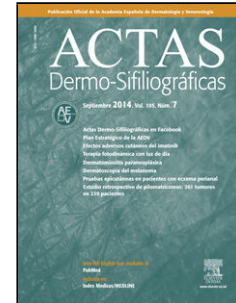


Journal Pre-proof

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

M. Colmenero-Sendra J. del Boz-González E. Baselga Torres J. Bernabéu-Wittel E. Roé-Crespo A. Vicente M. Valdivieso-Ramos A. Martín-Santiago S.I. Palencia-Pérez M.T. Montserrat-García A. Azón-Masoliver M. Dañino Carla Tubau Prims C. Prat A. Giacaman J.J. Domínguez-Cruz A. Bauzá Alonso M. Grau-Pérez M.Á. Descalzo I. García-Doval



PII: S0001-7310(24)00913-X

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

Reference: AD 4191

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 26 May 2024

Accepted Date: 11 June 2024

Please cite this article as: Colmenero-Sendra M, del Boz-González J, Baselga Torres E, Bernabéu-Wittel J, Roé-Crespo E, Vicente A, Valdivieso-Ramos M, Martín-Santiago A, Palencia-Pérez SI, Montserrat-García MT, Azón-Masoliver A, Dañino M, Prims CT, Prat C, Giacaman A, Domínguez-Cruz JJ, Bauzá Alonso A, Grau-Pérez M, Descalzo MÁ, García-Doval I, [[Artículo traducido]]Evaluación parental de los resultados estéticos de los hemangiomas infantiles: resultados de la cohorte prospectiva española de hemangiomas infantiles, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.11.023>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4030

Original Article

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

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

Authors:

M. Colmenero-Sendra, ¹J. del Boz-González, ²E. Baselga Torres, ³J. Bernabéu-Wittel, ^{4,5}E. Roé-Crespo, ⁶A. Vicente, ⁷M. Valdivieso-Ramos, ⁸A. Martín-Santiago, ⁹S. I. Palencia-Pérez, ¹⁰M. T. Montserrat-García, ^{4,5}A. Azón-Masoliver, ¹¹M. Dañino, ⁴Carla Tubau Prims, ⁶C. Prat, ⁷A. Giacaman, ⁹J. J. Domínguez-Cruz, ^{4,5}A. Bauzá Alonso, ⁹M. Grau-Pérez, ^{12,13}M. Á. Descalzo, ^{12†}I. García-Doval, ^{12,14†}

Affiliation:

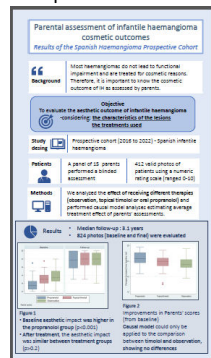
1. Dermatology Department. Hospital Costa del Sol. Marbella. Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública. Universidad de Granada. Spain.
2. Dermatology Department. Hospital Regional Universitario de Málaga. Spain.
3. Dermatology Department. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat Autònoma de Barcelona. Spain.
4. Dermatology Department. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. Spain.
5. Dermatology Department. Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz. Sevilla. Spain.
6. Dermatology Department. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Spain.
7. Dermatology Department. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Spain.
8. Dermatology Department. Hospital Infanta Leonor. Madrid. Spain.
9. Dermatology Department. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca. Spain.
10. Dermatology Department. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Spain.
11. Dermatology Department. Hospital Sant Joan de Reus. Tarragona. Spain.
12. Research Unit, Fundación Piel Sana AEDV. Madrid
13. Dermatology Department. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. Spain
14. Dermatology Department. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Spain

†These authors have contributed equally to this work

Corresponding author: Javier del Boz-González

E-mail address: javierdelboz@yahoo.es

Graphical abstract



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 2 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; $p < 0.001$). After treatment, the aesthetic impact was similar between both treatment groups (7.59 vs 7.93 vs 7.90; $p > 0.2$). 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 3 therapies were similar, with nearly 40% of patients achieving excellent aesthetic outcomes.

Keywords: Hemangioma. Pediatrics. Propranolol. Timolol. Prospective clinical trial. Cohort studies. Patient-centered outcome. Surveys and questionnaires.

Evaluación parental de los resultados estéticos de los hemangiomas infantiles: Resultados de la cohorte prospectiva española de hemangiomas infantiles.

Palabras clave: Hemangioma, Pediatría, Propranolol, Timolol, Estudio prospectivo, Estudios de cohortes, Resultados centrados en el paciente, Encuestas y cuestionarios.

