UNIVERSIDAD DE GRANADA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN

MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Hemangiomas Infantiles: Estudio sobre la variabilidad en su diagnóstico y tratamiento

María Colmenero Sendra

Granada, 2025

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

Hemangiomas Infantiles: Estudio sobre la variabilidad en su diagnóstico y tratamiento

Memoria presentada para aspirar al Grado de Doctor por

la Licenciada en Medicina

Dña. María Colmenero Sendra

Directores de la Tesis: Doctoranda:

Fdo: D. Javier del Boz González

Fdo: D. Ricardo Ruiz Villaverde Dª María Colmenero Sendra

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral ha sido realizado en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Costa del Sol de Marbella y el grupo de trabajo del Registro Español de Hemangioma Infantil y la Unidad de Investigación de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), bajo la dirección de los doctores D. Javier del Boz González y D. Ricardo Ruiz Villaverde.

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Colmenero Sendra
ISBN: 978-84-1195-959-9
URI: https://hdl.handle.net/10481/108921

La doctoranda Dª **María Colmenero Sendra** y sus directores de la tesis **D. Javier del Boz González y D. Ricardo Ruiz Villaverde.**

Garantizamos, al firmar esta Tesis Doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la Tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 10 de Mayo de 2025.

Directores de la Tesis: Doctorando:

Fdo: D. Javier del Boz González

Fdo: D. Ricardo Ruiz Villaverde Dª María Colmenero Sendra

“Caminante, son tus huellas el camino y nada más;

Caminante, no hay camino, se hace camino al andar.”

Antonio Machado.

A mis padres y hermano

A Dani que camina a mi lado día a día

A mis abuelos que los llevo siempre en el corazón

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos a todas las personas que me han acompañado y apoyado en este largo y tortuoso camino. A todas las que, de alguna manera, me han hecho seguir adelante, y continuar hasta alcanzar la meta. Por todas ellas, hoy en día, me dispongo a presentar y defender con orgullo mi Tesis Doctoral.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores de tesis. El Dr. Ricardo Ruiz Villaverde, que me acogió en el programa de doctorado de la Universidad de Granada, donde cursé mis estudios, y por su nivel de exigencia que, sin duda, ha potenciado mi afán de superación. Al Dr. Javier del Boz González, mi primer tutor cuando inicié la residencia y el que me incluyó en el grupo de trabajo del registro de hemangiomas de la AEDV. Sin su insistencia y confianza, incluso cuando se trasladó de centro de trabajo, no hubiera sido posible la realización de este proyecto de investigación.

Agradecer el apoyo de los integrantes del registro de hemangiomas de la AEDV, en especial a la Dra Eulalia Baselga-Torres, principal impulsora del mismo y artífice de los contactos con las sociedades científicas que han posibilitado el estudio internacional, así como a los doctores Ignacio García-Doval y José Bernabéu Wittel, por su acogimiento y consejos. Mención especial merece la Dra. Mercé Grau, por su continua ayuda, estímulo y enseñarme que terminar el trabajo no es fruto de la casualidad sino de un esfuerzo constante.

A D. Francisco Rivas, técnico de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Costa del Sol, por su ayuda para comprender los fundamentos de la metodología de la investigación.

A la jefa de Servicio de Dermatología y la coordinadora de la Unidad, las doctoras Magdalena De Troya y Nuria Blázquez, que me han permitido la dedicación a este proyecto y estimulado para iniciarme en la actividad investigadora.

A mis tutores durante la residencia, la Dra. Inés Fernández-Canedo y el Dr. Juan Bosco Jiménez-Repiso, por ser mis referentes de la especialidad y haberme marcado el camino en la práctica de la atención a los pacientes.

A mis compañeros de trabajo, por compartir tantas horas y tantos buenos momentos durante las largas jornadas laborales.

A mis co-residentes, Bea, Ismael, Estrella y Olga, con los que he disfrutado del aprendizaje mutuo y hemos aprendido que el camino se hace mejor en equipo.

A esas otras “doctoras”, Luz María, Lucía, María, Anastasia, Chantal, Ana y Tati, amigas incondicionales desde nuestros primeros pasos en la Medicina y que me acompañan siempre a pesar del tiempo y la distancia.

Un inmenso agradecimiento a la persona que camina a mi lado día a día, enriqueciéndome como persona y soportándome como médico. Dani, sobran las palabras.

Finalmente quiero dedicar estas últimas líneas a mi familia. A mis padres, por su desinteresado cariño y confianza, y a quienes les debo todo lo que soy, y a mi hermano Luis, por su paciencia con los médicos de la familia.

Tabla de contenido

ABREVIATURAS XX
ÍNDICE DE FIGURAS XX
INTRODUCCIÓN XX
1. HEMANGIOMAS INFANTILES 1
1.1. Epidemiología 2
1.2. Patogénesis 3
1.3. Anatomía Patológica 7
1.4. Historia natural y pronóstico 9
1.5. Clasificación clínica 10
1.6. Complicaciones y secuelas físicas 13
1.7. Pruebas complementarias 14
1.8. Guías clínicas 17
1.9. Otras guías, recomendaciones y herramientas de evaluación de la gravedad 24
1.10. Tratamientos 30
1.11. Alteraciones psicológicas y sociales del niño y del entorno familiar 41
JUSTIFICACIÓN 44
2. JUSTIFICACIÓN 46
HIPÓTESIS 48
3. HIPÓTESIS 50
OBJETIVOS 52
4.1. Objetivo principal 54
4.2. Objetivos secundarios 54
PARTICIPANTES Y MÉTODOS 56
5. PARTICIPANTES Y MÉTODOS 58
5.1. Participantes 58
5.1.1. Registro Español de Hemangiomas 58
5.1.2. Población del estudio 59
5.2. Métodos 60
5.2.1. Diseño del estudio 60
5.2.2. Variables del estudio 62
5.3. Análisis estadístico 65
5.3.1. Cálculo de tamaño muestral 65

5.3.2. Estratificación 65
5.3.3. Descripción de las variables 66
5.3.4. Tipo de análisis realizado 66
5.3.5. Procesamiento estadístico 68
5.4. Consideraciones éticas 69
PUBLICACIONES CIENTÍFICAS 71
Tesis por compendio de artículos 73
6.1. Concordancia entre dermatólogos pediátricos a nivel nacional 75
6.2. Concordancia entre dermatólogos pediátricos a nivel internacional ... 91
6.3. Evaluación del resultado estético del tratamiento por los padres 105
DISCUSIÓN 129
7. DISCUSIÓN 131
7.1. Influencia de las preferencias de los dermatólogos pediátricos 134
7.2. Influencia de las preferencias de los padres sobre los tratamientos empleados 137
7.3. Fortalezas y limitaciones del estudio 140
CONCLUSIONES 145
BIBLIOGRAFÍA 149
ANEXOS 171
ANEXO I 173
ANEXO II 175
ANEXO III 177

ABREVIATURAS

AC	Agreement Coeficient
AEDV	Academia Española de Dermatología y Venereología
AIPW	Ponderación inversa aumentada de la probabilidad
AT	Angiotensina
ATE	Efecto medio del tratamiento
AV	Anomalías Vasculares
Bb	Beta-bloqueantes
bEGE	Factor de crecimiento fibroblastico básico
CEI	Comité ético de investigación
CPE	Células progenitoras endoteliales
DE	Desviación estándar
EEUU	Estados Unidos de América
ESPD	European Society of Paediatric Dermatologists
FCEV	Factor de crecimiento del endotelio vascular
FCFb	Factor de crecimiento fibroblástico básico
FIH-1α	Factor inducible por hipoxia
GLUT	Células entoteliales transportadoras de glucosa
HI	Hemangioma Infantil
HIG	Hemangioma Investigator Group
HemSC	Células madre del Hemangioma
IC	Intervalo de confianza
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
JCR	Journal Citation Report
LRCSCVM	Ley española sobre Responsabilidad Civil y Seguro en la Circulación de Vehículos a Motor
Nd:YAG	Neodimio:Ytrio-Aluminio-Granate
PDL	Láser de colorante pulsado
PeDRA	Paediatric Dermatology Research Alliance

PELVIS	PELVIS: Perineal hemangioma/External genitalia malformations/ Lipomyelomeningocele/Vesicorenal abnormalities/Imperforate anus/Skin tag
PHACES	Posterior fossa malformations/Hemangiomas/Arterial anomalies/Cardiac defects/Eye abnormalities/Sternal cleft/Supraumbilical raphe syndrome.
REDcap	Research Electronic Data Capture
RIQ	Rango Intercuartílico
SRA	Sistema Renina Angiotensina
TSH	Tirotropina

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de hemangiomas infantiles de diferente tamaño y localización 1

Figura 2: Teoría de la proliferación vascular inducida por la hipoxia. Tomada de Léauté-Labrèze C (2017) 4

Figura 3: Teoría de la embolización (metástasis) células placentarias. Tomada de Mihm MC Jr (2010)[20] 5

Figura 4: Fisiopatología unificada de todos los mecanismos implicados. Tomada de Itinteang T(2014)[24]. 7

