

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Es útil el timolol tópico para el tratamiento de los hemangiomas infantiles superficiales?

Río-García MD¹, Aparicio Rodrigo M²

¹Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Centro de Salud Entrevías. Área 1. Madrid (España).

Correspondencia: Miguel David Río-García, delrio.md@gmail.com

Palabras clave en inglés: timolol; child; infantile hemangioma; randomized controlled trial; adverse effects.

Palabras clave en español: timolol; niño; hemangioma; ensayo clínico controlado aleatorio; efectos adversos.

Fecha de recepción: 10 de septiembre de 2013 • **Fecha de aceptación:** 12 de septiembre de 2013

Fecha de publicación del artículo: 2 de octubre de 2013

Evid Pediatr.2013;9:65.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Río-García MD, Aparicio Rodrigo M. ¿Es útil el timolol tópico para el tratamiento de los hemangiomas infantiles superficiales?

Evid Pediatr. 2013;9:65.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9:65>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

¿Es útil el timolol tópico para el tratamiento de los hemangiomas infantiles superficiales?

Río-García MD¹, Aparicio Rodrigo M²

¹Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Centro de Salud Entrevías. Área 1. Madrid (España).

Correspondencia: Miguel David Río-García, delrio.md@gmail.com

Referencia bibliográfica: Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of Timolol Maleate Gel for Superficial Infantile Hemangiomas in 5- to 24-Week-Olds. *Pediatrics*. 2013;131:e1739-47.

Conclusiones de los autores del estudio: el tratamiento de los hemangiomas infantiles con gel de maleato de timolol al 0,5% es seguro y efectivo para hemangiomas de tamaño pequeño, superficiales, no ulcerados ni localizados en mucosas.

Comentario de los revisores: el timolol tópico puede ser útil para el blanqueo y la disminución limitada del volumen de los hemangiomas infantiles superficiales y de pequeño tamaño, con escasos efectos secundarios, aunque desconocemos si este efecto se mantiene en el tiempo. Estos resultados deberían confirmarse con nuevos estudios, dadas las limitaciones metodológicas que presenta este.

Palabras clave: timolol; niño; hemangioma; ensayo clínico controlado aleatorio; efectos adversos.

Timolol maleate gel, is useful for the treatment of superficial infantile hemangiomas?

Abstract

Authors' conclusions: topical timolol maleate 0.5% gel is a safe and effective option for small superficial infantile hemangiomas that have not ulcerated and are not on mucosal surfaces.

Reviewers' commentary: topical timolol maleate may be useful for whitening and limited volume reduction of small superficial infantile hemangiomas with few side effects, but we don't know whether this effect remains over time. These results should be confirmed by further studies, given the methodological limitations presented by this one.

Keywords: timolol; child; infantile hemangioma; randomized controlled trial; adverse effects.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estudiar la eficacia y la seguridad del maleato de timolol tópico para el tratamiento de hemangiomas infantiles (HI) superficiales y de tamaño pequeño en niños entre 5 y 24 semanas de edad.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, triple ciego.

Emplazamiento: hospital terciario en Sidney, entre marzo de 2011 y abril de 2012.

Población de estudio: cuarenta y un niños de entre 5 y 24 semanas de edad con HI en los que no estaba indicado el tratamiento sistémico. Se excluyeron los

pacientes con sibilancias, hipersensibilidad al maleato de timolol, alteraciones del ritmo cardiaco, enfermedades cardiacas congénitas, hemangiomas ulcerados o localizados en mucosas al inicio del estudio, y los que durante el estudio presentaron indicación de tratamiento sistémico por crecimiento rápido o ulceración de las lesiones.

Intervención: asignación aleatoria, mediante el método de minimización, a cuatro grupos según la edad (entre 5 y 15 semanas, y entre 16 y 24 semanas) y el tamaño de la lesión (menor o mayor de 25 mm). Se aplicó gel de maleato de timolol (máximo 0,5 mg al día) en los HI, dos veces al día durante 24 semanas.

Medición del resultado: las variables principales fueron el tamaño de los HI a las 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 semanas (variación absoluta de volumen y variación relativa al crecimiento esperado por edad), la frecuencia cardíaca y la tensión arterial al inicio del estudio, y antes y una hora después de aplicar el tratamiento en las diferentes visitas, y la disminución de la coloración rojiza de las lesiones, valorada a partir de fotos tomadas a las 0, 12 y 24 semanas del inicio del tratamiento (escala: 0 = lesión incolora, 1 = 50% de coloración rojiza, 2 = 100% coloración roja). Se utilizaron modelos lineales mixtos autorregresivos, incluidos la interacción de covariables y el análisis *post hoc* para detectar diferencias estadísticas entre los dos grupos de estudio en cada semana.