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.

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 sólo 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 la IH. Los resultados estéticos finales de los tres tratamientos fueron similares, y alrededor del 40% de los pacientes describieron unos resultados estéticos excelentes.

Introducción

Los hemangiomas infantiles (HI) son el tumor vascular benigno más frecuente en la infancia, ya que tienen una prevalencia del 2,6% hasta el 4,5% en recién nacidos.¹ Muchos HI remiten espontáneamente sin dejar secuelas importantes. Alrededor del 10% pueden presentar complicaciones graves, como ulceración, desfiguración y compromiso funcional o estructural, y los tratamientos estarán dirigidos principalmente a evitar estas complicaciones.² Sin embargo, la mayor parte de la información de la que disponemos sobre la evolución a largo plazo de los hemangiomas son estudios retrospectivos de pacientes (con posibles sesgos de selección 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 tratamiento.¹³ 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 escasa.¹⁴ 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

principales.¹³ 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 hemangioma,¹⁵ 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 tratamiento.¹⁸

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 españoles.¹³ El estudio finalizó el 31 de julio del 2022. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital 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 el 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 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 o la prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario.

El sesgo de selección es un problema cuando la asignación al tratamiento no es aleatoria ni controlada, como en nuestro caso, por lo que analizamos el efecto de recibir una terapia en lugar de la otra utilizando modelos causales con datos de estudios observacionales. Estimamos el efecto medio del tratamiento (EMT) mediante la ponderación inversa aumentada de la probabilidad (PIAP) y utilizamos el método de Lasso de selección de variables para así seleccionar las posibles variables de control que debían incluirse en el modelo. Aunque el PIAP es una solución común para manejar el sesgo de selección (del mismo modo que la puntuación de propensión), los estimadores PIAP tienen la propiedad de doble robustez, ya que combinan

aspectos de los métodos de ajuste por regresión y de ponderación inversa de la probabilidad.¹⁹

Se realizaron varios análisis de sensibilidad, cambiando las definiciones de los resultados (definiendo resultados excelentes como aquellas puntuaciones de las fotos de ≥ 8 , o puntuaciones de las fotos de 10, utilizando diferencias entre los resultados basales y finales y midiendo el cambio lineal) y los grupos a comparar (los que recibían el tratamiento betabloqueante tanto tópico como oral en el seguimiento fueron excluidos del análisis primario y considerados como todos tópicos o todos betabloqueantes en los análisis de sensibilidad). Todos los análisis se realizaron con STATA v.17.0 (Stata Corp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17). Los valores $-p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se reclutó a un total de 765 niños en la cohorte, de los cuales 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 di-

ferencias fueron muy limitadas (Apéndice 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 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 (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 Fig. 2 y Tabla 2 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 (Apéndice

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 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 $\approx 0,04$ (IC 95%, 1,11; 1,20), $p \approx 0,94$); OR, $\geq 9 \approx 1,10$ (IC 95%, 0,80; 1,54, $p \approx 0,54$)).

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 u 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. Sólo 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 cuestiones.⁹ 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 mismo.²² 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 padres, pueden ser útiles para proporcionarles una información veraz, necesidad que ha sido puesta de manifiesto en una reciente revisión Cochrane.¹⁴ 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. Sólo 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 esperar,¹³ 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 grupos.²⁷ 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 estudio.²⁸ 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 hijos,³² explicándoles cómo será el tumor, preguntándoles sobre sus dudas acerca de la progresión tumoral e insistiendo en la importancia del tratamiento.³³ 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, sólo 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 heman-
gioma va a desaparecer por completo.³⁴ Estos resultados
también deberían estimular la investigación de nuevas te-
rapias, 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 pa-
dres. Al inicio y debido a las características de los HI, la va-
loración fue peor en los grupos de tratamiento farmacoló-
gico (propranolol oral y timolol tópico) frente a observa-
ción. 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 ti-
molol tengan mejores resultados que los que están en ob-
servación.

Podemos utilizar estos resultados para mostrar a los pa-
dres las diferentes estrategias de tratamiento disponibles

y los resultados esperados, y ayudarles a lidiar con las incertidumbres.

¿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.

Aprobación ética

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.

Conflictos 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.

Disponibilidad de datos

Los datos que apoyan los hallazgos de este estudio están disponibles en el Registro Español de Hemangioma Infantil (Academia Española de Dermatología y Venereología).

