraron que el timolol tópico es bien tolerado para el tratamiento del HI proliferativo temprano, pero proporciona un beneficio limitado en la resolución de la lesión cuando se administra durante la etapa proliferativa temprana (29).

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en los estudios de los últimos diez años avalan la utilidad y eficacia del maleato de timolol tópico en pacientes con hemangiomas infantiles. Estos resultados coinciden con el metaanálisis de Zheng et al., (30) realizado en 2018 en el que se evaluó la tasa de respuesta y los eventos adversos del timolol tópico en el tratamiento del hemangioma infantil. Los estudios incluidos compararon el timolol tópico con láser, observación, placebo o propranolol, donde la heterogeneidad fue estadísticamente significativa ( $p<0,00001$ ), la diferencia en la tasa de respuesta fue significativa (RR = 2,86; IC del 95%: 1,31-6,24) al comparar el timolol tópico con los controles, sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa en la tasa de respuesta al comparar el timolol tópico con el propranolol (RR = 0,99; IC del 95 %: 0,70 a 1,42). Se encontró que la diferencia en los eventos adversos era significativa (RR = 0,21; IC del 95 %: 0,05 a 0,97) cuando se comparó el grupo de timolol con el grupo de control, por tanto, este metanálisis al igual que la actual revisión confirmó que el timolol tópico fue más beneficioso en cuanto a la tasa de respuesta y los eventos adversos que el láser, el placebo y la observación. Pero además este estudio matizó que la tasa de respuesta no difirió significativamente al comparar el timolol tópico con el propranolol.

Otra revisión similar fue realizada en 2020 por Qiao et al., (31) en la que se comparó la seguridad y eficacia del timolol tópico, el propranolol oral y su combinación para el tratamiento de la HI en un metaanálisis. La principal diferencia con el presente estudio es que en este no solo se tomó en cuenta la comparación con propranolol sino también con placebo, con láser y con imiquimod. Para Qiao et al, el tratamiento con timolol tópico solo mostró una tasa de respuesta similar en comparación con el propranolol oral, pero resultó en menos eventos adversos, mientras que el tratamiento combinado con timolol tópico y propranolol oral mostró una tasa de respuesta favorable en comparación con el tratamiento con propranolol oral o timolol tópico solo. Por tanto, concluyeron que el tratamiento combinado con timolol tópico y propranolol oral puede ser más efectivo que cualquiera de las estrategias de tratamiento único en pacientes con HI, y además estos autores especificaron que el timolol tópico solo confirió una eficacia similar para el HI en

comparación con el propranolol oral, pero con menos incidencia de eventos adversos.

Hubo en 2020 una revisión parecida a la actual, realizada por Lin et al (32), en ella se evaluó y comparó la eficacia y seguridad del bloqueador de los receptores  $\beta$  tópico en el tratamiento de hemangiomas infantiles superficiales con la eficacia y seguridad del bloqueador de los receptores  $\beta$  tópico con otras terapias; a diferencia de la investigación actual, en esta solamente se consideraron hemangiomas superficiales. Lin et al, encontraron que el propranolol tópico y el timolol tópico eran tan efectivos como el propranolol oral y el timolol tópico y que fue más efectivo que el imiquimod tópico y soluciones salinas tópicas. En relación con el propranolol oral, el timolol tópico se asoció con menos incidencias de efectos adversos, este metanálisis proporcionó evidencia de que los bloqueadores tópicos de los receptores  $\beta$  (propranolol y timolol), especialmente timolol, pueden reemplazar al propranolol oral como tratamiento de primera línea para los hemangiomas infantiles superficiales. Este último aporte de la revisión de Lin et al, de la posibilidad de sustituir el propranolol oral por timolol también coincide con el metaanálisis de Wang et al., (33) del 2020.