Figura 5: Imagen al microscopio óptico con tinción Hematoxilina-Eoxina de un hemangioma infantil. 8

Figura 6: Algoritmo de la actuación ante diferentes complicaciones de los HI. ... 15

Figura 7: Algoritmo de seguimiento y pruebas complementarias ante la sospecha de síndromes asociados a HI. 16

Figura 8: Hemangiomas infantiles de alto riesgo según la clasificación americana. Tomada de Krowchuk DP (2019)[63] 24

Figura 9: Hemangioma Severity Scale. Tomado de Haggstrom (2012)[69] 27

Figura 10: Infantile Hemangioma Referral Score. Tomado de Léauté-Labrèze, C (2020)[74] 29

Figura 11: Página web del registro de hemangiomas de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) 58

Figura 12: Puntuaciones de los padres de acuerdo con los grados de perjuicio estético 64

Figura 13: Preferencias terapéuticas de cada dermatólogo participante en el estudio nacional 81

Figura 14: Opciones de tratamiento de los dermatólogos participantes del estudio nacional en cada uno de los 50 casos planteados, según la categoría de riesgo del hemangioma 82

Figura 15: Opción de tratamiento elegido por cada participante por caso según la categoría de riesgo del hemangioma 98

Figura 16: Puntuaciones de la evaluación estética de los padres al inicio y al final del seguimiento entre las tres opciones de tratamiento 116
Figura 17: Porcentaje de resolución estética óptica en las tres opciones de tratamiento..... 118

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias entre los hemangiomas infantiles y las malformaciones vasculares. Adaptado de: Mulliken JB (1982). 2

Tabla 2: Clasificación de los Hemangiomas infantiles. Adaptada de José Bernabeu-Wittel (2018) 13

Tabla 3: Clasificación de los HI de alto riesgo según grupos de riesgo del grupo europeo de expertos 19

Tabla 4: Clasificación de los HI según grupos de riesgo del consenso español. Adaptada de Baselga Torres E (2016) 22

Tabla 5: Elementos que puntúan en el HAS para evaluar la actividad proliferativa del Hemangioma infantil 25

Tabla 6: Comparación entre los principales betabloqueantes orales disponibles para el tratamiento de los hemangiomas infantiles 38

Tabla 7: Interpretación de los valores de Kappa según Altman 66

Tabla 8: Frecuencia de opción terapéutica seleccionada según la categoría de riesgo del hemangioma infantil 83

Tabla 9: País de los dermatólogos participantes y grupo de tratamiento seleccionado 96

Tabla 10: Frecuencia de las opciones terapéuticas seleccionadas y grado de acuerdo por categoría de riesgo del hemangioma. Un total de 90 evaluadores, cada uno de ellos evaluando los mismos 50 hemangiomas, para un total de 4500 evaluaciones. 97

Tabla 11: Características de los niños y de los hemangiomas infantiles por grupo terapéutico en el estudio de evaluación parental 115

Tabla 12: Puntuaciones de la evaluación estética de los padres al inicio y al final del seguimiento entre las tres opciones de tratamiento 117

INTRODUCCIÓN

1. HEMANGIOMAS INFANTILES

Los hemangiomas infantiles (HI) son el tumor vascular más frecuente de la infancia[1,2]. La Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA; https://www.issva.org) clasifica las anomalías vasculares (AV) en 2 grandes categorías: tumores vasculares y malformaciones vasculares[3]. Los tumores vasculares se definen como neoplasias vasculares causadas por la proliferación e hiperplasia de células endoteliales anormales y otras células vasculares[4]. Los hemangiomas infantiles se incluyen en esta categoría de tumores vasculares. Los tumores vasculares se caracterizan por un aumento del recambio endotelial (mitosis) con una marcada proliferación. En cambio, las malformaciones vasculares constituyen verdaderos hamartomas del endotelio, resultado de una alteración en la morfogénesis de los vasos, estando por tanto presentes al nacer[5].

En la **figura 1** se ilustran ejemplos de hemangiomas infantiles y en la **Tabla 1** se detallan las diferencias comentadas entre los hemangiomas infantiles y las malformaciones vasculares.

***Figura 1**. Ejemplos de hemangiomas infantiles de diferente tamaño y localización*

Hemangioma infantil	Malformación vascular
Tumor (proliferación celular) del endotelio	Hamartoma
Habitualmente no presente al nacimiento	Generalmente presente al nacimiento
Involuciona	No suele involucionar
Responde a fármacos antiangiogénicos	No responde a fármacos antiangiogénicos
Proliferación de células endoteliales	Ciclo de las células endoteliales sin cambios ni capacidad proliferativa

Tabla 1: *Diferencias entre los hemangiomas infantiles y las malformaciones vasculares. Adaptado de: Mulliken JB (1982).*

1.1. Epidemiología

Los hemangiomas infantiles representan los tumores vasculares más frecuentes en la edad pediátrica afectando a entre el 2,6% y el 4,5% de todos los lactantes[7,8].

Los HI presentan una distribución desigual según el sexo, siendo aproximadamente tres veces más comunes en niñas que en niños[9]. Los estudios indican que la prevalencia de los HI es mayor en poblaciones de ascendencia caucásica, con tasas más bajas en poblaciones asiáticas y afroamericanas[10]. Como otro potencial factor de riesgo genético se ha

relacionado con antecedentes de HI en un familiar de primer grado. Son también más frecuentes en hijos de madres de edad avanzada, con un aumento de factores de riesgo durante el embarazo, como la presencia de preeclampsia[11].

Además, los antecedentes perinatales, como las anormalidades placentarias (placenta previa, inserción anómala del cordón umbilical), el parto prematuro y el bajo peso al nacer, están significativamente asociados con una mayor incidencia de HI[1]. Respecto a las características de los neonatos, los niños nacidos antes de las 37 semanas de gestación y aquellos con peso inferior a 2500 gramos tienen un mayor riesgo de desarrollar hemangiomas.[12]

1.2. Patogénesis

La patogenia del HI aún no se ha definido por completo, y los estudios actuales apoyan varias hipótesis[13,14].

La primera hipótesis es la teoría de la proliferación vascular inducida por la hipoxia tisular, que sugiere que la inducción y proliferación de las células progenitoras endoteliales (CPE) son estimuladas por condiciones hipóxicas (favorecidas por prematuridad, bajo peso al nacer, aumento de la edad materna, anomalías placentarias...) mediadas por factor inducible de hipoxia tisular- FIH-1α[15] . La hipoxia tisular induce la neovascularización y la angiogénesis estimulando la expresión de factores angiogénicos **(Figura 2).** Esto se basa en ciertos estudios clínicos en donde se ha comprobado la presencia de abundantes marcadores en

los hemangiomas que son desencadenados normalmente por el FIH-1 alfa. Entre ellas se encuentran el factor de crecimiento endotelial vascular-A (VEGF-A), el transportador de glucosa-1 (GLUT-1)[16] y el factor de crecimiento similar a la insulina-2 (IGF-2) presentes en los HI en fase proliferativa. Así pues, se postula que el HI e desarrolla en respuesta a un entorno hipóxico y que la proliferación del HI representa un intento homeostático para normalizar el tejido del entorno circulante[17,18].

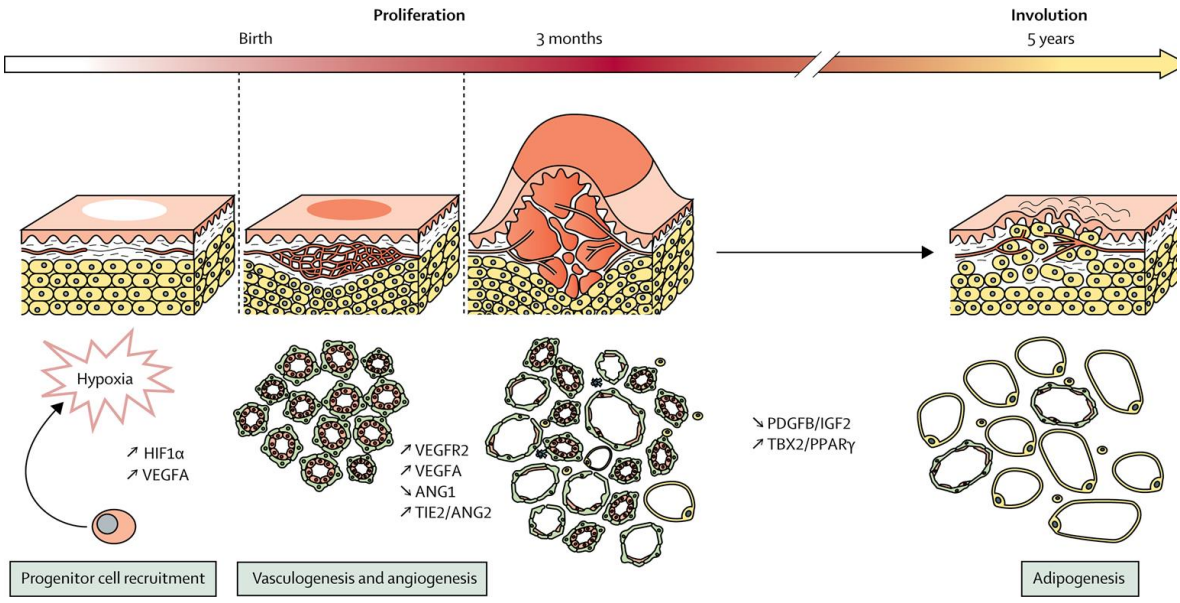


Figura 2: *Teoría de la proliferación vascular inducida por la hipoxia. Tomada de Léauté-Labrèze C (2017)*

La segunda hipótesis es la teoría placentaria, que sugiere que los HI derivan de células placentarias embolizadas. La expresión de GLUT-1 en los HI, las microvellosidades sincitiotrofoblásticas placentarias y las membranas basales placentarias y las características clínicas de rápida

proliferación seguida de involución gradual en los HI, que son similares a las de las placentas, apoyan esta teoría de embolización de células placentarias[19].(**Figura 3**).

