

ORIGINAL

[Artículo traducido] Evaluación parental de los resultados estéticos de los hemangiomas infantiles: resultados de la cohorte prospectiva española de hemangiomas infantiles

Q1 M. Colmenero-Sendra^{a,b}, J. del Boz-González^{c,*}, E. Baselga Torres^d,
J. Bernabéu-Wittel^{e,f}, E. Roé-Crespo^g, A. Vicente^h, M. Valdivieso-Ramosⁱ,
A. Martín-Santiago^j, S.I. Palencia-Pérez^k, M.T. Montserrat-García^{e,f},
A. Azón-Masoliver^l, M. Dañino^e, C. Tubau Prims^g, C. Prat^h, A. Giacaman^j,
J.J. Domínguez-Cruz^{e,f}, A. Bauzá Alonso^j, M. Grau-Pérez^{m,n}, M.Á. Descalzo^{m,1}
y I. García-Doval^{m,o,1}

^a Departamento de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^b Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España

^c Departamento de Dermatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^d Departamento de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^e Departamento de Dermatología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^f Departamento de Dermatología, Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz, Sevilla, España

^g Departamento de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^h Departamento de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

ⁱ Departamento de Dermatología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^j Departamento de Dermatología, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

^k Departamento de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^l Departamento de Dermatología, Hospital Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

^m Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana AEDV, Madrid, España

ⁿ Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^o Departamento de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

Recibido el 26 de mayo de 2024; aceptado el 11 de junio de 2024

PALABRAS CLAVE

Hemangioma;
Pediatria;
Propranolol;

Resumen

Antecedentes: El compromiso funcional es la principal indicación para iniciar tratamiento en los hemangiomas infantiles (HI). Sin embargo, muchos hemangiomas se tratan por el impacto estético que ocasiona en los niños, por lo que consideramos importante conocer el resultado cosmético evaluado por los padres.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.06.010>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierdelboz@yahoo.es (J. del Boz-González).

¹ Estos autores han contribuido por igual en este trabajo.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.11.023>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M. Colmenero-Sendra, J. del Boz-González, E. Baselga Torres et al., [Artículo traducido] Evaluación parental de los resultados estéticos de los hemangiomas infantiles: resultados de la cohorte prospectiva española de hemangiomas infantiles, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.11.023>

34
35 Timolol;
36 Estudio prospectivo;
37 Estudios de cohortes;
38 Resultados centrados
39 en el paciente;
40 Encuestas y
41 cuestionarios
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55

56 **KEYWORDS**
57 Hemangioma;
58 Pediatrics;
59 Propranolol;
60 Timolol;
61 Prospective clinical
62 trial;
63 Cohort studies;
64 Patient-centered
65 outcome;
66 Surveys and
67 questionnaires
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82

Objetivo: Evaluar el resultado estético de los HI, teniendo en cuenta las características de las lesiones y los tratamientos utilizados.

Pacientes y métodos: La cohorte prospectiva española de HI (2016-2022) reclutó de manera consecutiva a todos los pacientes diagnosticados con HI en 12 hospitales españoles. A los niños incluidos se les realizaron dos fotografías de la lesión (una basal y otra al final del estudio). Un panel de padres realizó una evaluación ciega de todas las fotos utilizando una escala que iba de 0 (peor resultado cosmético) a 10 (mejor). Se describieron y compararon la diferencia de puntuación antes y después del tratamiento y el porcentaje de resultados considerados excelentes (≥ 9). Se analizó el efecto de recibir diferentes terapias y se realizaron análisis de modelos causales estimando el efecto medio del tratamiento sobre las valoraciones de los padres.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 3,1 años. Se evaluaron 824 fotografías. El impacto estético basal fue mayor en los grupos de tratamiento con propranolol que en los de timolol tópico y observación (1,85 vs 3,14 vs 3,66, respectivamente; $p < 0,001$). Después del tratamiento, el impacto estético fue similar entre los grupos de tratamiento (7,59 vs 7,93 vs 7,90; $p > 0,2$). El modelo causal solo pudo aplicarse a la comparación entre timolol tópico y observación, sin mostrar diferencias.

Conclusiones: Presentamos la primera cohorte prospectiva que analiza el resultado estético de los HI. Los resultados estéticos finales de los tres tratamientos fueron similares, y alrededor del 40% de los pacientes describieron unos resultados estéticos excelentes.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Parental Assessment of Infantile Hemangioma Cosmetic Clinical Outcomes: Results of the Spanish Hemangioma Nationwide Prospective Cohort

Abstract

Background: Functional impairment is the main consideration when it comes to choosing therapy for infantile hemangiomas (IH). However, since most hemangiomas are treated for cosmetic reasons, it is important to know the cosmetic outcome assessed by the parents.

Objective: To evaluate the aesthetic outcomes of IH, considering the characteristics of the lesions and the treatments used.

Patients and methods: The Spanish Infantile Hemangioma Nationwide Prospective Cohort (2016-2022) recruited all consecutive patients diagnosed with IH in 12 Spanish hospitals. The children included had two photos of the IH lesion (at both baseline and at the end of the study). A panel of parents blindly assessed all available photos using a scale from 0 (worst cosmetic outcomes) to 10 (best cosmetic outcomes). The different scores – both before and after treatment – as well as the outcomes percent considered excellent (≥ 9) were described and compared. We analyzed the effect of receiving different therapies and performed causal model analyses estimating the mean treatment effect of parents' assessments.

Results: The median follow-up was 3.1 years. A total of 824 photos were evaluated. Baseline aesthetic impact was higher in the propranolol group vs the topical timolol and observation treatment groups (1.85 vs 3.14 vs 3.66 respectively; $P < .001$). After treatment, the aesthetic impact was similar between both treatment groups (7.59 vs 7.93 vs 7.90; $P > .2$). The causal model could only be applied to the comparison between topical timolol and observation, revealing no differences whatsoever.