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.

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.

Apéndice A Datos suplementarios

Los datos suplementarios asociados a este artículo pueden encontrarse, en la versión online, en [doi:10.1016/j.ad.2024.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.06.010).

Apéndice B [(Apéndice A)] Datos suplementarios

Los siguientes son los datos suplementarios a este artículo:

mmc1

mmc2

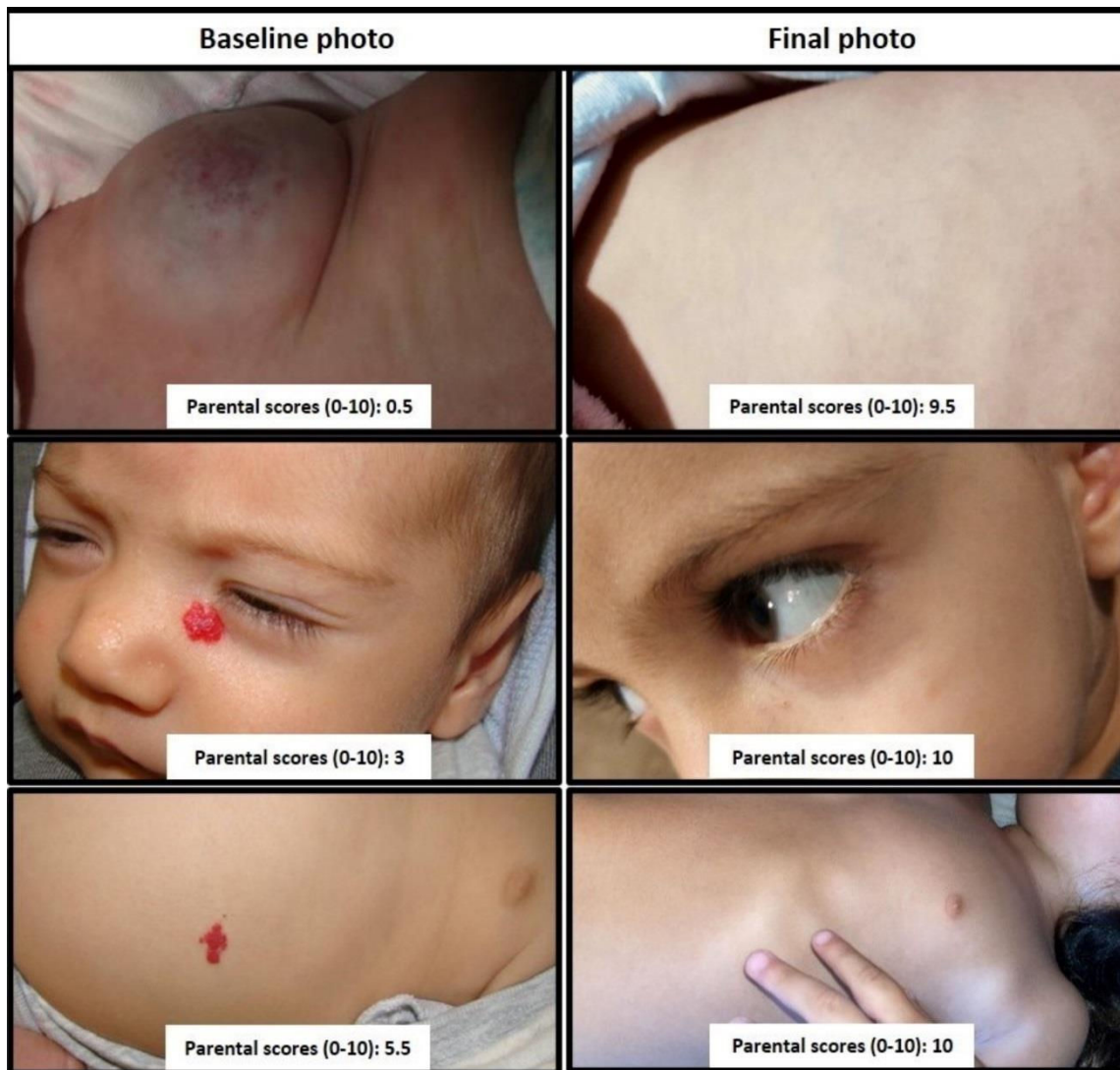
Referencias

- 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, *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, *et al*. Rebound Growth of Infantile Haemangiomas After Propranolol Therapy. , 2016.
- 5 Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, *et al*. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *British Journal of Dermatology* 2013; 169:1252–6.