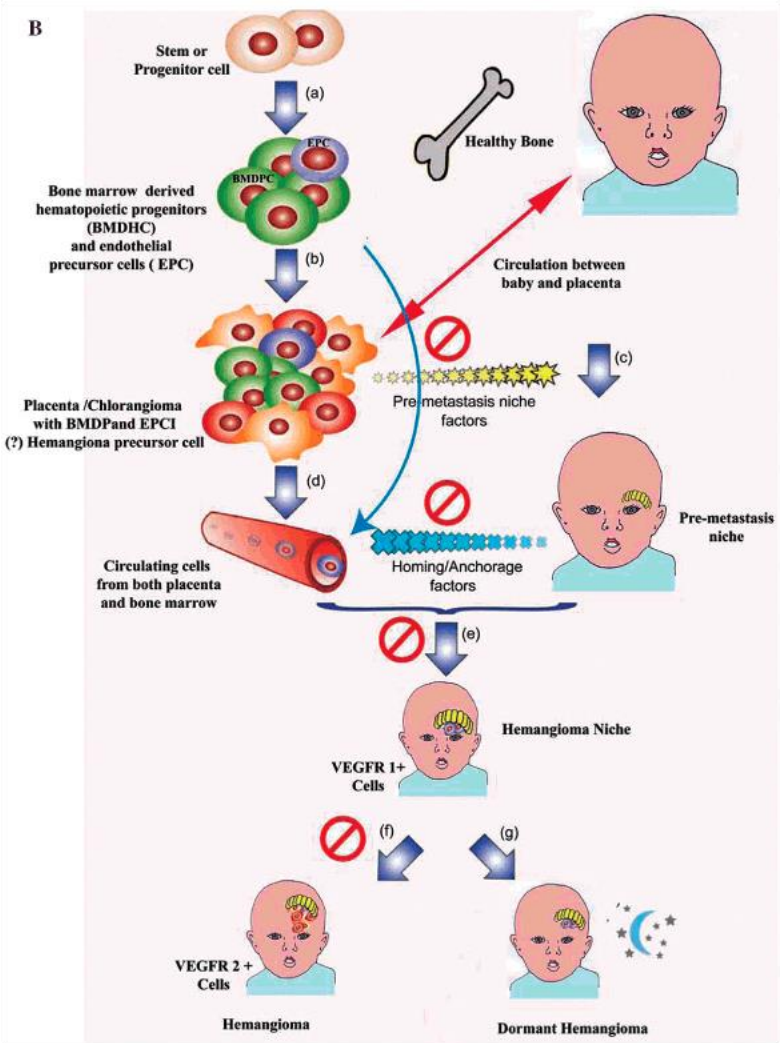


Figura 3: *Teoría de la embolización (metástasis) células placentarias. Tomada de Mihm MC Jr (2010)[20].*

La tercera hipótesis y la más reciente que se ha sugerido es en relación al sistema renina-angiotensina (SRA). El SRA puede desempeñar un papel en la proliferación de células endoteliales de los HI. Los niveles séricos de renina son más elevados durante los 3 primeros meses de vida, y disminuyen posteriormente siguiendo un patrón que recuerda al patrón de crecimiento natural de los HI[21]. Además, se han detectado niveles más elevados de renina en mujeres, personas de raza blanca y nacimientos prematuros; todos ellos factores de riesgo para el desarrollo de HI[22]. Itinteang et al. descubrieron que las células endoteliales de los HI en fase proliferativa expresan la ECA y el receptor de angiotensina II, ambos componentes integrales del SRA, planteando la hipótesis de que los altos niveles séricos de renina, junto con la expresión local de ECA, conducen a una alta concentración de angiotensina II (ATII), que, junto con el VEGF, impulsa la proliferación celular[23]. Esta teoría puede explicar el mecanismo que subyace al uso de betabloqueantes, que, entre otras funciones, conducen en última instancia a la disminución de los niveles de ATII mediante el bloqueo de la producción de renina en el riñón.[24] La involución espontánea que se produce en el HI puede estar a su vez relacionada con la caída en picado de los niveles séricos de renina con la edad.

Muchas de las teorías propuestas anteriormente para la patogénesis de la HI pueden vincularse en última instancia a la hipoxia y a la vía FIH-alfa.

En la **Figura 4** se representa un resumen fisiopatológico de todos los mecanismos planteados.

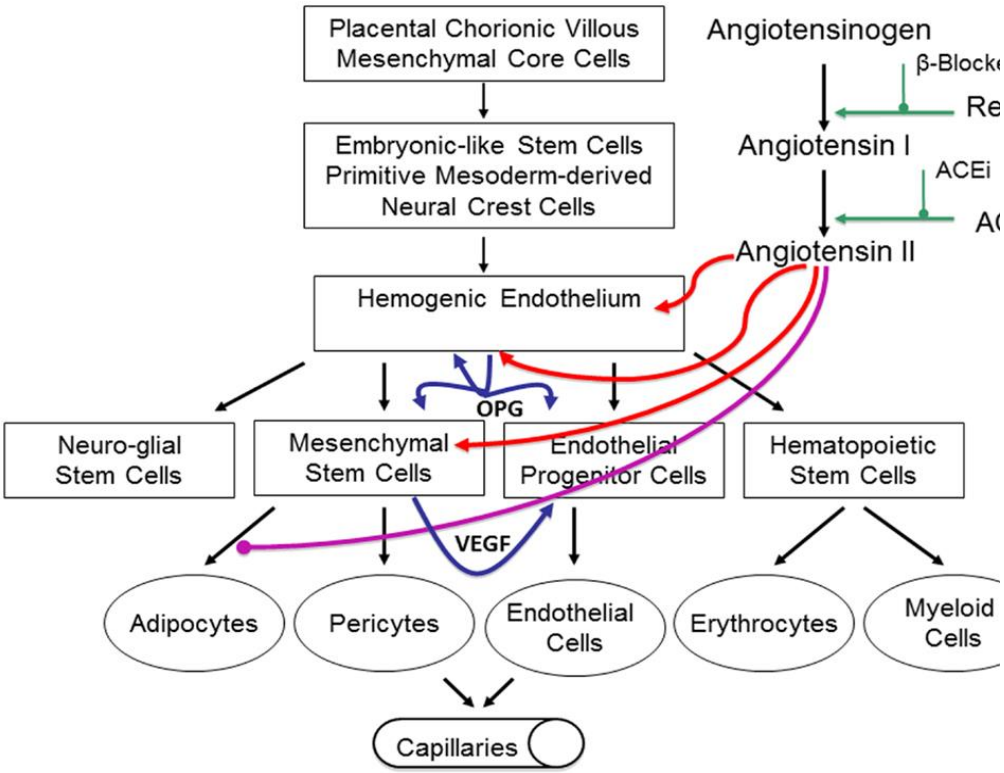


Figura 4: *Fisiopatología unificada de todos los mecanismos implicados. Tomada de Itinteang T(2014)*[24].

1.3. Anatomía Patológica

El aspecto histológico de los HI varía en función de la fase en la que se encuentre el HI. En la práctica clínica diaria no se suelen realizar biopsias a los HI ya que el diagnóstico es eminentemente clínico; sin embargo, en aquellos con dudas diagnósticas razonables en los que se quiera

despistar otros tumores vasculares de comportamiento intermedio o más agresivo, o en aquellos hemangiomas con una historia natural más aberrante se puede plantear su realización. En la fase proliferativa encontramos masas sólidas de células endoteliales y pericitos que forman conductos capilares compactos con una membrana basal multi-laminada PAS +[25].

