

EFICACIA DE LOS BETA-BLOQUEADORES TÓPICOS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE ORIGEN VENOSO EN MIEMBROS INFERIORES: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Raúl Pérez Taboada MD¹, Julio H. Naranjo MD²

1 Residente Cirugía Vascular y Angiología Universidad el Bosque Bogotá Colombia.

2 División de Cirugía Vascular y Angiología Hospital occidente de Kennedy Bogotá Colombia

Objetivo: Determinar la eficacia de los beta-bloqueadores tópicos en el tratamiento de úlceras venosas en miembros inferiores.

Materiales y método: Se realizó una revisión sistemática de la literatura de todos los estudios publicados en las bases de datos electrónicas acerca del uso de beta-bloqueadores tópicos en el manejo de úlceras venosas en miembros inferiores.

Resultados: Se encontró un total de 436 artículos de los cuales 12 cumplieron los criterios de inclusión. Los 424 restantes fueron excluidos por estudiar pacientes con úlceras de origen diferente a venoso, uso de betabloqueador de forma oral, por no contar con criterios de alta calidad, o por deficiencia en la información.

Se encontró diversidad de estudios incluyendo ensayos clínicos, estudios de cohorte, estudio de casos y controles, series de casos y reporte de caso.

La dosis utilizada de timolol al 0,5% fue de una gota por cada 2 cm² diaria o semanal. El paciente que recibió propranolol tuvo tres aplicaciones diarias en oclusivo. El tiempo de uso del beta-bloqueador tópico sobre la úlcera tuvo un rango de 4 a 12 semanas con una media de 9 semanas.

La respuesta clínica obtenida fue favorable; el paciente que recibió propranolol tuvo un cierre total de la úlcera a las 4 semanas de tratamiento, el 82% de los pacientes que recibieron timolol tuvieron un cierre total de la herida. El 9% tuvo un cierre parcial del 80% del tamaño inicial de la úlcera y el otro 9% tuvo un cierre parcial del 70% de la herida. Los pacientes tratados con timolol tuvieron una media de tiempo de respuesta de 8 semanas.

Conclusiones: El uso de beta-bloqueadores tópicos en esta revisión mostró ser una alternativa eficaz en el manejo de úlceras venosas en miembros inferiores.

Palabras claves : Beta bloqueadores, Úlceras venosas, Úlceras venosas crónicas de las piernas, timolol, propranolol.

Introducción

Las úlceras vasculares son un grave problema de salud con una elevada incidencia en la población, caracterizado, por sus importantes repercusiones socio-económicas y sanitarias.

Se definen como una pérdida de sustancia dermo-epidérmica de las partes declives de la pierna, que no cicatriza espontáneamente y tiene una gran tendencia a la recidiva.¹

Las úlceras venosas representan aproximadamente el 85% del total de las úlceras vasculares. Afectan en torno al 2% de la población total.² Su prevalencia aumenta con la edad siendo mayor en mujeres.³

Las anomalías hemodinámicas son características esenciales de las enfermedades venosas crónicas. La persistencia de estas anomalías hemodinámicas, por ejemplo la hipertensión venosa, conduce a la progresión de la enfermedad y a través de una cascada de eventos, algunos pacientes desarrollan úlceras venosas de la pierna.¹ Representan la manifestación cutánea mas severa de la insuficiencia venosa crónica.³

Las úlceras venosas de los miembros inferiores se caracterizan por ser heridas de curso crónico y recurrente; se localizan principalmente debajo de la rodilla dorso del pie y cara medial del tobillo. Son dolorosas superficiales y de bordes irregulares.³

Existe un gran numero de opciones terapéuticas tópicas y sistémicas, sin embargo un porcentaje de pacientes no obtienen las respuestas deseadas, con una tasa importante de recidiva, incapacidad física que afecta la calidad de vida, altos costos para el sistema de salud, por lo que es necesario investigar otras posibles alternativas para su tratamiento.²

El objetivo de este estudio es establecer la utilidad de la terapia con beta-bloqueadores en el tratamiento de úlceras de origen venoso en

miembros inferiores por medio de una revisión sistemática de la evidencia publicada.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante una búsqueda exhaustiva de todos los estudios publicados en las bases de datos electrónicas (*Pubmed, Embase, Scopus, BVS y Cochrane*); sin restricción de fecha de publicación en idioma español o inglés. Los términos MeSH utilizados fueron: "Beta blockers", "Venous ulcers", "Varicose ulcers", "Ulcers legs", "Ulcer varicose", "Chronic leg ulcers", "Chronic venous leg ulcers", "Venous wound", "Wound vein", "Timolol", "Propranolol", "Carteolol", "Levobunolol", "Betaxolol".