- 6 Betlloch-Mas I, Martínez-Miravete MT, Lucas-Costa A, *et al.* Outpatient Treatment of Infantile Haemangiomas With Propranolol: A Prospective Study. , 2012.
- 7 Janmohamed SR, Van Oosterhout M, De Laat PCJ, *et al.* 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, *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: Table 1. *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 JJ, Baselga E, *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, *et al.* Consenso español sobre el haemangioma infantil. *An Pediatr (Engl Ed)* 2016; 85:256–65.
- 13 Cuenca-Barrales C, Baselga-Torres E, del Boz-González J, *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 Novoa M, Baselga E, Beltran S, *et al.* Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 2018. doi:10.1002/14651858.CD006545.PUB3.
- 15 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Haemangiomas. *Pediatrics* 2019; 143. doi:10.1542/PEDS.2018-3475.
- 16 Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile haemangiomas. *Pediatrics* 2011; 128. doi:10.1542/PEDS.2010-0029.
- 17 Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, *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, *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, *et al.* Quality of life in children with infantile haemangioma: A case control study. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15. doi:10.1186/s12955-017-0772-z.
- 21 Cazeau C, Blei F, Gonzáles Hermosa M del RF, *et al.* Burden of Infantile Haemangioma on Family: An International Observational Cross-Sectional Study. *Pediatr Dermatol* 2017; 34:295–302.
- 22 Moyakine A V., Spillekom-van Koulik 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. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2009; 62:1265–71.
- 24 Williams III EF, Hochman M, Rodgers BJ, *et al.* A Psychological Profile of Children With Haemangiomas and Their Families. , 2003.

- 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 A V., 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, *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
doi: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, *et al.* Untreated haemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127:1643–8.
- 31 Paller AS, Mancini AJ. Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood & Adolescence, 6th ed. , Elsevier.
- 32 Boccara O, Méni C, Léauté-Labreze C, *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, *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. *Dermatologic Surgery* 2013; 39:414–21.