En las fases más evolucionadas los conductos se van sustituyendo por tejido fibroadiposo generando una disposición lobular más evidente. Las células endoteliales expresan de manera característica el marcador GLUT-1 (un trasportador de glucosa de la superficie del eritrocito, que se halla en los endotelios con función barrera). Este marcador es altamente específico y es infrecuente observarlo en otros tumores vasculares, aunque si puede ser positivo en algunas malformaciones vasculares[26]. (Figura 5)

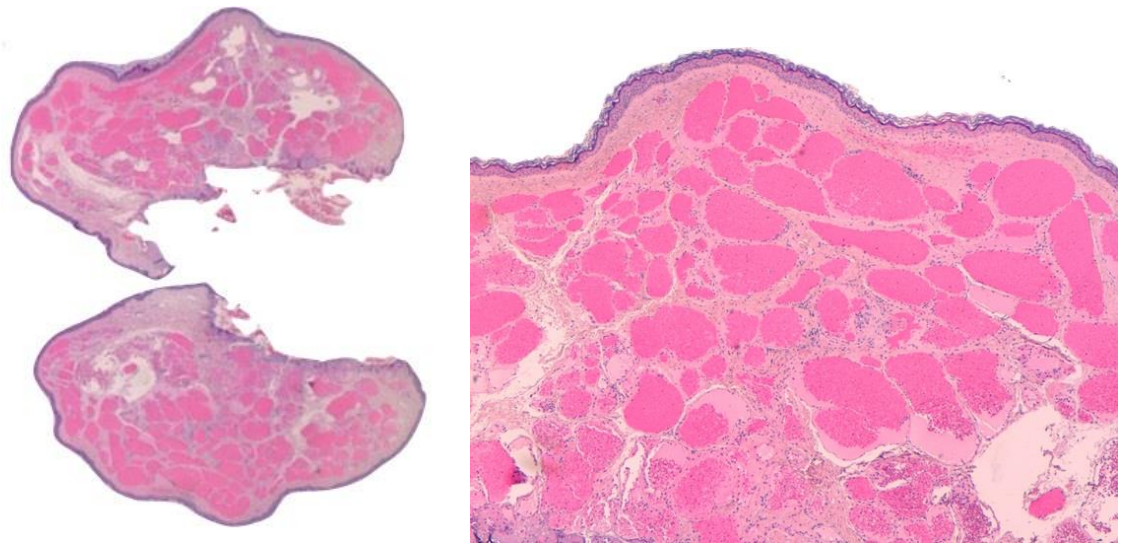


***Figura 5**: Imagen al microscopio óptico con tinción Hematoxilina-Eoxina de un hemangioma infantil.*

1.4. Historia natural y pronóstico

La historia natural de los hemangiomas infantiles (HI) sigue un curso característico que se divide en tres fases principales. Este patrón es predecible y es fundamental para guiar el manejo clínico de estos tumores vasculares benignos[27].

La mayoría se hacen evidentes en las primeras semanas de vida (entre la primera y la segunda semana, es raro que se manifiesten más allá del tercer mes) y hasta en el 65% de los casos se puede observar alguna lesión precursora al nacimiento[10].

1.4.1. Fase de Proliferación

La fase de proliferación es la etapa inicial en la historia natural de los HI. comenzando poco después del nacimiento y extendiéndose generalmente hasta los 6-12 meses de vida, pudiéndose alargar en aquellos HI muy profundos o segmentarios a más allá del año[28,29].

Durante esta fase es donde hay que evaluar la gravedad de los mismos, ya que dependiendo de la cantidad de piel afectada y de la localización de las lesiones, se determinará la gravedad del HI.

1.4.2. Fase de Estabilización

Tras la fase de proliferación, los hemangiomas entran en una fase de estabilización, durante la cual el crecimiento del tumor se detiene. Esta fase puede durar unos pocos meses. Es importante monitorizar al paciente durante esta etapa para detectar posibles complicaciones secundarias, como ulceraciones[30], cambios en la textura de la piel o de manera más infrecuente, un recrecimiento del mismo[31].

1.4.3. Fase de Involución

Es el período durante el cual los hemangiomas comienzan a hacerse menos evidentes. Esta fase suele comenzar entre los 12 y 18 meses de vida y puede continuar durante varios años, a menudo completándose para los 5 a 7 años de edad[32]. Aproximadamente el 50% de los hemangiomas están completamente involucionados a los 5 años, y el 70% lo están a los 7 años[33]. La involución generalmente resulta en un aplanamiento de la lesión, con cambios de color de rojo intenso a rojo claro. Sin embargo, la piel sobre el área donde estuvo el hemangioma puede quedar con cicatrices residuales, atrofia, o telangiectasias[34].

La comprensión de la historia natural de los hemangiomas infantiles es fundamental para decidir el mejor enfoque terapéutico y para tranquilizar a los padres sobre el curso esperado de estas lesiones en la mayoría de los casos[35].

1.5. Clasificación clínica

Los hemangiomas infantiles (HI) se clasifican de diversas maneras según diferentes criterios clínicos y morfológicos [3]. Estas clasificaciones son fundamentales para determinar el tratamiento y manejo adecuados, así como para predecir el curso clínico de las lesiones[36,37]. A continuación, se detallan las clasificaciones más reconocidas[3828]

1.5.1. Según la profundidad (Tabla 2): en función de su localización en la piel[39, 40]:

- Superficiales: Se presentan como lesiones planas o sobreelevadas de color rojo brillante debido a la proximidad de los vasos sanguíneos a la superficie de la piel[41 42].

- Profundos**:** Se encuentran localizados en dermis profunda o tejido subcutáneo[43]. Pueden aparecer en ocasiones como masas de superficie azulada o purpúrea, pero en muchas ocasiones se presentan como una masa subcutánea de rápido crecimiento sin ninguna otra clínica acompañante, por lo que a veces debemos recurrir a pruebas complementarias como la ecografía[44] para realizar un diagnóstico diferencial con otros tumores profundos que pueden aparecer en edad pediátrica[3945].
- Mixtos**:** Combinan características de los hemangiomas superficiales y profundos, con componentes en ambas capas de la piel, facilitando su diagnóstico diferencial[12].

*1.5.2. Según la distribución (Tabla 2) y el patrón de crecimiento[46]**:***

- Focales**:** Se presentan como lesiones únicas (o escasas) redondeadas u ovaladas bien definidas y localizadas de forma individual en una pequeña área corporal.
- Segmentarios**:** Afectan áreas más grandes siguiendo un patrón segmentario y suelen estar asociados con un mayor riesgo de complicaciones, incluyendo ulceración y anomalías a nivel extracutáneo, constituyendo síndromes asociados como el síndrome PHACE o síndrome LUMBAR[4737].
- Multifocales**:** Consisten en múltiples hemangiomas, habitualmente pequeños distribuidos en diferentes partes del cuerpo, que pueden asociarse a hemangiomas viscerales, especialmente si hay al menos 5 HI[48].

- Indeterminados**:** Se caracterizan por lesiones mal delimitadas distribuidas en una determinada región corporal, una lesión limítrofe entre el focal y el segmentario[49, 50].

1.5.3. ..Clasificación según el riesgo

- Bajo Riesgo**:** Incluyen hemangiomas que no presentan complicaciones y no están ubicados en áreas críticas, por lo que generalmente requieren solo seguimiento.

- Alto Riesgo**:** Se refiere a hemangiomas que pueden comprometer funciones vitales, ulcerarse o asociar deformidades significativas, como aquellos situados cerca de los ojos o las vías respiratorias.

1.5.4. Clasificación en síndromes según alteraciones asociadas

- Síndrome PHACE**:** Implica hemangiomas segmentarios en la cara, cuello o cuero cabelludo, asociados con anomalías arteriales intracraneales, malformaciones estructurales en el cerebro -sobre todo en fosa posterior-, corazón (coartación y aneurisma de aorta) y ojos o en rafe medio[51].

- Síndrome LUMBAR (o PELVIS)**:** Implica hemangiomas segmentarios a nivel lumbosacro o genital, asociados a disrafismos espinales (lipomielomeningocele) y malformaciones genitourinarias, anorectales, y vertebrales[52].

La mayoría de los HI son localizados o focales (67%). Un 13% son segmentarios, un 16.5% son indeterminados y un 3,6% multifocales, según las estimaciones de un estudio prospectivo llevado a cabo por el HIG (hemangioma Investigator Group) en EE.UU[53].

El 50% de las lesiones se localizan en cabeza y cuello, siendo los de gran tamaño y los localizados en región perineal o facial los que tienen más probabilidad de desarrollar complicaciones, precisando un tratamiento más precoz.

Según la profundidad de los vasos	Según la forma o distribución
Superficial: placas de color rojo intenso algo sobreelevadas	Focal: lesiones redondeadas u ovaladas centradas en un punto
Profundo: tumoración de color piel o algo azulada que a veces presenta telangiectasias en superficie	Segmentario: placas alargadas que abarcan uno o varios segmentos de la piel
Mixto: tumoraciones rojas en superficie con componente profundo	Indeterminado: HI intermedios entre focales y segmentarios
	Multifocal: Múltiples HI focales (si +5 despistaje de hemangioma intrahepáticos)

Tabla 2: *Clasificación de los Hemangiomas infantiles. Adaptada de José Bernabeu-Wittel (2018)*

1.6. Complicaciones y secuelas físicas

Aunque la mayoría de los HI siguen su curso natural sin necesidad de intervención, un pequeño porcentaje (5-10%)[7] puede desarrollar complicaciones, como ulceración, hemorragias, o problemas funcionales

cuando se localizan cerca de estructuras críticas (por ejemplo, en los ojos, la nariz, las orejas o las vías respiratorias)[55]. **La complicación más frecuente es la ulceración,** que se puede presentar hasta en un 13% de los casos con el compromiso cicatricial correspondiente. Se suele producir en el periodo proliferativo y en HI de localización perioral, en zona del pañal o los segmentarios[34]. Los hemangiomas segmentarios o aquellos que cubren grandes áreas del cuerpo tienden a tener más complicaciones y hay que procurar realizar un seguimiento más estrecho.

