



## ORIGINAL

# Descripción basal de la cohorte nacional prospectiva de hemangiomas infantiles de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Comparación de los pacientes tratados con propranolol en la práctica clínica rutinaria y los datos del ensayo clínico pivotal previo

C. Cuenca-Barrales<sup>a,b,c,\*</sup>, E. Baselga-Torres<sup>d,e</sup>, J. del Boz-González<sup>f</sup>, A. Vicente<sup>d</sup>, S.I. Palencia-Pérez<sup>g</sup>, M. Campos-Domínguez<sup>h</sup>, M. Valdivieso-Ramos<sup>i</sup>, A. Martín-Santiago<sup>j</sup>, M.T. Monserrat-García<sup>k,l</sup>, A. Azón-Masoliver<sup>m</sup>, M. Feito-Rodríguez<sup>n</sup>, J.J. Domínguez-Cruz<sup>k,l</sup>, E. Roé-Crespo<sup>o</sup>, C. Salas-Márquez<sup>f</sup>, A. Giacaman<sup>j</sup>, A.I. Lorente-Lavirgen<sup>l</sup>, L. Quintana-Castanedo<sup>n</sup>, M. de Vega-Martínez<sup>a</sup>, I. García-Doval<sup>a,p</sup> y J. Bernabéu-Wittel<sup>k,l</sup>

<sup>a</sup> Unidad de investigación, Fundación Piel Sana Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España

<sup>d</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

<sup>e</sup> Clínica Dermik, Barcelona, España

<sup>f</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

<sup>g</sup> Departamento de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>h</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>i</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>j</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>k</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>l</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz, Sevilla, España

<sup>m</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Sant Joan de Reus, Tarragona, España

<sup>n</sup> Departamento de Dermatología, Hospital La Paz, Madrid, España

<sup>o</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>p</sup> Departamento de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

Recibido el 22 de abril de 2021; aceptado el 17 de mayo de 2021

Disponible en Internet el 27 de mayo de 2021

## PALABRAS CLAVE

Hemangioma;  
Capilar;

## Resumen

**Introducción:** Existen diversas opciones terapéuticas para los hemangiomas infantiles (HI). El propranolol se utiliza con base en un ensayo pivotal. Nuestro objetivo fue describir las

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carloscuenca1991@gmail.com](mailto:carloscuenca1991@gmail.com) (C. Cuenca-Barrales).

Estudios transversales;  
Estudios prospectivos;  
Propranolol;  
Timolol

características del HI en la práctica clínica, incluyendo las terapias utilizadas, así como comparar las características de los pacientes tratados con propranolol y las de los pacientes del ensayo, para valorar su validez externa.

**Métodos:** Se incluyó consecutivamente a los pacientes que acudieron a doce hospitales españoles desde junio de 2016 a octubre de 2019 (n = 601).

**Resultados:** La edad media fue de 3,9 (DE:1,9) meses, con una ratio mujer-varón de 2:1. La mayoría de los HI fueron de tipo localizado (82%, 495), superficial (64%, 383) y ubicados en cara (25%, 157) y tronco (31%, 188). El tamaño mediano fue de 17 (RI: 10-30) x 12 (RI: 7-20) mm. Se encontraron complicaciones en 16 (3%) pacientes. Se inició tratamiento en el 52% (311) de los casos. La mayoría de los pacientes recibió timolol (76%, 237), reservándose propranolol para las complicaciones o los HI de alto riesgo. El compromiso estético fue el principal motivo de iniciar la terapia (64%, 199). Las diversas características de los pacientes y de los HI tratados con propranolol fueron similares a las del ensayo clínico pivotal, aunque 1/3 de los HI no alcanzó el diámetro mínimo para cumplir los criterios de inclusión, y no se comunicó información pronóstica importante.

**Conclusiones:** Dado que muchos pacientes reciben tratamiento debido al compromiso estético, existe una necesidad de conocer mejor los resultados estéticos de las terapias e incrementar la evidencia sobre el uso de timolol, que actualmente es la terapia más común. El propranolol está siendo utilizado en una población generalmente similar a la del ensayo; sin embargo, esta afirmación no puede confirmarse de manera definitiva.

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Haemangioma;  
Capillary;  
Cross-sectional studies;  
Prospective studies;  
Propranolol;  
Timolol

## Baseline Description of the Spanish Academy of Dermatology Infantile Haemangioma Nationwide Prospective Cohort. Comparison of Patients Treated with Propranolol in Routine Clinical Practice with Previous Pivotal Clinical Trial Data

### Abstract

**Background:** There are several therapeutic options for infantile haemangiomas (IH). Propranolol is used according to a pivotal trial. We aimed to describe the characteristics of IH in clinical practice, including the therapies used, and to compare the characteristics of patients treated with propranolol with those of the trial to assess its external validity.

**Methods:** Consecutive patients attending 12 Spanish hospitals from June 2016 to October 2019 were included (n = 601).

**Results:** The mean age was 3.9 (SD:1.9) months, with a 2:1 female-to-male ratio. Most IHs were localized (82%, 495), superficial (64%, 383) and located in the face (25%, 157) and trunk (31%, 188). Median size was 17 (IR: 10-30) x 12 (IR: 7-20) mm. Complications were found in 16 (3%) patients. Treatment was initiated for 52% (311). Most patients received timolol (76%, 237); propranolol was reserved for complications or high-risk IHs. Aesthetic impairment was the main reason for starting therapy (64%, 199). Several characteristics of the patients and IHs treated with propranolol are similar to those of the pivotal clinical trial, but 1/3 of IHs did not reach the minimum diameter to meet the inclusion criteria, and important prognostic information was not reported.