Resultados principales: se asignaron 19 pacientes al grupo de tratamiento (GT) y 22 al grupo control (GC), sin que existieran diferencias significativas en cuanto al sexo, la edad y la localización de la lesión, aunque sí respecto al volumen inicial (volumen medio inicial de 60 mm³ en el GT y 26,8 mm³ en el GC). Nueve pacientes (cuatro del GT y cinco del GC) abandonaron el estudio (22%). En cuanto a la eficacia, no se encontraron diferencias en el volumen absoluto de las lesiones entre los grupos. El número de lesiones con una disminución de volumen superior al 5% fue mayor en el GT a las 8 ($p = 0,04$), 20 ($p = 0,02$) y 24 semanas ($p = 0,01$). Al comparar el crecimiento de las lesiones en relación al crecimiento del niño en ambos grupos, se encontró una disminución significativa de volumen a partir de la semana 16 ($p < 0,1$) en el GT. La respuesta al tratamiento fue mayor a partir de la semana ocho en las lesiones con un volumen menor de 100 mm³ al inicio del estudio ($p < 0,003$), pudiendo predecir que las lesiones con un tamaño menor de 65 mm³ disminuirán su volumen más de un 5% (área bajo la curva ROC = 0,88, $p = 0,02$). A partir de la semana 24 se encontró una disminución significativa en la coloración de las lesiones (47% sin coloración rojiza en el GT frente a 6% en el GC, y 6% de coloración completamente roja en el GT frente a 55% en el GC). En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias entre grupos en frecuencia cardíaca o tensión arterial.

Conclusión: el tratamiento de los HI que no requieren tratamiento sistémico con maleato de timolol tópico durante 24 semanas es eficaz y seguro.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: Sydney Children's Hospital Foundation. The Touched by Olivia Foundation financió el Vascular Birthmark Research Fellowship.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: en los últimos años, han proliferado las publicaciones acerca de la experiencia con diversos tratamientos para los HI¹. El propranolol oral constituye un tratamiento eficaz, aunque no exento de efectos adversos. Recientemente, distintos autores han sugerido la eficacia del timolol tópico para el tratamiento de los HI, que podría ofrecer un mejor perfil de seguridad, aunque la mayoría son estudios descriptivos²⁻⁵. Este es el primer estudio aleatorio controlado diseñado para conocer la eficacia y la seguridad del timolol tópico en el tratamiento de los HI.

Validez o rigor científico: no se especifica qué características debían tener las lesiones para considerarlas "superficiales y de pequeño tamaño". No existe cálculo previo del tamaño muestral, que parece estar condicionado por el tiempo de seguimiento (14 meses), y que a la luz de los resultados parece escaso. Tras no encontrar diferencias en la reducción absoluta del volumen de las lesiones, los autores analizan el porcentaje de HI que disminuyen su tamaño al menos un 5%, variable de escasa relevancia clínica. También midieron los cambios de volumen en relación con el tamaño del niño, variable con más interés pero cuyo cálculo no se detalla. El escaso tamaño muestral en los estratos hace que la asignación aleatoria mediante minimización pierda eficacia, hecho que probablemente influya poco en el resultado. El GT presentó lesiones de mayor tamaño (el 53% de las lesiones en el GT medían entre 50 y 1000 mm², frente al 32% en el GC, y el 42% estaba por debajo de los 50 mm² en el GT, frente al 64% en el GC) y los autores no refieren si se corrigieron los resultados teniendo en cuenta este dato. Se produjo un 22% de pérdidas, superior al 20% admisible para este tipo de estudios. Además, aunque se menciona que se realizó análisis por intención de tratar, no parece haberse tenido en cuenta, según se muestra en las tablas del texto. No se ofrecen medidas de impacto, aunque se pueden calcular con los datos ofrecidos. Como conclusión, consideramos que se trata de un estudio con una calidad media-baja, cuyo problema principal es que cuenta con una muestra escasa.

Importancia clínica: el empleo tópico de maleato de timolol al 0,5% se asocia a una mejoría del 41% (reducción absoluta de riesgo [RAR] 0,41) y del 49% (RAR 0,49) en la disminución de al menos un 5% en el volumen de las lesiones a las 20 (número necesario a tratar [NNT] 2,4) y 24 (NNT 2) semanas de tratamiento; es decir, deben tratarse 2,4 y 2 pacientes, respectivamente, para obtener una reducción de al menos un 5% en el volumen de las lesiones en uno de ellos. Además, también se asocia a una mejoría del 50% (RAR 0,5) en el blanqueo de las lesiones a las 24 semanas de tratamiento (NNT 2), lo que equivale a tratar a dos pacien-

tes para conseguir el blanqueo de la lesión en uno de ellos. La magnitud del efecto parece importante en cuanto al blanqueo del HI, aunque la reducción de un 5% del volumen parece tener menos relevancia clínica. Los efectos adversos del tratamiento parecen escasos, por lo que la relación beneficio-riesgo podría ser favorable. No existen estudios aleatorizados con los que poder comparar estos resultados, si bien los estudios observacionales publicados señalan también su posible efectividad, con escasos efectos secundarios.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en los lactantes entre 5 y 24 semanas de edad con hemangiomas pequeños y superficiales, no localizados en mucosas y no ulcerados, el tratamiento tópico con gel de maleato de timolol al 0,5% durante 24 semanas puede ser eficaz y parece no tener efectos secundarios graves. Es necesario realizar estudios de mayor tamaño muestral y que incluyan un amplio periodo de seguimiento.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Craiglow BG, Antaya RJ. Management of infantile hemangiomas: current and potential pharmacotherapeutic approaches. *Paediatr Drugs*. 2013;15:133-8.
2. Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:154-9.
3. Moehrle M, Léauté-Labrèze C, Schmidt V, Röcken M, Poets CF, Goelz R. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:245-9.
4. Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA, Binenbaum G. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012;28:103-6.
5. Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:143-6.