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. gr1



ART

Baseline photo= Foto de referencia

Parental scores (0-10): 0.5 = Puntuación de los padres (0-10): 0.5

Parental scores (0-10): 3 = Puntuaciones de los padres (0-10): 3

Parental scores (0-10): 5.5 = Puntuación de los padres (0-10): 5.5

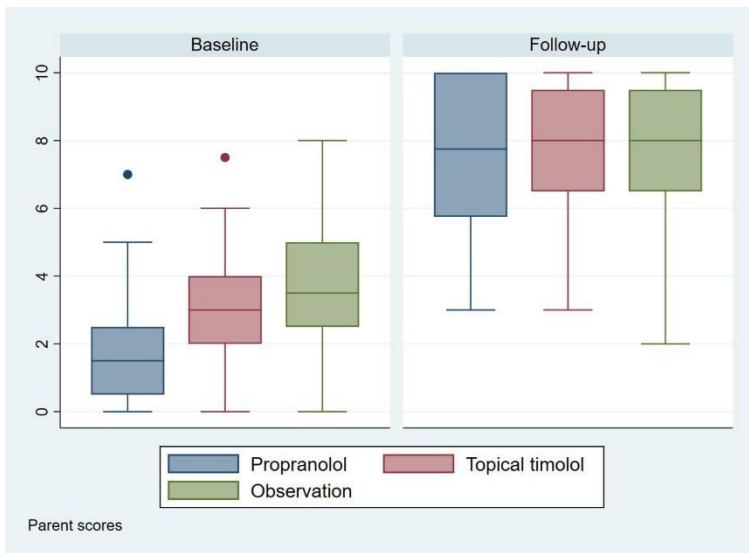
Final photo = Foto final

Parental scores (0-10): 9.5 = Puntuación de los padres (0-10): 9.5

Parental scores (0-10): 10 = Puntuación de los padres (0-10): 10

Parental scores (0-10): 10 = Puntuación de los padres (0-10): 10

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. gr2



ART

Baseline = Referencia

Follow up = Seguimiento

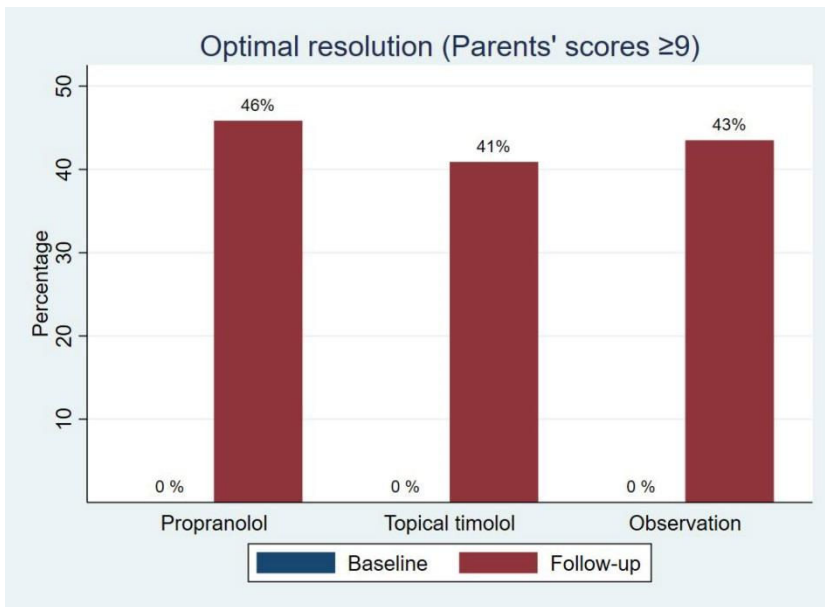
Propanolol = Propanolol

Observation = Observación

Topical timolol = Timolol tópico

Parent scores = Puntuaciones de los padres

Figura 3 Porcentaje de resolución óptima de los hemangiomas infantiles al inicio y en el seguimiento, por opción de tratamiento. gr3



Percentage = Porcentaje

Optimal resolution (Parents' scores ≥ 9) = Resolución óptima (puntuaciones de los padres ≥ 9)

Propranolol = Propranolol

Topical timolol = Timolol tópico

Observation = Observación

Baseline = Referencia

Follow-up = Seguimiento

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

	[0,2-4] Tratamiento			[0,5-7] Valores-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%)			
[0,1-7]						
<i>Sexo</i>				0,1001	0,0576	0,6315
■ Hombre	10 (21%)	67 (33%)	57 (35%)			
■ Mujer	38 (79%)	136 (67%)	104 (65%)			
[0,1-7]						
<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%)			
[0,1-7]						

<i>Antecedentes Obstétricos</i>				0,0123*	0,0149*	0,9816
■ No	36 (75%)	111 (55%)	88 (55%)			
■ Si	12 (25%)	90 (45%)	71 (45%)			
[0,1-7]						
<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***
[0,1-7]						
<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%)			

[0,1-7]

<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%)			

[0,1-7]

<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

[0,1-7]

<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%)			

[0,1-7]

Superficie 0,0759 0,0146* 0,1832

■ Suave 30 (86%) 129 (71%) 92 (64%)

■ Rugosa 5 (14%) 5 (29%) 51 (36%)

[0,1-7]

Tamaño 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%)

[0,1-7]

Localización primaria 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%)			
[0,1-7]						
<i>Ulceración</i>				0,0000***	0,0000***	0,4362
No	40 (83%)	200 (99%)	160 (99%)			
Si	8 (17%)	3 (1%)	1 (1%)			
[0,1-7]						
<i>Compromiso funcional basal</i>				0,0000***	0,0000***	NA
No	39 (81%)	203 (100%)	161 (100%)			
Sí, vía aérea	9 (19%)	0	0			
<i>Posible riesgo funcional</i>				0,0002***	0,0000***	0,3397
No	37 (77%)	191 (94%)	155 (96%)			
Sí, vía aérea	11 (23%)	12 (6%)	6 (4%)			

[0,1-7]

Síndrome PHACE/LUM-BAR

0,0000*** 0,0021** 0,2608

■ No	44 (92%)	203 (100%)	160 (99%)
■ Sí	4 (8%)	0	1 (1%)

[0,1-7]

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%)

[0,1-7]

Distorsión

0,0000*** 0,0000*** 0,2878

■ No	4 (8%)	108 (54%)	87 (54%)
■ Sí, leve	16 (33%)	72 (36%)	64 (40%)
■ Sí, moderato a grave	28 (58%)	20 (10%)	9 (6%)

DE, desviación estándar.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.*** $p < 0,001$.

Tabla 2 Valoración estética de los padres.

	[0,2-4] Tratamiento			[0,5-7] Valores - 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.

Journal Pre-proof