En el caso e **HI multifocales**, hay un aumento de afectación visceral, en concreto hepáticos asociados, pudiendo producir incluso trombocitopenia, insuficiencia cardiaca grave e hipotiroidismo[56].

1.7. Pruebas complementarias

Los HI suelen diagnosticarse clínicamente. En el caso de los hemangiomas subcutáneos, especialmente cuando se localizan en la zona de la parótida, supraglótica o paratraqueal, se recomienda realizar pruebas complementarias (**Figura 6**) como una ecografía doppler[44] o resonancias magnéticas con contraste[57,58].

Debe realizarse también una ecografía abdominal en presencia de múltiples hemangiomas cutáneos (más de cinco) para descartar hemangiomas hepáticos. Los niños con hemangiomas intrahepáticos deben someterse también a un cribado de hipotiroidismo (TSH)[59]. La ecocardiografía es aconsejable en niños con HI de gran tamaño por el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca.

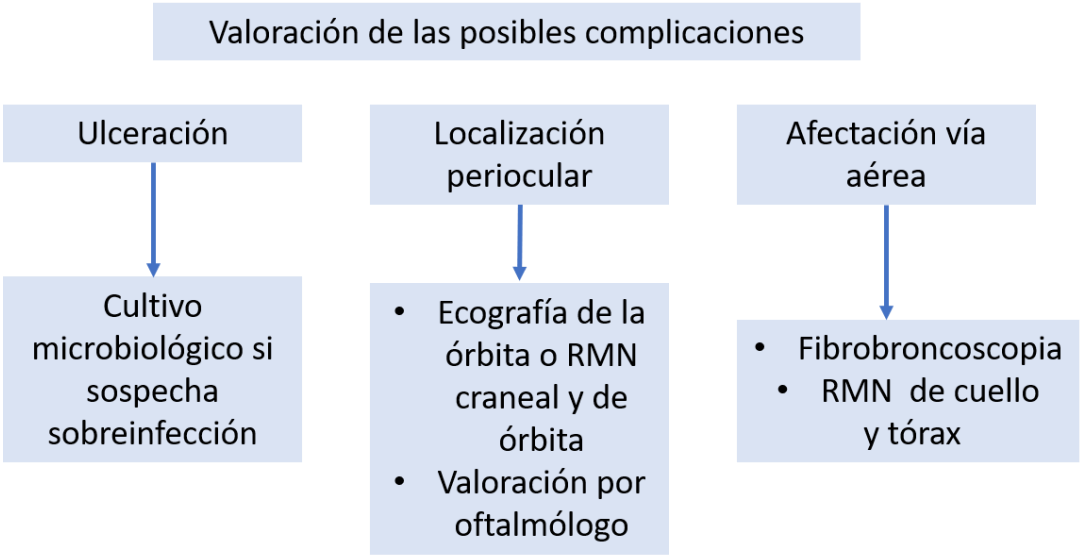


***Figura 6**: Algoritmo de la actuación ante diferentes complicaciones de los HI.*

En el caso de hemangiomas segmentarios de la región facial o del cuello (y cuero cabelludo) es importante realizar un despistaje de síndrome PHACES (**Figura 7**), ya que se asocia con relativa frecuencia a anomalías cerebrovasculares y cardiacas, e idealmente debe realizarse antes del inicio del tratamiento con propranolol (aunque ante HI de alto riesgo no debe demorarse el inicio de dicho tratamiento, por lo que si es necesario este podría iniciarse, de forma estrechamente monitorizada, y con dosis algo menores a lo habitual, hasta que las pruebas se hayan realizado)[60]. En aquellos donde el hemangioma segmentario se encuentra en la zona

lumbar, deberemos solicitar pruebas para descartar problemas de disrafismo espinal o de alteraciones en las vías genitourinarias si está localizado en zona perianal[3751]

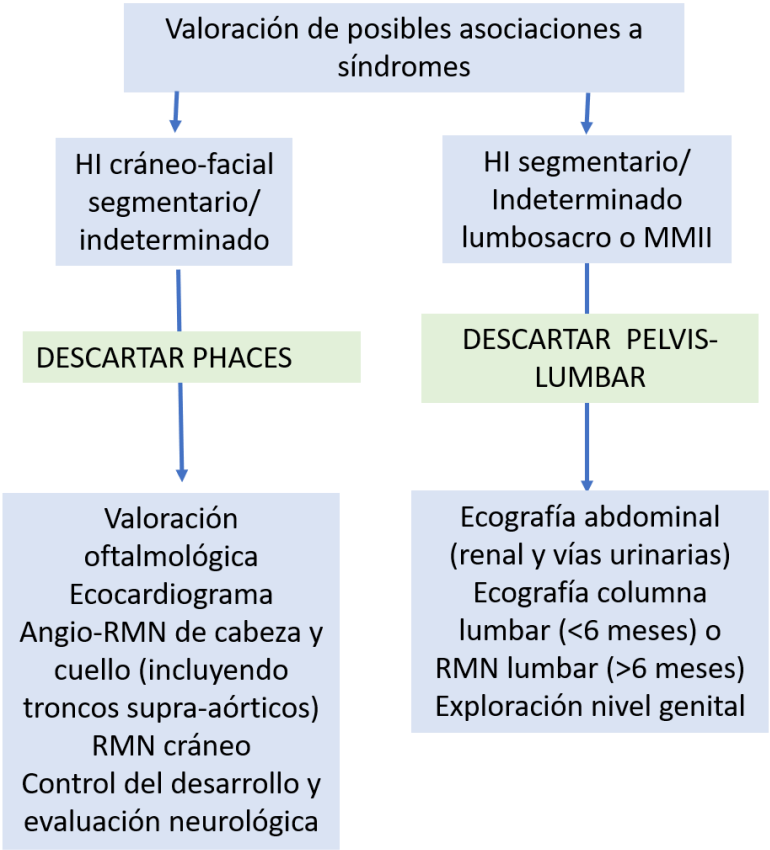


Figura 7: *Algoritmo de seguimiento y pruebas complementarias ante la sospecha de síndromes asociados a HI.*

1.8. Guías clínicas

En los últimos años las diferentes sociedades han desarrollado guías clínicas para intentar homogeneizar las características clínicas de los hemangiomas y estratificarlos más fácilmente con el objetivo de realizar algoritmos de tratamiento y seguimiento de los pacientes con HI.

1.8.1. ***Europea:***

Publicada por un grupo de expertos europeos[61] ofrece directrices exhaustivas para el tratamiento de los hemangiomas infantiles (HI). Destaca la importancia de la identificación y la intervención tempranas.

El apartado de **estratificación del riesgo** se centra en la identificación temprana y la clasificación adecuada de los hemangiomas infantiles (HI), lo cual es fundamental para determinar el tratamiento más apropiado. La estratificación del riesgo tiene como objetivo priorizar aquellos hemangiomas que presentan un mayor potencial de complicaciones funcionales, estéticas o sistémicas, con el fin de intervenir de manera proactiva y evitar secuelas a largo plazo.

Los factores considerados en la estratificación del riesgo son los siguientes: u**bicación anatómica, patrón de crecimiento, profundidad de la lesión, complicaciones asociadas y tamaño del hemangioma.** Hoeger et al[61]. proponen una clasificación basada en el riesgo, dividiendo hemangiomas en **alto o bajo riesgo** según los factores mencionados **(Tabla 3).** Esta estratificación permite a los médicos determinar si es

necesaria una intervención inmediata (como es el caso de los hemangiomas de alto riesgo), o si se puede optar por una observación vigilante, especialmente en los casos de bajo riesgo.

Bajo riesgo: Hemangiomas pequeños, localizados en áreas no críticas, sin riesgo de complicaciones funcionales o estéticas. Estos hemangiomas suelen ser superficiales y se pueden manejar con observación o tratamiento tópico como el timolol.

Alto riesgo: Hemangiomas grandes, profundos, con riesgo de ulceración o ubicados en áreas críticas como los párpados, la vía aérea, el hígado o aquellos asociados a síndromes complejos como PHACE o LUMBAR. Estos hemangiomas requieren tratamiento inmediato con propranolol, y en algunos casos, la combinación con otras modalidades terapéuticas como la cirugía o el láser.