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios cross-sectional y casos que evaluaran la eficacia del tratamiento con beta-bloqueadores en úlceras venosas en miembros inferiores, estudios que incluyeran pacientes con diagnóstico de úlcera venosa mayores de 18 años de edad en quienes se haya reportado tratamiento con cualquier tipo de beta-bloqueador tópico en la úlcera como monoterapia o adyuvancia y se excluyeron estudios que no contaran con información suficiente y los autores no proporcionen más información, estudios Duplicados.

Con la revisión se buscaba determinar el desenlace clínico en pacientes con diagnóstico de úlcera venosa en miembro inferior tratados con beta-bloqueadores tópicos, evaluar el tiempo de respuesta, las dosis utilizadas y los efectos adversos.

Los datos recolectados de los estudios que cumplieran con todos los criterios de inclusión fueron organizados y guardados en una tabla de extracción de datos en Excel donde se tuvieron en cuenta los siguientes tópicos: información

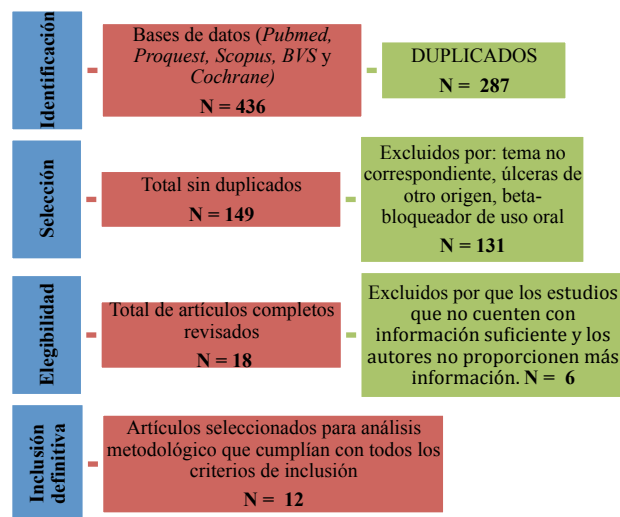
sobre la publicación (Año de publicación, País de publicación), tipo de estudio, caracterización de la población estudiada (edad, sexo), características clínicas de la úlcera (tamaño inicial, presencia o no de dolor e infección), tratamientos previos y uso de beta-bloqueadores tópicos (tipo de beta-bloqueador, duración del tratamiento, tiempo de respuesta, dosis y calidad de respuesta).

Se realizó el análisis respectivo y se interpretaron los resultados de acuerdo a este análisis.

Resultados

En la primera fase de búsqueda se encontraron 436 estudios que cumplieron con los criterios de búsqueda 127 en PUBMED, 157 en SCOPUS, 12 en COCHRANE, 61 en BVS y 79 en EMBASE de los cuales 287 eran estudios duplicados y se eliminaron de la base de datos. De los 149 artículos restantes, 12 cumplieron los criterios de inclusión y 137 fueron excluidos por presentar cualquier criterio de exclusión (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de árbol de la revisión sistemática de la literatura



De un total de 12 estudios incluidos, 6 correspondieron a reporte de caso, 2 ensayos clínicos, 2 a series de casos, 1 a casos y controles y 1 a estudio de cohorte (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución según tipo de estudio

Tipo de estudio	Numero de estudios	Representación
Reporte de casos	6	50%
Serie de casos	2	17%
Ensayo clínico	2	17%
Casos y controles	1	8%
Estudio de cohorte	1	8%
Total de estudios	12	100%

El rango de año de publicación de los estudios comprende desde 2006 hasta el año 2018. El origen de los estudios por países fue muy heterogéneo, Estados Unidos aportó 7 de los estudios, seguido por Italia 2; Reino Unido, India y Francia con participación de 1 estudio cada uno.