Una de las principales limitaciones de esta investigación sistemática ha sido la heterogeneidad en el protocolo del tratamiento, por ello, sería

interesante encontrar mayor cantidad de estudios con protocolos de administración y duración total del tratamiento de maleato de timolol tópico más óptimo; así como las terapias sinérgicas que se pueden usar junto con el timolol tópico para potenciar su efecto, por lo que incremento del número de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con un mayor número de muestra, sería ideal. En definitiva, aunque la heterogeneidad de los regímenes de tratamiento entre los estudios limita la capacidad de proporcionar recomendaciones de tratamiento específicas, la tendencia general hacia la mejora de los hemangiomas infantiles fomenta una mayor exploración de esta modalidad como herramienta terapéutica.

## CONCLUSIONES

El efecto terapéutico del maleato de timolol tópico, es eficaz en el tratamiento de pacientes pediátricos con hemangioma infantil, ya que este tratamiento reduce complicaciones, disminuye el volumen del hemangioma, la coloración y la necesidad de intervención adicional. Se trata de un tratamiento bien tolerado, cuya respuesta depende de la edad en el momento del tratamiento inicial, aunque el beneficio es limitado en la resolución de la lesión cuando se administra durante la etapa proliferativa temprana; por otra parte se observó ser más eficaz que el imiquimod y que el propranolol oral por si solos.

## REFERENCIAS

1. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Infantile Hemangioma: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev.* 2021;17(1):55-69. DOI: 10.2174/1573396316666200508100038.
2. Pahl KS, McLean TW. Infantile Hemangioma: A Current Review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Mar 1;44(2):31-39. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002384.
3. Sun Y, Qiu F, Hu C, Guo Y, Lei S. Hemangioma Endothelial Cells and Hemangioma Stem Cells in Infantile Hemangioma. *Ann Plast Surg.* 2022;88(2):244-249. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002835.
4. Colmant C, Powell J. Medical Management of Infantile Hemangiomas: An Update. *Paediatr Drugs.* 2022;24(1):29-43. DOI: 10.1007/s40272-021-00477-9.
5. Macca L, Altavilla D, Di Bartolomeo L, Irrera N, Borgia F, Li Pomi F, et al. Update on Treatment of Infantile Hemangiomas: What's New in the Last Five Years? *Front Pharmacol.* 2022; 13:879602. DOI: 10.3389/fphar.2022.879602.
6. Kim JH, Lam JM. Paediatrics: how to manage infantile haemangioma. *Drugs Context.* 2021; 10:2020-12-6. DOI: 10.7573/dic.2020-12-6.
7. Kong M, Li Y, Wang K, Zhang S, Ji Y. Infantile hemangioma models: is the needle in a haystack? *J Transl Med.* 2023; 21(1):308. DOI: 10.1186/s12967-023-04144-0.
8. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(2):437-459. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.011.
9. Höger PH, Hamm H. Infantile hemangioma Clinical manifestation, treatment, and differential diagnoses. *Dermatologie (Heidelb).* 2023; 74(5):331-339. DOI: 10.1007/s00105-023-05145-2.
10. Cheirif-Wolosky O, Novelo-Soto AD, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M. Infantile hemangioma: an update in the topical and systemic treatments. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2019; 76(4):167-175. DOI: 10.24875/BMHIM.19000002.
11. Tiemann L, Hein S. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020; 25(7):586-599. DOI: 10.5863/1551-6776-25.7.586.
12. Nazemian S, Sharif S, Childers ELB. Infantile Hemangioma: A Common Lesion in a Vulnerable Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20(8):5585. DOI: 10.3390/ijerph20085585.
13. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143(1): e20183475. DOI: 10.1542/peds.2018-3475.