Conclusion: This is the first prospective cohort to analyze the aesthetic outcome of IH. The final aesthetic results of the three therapies were similar, with nearly 40% of patients achieving excellent aesthetic outcomes.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

83
84 Los hemangiomas infantiles (HI) son el tumor vascular
85 benigno más frecuente en la infancia, ya que tienen una pre-
86 valencia del 2,6% hasta el 4,5% en recién nacidos¹. Muchos
87 HI remiten espontáneamente sin dejar secuelas importan-
88 tes. Alrededor del 10% pueden presentar complicaciones

89 graves, como ulceración, desfiguración y compromiso fun-
90 cional o estructural, y los tratamientos estarán dirigidos
91 principalmente a evitar estas complicaciones². Sin embargo,
92 la mayor parte de la información de la que disponemos sobre
93 la evolución a largo plazo de los hemangiomas son estudios
94 retrospectivos de pacientes (con posibles sesgos de selec-
95 ción y seguimiento)³⁻⁵ o cohortes prospectivas de pacientes

consecutivos, cuyo tiempo máximo de seguimiento no suele superar los 3 años^{2,6-8}. Los hemangiomas constituyen una gran preocupación para los padres de los niños afectados, ya que suelen localizarse en regiones anatómicas expuestas. Esta preocupación se justifica por las posibles secuelas funcionales, el potencial crecimiento del tumor en los primeros meses de vida y las posibles consecuencias estéticas, ya que pueden conllevar a un impacto psicológico en el niño^{9,10}.

Varias guías de práctica clínica ofrecen recomendaciones para el tratamiento de los HI basadas en la propensión al desarrollo de complicaciones^{11,12}. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, una posible secuela estética es la indicación más común para el inicio del tratamiento¹³. A pesar de que la información acerca del resultado estético de los HI, incluidos los resultados del tratamiento en la práctica clínica habitual, es crucial para que tanto los médicos como los padres puedan tomar decisiones con expectativas realistas, dicha información actualmente sigue siendo escasa¹⁴. En una revisión Cochrane reciente se ha destacado la ausencia de datos sobre la «opinión de los padres o del niño acerca de la mejoría; el número de padres o niños que consideran que todavía existe un problema; y el aspecto estético»¹⁴. La cohorte de hemangioma infantil prospectiva española tenía estas medidas como objetivos principales¹³. Dada la edad de los pacientes, los padres participaron en el estudio y sus opiniones se utilizaron como medida aproximada de los resultados estéticos.

Existen varias opciones de tratamiento para el HI. En función de una serie de factores relacionados con las características del hemangioma¹⁵, el HI se clasifica en diferentes niveles de riesgo para el desarrollo de complicaciones. El hemangioma de alto riesgo es una indicación para el tratamiento con betabloqueantes orales, siendo el propranolol el tratamiento estándar y el único autorizado hasta la fecha según los resultados de varios ensayos clínicos^{16,17}. En el HI de riesgo intermedio o bajo, la decisión terapéutica suele incluir al timolol tópico u observación, evidenciándose una gran variabilidad en el momento de la elección del tratamiento¹⁸.

El objetivo de este estudio fue evaluar el resultado estético de los HI de acuerdo con la opinión de los padres, teniendo en cuenta las características de las lesiones y los diferentes tratamientos utilizados.

Pacientes y métodos

La Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) inició en 2016 una cohorte prospectiva a nivel nacional de HI, reclutando de manera consecutiva a todos los pacientes pediátricos diagnosticados de un hemangioma en 12 hospitales españoles¹³. El estudio finalizó el 31 de julio del 2022. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, 16/079). Todos los padres o cuidadores de los pacientes firmaron previamente el correspondiente consentimiento informado por escrito para participar en la cohorte.

Resultados y evaluación

Cada niño del estudio tenía, al menos, dos fotos, una al inicio y otra al final del estudio (o en la última visita, en los

casos perdidos durante el seguimiento). Se comprobó que todas las fotos mostraban la localización y las características del hemangioma. Los dermatólogos participantes en la cohorte se pusieron en contacto con un panel de 15 padres. Los padres evaluaron individualmente las fotos utilizando una escala de clasificación adjetival (0-10) en un sistema en línea que las presentaba en orden aleatorio, y la información acerca del tratamiento recibido y las características del niño eran ciegas.

Se pidió a los padres que evaluaran el deterioro estético de cada fotografía teniendo en cuenta cuatro criterios: el grado de visibilidad ordinaria del hemangioma, el atractivo para la mirada de los demás, la reacción emocional que provocaba y la posibilidad de que causara alteraciones en las relaciones interpersonales. Estos criterios se obtuvieron del artículo 102 de la Ley española sobre Responsabilidad Civil y Seguro en la Circulación de Vehículos a Motor, ya que son los aceptados por la sociedad para las indemnizaciones y demandas por accidentes. Se definió un valor 0 como el «peor resultado estético posible (suelen ser lesiones muy visibles, que llaman mucho la atención, y son capaces de generar un rechazo considerable que puede alterar mucho la relación interpersonal)» y 10 indicando el «mejor resultado estético posible (sin lesiones)». Antes de la evaluación, se mostró a los padres un conjunto de imágenes que mostraban toda la gama de alteraciones estéticas y se ordenaron utilizando esos cuatro criterios (fig. 1).

Las puntuaciones medias se utilizaron para calcular los resultados. Los resultados principales fueron la puntuación inicial y final, el cambio en la puntuación (puntuación al final del seguimiento menos la puntuación inicial) y el porcentaje de niños con un resultado final excelente (puntuación media al final del seguimiento ≥ 9).

Grupos de estudio y datos de la cohorte

Se definieron tres grupos de comparación en función del tratamiento utilizado: propranolol frente a timolol, propranolol frente a observación y timolol frente a observación. Los datos analizados incluyeron las características de los niños, la información relativa al nacimiento y las características clínicas del HI (como la localización, los subtipos morfológicos y clínicos, el tamaño o la altura).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo y comparativo que describía las puntuaciones de los padres y el cambio total en función del tratamiento recibido. Además, se realizó un análisis descriptivo y comparativo de las características de los niños y de los hemangiomas *per se* (tanto basales como finales). Las variables continuas simétricas se expresaron como media y desviación estándar (DE), y para las asimétricas se utilizó la mediana (percentiles 25-75). Para las variables cualitativas se estimaron las frecuencias absolutas y relativas. Las diferencias entre variables continuas se evaluaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Las diferencias entre variables cualitativas se evaluaron mediante la prueba de la ji al cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario.