**Conclusions:** As most patients receive treatment for aesthetic impairment, there is a need to better understand the aesthetic results of therapies and to increase evidence on the use of timolol, which is currently the most common therapy. Propranolol is being used in a population generally similar to that of the trial; however, this statement cannot be definitely confirmed.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEDV. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores de tejidos blandos más comunes en la infancia<sup>1</sup>, con una ratio mujer-varón que oscila entre 2:1 y 5:1<sup>2,3</sup>. La prevalencia se estima cercana al 10% de los recién nacidos<sup>2</sup>. Una de las principales localizaciones de los HI es la de cabeza y cuello<sup>2,4-8</sup>, con implicaciones estéticas posteriores. En ciertas

localizaciones, los HI pueden interferir incluso en el desarrollo de las funciones vitales o afectar a la calidad de vida tanto de los niños como de sus padres<sup>9-11</sup>. Aproximadamente el 10% de los HI desarrollan ulceraciones, especialmente aquellos con componente superficial<sup>12,13</sup>.

Aunque todos los HI involucionan con el tiempo, entre el 46% y el 69% pueden dejar secuelas en ausencia de tratamiento, tales como tejido fibroadiposo, anetoderma,

atrofia, telangiectasias, cambios de la coloración de la piel o cicatrices, de haberse producido ulceración. Se han realizado muchos estudios que evalúan las secuelas o las características epidemiológicas de los HI con carácter previo al uso de propranolol, que ha cambiado el paradigma del tratamiento de estas lesiones una vez que ha quedado demostrada su efectividad en un ensayo clínico, y que su uso ha sido aprobado para tratar los HI<sup>17</sup>. Sin embargo, aunque el compromiso estético parece ser un motivo importante para iniciar el tratamiento con propranolol, en el ensayo se evaluaron las respuestas completas o casi completas al tratamiento, pero no se analizaron las posibles secuelas tras el mismo, y el compromiso estético no fue un criterio de inclusión. Además, los estudios previos encontraron que el 91% de los pacientes tratados con propranolol presentaron secuelas, y el 74% presentaron secuelas graves, aunque los criterios de inclusión fueron restrictivos y las dosificaciones de propranolol subóptimas<sup>18</sup>.

Dado el contexto clínico cambiante de este tumor común, que puede afectar gravemente a los niños, la falta de buenas descripciones de la fase involutiva y de las posibles secuelas en los estudios prospectivos a largo plazo<sup>19,20</sup>, así como la aparición de un nuevo tratamiento eficaz, decidimos iniciar una cohorte prospectiva española de HI

Los objetivos del presente artículo fueron 1) describir los HI observados en la práctica clínica, incluyendo las características demográficas y clínicas y las terapias utilizadas, y 2) comparar nuestros datos sobre los pacientes tratados con propranolol en la práctica común y los del ensayo clínico aleatorizado pivotal<sup>17</sup>, para evaluar la validez externa del mismo.

## Pacientes y métodos

### Diseño

La Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) inició una cohorte prospectiva nacional de HI en junio de 2016, extendiéndose el periodo de estudio a octubre de 2019. Los pacientes fueron reclutados de doce hospitales españoles con departamentos de dermatología pediátrica. Inicialmente se planificó un estudio de seguimiento a cinco años, que sigue en curso. Este artículo describe los datos basales de dicha cohorte.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron recién nacidos menores de nueve meses con uno o más HI diagnosticados por sus características clínicas específicas o, en caso de duda, por tinción inmunohistoquímica GLUT-1. Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes que acudieron a uno de los hospitales participantes, independientemente de la terapia propuesta (observación clínica o tratamiento). Dado que se trata de un estudio observacional basado en la clínica, el enfoque terapéutico fue decidido durante la práctica clínica rutinaria.

### Criterios de exclusión

Se excluyó a los pacientes siguientes: aquellos pacientes cuyos familiares tenían planificado un traslado a corto plazo que dificultara el seguimiento; los pacientes que habían iniciado ya algún tipo de tratamiento para HI en el momento de la visita basal; y los pacientes que rechazaron participar en el estudio.

### VARIABLES DE INTERÉS

Se registraron al inicio del seguimiento la historia obstétrica materna, las características demográficas y biométricas de los pacientes, las localizaciones de los HI y sus características, tales como los subtipos morfológicos y clínicos, el tamaño, la altura o el tipo de superficie y borde, la presencia o probabilidad de desarrollo de complicaciones, el inicio del tratamiento y los motivos de iniciar la terapia. Todo lo anterior constituyó los datos utilizados en este artículo. Los HI fueron clasificados en función de su distribución (subtipos morfológicos: localizado, indeterminado, segmentario y multifocal), y de su profundidad y bordes (subtipos clínicos: superficial, mixto-sésil, mixto-pedunculado, profundo y abortivo). Las complicaciones se definieron como la presencia de cualquiera de las situaciones siguientes: compromiso ocular, de la vía aérea o visceral, ulceraciones o compromiso funcional (visual, nasal, alimentario, de la vía aérea, tortícolis, obstrucción del conducto auditivo externo o cualquier otra función que el facultativo considerara importante). Las definiciones fueron registradas en el protocolo del estudio, y se creó un atlas fotográfico para garantizar la homogeneidad de la recopilación de los datos sobre las características de los HI.