14. Alzaid M, Al-Naseem A, Al-Niaimi F, Ali FR. Topical timolol in dermatology: infantile haemangiomas and beyond. *Clin Exp Dermatol.* 2022; 47(5):819-832. DOI: 10.1111/ced.15021.
15. Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, Svensson Å, Wedgeworth E, Flohr C. The Role of Topical Timolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(10):1167-1171. DOI: 10.2340/00015555-2681.
16. Cheng CE, Friedlander SF. Infantile hemangiomas, complications and treatments. *Semin Cutan Med Surg.* 2016; 35(3):108-116. DOI: 10.12788/j.sder.2016.050.
17. Koh SP, Leadbitter P, Smithers F, Tan ST.  $\beta$ -blocker therapy for infantile hemangioma. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020; 13(8):899-915. DOI: 10.1080/17512433.2020.1788938.
18. Filoni A, Ambrogio F, De Marco A, Pacifico A, Bonamonte D. Topical beta-blockers in dermatologic therapy. *Dermatol Ther.* 2021; 34(4): e15016. DOI: 10.1111/dth.15016.
19. Goodarzi A, Mozafarpour S, Dodangeh M, Seirafianpour F, Shahverdi MH. The role of topical timolol in wound healing and the treatment of vascular lesions: A narrative review. *Dermatol Ther.* 2021; 34(2): e14847. DOI: 10.1111/dth.14847.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2021; 19:26. DOI: 10.1590/s0104-11692007000300023.
21. Mamédio C, Andruccioli M, Cuce M. The PICO strategy for the research question construction and evidence research. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2007; 15:508- 511. DOI: 10.1002/14651858.ED000142.
22. Higgins JPT, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2.aed. WILEY Blackwell; 2019. DOI: 10.1016/j.cireng.2013.08.002.
23. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016; 5(1):210. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
24. Ma G, Wu P, Lin X, Chen H, Hu X, Jin Y, et al. Fractional carbon dioxide laser-assisted drug delivery of topical timolol solution for the treatment of deep infantile hemangioma: a pilot study. *Pediatr Dermatol.* 2014; 31(3):286-291. DOI: 10.1111/pde.12299.
25. Hu L, Huang HZ, Li X, Lin XX, Li W. Open-label nonrandomized left-right comparison of imiquimod 5% ointment and timolol maleate 0.5% eye drops in the treatment of proliferating superficial infantile hemangioma. *Dermatology.* 2015; 230(2):150-155. DOI: 10.1159/000369164.
26. Li G, Xu DP, Tong S, Xue L, Sun NN, Wang XK. Oral Propranolol With Topical Timolol Maleate Therapy for Mixed Infantile Hemangiomas in Oral and Maxillofacial Regions. *J Craniofac Surg.* 2016; 27(1):56-60. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002221.
27. Ge J, Zheng J, Zhang L, Yuan W, Zhao H. Oral propranolol combined with topical timolol for compound infantile hemangiomas: a retrospective study. *Sci Rep.* 2016; 6:19765. DOI: 10.1038/srep19765.
28. Cheng JWCH, Lam YY, Fung GPG, Sin C, Luk DCK, Chan BHB, et al. Randomised controlled trial: Can topical timolol maleate prevent complications for small superficial infantile haemangiomas in high-risk areas? *Pediatr Res.* 2020; 88(5):756-760. DOI: 10.1038/s41390-020-0917-3.
29. Muñoz-Garza FZ, Ríos M, Roé-Crespo E, Bernabeu-Wittel J, Montserrat-García MT, Puig L, et al. Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021; 157(5):583-587. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.0596.
30. Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2018; 310(4):261-269. DOI: 10.1007/s00403-018-1815-y.
31. Qiao J, Lin J, Zhang D, Li J, Chen C, Yu H, et al. Efficacy of Combined Topical Timolol and Oral Propranolol for Treating Infantile Hemangioma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2020; 11:554847. DOI: 10.3389/fphar.2020.554847.
32. Lin Z, Zhang B, Yu Z, Li H. The effectiveness and safety of topical  $\beta$ -receptor blocker in treating superficial infantile haemangiomas: A meta-analysis including 20 studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 86(2):199-209. DOI: 10.1111/bcp.14196.
33. Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The Efficacy and Safety of Topical  $\beta$ -Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. *Dermatology.* 2021; 237(3):433-443. DOI: 10.1159/000510029.