La calidad de los estudios se evaluó mediante la escala QUADAS-2 y nivel de evidencia según el CEBDM; El 65% de los estudios analizados demostró un bajo riesgo de sesgos, según el nivel de evidencia la mayoría de los estudios correspondieron a nivel 4 aportando el 67% seguido de nivel 1b con el 17% y 2b y 3b con 8% cada uno.

Se incluyeron en el estudio 6 reportes de caso. El primero describió el uso de 2 gotas de solución oftálmica de timolol al 0.5% sobre úlcera venosa en maléolo interno de un hombre de 63 años, la cual tenía 30 años de evolución el paciente recibió tratamiento con el beta-bloqueador durante 12 semanas, obtuvo un

cierre total de la úlcera a las 8 semanas sin posteriores recaídas ni efectos adversos¹⁵; el segundo se trató de un paciente masculino de 67 años con una úlcera venosa de 9 cm localizada en la cara posterior de la pierna izquierda la cual recibió manejo con 4 gotas de solución oftálmica de timolol al 0.5% una vez al día durante 12 semanas, tiempo en el cual el paciente presentó cierre total de la úlcera sin recaídas ni efectos adversos¹⁶, el tercer reporte de caso describió el uso de propranolol al 1% en crema la cual se aplicaba 3 veces al día sobre una úlcera venosa de 2cm de diámetro localizada en maléolo interno en un hombre de 68 años, que tenía 11 meses de evolución la cual cicatrizó completamente después de 3 semanas de tratamiento. No se reportaron recaídas ni efectos adversos¹⁷; el cuarto reporte de caso se trató de una mujer de 92 años con una historia de úlcera venosa recalcitrante de 18 meses de evolución la cual medía 5cm de diámetro localizada en maléolo interno, esta paciente recibió tratamiento tópico con solución oftálmica de timolol al 0.5% 4 gotas al día se reportó un cierre total de la úlcera a las 12 semanas sin presentar ningún efecto adverso importante ni recaída en el tiempo de seguimiento¹⁸; el quinto reporte de caso se trató de una mujer de 89 años con historia de úlcera venosa ubicada en el miembro inferior izquierdo de 7 meses de evolución quien recibió manejo con 1 gota de solución oftálmica de timolol al 0.5% durante 4 semanas, esta paciente presentó un cierre total de la úlcera a las 3 semanas de tratamiento sin efectos adversos ni recaídas¹⁹ y por último el sexto reporte de caso presentó una mujer de 43 años con una extensa úlcera de origen venoso ubicada en el miembro inferior de 26cm de diámetro la cual presentó un cierre total posterior a la administración de solución oftálmica de timolol al 0.5% 4 gotas diarias durante 8 semanas²⁰

Dentro de la búsqueda se encontraron dos series de casos. La primera describió el desenlace de 3 pacientes con úlceras en miembros inferiores de origen venoso quienes recibieron manejo

con solución oftálmica de timolol 0.5% diaria. Los 3 pacientes tuvieron resultados favorables con cicatrización completa de la úlcera a las 8 semanas²¹; la otra serie de casos reportó 4 mujeres y un hombre que recibieron manejo con solución oftálmica de timolol al 0.5% 1 gota por cada 2cm² de longitud de la úlcera, diario en oclusivo y con vendaje de los cuales 3 presentaron cierre total de la úlcera, uno presentó cierre del 80% y el otro del 70%. El tiempo promedio de respuesta fue de 7 semanas, ninguno de los participantes presentó efectos adversos ni recaídas durante el tiempo de seguimiento²². (Tabla 2)