El enfoque estratificado propuesto por Hoeger et al. facilita la toma de decisiones en cuanto a la necesidad de tratamiento inmediato o la posibilidad de observación. La correcta identificación de hemangiomas de alto riesgo asegura que los pacientes reciban la intervención necesaria en el momento adecuado, minimizando las complicaciones a largo plazo y mejorando los resultados estéticos y funcionales.

TIPO	POTENCIALES CONSECUENCIAS
Hemangiomas obstructivos (ojo, vías respiratorias, tracto anogenital)	Riesgo de obstrucción y funcionalidad anormal
Hemangiomas ulcerados	Dolor y cicatriz, posibilidad de sobreinfección
Hemangiomas grandes faciales	Deformidad permanente

Tabla 3: *Clasificación de los HI de alto riesgo según grupos de riesgo del grupo europeo de expertos*

1.8.2. ***Española:***

Publicada un año más tarde que la Europea[6261] comparten un enfoque similar en cuanto a la categorización de los hemangiomas basándose en su morfología, localización, riesgo y tratamiento. Sin embargo, existen algunas diferencias en el enfoque y las recomendaciones, dadas las particularidades de cada región y las prioridades clínicas de cada grupo.

El consenso español está enfocado principalmente en la práctica clínica en España, donde se ha buscado adaptar las directrices internacionales a las particularidades del sistema de salud español. Aunque sigue los mismos principios generales que la clasificación europea, su enfoque es más específico para las prácticas y recursos locales, y tiene en cuenta factores como el acceso a tratamientos y el seguimiento de los pacientes en el contexto del sistema de salud español. La clasificación española tiende a dar prioridad a factores como la evolución y crecimiento rápido, el tamaño, y la posibilidad de complicaciones como ulceración, sangrado o daño funcional, con una referencia algo menor a las asociaciones sindrómicas. Si bien también considera al propranolol como tratamiento de elección, , el consenso español pone más énfasis en la vigilancia activa en casos de hemangiomas de bajo riesgo (especialmente en la fases iniciales), e incluye una categoría intermedia, de “hemangiomas de riesgo intermedio”, la cual incluye hemangiomas faciales que no se encuentren en localizaciones de riesgo (punta nasal, glabela, philtrum, centro de mejilla), hemangiomas grandes en las manos, presentes en los pliegues, pedunculados, y hemangiomas segmentarios de cualquier localización mayores de 5 cm. El uso de timolol también se recomienda para lesiones

pequeñas, pero en la práctica española hay una mayor tendencia a observar ciertos hemangiomas antes de decidir iniciar tratamiento, en casos que no representen un riesgo inmediato para la salud o la estética del paciente. El seguimiento también es una prioridad en el consenso español, pero tiende a ser más flexible, permitiendo un seguimiento menos intensivo en hemangiomas de bajo riesgo. En los casos donde se ha decidido no intervenir, se prioriza la evaluación periódica para asegurar que no surjan complicaciones.

En resumen, aunque ambas clasificaciones, la europea y la del consenso español, comparten una base común en cuanto al diagnóstico, clasificación y manejo de los hemangiomas infantiles, las principales diferencias radican en:

- El enfoque paneuropeo del grupo de expertos frente al enfoque más nacional del consenso español.
- La clasificación europea pone un mayor énfasis en la relación con síndromes complejos y la necesidad de un manejo multidisciplinario, mientras que el consenso español se centra más en las decisiones pragmáticas basadas en el riesgo inmediato para el paciente.
- La clasificación española añade el hemangioma de “riesgo intermedio” no existente en la europea. . Esta clasificación intermedia que se centra en el riesgo de compromiso estético hace que se promueva una mayor predisposición a la vigilancia activa en estos hemangiomas mientras que Europa promueva la intervención temprana únicamente en los HI considerados de alto riesgo.

En la siguiente tabla (**Tabla 4**) se relacionan las categorías de riesgo según el consenso español, combinando el tipo de hemangioma con los riesgos potenciales.

TIPO DE HEMANGIOMA	RIESGO
ALTO RIESGO	
Hemangiomas segmentarios en cualquier localización de la cara y diámetro > cm	Síndrome PHACES
Hemangiomas segmentarios en el área de la barba y diámetro > 5 cm	Síndrome PHACES y H en la vía aérea
Hemangiomas en zona lumbosacra y diámetro > 5 cm	Síndrome PELVIS
Hemangiomas mixtos o superficiales gruesos en la punta nasal, glabela, philtrum, centro mejilla y diámetro > 1,5 cm	Compromiso estético
Hemangiomas que deforman el contorno del labio	Compromiso estético
Hemangiomas perioculares mixtos o profundos	Riesgo funcional
Hemangiomas en el conducto auditivo	Riesgo funcional
Hemangioma mixtos o superficiales gruesos en aréola mamaria	Compromiso estético
Hemangiomas ulcerados	Dolor y riesgo de cicatriz
RIESGO INTERMEDIO	
Hemangioma en otras localizaciones de cara no mencionadas	Compromiso estético
Hemangiomas grandes en manos (diámetro de 3-5 cm)	Compromiso estético
Hemangiomas en pliegues	Ulceración
Hemangiomas segmentarios en cualquier localización y diámetro > 5 cm	Ulceración, alteraciones arteriales asociadas y compromiso estético
Hemangiomas pedunculados	Compromiso estético
BAJO RIESGO	
Hemangiomas superficiales en otras localizaciones	
Hemangiomas profundos en otras localizaciones	
Hemangiomas mixtos pequeños	

Tabla 4: *Clasificación de los HI según grupos de riesgo del consenso español. Adaptada de Baselga Torres E (2016)*

1.8.3. ***Americana***

La guía de la American Academy of Pediatrics[63] fue publicada con posterioridad a la europea y española. A diferencia de la guía española clasifica los hemangiomas sólo en dos categorías: alto y bajo riesgo, sin considerar la de riesgo moderado o intermedio. No obstante, los criterios para catalogar de alto riesgo y sus recomendaciones de tratamiento son muy similares a las guías previas. (**Figura 8**). Los de riesgo bajo incluyen a los considerados de riesgo intermedio según la guía española. En este grupo se hace más hincapié en el empleo de timolol tópico sobre la observación vigilante.

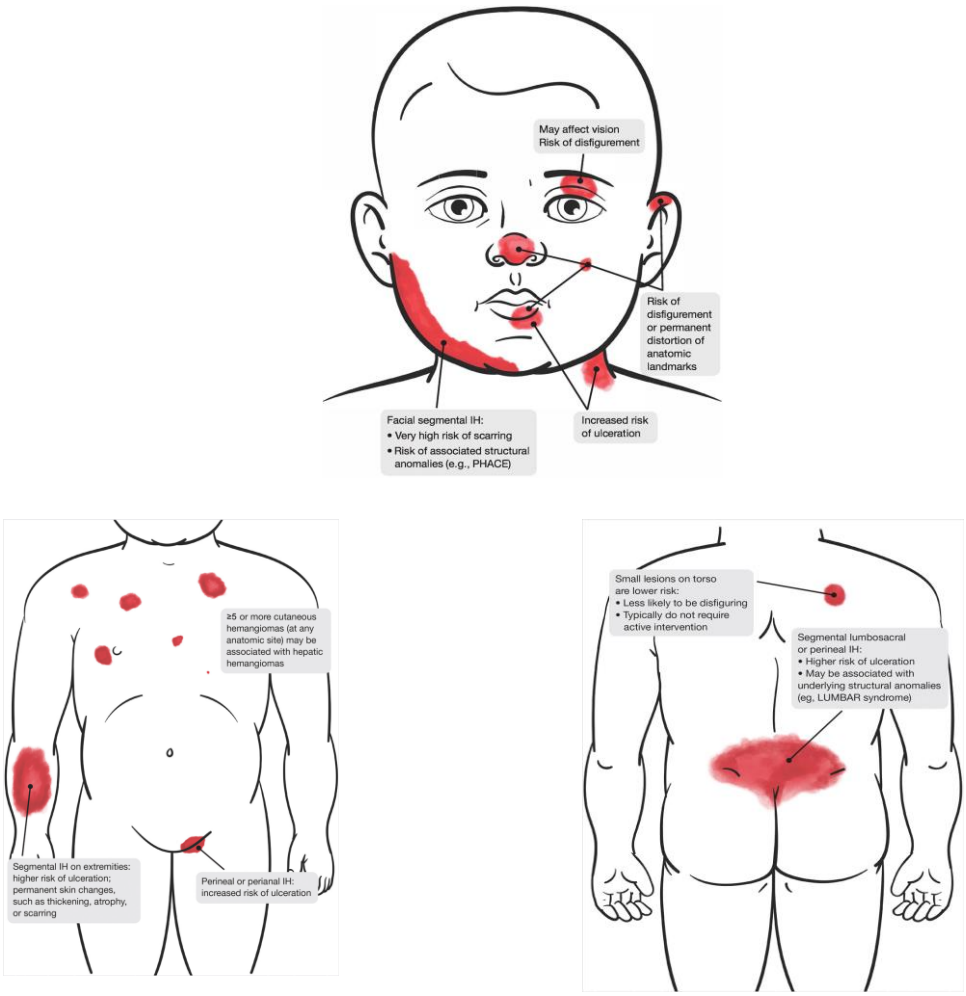


***Figura 8**: Hemangiomas infantiles de alto riesgo según la clasificación americana. Tomada de Krowchuk DP (2019)*[63]

En resumen, tanto las guías europeas como las americanas comparten el objetivo de proporcionar un enfoque estructurado y eficaz para el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Sin embargo, las **recomendaciones europeas** tienden a promover una **intervención más temprana y proactiva**, especialmente con propranolol, para evitar complicaciones, mientras que las **guías americanas** son aparentemente un poco más **conservadoras**, recomendando la **observación vigilante** en casos de bajo riesgo y promoviendo el uso de timolol como una opción alternativa en lesiones menores. Ambas guías destacan la importancia de la **estratificación del riesgo** y el manejo multidisciplinario en casos complejos o asociados a síndromes vasculares.