Q1

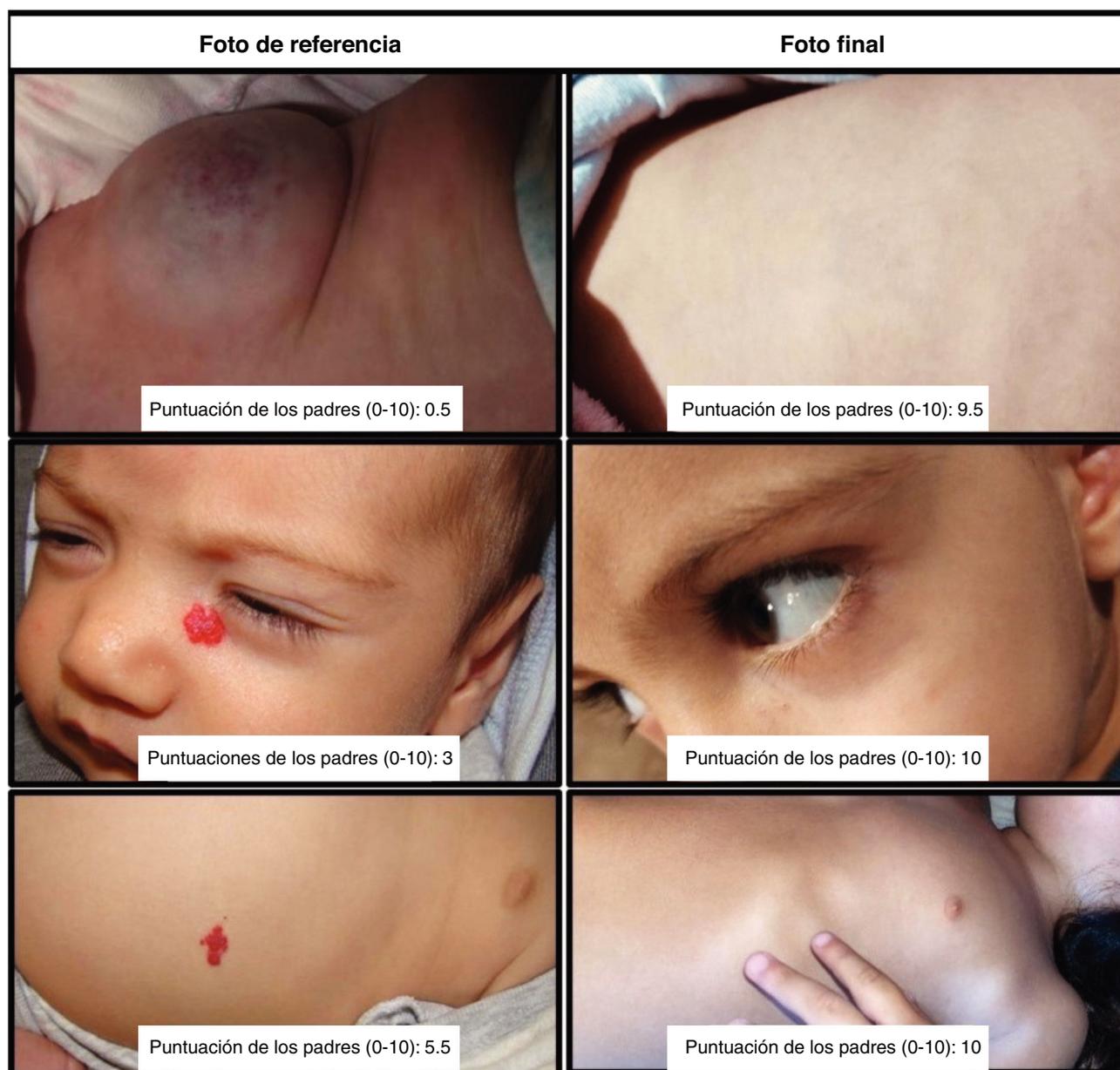


Figura 1 Se han elegido imágenes para representar el valor medio de los pacientes en cada grupo: el primer par representa a los que reciben propranolol, el segundo a los que reciben timolol, y el tercer par, la observación.

209 El sesgo de selección es un problema cuando la asigna- 226
210 ción al tratamiento no es aleatoria ni controlada, como en 227
211 nuestro caso, por lo que analizamos el efecto de recibir 228
212 una terapia en lugar de la otra utilizando modelos cau- 229
213 sales con datos de estudios observacionales. Estimamos 230
214 el efecto medio del tratamiento (EMT) mediante la pon- 231
215 deración inversa aumentada de la probabilidad (PIAP) y 232
216 utilizamos el método de Lasso de selección de variables para 233
217 así seleccionar las posibles variables de control que debían 234
218 incluirse en el modelo. Aunque el PIAP es una solución común 235
219 para manejar el sesgo de selección (del mismo modo que la 236
220 puntuación de propensión), los estimadores PIAP tienen la 237
221 propiedad de doble robustez, ya que combinan aspectos de 238
222 los métodos de ajuste por regresión y de ponderación inversa 239
223 de la probabilidad¹⁹.

224 Se realizaron varios análisis de sensibilidad, cambiando 238
225 las definiciones de los resultados (definiendo resultados 239

226 excelentes como aquellas puntuaciones de las fotos de ≥ 8 , o 227
228 puntuaciones de las fotos de 10, utilizando diferencias entre 229
229 los resultados basales y finales y midiendo el cambio lineal) 230
230 y los grupos a comparar (los que recibían el tratamiento 231
231 betabloqueante tanto tópico como oral en el seguimiento 232
232 fueron excluidos del análisis primario y considerados como 233
233 todos tópicos o todos betabloqueantes en los análisis de sen- 234
234 sibilidad). Todos los análisis se realizaron con STATA v.17.0 235
235 (Stata Corp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17). 236
236 Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente sig- 237
237 nificativos.