Se encontraron dos ensayos clínicos, el primero incluyó 40 pacientes entre 18 y 85 años de edad que tienen una úlcera venosa con un área de superficie de 2 a 20 cm². El grupo de tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos recibió solución oftálmica tópica de timolol 0,5% además de curación de la úlcera y elastocompresión. La dosis utilizada fue de 1 gota por cada 2 cm² / día. El grupo de control recibió solución salina, curación de la úlcera y elastocompresión. Se demostró un aumento de la tasa de curación de la herida del 90% en el grupo de tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos mientras que el grupo control no presentó cambios significativo respecto al diámetro inicial de la úlcera; el segundo ensayo clínico incluyó 42 pacientes mayores de 18 años con úlceras venosas en miembros inferiores con tamaños que oscilaban entre 5 y 50cm de diámetro de los cuales 21 pacientes recibieron 1 gota de timolol 0.5% por cada 2 cm² /día cuidados de la úlcera y elastocompresión durante 12 semanas y los 21 restantes recibieron placebo mas cuidados de la herida y elastocompresión. El desenlace clínico de los 21 pacientes del estudio fue cicatrización completa de la úlcera, y los 21 pacientes del grupo control experimentaron una disminución del tamaño de la úlcera del 40%²⁴.(Tabla 3)

Un estudio de cohorte reclutó 82 pacientes que presentaban una úlcera venosa de difícil manejo ya que todos habían recibido manejo previo con terapia tradicional sin respuesta (antibióticos,

anticoagulación, vendaje elástico, flebotómicos); Cada paciente fue tratado con 1 gota de timolol tópico al 0.5% por cada 2 cm² de área de la herida diario, luego cubierto con película de poliuretano y 3 capas de vendaje. A las 6 semanas de tratamiento todos los pacientes fueron evaluados y se observó una reducción del área de la úlcera en todos los pacientes con una media de reducción de 98.75%. 10 pacientes presentaron como efecto adverso dermatitis de contacto y ningún paciente presentó recaídas posterior a 6 meses de seguimiento²⁵. (Tabla 4)

Un estudio de casos y controles incluyó 60 pacientes con diagnóstico de úlcera venosa en miembros inferiores; se dividieron los pacientes en grupos iguales de 30 pacientes, el grupo de estudio recibió timolol solución oftálmica tópica 1 gota por cada 2cm² sobre la úlcera adicionalmente antibiótico y apósitos. Aquellos en el grupo de control recibieron solo antibióticos y apósitos. Las úlceras en ambos grupos se evaluaron a las 4, 8 y 12 semanas, y se calculó el área de la úlcera. El porcentaje de mejoría en el grupo de estudio fue de 61.7% vs 29.2% del grupo control a las 12 semanas. 4 pacientes en el grupo de estudio tuvieron cierre total de la úlcera mientras que en el grupo control ninguno alcanzó cicatrización completa durante este tiempo²⁶. (Tabla 5)

El total de pacientes incluidos en los estudios fue de 195 de estos el 67.1% (131/195) correspondieron al género masculino y el 32.9% (64/195) al género femenino. El rango de edad fue de 18 años hasta 92 años. Los pacientes incluidos en los estudios presentaron historia de úlcera crónica en miembros inferiores, con clínica compatible con enfermedad varicosa CEAP 5 y 6 y ecografía doppler que mostraba insuficiencia de venas safena mayor o menor y/o perforantes.

Clínicamente los pacientes presentaban una úlcera en miembros inferiores dolorosa en el 83% de los casos, la localización más frecuente fue el maléolo interno en un 75%, seguido de

maléolo externo en 15% y en menor proporción región pretibial y dorso de pie, en cuanto a la lateralidad el 67% fue izquierdo. El tamaño inicial de la úlcera tenía un diámetro mayor en un rango que iba desde 1cm hasta 50 cm con una media de 7.49cm, ningún paciente presentó signos de infección en el momento del estudio. La media de tiempo de evolución de estas úlceras fue de 29 meses.

El 100% de los pacientes incluidos en los estudios recibió tratamientos previos, el 95% de los pacientes fue usuario de vendaje elástico, el 70% cubría la herida con apósitos con protectores y sustitutos dérmicos, el 40% recibió tratamiento antibiótico, el 38% se le realizó desbridamiento quirúrgico, un 20% se encontraba anticoagulado, 8% recibió manejo con injertos de piel, y el 2% recibió manejo con factor de crecimiento derivado de plaquetas; cabe la pena anotar que ninguno de los pacientes presentó cierre completo de las úlceras con alguno de estos tratamientos.