Los datos fueron recabados por médicos experimentados (los dermatólogos responsables de los departamentos de dermatología pediátrica de cada hospital participante) utilizando un sistema de recopilación de datos online (Openclinica 3.1). El control de calidad consistió en la monitorización continua online mensual y además una monitorización anual presencial de una muestra aleatoria simple de 10 pacientes de cada uno de los hospitales (aprox. el 20% de los pacientes incluidos por año).

### Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticos descriptivos para explorar las características de la muestra. Utilizamos la prueba Shapiro-Wilk e histogramas para explorar la normalidad de las variables. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana (percentiles 25-75). En cuanto a las variables cualitativas, se calcularon las frecuencias absoluta y relativa. Se evaluaron las diferencias entre las variables cualitativas mediante las pruebas  $\chi^2$  o exacta de Fisher, según necesidad. Se evaluaron las diferencias entre las variables continuas mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico STATA (versión 16.0; Statacorp, College Station, TX, EE. UU.).

## Ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité del Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, 16/079). Todos los padres o tutores de los pacientes firmaron un consentimiento informado escrito en el momento de su inclusión.

## Resultados

### Características basales

Las características basales de la muestra se reflejan en la [tabla 1](#). La edad media fue de aproximadamente 4 meses. Distinguiendo entre los subtipos clínicos de HI, la edad media de los pacientes con HI profundos fue de 4,5 meses, mientras que en los pacientes con HI con componente superficial fue de 3,8 meses ( $p = 0,0075$ ). Hubo una proporción superior de mujeres (ratio 2:1). El peso y altura medios en la visita basal fueron normales para la edad, al igual que el peso al nacer. La mayoría de recién nacidos llegaron a término. Más del 60% de las madres no tuvo antecedentes obstétricos de interés. Entre aquellas madres con antecedentes obstétricos, el embarazo gemelar, la preeclampsia, la diabetes gestacional y el tratamiento con progesterona fueron las situaciones más prevalentes. Los pacientes cuyas madres fueron tratadas con progesterona no mostraron diferencias en cuanto a complicaciones, tamaño medio o proporción de HI segmentario en comparación con aquellos pacientes cuyas madres no recibieron progesterona.

### Características y localizaciones del HI

Las características y localizaciones de los HI se reflejan en la [tabla 2](#). La mayoría de los HI fueron localizados y superficiales. El tamaño mediano (diámetro máximo x mínimo) fue de 17 mm x 12 mm. Las localizaciones más frecuentes fueron el tronco y la cara. Entre los hemangiomas con componente superficial, los HI superficiales tenían un borde abrupto con más frecuencia, mientras que los HI mixtos tenían mayor probabilidad de tener un borde progresivo ( $p < 0,05$ ). La mayoría de los HI tenían una superficie lisa. La altura del componente superficial fue mayor en los HI mixtos ( $p < 0,0001$ ).

La evaluación del color fue rojo brillante en 460 (78%) de los casos, rosa pálido en 84 (14%), escasamente perceptible en 32 (6%) e imperceptible en 11 (2%).

### Complicaciones

Solo 16 (3%) pacientes presentaron complicaciones en la visita basal, principalmente ulceraciones, y 15 (3%) presentaron compromiso funcional, principalmente de tipo visual ([tabla 3](#)). Cuarenta y nueve (8%) pacientes presentaron riesgo de compromiso funcional, siendo de nuevo la visión la función más comprometida. Cinco (1%) pacientes presentaron síndrome de PHACE, y 1 (0%) paciente presentó síndrome de LUMBAR.

## Inicio del tratamiento

El inicio y los motivos del tratamiento se reflejan en la [tabla 4](#). Algo más del 50% de los pacientes inició tratamiento en la visita basal. De entre estos pacientes, aproximadamente el 75% inició tratamiento con timolol tópico (5 mg/ml dos veces al día; se dispuso de datos en el 80% de los casos, pero ya que esta es la posología recomendada en estudios anteriores<sup>21</sup>, es esperable que esta dosificación fuera usada en la mayoría de los pacientes), y aproximadamente el 25% inició tratamiento con propranolol oral (dosificación inicial mediana: 1 mg/kg/día, según las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento<sup>22</sup>; se dispuso de datos sobre la dosis de partida en el 76% de los casos, aunque es esperable que esta posología fuera utilizada en la mayoría de los pacientes). Solo dos pacientes iniciaron tratamiento con láser, y no hubo otras terapias.

### Comparación de los pacientes tratados con propranolol, los pacientes que no recibieron propranolol, y los pacientes del ensayo clínico pivotal

En términos de características sociodemográficas, una mayor proporción de mujeres inició tratamiento con propranolol ([tabla 1](#)). En comparación con el ensayo pivotal, la edad fue similar y la ratio mujer-varón fue superior. Los demás datos no fueron comunicados en el ensayo.

En cuanto a las características de los HI, en los pacientes con HI segmentario, HI mixto y HI profundo, HI con mayor diámetro, mayor altura, borde progresivo, superficie lisa, y HI localizados en la cara fue más frecuente el inicio del tratamiento con propranolol. En comparación con la población del ensayo, se encontraron proporciones superiores de HI indeterminado y HI segmentario tratados con propranolol, y proporciones similares de HI superficial y HI facial. No se comunicaron en el ensayo otros datos acerca de las características de los HI ([tabla 2](#)).