1.9. Otras guías, recomendaciones y herramientas de evaluación de la gravedad

Otras sociedades científicas de países concretos, como Japón[64], o de áreas geográficas más amplias, como Oceanía[65] han desarrollado sus propias guías y recomendaciones para el abordaje y tratamiento de esta patología.

También disponemos de la revisión de la agencia gubernamental estadounidense dedicada a la seguridad del paciente y calidad asistencial, publicada en 2016[66]

En cuanto **a herramientas que evalúan la gravedad de las lesiones** disponemos de diferentes escalas (tres de ellas más ampliamente

utilizadas), las cuáles son especialmente útiles para que médicos no expertos en HI sepan cuándo remitir de manera preferente al especialista aquellos hemangiomas de alto riesgo:

1.9.1. Hemangioma Activity Score (HAS):

Se trata de una escala validada en 2011 por S. R. Janmohamed et al[67,68] para medir la actividad proliferativa del hemangioma.

En este artículo los autores proponen un sistema sencillo basado en dos elementos (**Tabla 5**) para puntuar la actividad proliferativa del HI. El uso de un método de puntuación objetiva para evaluar la fase proliferativa, ha ayudado a proporcionar una evaluación clínica más objetiva. Por un lado, permite comparar efectividad de diferentes tratamientos, y por otro permite la comparación del mismo HI en el seguimiento entre las visitas para monitorizar la actividad clínica y su respuesta al tratamiento.

Puntuación del edema	Coloración
Edema intenso (piel tensión)	Rojo brillante intenso en todo el HI
Reducción <50%	Color rojo mate
Reducción > 50%	Color azulado/violáceo
Sin hinchazón/edema	Color piel

Tabla 5: *Elementos que puntúan en el HAS para evaluar la actividad proliferativa del Hemangioma infantil*

1.9.2. Hemangioma Severity Scale

Un año más tarde, los autores (Haggstrom et al)[69] se plantearon como objetivo desarrollar una herramienta válida para medir la **gravedad de los hemangiomas infantiles (Figura 9)**. Los autores desarrollaron un sistema de puntuación que tiene en cuenta múltiples dimensiones de los hemangiomas infantiles, incluyendo: **tamaño, profundidad** y extensión, **localización** (particularmente en áreas críticas como cara o cuello) y **complicaciones** asociadas.

El objetivo era que esta herramienta pudiera ser usada por diferentes profesionales de la salud para obtener una evaluación estandarizada de la gravedad de los hemangiomas, facilitando así la toma de decisiones clínicas, la comparación entre casos y la monitorización de la respuesta al tratamiento. El estudio evaluó la **confiabilidad inter-observador** y la **consistencia interna** de la escala, demostrando su reproducibilidad entre distintos observadores, haciéndola una herramienta fiable para evaluar la gravedad en diferentes contextos clínicos.

No obstante, su uso en la práctica clínica o para estudios de investigación ha sido limitado, dada la cantidad de “ítems” que hay que analizar[70–73]. Además, la HSS no tiene tanto en cuenta la evolución del hemangioma como la HAS, pudiendo tener escasa variación en la escala de puntos a pesar de la mejora.

Name: DOB: MR# Study#:
Date complete:

Hemangioma Severity Scale Revised 5-17-10

Clinical Features	Point Value	Category Subscore
Size (measured in longest dimension) FACIAL, EAR		Record single value
• ≤1 cm	1	
• >1 and ≤5 cm	2	
• >5 and ≤10 cm	3	
• >10 cm and ≤20 cm	4	
• >20 cm	5	
Size (measured in longest dimension) NONFACIAL, INCLUDING SCALP AND NECK		Record single value
• ≤5 cm	1	
• >5 and ≤15 cm	2	
• >15 cm	3	
Location		Record single value
• Mucous membranes (oral excluding lip)	1	
• Extremity or trunk, non-perineal	1	
• Breast	2	
• Perineal/perianal/genital	3	
• Lumbosacral	2	
• Scalp/neck	2	
• Peripheral face	3	
• Central face, excluding nasal tip, lip, or periocular	5	
• Nasal tip, vermillion or cutaneous lip, or periocular (within orbital rim), ear	6	
Risk for Associated Structural Anomalies		Record single value
• None	0	
• Hemangioma is facial AND ≥5 cm in longest dimension	6	
• Hemangioma is ≥2.5 cm and overlying midline lumbosacral spine	5	
• Hemangioma is segmental involving the perineal/perianal/genital area	5	
Complications (present at time of exam)		Record all that apply
• None	0	
• Infection, bacterial	1	
• Ulceration	2	
• Feeding difficulties	2	
• Torticollis	2	
• Cartilage distortion or destruction	3	
• Airway involvement	3	
• Visual compromise	3	
• Hypothyroidism	2	
• Anemia	2	
• Congestive heart failure	2	
• Gastrointestinal bleed	2	
• Hepatic dysfunction, including synthetic dysfunction	2	
Subjective Items Pain		Record single value
• None	0	
• Mild/intermittent and/or not requiring systemic medication	1	
• Moderate or requiring over-the-counter systemic pain medications	2	
• Severe or requiring systemic Rx pain medications	3	
• Severe requiring hospitalization for pain control	4	
Risk/Likelihood of Disfigurement–FACIAL or EAR		Record single value
• None	0	
• Minimal skin textural change and or telangectasia	2	
• Redundant fibrofatty tissue or scar without distortion of anatomic landmarks	3	
• Permanent deformity of normal anatomic landmarks	4	
Risk/Likelihood of Disfigurement–NONFACIAL, INCLUDING SCALP AND NECK		Record single value
• None or minimal skin textural change and or telangectasia	0	
• Redundant fibrofatty tissue, alopecia or scar without distortion of anatomic landmarks	1	
• Permanent deformity of normal anatomic landmarks	2	
TOTAL SEVERITY SCORE		

***Figura 9**: Hemangioma Severity Scale. Tomado de Haggstrom (2012)*[69]

1.9.3. Infantile Hemangioma Referral Score

El artículo de Léauté-Labrèze et al [74] (**Figura 10**) describe el desarrollo y validación de una herramienta clínica denominada **Infantile Hemangioma Referral Score** (IHReS).

El IHReS fue creado por un grupo de expertos europeos con el **objetivo de estandarizar las decisiones de derivación para hemangiomas que podrían requerir tratamiento especializado**[75]. El estudio incluyó varias etapas de validación en las que se probaron los criterios de la herramienta con médicos en toda Europa y se estableció un "gold standard" para confirmar la precisión de la herramienta. Los resultados demostraron que el IHReS es altamente fiable y reproducible[76].

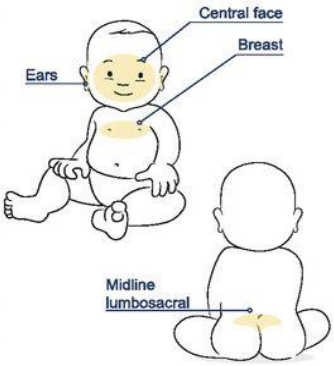
El IHReS facilita la identificación de hemangiomas que requieren asistencia por un especialista, como aquellos que son grandes, segmentarios, o localizados en áreas críticas como la cara o las vías respiratorias[77]. La herramienta permite a los médicos generales tomar decisiones más informadas, reduciendo el riesgo de retrasar el tratamiento en casos que podrían beneficiarse de una intervención temprana[78].

IHReS

Infant's name .....
Age .....
Hemangioma onset __/__/__
Expert center .....

To answer the 6 questions below, tick **"Yes"** or **"No."**

Complications or potential risk of complications (ulceration, visual compromise, feeding difficulties, stridor)	○ Yes	○ No
Central face and/or **ears**	○ Yes	○ No
Breast (in girls)	○ Yes	○ No
Midline lombosacral	○ Yes	○ No
Size ≥4 cm (focal or segmental)	○ Yes	○ No
Number of hemangiomas ≥5	○ Yes	○ No



If at least 1 of the previous situations is ticked "Yes," please refer the patient to an expert center.

If you ticked "No" to all questions, please fill in the table on the next page.