En cuanto al tratamiento recibido por estos pacientes el 100% recibió manejo con beta-bloqueador tópico distribuidos según el tipo de beta-bloqueador de la siguiente manera 194 pacientes recibieron manejo con timolol y 1 paciente con propranolol en crema.

Las dosis utilizadas de timolol al 0,5% fue de 1 gota por cada 2 cm² diaria, en oclusivo y con vendaje en el 58% de los pacientes, el 42% restante recibía dosis igual pero con periodicidad semanal. El paciente que recibió propranolol tuvo tres aplicaciones diarias en oclusivo. El tiempo de uso del beta-bloqueador tópico sobre la úlcera tuvo un rango de 4 semanas a 12 semanas con una media de 9 semanas. En todos los casos la aplicación de la solución se realizaba en el borde de la úlcera, se dejaba secar, se cubría con apósito y vendaje elástico.

En cuanto a la respuesta clínica posterior a la administración del beta-bloqueador tópico se evidenció que tanto los pacientes que recibieron

timolol diario o semanal y el paciente con propanolol tuvieron una respuesta favorable; el paciente que recibió propanolol tuvo un cierre total de la úlcera a las 4 semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron timolol tuvieron un cierre total en un 82%. El 9% tuvo un cierre parcial del 80% del tamaño inicial de la úlcera y el otro 9% tuvo un cierre parcial del 70% del tamaño inicial de la úlcera; estos pacientes tuvieron una media de tiempo de respuesta de 8 semanas.

Relacionando la dosis de timolol con el tiempo

de respuesta se observó que los pacientes que recibieron dosis diaria tenían una media de tiempo de respuesta de 8 semanas mientras que los que recibieron dosis semanal tuvieron una media de 9 semanas. En ningún paciente se reportó recaídas posterior al cierre total de la úlcera inclusive en los estudios que siguieron los pacientes por mas de 12 meses.

Tabla 2. Resumen características reportes de caso

Estudio	Población	Tratamiento recibido	Desenlace clínico	Tiempo de respuesta	Recaída	Efectos adversos
1	Hombre 63 años	2 gotas de timolol 0.5% /día	Cierre total de la úlcera	8 semanas	No	No
2	Hombre 67 años	3-4 gotas de timolol 0.5% /día	Cierre total de la úlcera	12 semanas	No	No
3	Hombre 68 años	Propranolol 1% crema 3 veces al día	Cierre total de la úlcera	3 semanas	No	No
4	Mujer 92	4 gotas de timolol 0.5% /día	Cierre total de la úlcera	12 semanas	No	No
5	Mujer 89	1 gota de timolol 0.5% /día	Cierre total de la úlcera	3 semanas	No	No
6	Mujer 43	4 gotas de timolol 0.5% /día	Cierre total de la úlcera	8 semanas	No	No

Tabla 3. Resumen características series de casos

Estudio	Población	Tratamiento recibido	Desenlace clínico	Tiempo de respuesta	Recaída	Efectos adversos
1	3 pacientes	1 gota de timolol 0.5% /día	Cierre total de la úlcera	8 semanas	No	No
2	5 pacientes	1 gota de timolol 0.5% por cada 2 cm ² /día	Cierre parcial con MEDIA de 90%	MEDIA 7 semanas	No	No
			Paciente 1 (100%)	Paciente 1 (8 Sem)		
			Paciente 2 (100%)	Paciente 2 (7 Sem)		
			Paciente 3 (70%)	Paciente 3 (4 Sem)		
			Paciente 4 (100%)	Paciente 4 (8Sem)		
			Paciente 5 (80%)	Paciente 5 (8 Sem)		