Los pacientes con complicaciones, compromiso funcional, o riesgo de compromiso funcional, y aquellos con síndrome PHACE iniciaron el tratamiento con propranolol con mayor frecuencia ([tabla 3](#)). En el ensayo no se comunicaron los datos relativos a las complicaciones.

El principal motivo para iniciar tratamiento, tanto con propranolol (79%) como con timolol (52%), fue el compromiso estético ([tabla 4](#)). Solo en 47 (66%) pacientes tratados con propranolol y 260 (50%) pacientes no tratados con propranolol se observó un diámetro de los HI superior a 15 mm (lo cual era un criterio de inclusión para el ensayo). Los pacientes que iniciaron el tratamiento debido a un compromiso estético tuvieron mayor probabilidad de haber recibido timolol (70%, 140) que propranolol (29%, 57). La información acerca de los motivos de iniciar el tratamiento no fue comunicada en el ensayo clínico.

### Comentario

En este estudio comunicamos las características basales de la cohorte de pacientes con HI de la AEDV. La edad en la

Tabla 1 Características basales de la muestra

	Pacientes con HI (n = 601)	Pacientes con HI tratados con propranolol (n = 72)	Pacientes con HI no tratados con propranolol (n = 529)	Valor p (tratados vs. no tratados con propranolol)	Pacientes del ensayo clínico aleatorizado de propranolol <sup>17</sup> (n = 456)
<i>Edad (meses)</i>	3,9 (DE:1,9)	3,5 (DE:1,8)	3,9 (DE:2,0)	0,1110	3,5 (DE: 1)****
<i>Sexo (mujeres)</i>	402 (67%)	56 (78%)	346 (65%)	<b>0,0364</b>	325 (71%)
<i>Peso al nacer (Kg)*</i>	2,9 (DE: 0,7)	3,0 (DE: 0,7)	2,9 (DE: 0,7)	0,3163	Datos no comunicados
<i>Peso en la visita basal (Kg)*</i>	5,9 (DE: 1,6)	5,8 (DE: 1,5)	5,9 (DE: 1,6)	0,7772	Datos no comunicados
<i>Altura en la visita basal (Kg)*</i>	59,6 (DE: 6,7)	58,2 (DE: 6,4)	59,8 (DE: 6,7)	0,1255	Datos no comunicados
<i>Edad gestacional al nacer*</i>				0,4830	Datos no comunicados
Pretérmino (<37 semanas)	126 (21%)	12 (17%)	114 (22%)		
A término (37-42 semanas)	465 (78%)	60 (83%)	405 (77%)		
Postérmino (>42 semanas)	5 (0%)	0 (0%)	5 (1%)		
<i>Antecedentes obstétricos *</i>				0,2224	Datos no comunicados
Sí	222 (38%)	20 (28%)	202 (38%)		
No	372 (62%)	52 (72%)	319 (60%)		
<i>Tipo de antecedente</i>					
Embarazo gemelar	51 (17%)	5 (16%)	46 (17%)		
Preeclampsia	47 (16%)	4 (13%)	43 (16%)		
Diabetes gestacional	38 (13%)	2 (6%)	36 (14%)		
Tratamiento con progesterona	31 (10%)	6 (19%)	25 (9%)		
Parto por cesárea	25 (8%)	4 (13%)	21 (8%)		
Aborto previo	15 (5%)	5 (16%)	10 (4%)		
Enfermedades placentarias**	12 (4%)	-	12 (5%)		
Amenaza de parto pretérmino	11 (4%)	3 (9%)	8 (3%)		
Rotura de membranas preparto	11 (4%)	-	11 (4%)		
Anticoagulación con heparina	8 (3%)	1 (3%)	7 (3%)		
Crecimiento intrauterino retardado	7 (2%)	-	7 (3%)		
Infecciones durante el embarazo	5 (2%)	-	5 (2%)		
Tratamientos médicos durante el embarazo	3 (1%)	-	3 (1%)		
Otros***	33 (11%)	2 (6%)	31 (12%)		

Las variables continuas se expresan como media (desviación estándar). Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas (relativas). Los valores p estadísticamente significativos figuran en negrita.

\* Estas variables contienen datos faltantes; los valores se calculan con los datos disponibles.

\*\* Placenta previa (6), desprendimiento de placenta (4), hematoma placentario (1) y corioamnionitis (1).

\*\*\* Esta categoría incluye amenaza de aborto (6), hipotiroidismo (6), hipertensión (4), parto inducido (3), colestasis intrahepática del embarazo (3), hipertiroidismo (2), lupus (2), síndrome de HELLP (2), enfermedad de Crohn (1), consumo de drogas (1), nefropatía (1), esclerosis múltiple (1), neumotórax (1) y prolapso del saco amniótico (1). Adviértase que hubo madres con varias complicaciones.

\*\*\*\* Los datos se reportaron originalmente en días, pero se convirtieron aquí a meses.