Resultados

238 Se reclutó a un total de 765 niños en la cohorte, de los cuales 239
239 456 (60%) tenían fotos válidas tanto al inicio como al final del

seguimiento. Al comparar las características basales entre los que tenían fotos válidas y los que no, las diferencias fueron muy limitadas (Datos complementarios, tabla S1). Once de los 15 padres invitados aceptaron participar en el panel (2 padres y 9 madres). Se evaluaron un total de 912 fotos de estos 456 niños de la siguiente manera: 304 fotos fueron evaluadas por dos padres, otras 304 fotos fueron evaluadas por otros cuatro padres más un tercer grupo de 304 fotos evaluadas por cinco padres diferentes. Por último, se incluyeron los datos de 412 niños con 824 fotografías para el análisis principal, ya que 44 (10%) niños recibieron tratamiento con betabloqueantes tópicos y orales en el seguimiento y fueron excluidos del análisis principal. Sin embargo, se utilizaron para los análisis de sensibilidad.

Características basales

Los niños tenían una edad media de 4,1 meses al inicio del estudio (desviación estándar [DE] de 2,1) con predominio del sexo femenino (67%). El grupo de tratamiento más frecuente fue el timolol tópico (n=203 [49%]), seguido de la observación clínica (n=161 [39%]) y el grupo de propranolol oral (n=48 [12%]). Las características tanto de los niños como de los HI por grupo terapéutico se recogen en la tabla 1. Los niños tratados con propranolol eran en general más jóvenes y tenían menos antecedentes de complicaciones obstétricas, mientras que sus hemangiomas eran con más frecuencia segmentarios, profundos, más oscuros, de mayor tamaño, más elevados y ulcerados. También se localizaban con más frecuencia en la cara y se asociaban a un deterioro funcional o a un riesgo de ello. Los niños que recibieron timolol tópico tenían características muy similares a los que no habían recibido tratamiento: las únicas diferencias estadísticamente significativas entre esos grupos eran que los niños que habían recibido timolol eran más jóvenes y sus hemangiomas mucho más oscuros.

Seguimiento

Los niños fueron seguidos durante una mediana total de tiempo de 3,1 años (p25-p75=2,2-3,8 años), que fue ligeramente mayor en el grupo de propranolol [3,4 años (p25-p75=2,8-4,0) frente a 2,9 (p25-p75=2,0-3,6), en el grupo de timolol, y 3,1 (p25-p75=2,5-3,8) en el grupo de observación]. No se encontraron diferencias en las pérdidas durante el seguimiento entre los grupos de tratamiento, con un 17% de casos registrados en el grupo de propranolol, un 15% en el grupo de timolol y un 11% en el grupo de observación. La mediana de la duración del tratamiento fue similar en ambos grupos, con una mediana de 8,0 meses (p25-p75=6,6-11,7) para el propranolol y de 9,2 meses (p25-p75=6,0-14,9) para el timolol (no hubo diferencias estadísticamente significativas).

Efectos

La evaluación estética inicial por parte de los padres (fig. 2 y tabla 2) fue diferente entre los tres grupos de tratamiento, con puntuaciones más bajas en el grupo de propranolol (1,85 [DE: 1,59]), seguido por el grupo de timolol (3,14 [DE: 1,31]) y, por último, por el grupo de observación (3,66 [DE: 1,62]).

En cuanto a la evaluación estética final (resultado estético), las puntuaciones fueron similares en los tres grupos: 7,59 (DE: 2,26) en el grupo de propranolol, 7,93 (DE: 1,78) en el grupo de timolol y 7,90 (DE: 1,89) en el grupo de observación (fig. 2 y tabla 2).

Las diferencias en las puntuaciones desde el inicio hasta el final no fueron estadísticamente significativas (Datos suplementarios, figura). La resolución óptima (puntuación ≥ 9) se alcanzó en porcentajes similares en todos los grupos: 46% de los que recibieron propranolol, 41% de los que recibieron timolol y 43% de los que no recibieron tratamiento (fig. 3).

También se realizó un análisis de los efectos causales utilizando EMT por PIAP para ajustar por posibles variables de confusión y por sesgo de selección para simular los resultados de un ensayo clínico aleatorizado. No fue posible comparar el propranolol con los otros grupos utilizando este método, ya que el solapamiento de los dos grupos era muy bajo. Este solapamiento inadecuado indica que las características de los hemangiomas tratados con propranolol son tan diferentes que los modelos utilizados no permiten estimar correctamente los efectos causales (es decir, las grandes diferencias basales de los grupos no pueden controlarse en la muestra existente). El solapamiento entre timolol y observación fue válido, y el análisis no mostró efectos significativos (diferencia en el cambio de puntuación = 0,04; IC 95%: 1,11-1,20; $p=0,94$; OR: $\geq 9 = 1,10$; IC 95%: 0,80-1,54, $p=0,54$).

Los análisis de sensibilidad descritos en las secciones de métodos mostraron los mismos resultados, sin diferencias entre cada uno de los tres pares de grupos comparados, independientemente de la definición de los resultados utilizada y de los grupos comparados.

Discusión

Los hemangiomas tratados en la práctica clínica real mediante propranolol, timolol tópico o con observación alcanzaron un resultado estético final similar, a pesar de partir de niveles de impacto estético muy diferentes, y a pesar de que los del grupo tratados con propranolol tenían una situación inicial peor. Solo alrededor del 40% de los niños obtuvieron resultados calificados de excelentes por los padres (puntuaciones > 9 sobre 10), siendo el resultado final similar en todos los grupos de tratamiento.