Tabla 4. *Resumen características ensayos clínicos*

Estudio	Población	Tratamiento recibido	Desenlace clínico	Tiempo de respuesta	Recaída	Efectos adversos
1	Hombres y mujeres 18-85 años (40 pacientes)	1 gota de timolol 0.5%/ 3 cm ² / día	Aumento de la tasa de curación de heridas del 90%	12 semanas	No	No
		PLACEBO cuidados de la herida y compresión	No hubo reducción significativa en el tamaño de la úlcera	12 semanas		
2	Hombres y mujeres mayores de 18 años (42 pacientes)	N=21 1 gota de timolol 0.5% por cada 6 cm ² /día cuidados de la herida y compresión	Cierre total de la úlcera	12 semanas	No	No
		N=21 PLACEBO cuidados de la herida y compresión	40% disminución del tamaño de la ulcera	12 semanas		

Tabla 5. *Resumen características estudio de cohorte*

Población	Tratamiento recibido	Desenlace clínico	Tiempo de respuesta	Recaída	Efectos adversos
Hombres y mujeres mayores de 18 años (82 pacientes) Úlceras crónicas de difícil manejo (manejo previo con antibióticos, vendaje elástico, flebotónicos y anticoagulación)	1 gota de timolol 0.5% por cada 2 cm ² /día	Mejoría en el tamaño de la ulcera 100 % de los pacientes Mejoría de hasta el 98.75%.	6 semanas	No	Si 10 pacientes presentaron dermatitis de contacto

Tabla 6. Resumen características estudio de casos y controles

	Población	Tratamiento recibido	Desenlace clínico	Tiempo de respuesta	Recaída	Efectos adversos
N=60	Casos n=30	1 gota de timolol 0.5% por cada 2 cm ² /semana, antibiótico y apósito	Disminución Del tamaño de la úlcera 61.79% Cierre total 4 pacientes	12 semanas	No	No
	Controles n=30	antibiótico y apósito	Disminución Del tamaño de la úlcera 29.2% Cierre total 0 pacientes	12 semanas	No	No

Discusión

Las úlceras de origen venoso son un problema de salud con una alta prevalencia e incidencia, que afecta tanto a mujeres como hombres de diferentes edades siendo más frecuente en el sexo femenino y adultos mayores hasta en un 90%²; se presentan en diferentes grados de severidad e implica repercusiones socio-económicas y sanitarias importante por lo cual esta patología se ha convertido en un reto terapéutico cuando no responden de manera favorable a los tratamientos hasta ahora establecidos³.

El origen fisiopatológico de las úlceras venosas de los miembros inferiores se explica por varias causas que juegan un papel determinante en la cronicidad y dificultad para la curación de las mismas; estas causas son la estasis e hipertensión venosa; asociado a esto los cambios tisulares explicados por la presencia y actividad de sustancias tales como fibrina, fibrinógeno, albúmina, a-microglobulina, y hemoderina además leucocitos que acarrea la muerte celular y posteriormente en ulceración¹.

La curación de heridas es un proceso complejo que requiere la coordinación de varios procesos celulares y moleculares; este proceso implica la

síntesis y segregación de proteínas en la epidermis incluida la epinefrina, un ligando de los receptores beta-adrenérgicos³.

Los receptores beta-adrenérgicos están presentes en las células de múltiples órganos incluida la piel; Estos receptores están presentes en queratinocitos, fibroblastos y melanocitos.¹²

Se demostró mediante la “teoría de los leucocitos” descrita por Coleridge Smith y mediante “trap growth factor hipótesis” descrita por Falange y Eaglestein publicada en 1993 que la activación de receptores beta-adrenérgicos promueve la cicatrización de heridas agudas y crónicas mediante la migración de queratinocitos, esta se produce mediante la facilitación de la quimiotaxis, la polarización de las células, y la activación extracelular de las kinasas relacionadas con la señalización de células promigratorias³.

La angiogénesis y la proliferación de fibroblastos dérmicos esta también regulado por receptores beta-adrenérgicos¹².