**Tabla 2** Características y localizaciones de los hemangiomas infantiles

	Pacientes con HI (n = 601)	Pacientes con HI tratados con propranolol (n = 72)	Pacientes con HI no tratados con propranolol (n = 529)		Valor p (tratados vs. no tratados con propranolol)		Pacientes del ensayo clínico aleatorizado de propranolol <sup>17</sup> (n = 456)	
<i>Subtipo morfológico</i>							<b>0,0009</b>	
Localizado	495 (82%)	51 (71%)	444 (84%)				406 (89%)	
Indeterminado	62 (10%)	9 (13%)	53 (10%)				25 (5,5%)	
Segmentario	34 (6%)	12 (17%)	22 (4%)				25 (5,5%)	
Multifocal	10 (2%)	-	10 (2%)				-	
<i>Subtipo clínico</i>							<b>&lt; 0,0001</b>	
Superficial	383 (64%)	24 (33%)	359 (68%)				Datos no comunicados**	
Mixto – sésil	121 (20%)	26 (36%)	95 (18%)					
Mixto – pedunculado	28 (5%)	9 (13%)	19 (4%)					
Profundo	43 (7%)	13 (18%)	30 (6%)					
Abortivo	25 (4%)	-	25 (5%)					
<i>Diámetro máximo (mm)*</i>	17 (RI: 10-30)	22 (RI: 14-40)	15 (RI: 10-25)				<b>0,0004</b>	
<i>Diámetro mínimo (mm)*</i>	12 (RI: 7-20)	16.5 (RI:10-30)	11 (RI: 6-20)				<b>0,0001</b>	
<i>Localización*</i>							<b>&lt; 0,0001</b>	
							Datos comunicados como faciales (318, 70%) o no faciales (138, 30%)	
Cara	157 (25%)	48 (67%)	109 (21%)					
Cuero cabelludo	80 (13%)	6 (8%)	74 (14%)					
Cuello	26 (4%)	3 (4%)	23 (4%)					
Tronco	188 (31%)	10 (14%)	178 (34%)					
Región lumbosacra	20 (3%)	2 (3%)	18 (3%)					
Genitales	19 (3%)	2 (3%)	17 (3%)					
Nalgas	16 (3%)	4 (6%)	12 (2%)					
Piernas	52 (9%)	1 (1%)	51 (10%)					
Brazos	57 (9%)	3 (4%)	54 (10%)					
		Subtipo superficial	Subtipo mixto	Subtipo superficial	Subtipo mixto	Subtipo superficial	Subtipo mixto	
<i>Borde del componente superficial*</i>								<b>0,0395</b>
Bien definido	171 (46%)	52 (37%)	9 (38%)	9 (26%)	162 (47%)	43 (40%)	Datos no comunicados	
Progresivo	199 (54%)	90 (63%)	15 (62%)	25 (74%)	184 (53%)	65 (60%)		
<i>Superficie del componente superficial*</i>								<b>0,0020</b>
Lisa	249 (68%)	102 (73%)	20 (87%)	26 (87%)	229 (67%)	76 (69%)	Datos no comunicados	
En empedrado	116 (32%)	38 (27%)	3 (13%)	4 (13%)	113 (33%)	34 (31%)		
<i>Altura del componente superficial*</i>								<b>0,0172</b>
< 1 mm	166 (46%)	53 (38%)	7 (29%)	16 (50%)	159 (48%)	37 (34%)	Datos comunicados como ligeros (114, 25%), moderados (148, 33%) o marcados (157, 34%)	
1-2 mm	133 (37%)	43 (31%)	8 (33%)	5 (15%)	125 (38%)	38 (35%)		
2-5 mm	57 (16%)	29 (20%)	7 (29%)	8 (25%)	50 (15%)	21 (19%)		
> 5 mm	2 (1%)	15 (11%)	2 (8%)	3 (9%)	-	12 (11%)		

Las variables continuas se expresan como medianas (percentiles 25-75). Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas (relativas). Los valores p estadísticamente significativos figuran en negrita.

\* Estas variables contienen datos faltantes; los valores se calculan con los datos disponibles.

\*\* Todos los HI tenían componente superficial, y 326 (71,5%) tenían «componente profundo, posible o definitivo», por lo que estos HI eran probablemente mixtos, y el resto superficiales.

**Tabla 3** Complicaciones, compromiso funcional, riesgo de compromiso funcional y síndromes asociados al HI

	Pacientes con HI (n = 601)	Pacientes con HI tratados con propranolol n = 72)	Pacientes con HI no tratados con propranolol n = 72)	Valor p (tratados vs. no tratados con propranolol)
<i>Complicaciones</i>	16 (3%)	10 (14%)	6 (1%)	<b>&lt; 0,0001</b>
Tipo de complicación				
Ulceración	14 (88%)	8 (80%)	6 (100%)	
Compromiso ocular	2 (13%)	2 (20%)	0 (0%)	
Compromiso de la vía aérea	-	-	-	
Compromiso visceral	-	-	-	
<i>Compromiso funcional</i>	15 (3%)	11 (15%)	4 (1%)	<b>&lt; 0,0001</b>
Visión	8 (1%)	7 (10%)	1 (0%)	
Obstrucción nasal	-	-	-	
Vía aérea	2 (0%)	1 (1%)	1 (0%)	
Alimentación	1 (0%)	1 (1%)	-	
Tortícolis	-	-	-	
Obstrucción del conducto auditivo externo	-	-	-	
Otros	4 (1%)	2 (3%)	2 (0%)	
<i>Riesgo de compromiso funcional</i>	49 (8%)	26 (40%)	23 (4%)	<b>&lt; 0,0001</b>
Visión	20 (3%)	12 (18%)	8 (2%)	
Obstrucción nasal	10 (2%)	6 (9%)	4 (1%)	
Vía aérea	4 (1%)	2 (3%)	2 (0%)	
Alimentario	5 (1%)	2 (3%)	3 (1%)	
Tortícolis	3 (1%)	2 (3%)	1 (0%)	
Obstrucción del conducto auditivo externo	1 (0%)	-	1 (0%)	
Otros	6 (1%)	2 (3%)	4 (1%)	
<i>Síndromes asociados</i>				
PHACE(S)	5 (1%)	4 (6%)	1 (0%)	<b>&lt; 0,0001</b>
LUMBAR	1 (0%)	-	1 (0%)	0,6740

Los datos se expresan como frecuencias absolutas (relativas). Los valores p estadísticamente significativos figuran en negrita.