Varios autores han investigado la calidad de vida de pacientes y familias con HI^{20,21} tratando de responder a preguntas relacionadas con el impacto psicosocial del HI en los padres, cómo afecta el HI al desarrollo de los niños y qué características del HI se asocian a un empeoramiento de estas cuestiones⁹. La mayoría de los autores refieren que existe una reacción paterna de miedo y preocupación en torno a la estigmatización social, que disminuye la calidad de vida de los padres, especialmente durante la fase de crecimiento del hemangioma, asociándose significativamente a la gravedad del mismo²². Sin embargo, otros estudios realizados en adultos que de niños presentaron un HI no muestran diferencias en su calidad de vida^{23,24}. De estos estudios podemos deducir que el mayor impacto de la presencia de un HI en los padres se observa en el momento del diagnóstico, debido a la incertidumbre que les provoca. Por ello, estudios como el nuestro, centrados en la evaluación de los propios

Q1

Tabla 1 Características de los pacientes en tratamiento con propranolol, timolol y observación (visita inicial)

	Tratamiento			p		
	Propranolol	Timolol	Observación	Propranolol vs timolol	Propranolol vs observación	Timolol vs observación
<i>Total de pacientes (n)</i>	48 (100%)	203 (100%)	161 (100%)			
<i>Sexo</i>				0,1001	0,0576	0,6315
Hombre	10 (21%)	67 (33%)	57 (35%)			
Mujer	38 (79%)	136 (67%)	104 (65%)			
<i>Edad gestacional</i>				0,0891	0,4864	0,1053
A termino (37-42)	41 (85%)	146 (74%)	128 (81%)			
Pretermino (< 37)	7 (15%)	52 (26%)	30 (19%)			
<i>Antecedentes obstétricos</i>				0,0123*	0,0149*	0,9816
No	36 (75%)	111 (55%)	88 (55%)			
Sí	12 (25%)	90 (45%)	71 (45%)			
<i>Edad del niño en meses, media (DE)</i>	3,7 (1,8)	3,6 (1,9)	4,9 (2,2)	0,6375	0,0011**	0,0000***
<i>Peso del niño al nacer en kg, media (DE)</i>	3,1 (0,6)	2,9 (0,7)	3,0 (0,7)	0,0758	0,2259	0,3679
<i>Peso actual del niño en kg, media (DE)</i>	6,1 (1,5)	5,6 (1,5)	6,5 (1,6)	0,0827	0,1310	0,0000***
<i>Estatura actual del niño en cm, media (DE)</i>	58,8 (5,1)	58,4 (6,6)	61,9 (6,7)	0,7426	0,0214*	0,0000***
<i>Morfología del hemangioma</i>				0,0000***	0,0052**	0,3677
Focal	32 (67%)	181 (89%)	139 (86%)			
Segmentario	7 (15%)	5 (2%)	6 (4%)			
Indeterminado	9 (19%)	11 (5%)	14 (9%)			
Multifocal	0	6 (3%)	2 (1%)			
<i>Subtipo de hemangioma</i>				0,0000***	0,0001***	0,7619
Superficial	15 (32%)	145 (72%)	110 (68%)			
Profundo	10 (21%)	7 (3%)	10 (6%)			
Pedunculado	3 (6%)	6 (3%)	4 (2%)			
Sésil	18 (38%)	37 (18%)	30 (19%)			
Abortivo	1 (2%)	7 (3%)	7 (4%)			
<i>Tamaño del eje mayor en mm, mediana (p25-p75)</i>	20,00 (14-50)	15,00 (9-22)	18,00 (10-30)	0,0003***	0,0274*	0,0619
<i>Tamaño del eje menor en mm, mediana (p25-p75)</i>	15,00 (10-32)	10,00 (6-15)	12,00 (5,5-20)	0,0000***	0,0011**	0,3453
<i>Borde del componente superficial</i>				0,3121	0,5504	0,5051
Abrupto	12 (33%)	78 (42%)	55 (39%)			
Progresivo	24 (67%)	106 (58%)	87 (61%)			
<i>Superficie</i>				0,0759	0,0146*	0,1832
Suave	30 (86%)	129 (71%)	92 (64%)			
Rugosa	5 (14%)	5 (29%)	51 (36%)			
<i>Tamaño</i>				0,0118*	0,0000***	0,0645
< 1 mm	8 (22%)	83 (55%)	76 (46%)			
1-2 mm	12 (33%)	58 (32%)	48 (35%)			
2-5 mm	14 (39%)	31 (17%)	12 (9%)			
≥ 5 mm	2 (6%)	7 (4%)	2 (1%)			
<i>Localización primaria</i>				0,0001***	0,0000***	0,0563
Cara	29 (60%)	52 (26%)	22 (14%)			
Cuero cabelludo	4 (8%)	29 (14%)	20 (12%)			
Cuello	5 (10%)	6 (3%)	8 (5%)			
Tronco	7 (15%)	66 (33%)	64 (40%)			
Región lumbosacra	0	5 (2%)	7 (4%)			
Genitales	0	5 (2%)	3 (2%)			
Nalgas	1 (2%)	8 (4%)	2 (1%)			
Extremidades	2 (4%)	32 (16%)	35 (22%)			

Tabla 1 (continuación)

	Tratamiento			p		
	Propranolol	Timolol	Observación	Propranolol vs timolol	Propranolol vs observación	Timolol vs observación
Ulceración				0,0000***	0,0000***	0,4362
No	40 (83%)	200 (99%)	160 (99%)			
Sí	8 (17%)	3 (1%)	1 (1%)			
Compromiso funcional basal				0,0000***	0,0000***	NA
No	39 (81%)	203 (100%)	161 (100%)			
Sí, vía aérea	9 (19%)	0	0			
Posible riesgo funcional				0,0002***	0,0000***	0,3397
No	37 (77%)	191 (94%)	155 (96%)			
Sí, vía aérea	11 (23%)	12 (6%)	6 (4%)			
Síndrome PHACE/LUMBAR				0,0000***	0,0021**	0,2608
No	44 (92%)	203 (100%)	160 (99%)			
Sí	4 (8%)	0	1 (1%)			
Color				0,0005***	0,3327	0,0019**
Imperceptible o apenas perceptible	9 (19%)	7 (3%)	18 (11%)			
Rosa pálido	7 (15%)	27 (13%)	32 (20%)			
Crimson	32 (67%)	167 (83%)	110 (69%)			
Distorsión				0,0000***	0,0000***	0,2878
No	4 (8%)	108 (54%)	87 (54%)			
Sí, leve	16 (33%)	72 (36%)	64 (40%)			
Sí, moderada a grave	28 (58%)	20 (10%)	9 (6%)			

DE: desviación estándar.