Los antagonistas del receptor beta-adrenérgico promueven la angiogénesis y aumentan la migración de fibroblastos, la angiogénesis es un proceso esencial en la cicatrización de heridas principalmente por la migración de células endoteliales. Para determinar el papel de los beta-bloqueadores en este proceso se realizaron

dos grandes estudios; el primero realizado in vivo con membrana coriónica en el cual se observó un aumento de la angiogénesis del 48% y el segundo realizado en heridas de ratón en el cual se observó un aumento del 26% 5 días posteriores a la aplicación de hidrogel con antagonista de los receptores beta-adrenérgicos no selectivos¹³.

Otra molécula fundamental relacionada con este proceso es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual es un potente factor proangiogénico en heridas agudas el tratamiento con antagonistas del receptor beta-adrenérgico aumentó en 23% la secreción de VEGF después de 24 horas¹³.

Los beta-bloqueadores promueven la migración de fibroblastos dérmicos humanos in vitro y funciona in vivo a los pocos días de la aplicación sobre la herida, los fibroblastos proliferan y emigran al lecho de la herida con un aumento de 49% de estos eventos demostrado en estudios con murinos¹³.

Los miofibroblastos sintetizan colágeno III temprano en el proceso de reparación de la herida, que luego se reemplaza por colágeno tipo I en cicatrices más maduras después de 5 días gracias al bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos¹³.

En la actualidad la terapia con beta-bloqueadores tópicos se ha convertido en una alternativa eficaz en el tratamiento de múltiples enfermedades dermatológicas tales como hemangiomas, granuloma telangiectásico y más recientemente úlceras crónicas.

Los antagonistas de los receptores BETA han mostrado grandes promesas en la curación de heridas, ya que se ha evidenciado que mejoran la migración de queratinocitos, así como la angiogénesis en la herida y la producción de catecolaminas producidas por los mismos queratinocitos.

En los estudios revisados se admite el uso de timolol tópico u otro Antagonistas beta 2 adrenérgicos para heridas crónicas, recalcitrantes los cuales sugieren un potencial clínico beneficioso como terapia complementaria¹².

Los hallazgos obtenidos mediante el presente estudio permiten determinar que el tratamiento con beta-bloqueadores tópicos en úlceras venosas de los miembros inferiores es eficaz en la mayoría de los casos, independiente de su uso diario o semanal, es importante destacar que en los estudios de reporte de casos todos los pacientes tuvieron cierre total de la úlcera en un rango de tiempo de 3 a 12 semanas; en las series de casos de los 8 pacientes incluidos 6 presentaron cierre total de la úlcera y los otros dos cierre del 90% en un tiempo entre 7-8 semanas; los 82 pacientes que fueron incluidos en los ensayos clínicos presentaron cierre total de la úlcera a las 12 semanas; En el estudio de casos y controles se evidenció que los pacientes que recibieron timolol tópico tuvieron una reducción en el tamaño de la ulcera de 61.79% vs 29.2% de los controles en 12 semanas; finalmente el estudio de cohorte mostro que el 100% de los pacientes presentaron disminución en el tamaño de la ulcera con cierre hasta del 98.75% en 6 semanas.

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio recibieron el beta-bloqueador en oclusivo y con vendaje elástico.

Referencias

1. Nettel F, Rodriguez N, Nigro J, González M, Conde A, Muñoa A et al. Primer consenso latinoamericano de úlceras venosas. Rev Mex Angiol 2013;41(3):95-126.
2. Osorio M. Factores de riesgo y características clínicas en pacientes con ulcera vascular en miembros inferiores