Tabla 4 Inicio del tratamiento y sus causas

		Pacientes con HI (n = 601)		
<i>Inicio de tratamiento</i>				
Sí		311 (52%)		
No		290 (48%)		
<i>Tratamiento elegido</i>				
Propranolol oral		72 (23%)		
Dosificación de partida (mg/kg/día)		1 (RI: 1-1)		
Timolol tópico		237 (76%)		
Láser		2 (0,6%)		
Corticosteroides (orales o intralesionales)		0		
Cirugía		0		
Otros		0		
		Pacientes con HI que recibieron tratamiento (n = 311)	Pacientes con HI tratados con propranolol (n = 72)	Pacientes con HI tratados con timolol (n = 237)
<i>Causas del inicio del tratamiento</i>				
Compromiso visual		21 (6,8%)	19 (26%)	2 (0,8%)
Hemangioma en el campo visual		7 (2,3%)	6 (8,3%)	1 (0,4%)
Cierre palpebral sin oclusión de la pupila		12 (3,9%)	11 (15%)	1 (0,4%)
Cierre palpebral con oclusión de la pupila		1 (0,3%)	1 (1,4%)	-
Compresión del globo ocular sin desviación		1 (0,3%)	1 (1,4%)	-
Compromiso de la vía aérea		4 (1,2%)	4 (5,6%)	-
HI de la vía aérea asintomático		2 (0,6%)	2 (2,8%)	-
HI que causa estridor		2 (0,6%)	2 (2,8%)	-
Compromiso estético		199 (64%)	57 (79%)	140 (52%)
Compromiso bajo		141 (45%)	19 (26%)	121 (51%)
Compromiso moderado		55 (18%)	35 (49%)	19 (8%)
Compromiso grave		3 (1%)	3 (4,2%)	-
Ulceración		13 (4,2%)	10 (14%)	1 (0,4%)
< 10%		3 (1%)	2 (2,8%)	1 (0,4%)
10-25%		5 (1,6%)	4 (5,6%)	-
25-50%		4 (1,3%)	4 (5,6%)	-
>50%		1 (0,3%)	-	-
Dolor		8 (2,6%)	6 (8,3%)	-
Leve malestar		3 (1%)	2 (2,8%)	-
El dolor despierta al paciente		4 (1,3%)	3 (4,2%)	-
Se requiere analgesia		1 (0,3%)	1 (1,4%)	-
Nada de lo anterior o causa no notificada		103 (33%)	7 (9,7%)	96 (41%)

Las variables continuas se expresan como medianas (percentiles 25-75). Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas (relativas).

primera visita fue de aproximadamente cuatro meses y la mayoría de los HI fueron localizados, superficiales y ubicados en tronco y cara. Observamos que el compromiso estético fue el principal motivo de inicio del tratamiento, y que timolol fue el tratamiento más frecuentemente utilizado en la práctica clínica diaria en España, mientras que el propranolol se reserva para los HI con complicaciones o para los HI de alto riesgo. Las características de los pacientes que recibieron propranolol en práctica clínica habitual se asemejan en diversos aspectos a aquellas del ensayo clínico, aunque existieron diferencias.

### Características demográficas y clínicas de la cohorte de la AEDV

La edad en la visita basal de nuestra cohorte fue similar a la de los diversos estudios publicados desde el primer uso del propranolol<sup>18,23</sup>, comunicado por primera vez como tratamiento de los HI en 2008<sup>24</sup>, e inferior a la edad comunicada en los estudios realizados previamente<sup>19,25</sup>. Este hallazgo podría reflejar el incremento de capacitación y formación de los facultativos de atención primaria,



reflejado en una mayor precisión diagnóstica y una derivación a los dermatólogos más rápida. Sin embargo, los pacientes siguen siendo valorados con cierto retraso por los dermatólogos, dado que muchos HI aparecen aproximadamente a las dos semanas de edad, y que la etapa de mayor crecimiento se produce durante el segundo mes de vida<sup>1</sup>. Otras características demográficas, tales como la ratio de sexo, el peso al nacer o la edad gestacional fueron similares a las comunicadas en estudios previos<sup>18,26,27</sup>.

El subtipo morfológico más frecuente fue el localizado, tal y como ha sido comunicado previamente<sup>28,29</sup>. Se ha notificado mayor incidencia de secuelas y de peores resultados estéticos en los HI superficiales y mixtos, así como en los HI con borde abrupto<sup>14,15,18</sup>. En comparación con estos estudios, en nuestra cohorte observamos una mayor proporción de HI superficiales y una menor proporción de HI mixtos. La prevalencia de la superficie en empedrado, que ha sido asociada a anetoderma<sup>15</sup>, fue similar entre los HI superficiales y los HI mixtos.

El tamaño mediano de los HI de nuestra muestra fue menor que el comunicado por Chamlin et al. en 2007<sup>12</sup>, lo cual podría reflejar también una detección y una consulta dermatológica de los HI más tempranas. En cuanto a la localización, la cara y el tronco fueron las zonas más frecuentemente afectadas.