* p < 0,05.

** p < 0,01.

*** p < 0,001.

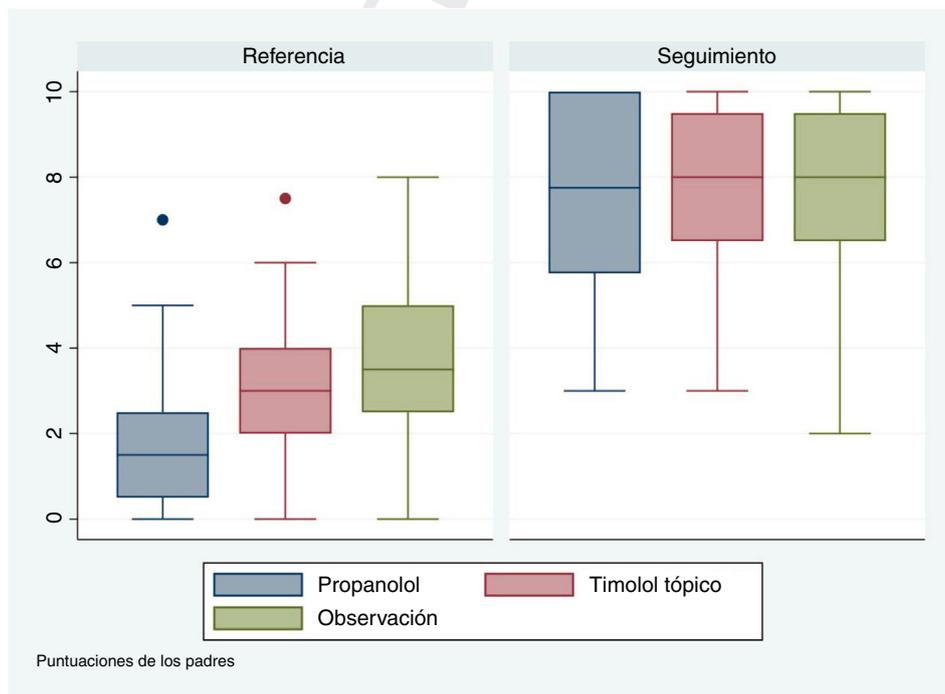


Figura 2 Distribución de las puntuaciones de los padres por tratamiento y tiempo. Cada barra representa la mediana y el rango intercuartílico de la puntuación de los padres. Puntuación de los padres: 0 indica el peor caso de hemangioma, mientras que el 10 indica involución completa.

Q1

Tabla 2 Valoración estética de los padres

	Tratamiento			p		
	Propranolol	Timolol	Observación	Propranolol vs timolol	Propranolol vs observación	Timolol vs observación
Base de referencia (0-10), media (DE)	1,85 (1,59)	3,14 (1,31)	3,66 (1,62)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Después del tratamiento (0-10), media (DE)	7,59 (2,26)	7,93 (1,78)	7,90 (1,89)	0,2657	0,3467	0,8750

Puntuación de los padres: 0 representa el peor caso de hemangioma; 10 describe la involución completa.

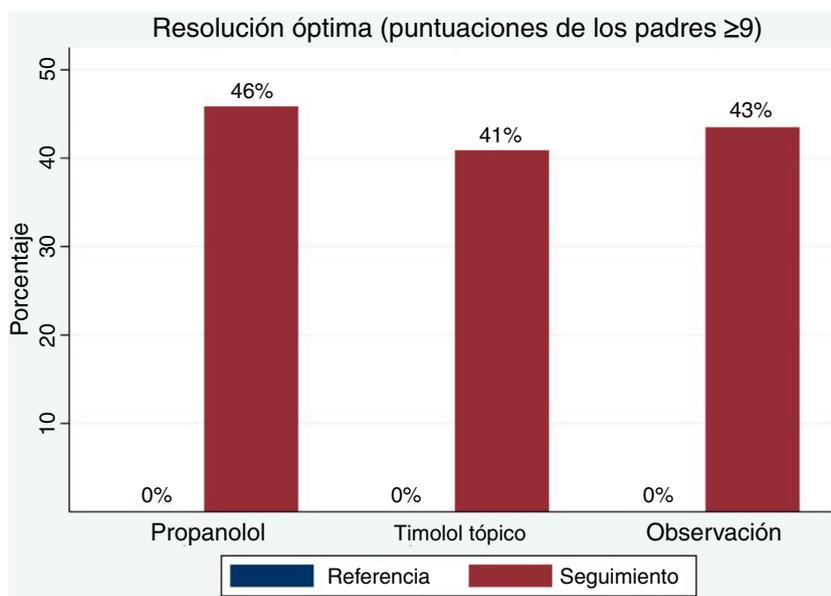


Figura 3 Porcentaje de resolución óptima de los hemangiomas infantiles al inicio y en el seguimiento, por opción de tratamiento.

padres, pueden ser útiles para proporcionarles una información veraz, necesidad que ha sido puesta de manifiesto en una reciente revisión Cochrane¹⁴. A diferencia de la literatura publicada, nuestro estudio evalúa el impacto estético del HI en los padres, que es el motivo más frecuente para iniciar la terapia, tal y como apoyan diversas guías de práctica clínica^{11,12,15}.

Este estudio presenta varias ventajas. Además de utilizar un resultado especialmente relevante para los pacientes, se trata de una cohorte prospectiva de una población representativa. El seguimiento fue más largo que en la mayoría de los estudios anteriores y el tamaño de la muestra fue mayor^{2,6-8}. Nuestro estudio de cohortes prospectivo a largo plazo representa uno de los más largos realizados hasta la fecha, lo que también ayuda a clarificar la incidencia y el porcentaje de secuelas que dejan estos tumores. Como punto fuerte y novedoso, la evaluación de los resultados estéticos fue realizada por un panel de padres, y presentamos los resultados asociados a las diferentes terapias. Esto nos permite extraer conclusiones sobre las expectativas de cada fármaco en cuanto a su resultado estético final. Solo unos pocos autores han intentado previamente realizar esta comparación, evaluando la calidad de vida al inicio del tratamiento con propranolol y al mes de seguimiento en un grupo de pacientes, observando una mejoría no significativa en la puntuación de la escala de calidad de vida, justificando

sus resultados con el pequeño tamaño muestral, o la posible preocupación de los padres por los síndromes asociados^{25,26}.