- Cartagena 2015. Universidad de Cartagena 2016
3. Yamada BFA, Santos VLCG. Insuficiencia Venosa Cronica. 2005. Disponible em: www.enfmedic.com.br
 4. Yamada BFA. Úlceras Venosas. In: Jorge AS, Dantas SRPE. Abordage m Multiprofessional do tratamento de Feridas. São Paulo: Atheneu; 2003. p247-59.
 5. Brajesh K. Venous ulcers of the lower extremity Definition, epidemiology, and economic and social byrdens. Department of Vascular Surgery. University of Maryland school of medicine.
 6. Tavizón O, Romero P. Algunos aspectos clínico-patológicos de la úlcera de pierna. *Dermatología Rev Mex* 2009;53(2):80
 7. CONUEI. Conferencia nacional de consenso sobre úlceras de la extremidad inferior. [Internet]. Barcelona: Edikamed; 2009 [Consultado 2015 Mar 26].
 8. Nettel F, Rodriguez N, Nigro J, González M, Conde A, Muñoa A et al. Primer consenso latinoamericano de úlceras venosas. *Rev Mex Angiol* 2013;41(3):95-126.
 9. Royal College of Nursing. The nursing management of patients with venous leg ulcers. Clinical Practice Guidelines. [internet]. RCN [Consultado 2016 Ene 02].
 10. Carreño Ávila P. Terapéutica de la Compresión en el tratamiento de la úlcera de etiología venosa. *Todoheridas*.2010;1:4-16
 11. Gloviczki P, Camerota J, Michael C. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. Ohio; Indianapolis, Ind; Helsingborg, Sweden; Rochester, NY; Cincinnati, Ohio; Springfield, Ill; Seattle, Wash; Newark, NJ; Birmingham, Ala; West Roxbury, Mass; North Tonawanda, NY; and Ann Arbor, Mich JOURNAL OF VASCULAR SURGERY Volume 53, Number 16S
 12. Liza R. Braun, BA; Sonia A. Lamel, MD; Nicholas A. Richmond. Topical Timolol for Recalcitrant Wounds. *JAMA Dermatology* December 2013 Volume 149, Number 12
 13. Christine E. Pullar^{1,2}, Gabrielle S. Le Provost¹, Andrew P. O’Leary¹, Sian E. Evans¹, Brian S. Baier² and R. Rivkah Isseroff.^{b2AR}
 14. Antagonists and b2AR Gene Deletion Both Promote Skin Wound Repair Processes. *Journal of Investigative Dermatology* (2012), Volume 132
 15. L Chen¹, TF Tsai. The Role of b-blockers in Dermatological Treatment: A Review. Department of Dermatology, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan No.7
 16. Lev-Tov H, Dahle S, Moss J, Isseroff RR. Successful treatment of a chronic venous leg ulcer using a topical beta-blocker. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Oct;69(4):e204-5. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.003.
 17. Vestita M, Bonamonte D, Filoni A. Topical propranolol for a chronic recalcitrant wound. *Dermatol Ther*. 2016 May;29(3):148-9. doi: 10.1111/dth.12328. Epub 2016 Jan 22.
 18. Manahan MN, Peters P, Scuderi S, Surjana D, Beardmore GL. Topical timolol for a chronic ulcer--a case with its own control. *Med J Aust*. 2014 Jan 20;200(1):49-50.
 19. Herskovitz I, MacQuhae FE, Borda LJ, Bhagwandin S, Paredes JA, A Novel Topical Wound Therapy Delivery System. *Wounds*. 2017 Sep;29(9):269-276.
 20. Tang JC¹, Dosal J, Kirsner RS. Topical timolol for a refractory wound. *Dermatol Surg*. 2012 Jan;38(1):135-8. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02200.x. Epub 2011 Oct 31.
 21. M.J. Davis, A. Medina Lopez, G. Luxardi, E. Maverakis, Effects of timolol on chronic wound gene expression *Journal of*

Investigative Dermatology
138(5):S244 · May 2018

22. Braun LR, Lamel SA, Richmond NA, Kirsner RS. Topical timolol for recalcitrant wounds. *JAMA Dermatol.* 2013 Dec;149(12):1400-2. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.7135.
23. Lam ST. Beta-blocker for chronic wound healing. *Journal of Investigative Medicine* 2006;54:S146-S147
24. V. Harris, G. Fischer. Topical Timolol Benefit in Venous Ulcers. *Dermatology clinic.* September 2017, volume 18, number 9
25. M. Vestita, A. Filoni, D. Bonamonte, P. Annoscia. Topical 0.5% Timolol for Chronic Refractory Wounds. an Observational Prospective Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 Sep; 5(9 Suppl): 21.
26. **Thomas B**, Kurien JS, Jose T, Ulahannan SE, Varghese SA. Topical timolol promotes healing of chronic leg ulcer. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Nov;5(6):844-850. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.04.019. Epub 2017 Aug 7.