La proporción de pacientes con HI en nuestra muestra, que sufrieron ulceración u otras complicaciones, fue inferior a la comunicada previamente al uso de propranolol<sup>12,26</sup>. Estas diferencias pueden deberse a la efectividad del tratamiento, pero también a la exclusión de los pacientes que ya habían iniciado el tratamiento en el momento de la visita basal en nuestro estudio. La visión fue la función más frecuentemente afectada, ya que la localización periorbital es relativamente común<sup>16</sup>.

### Enfoque terapéutico

Más del 50% de los pacientes inició el tratamiento en la visita basal. El rápido incremento del uso de betabloqueantes para el tratamiento de los HI ha originado una mayor proporción de pacientes que reciben terapias, en comparación con lo anteriormente comunicado<sup>27</sup>. El principal motivo de iniciar el tratamiento fue el compromiso estético. El timolol fue el tratamiento más frecuente. Este fármaco tiene una tasa de respuesta similar a la de propranolol, y superior al láser y a la observación, con arreglo a un metaanálisis reciente<sup>21</sup>. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que valoren su efectividad, y actualmente se usa fuera de ficha técnica. La presencia de complicaciones en los HI fue un motivo importante para iniciar el tratamiento con propranolol, aunque el principal motivo, como en el caso de timolol, fue el compromiso estético. Las pacientes femeninas y aquellos pacientes con HI segmentarios (que están asociados a ulceración y complicaciones<sup>7,12,28</sup>), con HI mixtos o profundos, HI de mayor altura y tamaño, o HI localizados en la cara, fueron más propensos a recibir propranolol. Sin embargo, los HI superficiales, HI con borde abrupto, y HI con superficie en empedrado, que son factores relacionados con peores resultados estéticos<sup>14,15,18</sup>, fueron tratados menos frecuentemente con propranolol. Un hecho destacable es que 4 de los 5 pacientes con síndrome de PHACE recibieron propranolol, ya que actualmente se considera un tratamiento seguro

en ausencia de arteriopatías graves<sup>30,31</sup>. Los dos pacientes que no recibieron tratamiento con betabloqueantes tenían HI ulcerados, y recibieron en cambio tratamiento con láser.

### Comparación con el ensayo clínico

El uso de propranolol se basa principalmente en los resultados de un ensayo clínico<sup>17</sup>, aunque los criterios restrictivos de elegibilidad podrían limitar la generalización de sus resultados. Los pacientes elegibles tenían de 35 a 150 días de edad, con un HI proliferativo que requería terapia sistémica, con un diámetro mayor de al menos 15 mm. Los criterios de exclusión eran, entre otros, los HI en el área del pañal, HI con amenaza funcional, HI ulcerados con falta de respuesta a curas simples, pacientes que habían recibido previamente tratamiento, HI con diagnóstico clínicamente incierto (particularmente lesiones subdérmicas) o pacientes nacidos pretérmino que no habían alcanzado aún la edad equivalente al término.

En nuestro estudio, la edad de los pacientes que iniciaron tratamiento con propranolol en la visita basal fue similar a la de los pacientes del ensayo clínico, mientras que la ratio mujer-varón fue superior (3.5:1 vs. 2.5:1). El resto de características demográficas no se comunicaron en el ensayo. En comparación con el ensayo clínico, la proporción de HI localizados fue inferior, la de HI indeterminados y segmentarios superior, y la de HI superficiales similar. El tamaño no fue notificado en el ensayo, aunque el tamaño mínimo para cumplir los criterios de inclusión fue de 15 mm, como hemos comentado anteriormente. En nuestra cohorte, solo 47 (66%) pacientes tratados con propranolol tenían un HI con diámetro superior a 15 mm. La proporción de afectación facial/no facial fue similar. En el ensayo clínico, el componente superficial se definió únicamente como plano o elevado, y la última categoría se subdividió entre ligero, moderado y marcado, lo cual dificulta la comparación con nuestros resultados. Los datos acerca de otras características, complicaciones y causas del inicio del tratamiento de los HI no fueron comunicados en el ensayo clínico, lo cual limita la comparación de los datos. Por tanto, aunque 1/3 de nuestros pacientes no habrían sido incluidos en el ensayo debido al tamaño de su HI y aunque la proporción de HI segmentarios (relacionado con peores resultados) es superior, parece que propranolol está siendo utilizado en una población general similar a la del ensayo, aunque esta afirmación no puede confirmarse definitivamente debido a la carencia de datos.

### Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de este estudio es que se trata de una de las mayores cohortes prospectivas de pacientes con HI tras la comercialización de propranolol, y es probable que sea representativa de las características y terapias actuales de los HI en la práctica clínica. La principal limitación de nuestro estudio es la exclusión de aquellos pacientes que ya recibían tratamiento en el momento de la visita basal, lo cual podría haber originado un sesgo de selección. Sin embargo, como la principal variable de resultado del estudio será la comparación ciega del resultado estético entre las fotografías estandarizadas obtenidas en la visita basal,

previamente al inicio del tratamiento (o la observación clínica) y las obtenidas al final del periodo de seguimiento de cinco años, la disponibilidad de una foto previa al inicio del tratamiento se consideró necesaria para la inclusión.