El estudio está limitado por su naturaleza observacional, por lo que las características basales relacionadas con la gravedad del HI entre los distintos grupos de tratamiento seguramente serán diferentes. Intentamos superar esta limitación utilizando métodos contrafactuales para simular los resultados de un ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, como era de esperar¹³, los pacientes tratados con propranolol eran muy diferentes del resto, incluidos los hemangiomas más graves localizados en la cara. No pudimos equilibrar estas diferencias, y los métodos de análisis estadístico no fueron aplicables a este grupo. Sin embargo, en el caso de los niños que recibieron timolol tópico y observación, los métodos fueron aplicables, y aunque las medidas de resultado fueron diferentes, replican y complementan los resultados de un ensayo clínico aleatorizado reciente, que no mostró diferencias en los resultados entre los dos grupos²⁷. La escala utilizada también podría considerarse una limitación, ya que no ha sido validada formalmente. Sin embargo, el uso de escalas de clasificación es habitual en la medición de resultados estéticos, y nosotros basamos la nuestra en criterios definidos legalmente y formamos a los padres en su uso antes de clasificar las fotos del estudio²⁸. Otra posible limitación es que el 40% de los participantes tenían fotos que carecían de la calidad suficiente para permitir una buena evaluación

de los resultados. Sin embargo, los excluidos por este motivo no presentaron diferencias relevantes con los participantes incluidos en el análisis final, lo que sugiere que esto no debería causar un sesgo de selección.

Por último, aunque el período de seguimiento fue más largo que en la mayoría de los estudios anteriores, podría no ser representativo de los resultados finales de todos los HI. Estudios anteriores han demostrado que en el 90% de los HI la fase de regresión se completa al cabo de 4 años (quizá un poco más en los hemangiomas profundos)²⁹⁻³¹, por lo que podemos considerar que el periodo de seguimiento fue lo suficientemente largo como para suponer que habían adquirido su aspecto definitivo.

Pensamos que estos resultados serán útiles para ayudar a los padres a ajustar sus expectativas sobre los resultados estéticos del hemangioma de sus hijos³², explicándoles cómo será el tumor, preguntándoles sobre sus dudas acerca de la progresión tumoral e insistiendo en la importancia del tratamiento³³. Incluso podríamos utilizar imágenes para mostrar a los padres cómo será esta progresión, de modo que puedan ajustar sus expectativas en función del tipo de hemangioma. Otro aspecto importante es que, aunque se describieron grandes mejoras entre las puntuaciones iniciales y después del tratamiento, solo alrededor del 40% de los resultados se consideraron excelentes (puntuaciones de 9 o 10). Este porcentaje es un indicio de que deberíamos evitar decir a los padres que el hemangioma va a desaparecer por completo³⁴. Estos resultados también deberían estimular la investigación de nuevas terapias, especialmente aquellas que mejoren las secuelas estéticas tras el uso de betabloqueantes (por ejemplo, la terapia con láser)^{35,36}.

Conclusiones

Esta es la primera gran cohorte prospectiva realizada para analizar el impacto estético de los HI por un panel de padres. Al inicio, y debido a las características de los HI, la valoración fue peor en los grupos de tratamiento farmacológico (propranolol oral y timolol tópico) frente a observación. Estas diferencias desaparecen una vez finalizado el seguimiento, alcanzando alrededor del 40% un resultado considerado excelente desde el punto de vista estético. El estudio no confirma que los pacientes que recibieron timolol tengan mejores resultados que los que están en observación.

Podemos utilizar estos resultados para mostrar a los padres las diferentes estrategias de tratamiento disponibles y los resultados esperados, y ayudarles a lidiar con las incertidumbres.

Disponibilidad de datos

Los datos que avalan los hallazgos de este estudio están disponibles en el Registro Español de Hemangiomas Infantiles y en la Academia Española de Dermatología y Venereología, previa la solicitud pertinente.

Se aplican restricciones a la disponibilidad de estos datos, que se utilizaron bajo licencia para este estudio. Los datos están disponibles para los autores con el permiso de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

¿Qué se sabe ya sobre este tema?

En un número significativo de hemangiomas infantiles (HI), la indicación de tratamiento es su impacto estético. Sin embargo, faltan estudios que evalúen la percepción de los padres sobre el resultado estético de los tratamientos más utilizados para los HI (propranolol, timolol, observación).

¿Qué aporta este estudio?

En este estudio prospectivo de cohortes, con un total de 824 fotos evaluadas por un panel de padres, se observó que el grupo tratado con propranolol tenía el mayor impacto en la visita inicial. Sin embargo, tras el tratamiento, los resultados estéticos finales de las tres estrategias (propranolol, timolol y observación) fueron similares, y alrededor del 40% de los pacientes obtuvieron resultados estéticos excelentes. Podemos utilizar estos resultados para explicar a los padres las diferentes estrategias de tratamiento y los resultados esperados.

Conflicto de intereses

Esther Roé Crespo: miembro del consejo asesor, consultora, receptora de subvenciones y ayudas a la investigación, así como por su participación en ensayos clínicos, y/o honorarios como ponente, con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biogen, Cantabria, Celgene, Galderma, Leo Pharma, Lilly, Pierre-Fabre, Pfizer y Sanofi.

Asunción Vicente: recibió financiación para asistir a cursos o seminarios y participar en ensayos clínicos realizados por Pierre-Fabre.

Mercè Grau-Pérez: recibió financiación para asistir a cursos o seminarios de Abbvie, Almirall, Janssen, Novartis, Lilly, Pierre-Fabre y Sanofi.

Ignacio García-Doval: recibió financiación para asistir a cursos o seminarios de Abbvie, MSD, Pfizer y Sanofi.