## Conclusiones

En conclusión, hemos presentado las características basales de la cohorte española de pacientes con HI. Algunos datos, tales como la edad en el momento de la consulta, y el tamaño de los HI, reflejan un nuevo escenario para esta enfermedad, con médicos más formados y con más interés sobre los HI. Aproximadamente el 50% de los pacientes no recibieron tratamiento. El timolol tópico es el tratamiento más frecuente, siendo el compromiso estético el motivo principal para iniciar el tratamiento, aunque no existen ensayos clínicos que evalúen sus resultados, y se usa fuera de ficha técnica. El motivo más importante para iniciar tratamiento con propranolol es el compromiso estético, siendo otro motivo principal la presencia de complicaciones. En este grupo de edad, el resto de terapias tales como el uso de láser o corticosteroides, son actualmente anecdóticas. Dado que el compromiso estético es el motivo principal para iniciar el tratamiento, existe la necesidad de conocer mejor los resultados estéticos de las diferentes terapias. También existe la necesidad de incrementar la evidencia sobre el uso del timolol, el cual, incluso utilizándose fuera de ficha técnica, es actualmente la terapia más común para los HI. Algunas características de los pacientes y HI tratados con propranolol son similares a las del ensayo clínico pivotal, a pesar incluso de sus criterios de elegibilidad restrictivos. Sin embargo, esta afirmación no puede confirmarse de manera definitiva, ya que 1/3 de los HI observados en la práctica clínica rutinaria no alcanzó el diámetro mínimo para cumplir los criterios de inclusión del ensayo, y en el estudio original no se reportó información pronóstica importante, como el tamaño de los HI, el tipo del componente superficial, el tipo de borde, las localizaciones concretas, las complicaciones, o los motivos del inicio del tratamiento.

## Financiación

El estudio ha sido financiado por la Fundación Piel Sana AEDV.

## Conflicto de intereses

La Dra. Baselga-Torres reporta la recepción de honorarios personales y otros recibidos de Pierre Fabre, y Venthera, durante la realización del estudio. Además, la Dra. Baselga-Torres está pendiente de patente para los inhibidores tópicos de PIK3CA para las malformaciones venosas. La Dra. Vicente reporta la recepción de honorarios de Pierre Fabre durante la realización del estudio; además de recibir honorarios de Pfizer, Lilly, Novartis, Celgene, Amryt Pharma y Sanofi, ajenos al trabajo realizado. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Quisiéramos agradecer a Miguel Ángel Descalzo-Gallego su valiosa contribución al desarrollo de esta investigación.

## Bibliografía

1. Leaute-Labreze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017;390:85–94.
2. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26:156–62.
3. Leaute-Labreze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I, Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1245–53.
4. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, van der Horst CM. [Prevalence and characteristics of haemangiomas in young children]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:2455–8.
5. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:168–73.
6. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol*. 2002;138:1567–76.
7. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882–7.
8. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:663–9.
9. Hoornweg MJ, Grootenhuys MA, van der Horst CM. Health-related quality of life and impact of haemangiomas on children and their parents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62:1265–71.
10. Quintard B, Gana K, Constant A, Quintric C, Taieb A, Leaute-Labreze C. Social isolation in parents of children with hemangiomas: effects of coping styles and emotional distress. *Psychol Health Med*. 2013;18:698–704.
11. Walker A. The role of body image in pediatric illness: therapeutic challenges and opportunities. *Am J Psychother*. 2009;63:363–76.
12. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. 2007;151:684–9, 689.e681.
13. Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, Rieu PN, van der Vleuten CJ. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol*. 2009;19:152–6.
14. Bauland CG, Luning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127:1643–8.
15. Baselga E, Roe E, Coulie J, Munoz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol*. 2016;152:1239–43.
16. Chang SJ, Qiao C, Chang L, Gao W, Jin Y, Ma G, et al. A 7-year follow-up study on untreated deep or mixed facial infantile hemangioma in East-Asian patients: When propranolol was not yet an option. *J Dermatol*. 2019;46:962–6.
17. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372:735–46.
18. Yu Z, Cai R, Chang L, Qiu Y, Chen X, Chen Q, et al. Clinical and radiological outcomes of infantile hemangioma treated with oral propranolol: A long-term follow-up study. *J Dermatol*. 2019;46:376–82.

19. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122:360–7.
20. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:619–24.
21. Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2018;310:261–9.
22. European Medicine Agency. [consultado Sep 2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemangiol-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemangiol-epar-product-information_en.pdf).
23. Zhong SX, Tao YC, Zhou JF, Liu YY, Yao L, Li SS. Infantile Hemangioma: Clinical Characteristics and Efficacy of Treatment with the Long-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser in 794 Chinese Patients. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:495–500.
24. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649–51.
25. Garzon MC, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Haggstrom AN, Horii K, et al. Comparison of infantile hemangiomas in preterm and term infants: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2008;144:1231–2.
26. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150:291–4.
27. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:120–6.
28. Castren E, Salminen P, Gissler M, Stefanovic V, Pitkaranta A, Klockars T. Risk factors and morbidity of infantile haemangioma: preterm birth promotes ulceration. *Acta Paediatr*. 2016;105:940–5.
29. Ruitenber G, Young-Afat DA, de Graaf M, Pasmans SG, Breugem CC. Ulcerated infantile haemangiomas: the effect of the selective beta-blocker atenolol on wound healing. *Br J Dermatol*. 2016;175:1357–60.
30. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr*. 2016;178:24–33, e22.
31. Metry D, Frieden IJ, Hess C, Siegel D, Maheshwari M, Baselga E, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:71–89.