Los demás autores no presentan conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos agradecer a Cristina López Sánchez, Marta Feito, Raúl de Lucas, Lucía Quintana, Juan Carlos López Gutiérrez, Julián Boix Vilanova, Oriol Corral, Cristina Salas, Juan Navarro Morón, Minia Campos Domínguez y Marina de Vega su colaboración con el Registro Español de Hemangiomas. Este trabajo forma parte de la tesis doctoral de María Colmenero-Sendra.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2024.11.023](https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.11.023).

Bibliografía

491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556

1. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile haemangiomas: How common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:168-73.

2. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile haemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:663-9.

3. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muñoz F, Boon L, McCuaig C, et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated haemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol.* 2016;152:1239-43.

4. Shah SD, Baselga E, Mccuaig C, Pope E, Coulie J, Boon L, et al. Rebound growth of infantile haemangiomas after propranolol therapy. *Pediatrics.* 2016;137, e20151754.

5. Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, Colona V, Diallo A, Boravefi F, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol.* 2013;169:1252-6.

6. Betloch-Mas I, Martínez-Miravete MT, Lucas-Costa A, Martin de Lara AI, Selva-Otalaurruchi J. Outpatient treatment of infantile hemangiomas with propranolol: A prospective study. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:806-15.

7. Janmohamed SR, van Oosterhout M, de Laat PCJ, van Rosmalen J, Madern JC, Oranje AP. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile haemangioma: A prospective study comparing the Haemangioma Activity Score (HAS) with the Haemangioma Severity Scale (HSS). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:258-63.

8. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: Clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 2006;118:882-7.

9. Zweegers J, van der Vleuten CJM. The psychosocial impact of an infantile haemangioma on children and their parents. *Arch Dis Child.* 2012;97:922-6.

10. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial haemangioma: Parent and child coping and adaptation. *Pediatrics.* 1998;101:446-52.

11. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, degli Atti MC, et al. Treatment of infantile haemangiomas: Recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174:855-65.

12. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R, et al. Consenso español sobre el haemangioma infantil. *An Pediatr.* 2016;85:256-65.

13. Cuenca-Barrales C, Baselga-Torres E, del Boz-González J, Vicente A, Palencia-Pérez SI, Campos-Domínguez M, et al. 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. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:806-16.

14. Nova M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4. CD006545.

15. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile haemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143, <http://dx.doi.org/10.1542/PEDS.2018-3475>, e20183475.

16. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile haemangiomas. *Pediatrics.* 2011;128:e259-66, <http://dx.doi.org/10.1542/PEDS.2010-0029>.

17. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile haemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372:735-46.

18. Colmenero M, del Boz J, Bernabeu Wittel J, Roé E, Feito-Rodríguez M, Vicente-Villa MA, et al. Inter- and intra-observer variability in the selection of therapy for infantile haemangiomas among pediatric dermatologists in Spain. *Pediatr Dermatol.* 2022;39:557-62.

19. Koch B, Vock DM, Wolfson J. Covariate selection with group lasso and doubly robust estimation of causal effects. *Biometrics.* 2018;74:8-17.

20. Wang C, Li Y, Xiang B, Xiong F, Li K, Yang K, et al. Quality of life in children with infantile haemangioma: A case control study. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15:221, <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-017-0772-z>.

21. Cazeau C, Blei F, González Hermosa MRF, Cavalli R, Boccara O, Fölster-Holst R, et al. Burden of infantile haemangioma on family: An international observational cross-sectional study. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:295-302.

22. Moyakine AV, Spillekom-van Koulil S, Küpers EM, van der Vleuten CJM. Influence of infantile haemangioma severity and activity on QoL of patients and their parents: A cross-sectional study. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:628-34.

23. Hoornweg MJ, Grootenhuis MA, van der Horst CMAM. Health-related quality of life and impact of haemangiomas on children and their parents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:1265-71.

24. Williams EF 3rd, Hochman M, Rodgers BJ, Brockbank D, Shannon L, Lam SM. A psychological profile of children with hemangiomas and their families. *Arch Facial Plast Surg.* 2003;5:229-34.

25. Hermans DJJ, Zweegers J, Evers AWM, van der Vleuten CJM. Parental experiences with propranolol versus oral corticosteroids for complicated infantile haemangioma, a retrospective questionnaire study. *Eur J Dermatol.* 2013;23:857-63.

26. De Wild SR, Moyakine AV, van der Vleuten CJM. Does treatment with propranolol affect quality of life in infantile haemangioma patients and their parents? *Pediatr Dermatol.* 2019;36:958-60.

27. 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 haemangioma in the early proliferative stage. *JAMA Dermatol.* 2021;157:583.

28. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. *Health Measurement Scales.* 5th ed. Oxford University Press; 2015, <http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199685219.001.0001>.

29. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet.* 2017;390:85-94.

30. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PHM. Untreated haemangiomas: Growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:1643-8.

31. Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood & Adolescence.* 6th ed. Elsevier; 2021.

32. Boccara O, Méni C, Léauté-Labreze C, Bodemer C, Voisard JJ, Dufresne H, et al. Haemangioma family burden: Creation of a specific questionnaire. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:78-82.

33. Dieterich-Miller CA, Safford PL. Psychosocial development of children with haemangiomas: Home, school, health care collaboration. *Child Health Care.* 1992;21:84-9.

34. Shakin Kunkel EJ, Zager RP, Hausman CL, Rabinowitz LG. An interdisciplinary group for parents of children with haemangiomas. *Psychosomatics.* 1994;35:524-32.

35. Hartmann F, Lockmann A, Grönemeyer LL, Haenssle HA, Zutt M, von Finte H, et al. Nd:YAG and pulsed dye laser therapy in infantile haemangiomas: A retrospective analysis of 271 treated haemangiomas in 149 children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1372-9.

36. Kessels JPHM, Hamers ET, Ostertag JU. Superficial haemangioma: Pulsed dye laser versus wait-and-see. *Dermatol Surg.* 2013;39:414-21.

557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624