Note: In the case of multiple IHs, the score should be done for each IH.

IHReS

For each parameter, tick **"Yes"** or **"No."**

The total score is the sum of the scores from each parameter below.

Parameters	Items				Score Please consider only the highest score for each parameter
Location of hemangioma	Other facial areas than those mentioned previously	○ Yes	○ No	If yes: 3 points *(if no: 0 point)*	○3 ○2 ○0
	Neck, diaper area, scalp	○ Yes	○ No	If yes: 2 points *(if no: 0 point)*	
Size of the biggest hemangioma	≥1 cm on other facial area than those mentioned previously	○ Yes	○ No	If yes: 3 points *(if no: 0 point)*	○3 ○2 ○0
	2 to 4 cm on other body area than those mentioned previously	○ Yes	○ No	If yes: 2 points *(if no: 0 point)*	
Current child age and growth of hemangioma	The infant is <2 months	○ Yes	○ No	If yes: 3 points *(if no: 0 point)*	○3 ○2 ○0
	The infant is ≥2 and ≤4 months, with an evident growth within the last 2 weeks	○ Yes	○ No	If yes: 2 points *(if no: 0 point)*	
				Total	

Score ≥4: please refer the patient to an expert center.
Score <4: the patient is not to be referred and should be monitored. The score will be done at every visit.

The final decision to refer the patient to an expert centre is up to the physiciab and the parents.

Figura 10: Infantile Hemangioma Referral Score. Tomado de Léauté-Labrèze, C (2020)[74].

1.10. Tratamientos

El manejo de los hemangiomas infantiles ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, con una variedad de opciones terapéuticas disponibles que varían en función de la fase del hemangioma, las características del paciente, los objetivos del tratamiento, así como de la experiencia del equipo médico[79–81].

A continuación, repasaremos cada uno de los tratamientos empleados en los hemangiomas infantiles, revisando su fundamentación, las indicaciones, sus ventajas y posibles inconvenientes.

1.10.1. Propranolol

El cambio en el tratamiento de los hemangiomas infantiles se produjo de manera significativa en 2008 con el descubrimiento del propranolol[82], un fármaco efectivo y con un perfil de seguridad muy favorable y tasas de respuesta superiores al 90%[83,84]. Esto lo convierte en el tratamiento de elección para la mayoría de los hemangiomas que requieren intervención por su riesgo de potencial complicaciones[85–87].

El propranolol actúa mediante varios mecanismos: primero, provoca vasoconstricción, lo que reduce el flujo sanguíneo dentro del hemangioma y, por lo tanto, su crecimiento. Segundo, inhibe la angiogénesis al reducir la expresión de factores de crecimiento vascular como el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y el bFGF (factor de crecimiento fibroblástico básico) Tercero, induce la apoptosis de las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos del hemangioma, facilitando su regresión[88,89].

La reducción máxima en el tamaño del hemangioma suele ocurrir entre el primer y tercer mes de tratamiento, aunque el tratamiento generalmente se continúa hasta los 12 meses de edad para asegurar una involución completa y minimizar el riesgo de recurrencia[90].

La dosis estándar de propranolol según se recomienda en ficha técnica tras el ensayo clínico llevado a cabo en el año 2015[91] para el tratamiento del HI es de 3 mg/kg/día, dividida en dos dosis diarias. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que una dosis inicial más baja, seguida de una titulación gradual hacia la dosis completa, puede reducir el riesgo de efectos secundarios, y una dosis más baja (2mg/kg/día) podría conseguir similares resultados[92,93].

Propranolol se administra generalmente por vía oral[88,94] y se recomienda iniciar el tratamiento bajo supervisión médica, con monitorización de la presión arterial, frecuencia cardíaca -y en determinados casos también niveles de glucosa en sangre-, especialmente en las primeras dosis[65].

A pesar de su alta eficacia, propranolol no está exento de posibles efectos secundarios, aunque estos son generalmente leves y manejables[95]. Los efectos adversos más comunes incluyen bradicardia, hipotensión, hipoglucemia y broncospasmo[96]. Estos efectos secundarios justifican la necesidad de una cuidadosa selección de pacientes[97] y una monitorización regular, particularmente en los primeros días de tratamiento. No obstante, la incidencia de efectos secundarios graves es baja, y la mayoría de los pacientes toleran bien el tratamiento[98]. Además, los estudios han mostrado que la interrupción del tratamiento a los 12

meses generalmente no resulta en recurrencia significativa del hemangioma[31].

En resumen, el propranolol ha reemplazado a los corticoides como tratamiento de primera línea dado su perfil de eficacia y seguridad. También se ha comparado favorablemente con otras opciones, como la cirugía o el tratamiento con láser, ofreciendo una alternativa no invasiva que puede prevenir la necesidad de intervenciones más agresivas[99].

1.10.2. Timolol

El tratamiento con timolol tópico ha emergido como una alternativa no invasiva y eficaz para el manejo de hemangiomas infantiles (HI), aunque su uso se desarrolla fuera de ficha técnica. El timolol es un betabloqueante no selectivo, que se utiliza en forma de gel o solución (o formulado en forma de crema) tópica y ha demostrado ser una opción segura y efectiva, particularmente en hemangiomas superficiales que no requieren tratamiento sistémico[100].

El timolol, como propranolol, actúa mediante varios mecanismos, incluyendo la vasoconstricción, la inhibición de la angiogénesis, y la inducción de apoptosis en las células endoteliales del hemangioma. Estos efectos combinados contribuyen a la reducción del tamaño y color del hemangioma a lo largo del tiempo. Sin embargo, debido a su administración tópica, los efectos sistémicos de timolol son mínimos, lo que lo convierte en una opción atractiva para el tratamiento de hemangiomas de bajo riesgo[101].

El timolol tópico está indicado principalmente para el tratamiento de hemangiomas superficiales y pequeños, típicamente aquellos que no superan los 1 a 2 cm de diámetro, y que se encuentran en áreas donde la involución espontánea no generaría cicatrices o deformidades significativas[62]. También se ha utilizado en casos donde los padres o los médicos prefieren evitar el uso de betabloqueantes orales debido a posibles efectos secundarios sistémicos.

Varios estudios recientes han demostrado la eficacia de timolol en la reducción del tamaño y color de los hemangiomas. La mayoría de los pacientes tratados con timolol tópico muestran una mejora visible en las primeras semanas de tratamiento, con una reducción significativa en la proliferación del hemangioma[101,102]. La aplicación de timolol se realiza generalmente dos veces al día, y la duración del tratamiento puede variar dependiendo de la respuesta individual, aunque suele continuar hasta la resolución completa o casi completa del hemangioma[103].

Uno de los principales beneficios del timolol tópico es su excelente perfil de seguridad. Debido a su aplicación local, la absorción sistémica es mínima, lo que reduce significativamente el riesgo de efectos secundarios comparado con los betabloqueantes orales. Los efectos adversos descritos son generalmente leves y transitorios, incluyendo irritación local, eritema o sequedad de la piel en el sitio de aplicación[104]. Aunque existe una pequeña posibilidad de absorción sistémica, lo que podría llevar a efectos como bradicardia o hipotensión, estos son extremadamente raros y no se han descrito como un problema significativo en los estudios publicados[102].

1.10.3. Corticoides

Los corticoides, tanto sistémicos como intralesionales, fueron una de las primeras líneas de tratamiento para los hemangiomas infantiles (HI) complicados durante varias décadas[105]. Su uso se popularizó en la segunda mitad del siglo XX debido a su capacidad para frenar el crecimiento rápido de los HI durante la fase proliferativa[106]. Sin embargo, en los últimos años, su uso ha disminuido considerablemente en favor de otros tratamientos, principalmente debido al descubrimiento de la eficacia del propranolol[107] y a los efectos secundarios significativos asociados con los corticoides.

Los corticoides ejercen su efecto al inhibir la angiogénesis y reducir la proliferación de los vasos sanguíneos, que son los principales componentes de los HI. Se ha demostrado que los corticoides sistémicos pueden reducir el tamaño de los hemangiomas en un alto porcentaje de casos, particularmente cuando se administran durante la fase proliferativa del tumor[108,109]. Los corticoides intralesionales, administrados directamente en el hemangioma, también han sido efectivos en casos de hemangiomas localizados o superficiales[110].

A pesar de su eficacia, el uso de corticoides está asociado con una serie de efectos secundarios significativos que limitan su seguridad, especialmente en el tratamiento a largo plazo. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran la inmunosupresión, la hipertensión, la hiperglucemia, el retraso en el crecimiento, y la irritabilidad[105]. Además, en los lactantes, los corticoides pueden causar efectos secundarios

graves como hipertensión intracraneal, gastritis, y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Estas preocupaciones han llevado a un enfoque más cauteloso en el uso de corticoides, especialmente cuando existen alternativas más seguras y efectivas[40].

Hoy en día, los corticoides se utilizan en situaciones específicas en la que los betabloqueantes estén contraindicados, y con precaución, mientras que el propranolol ha emergido como la opción terapéutica preferida para la mayoría de los hemangiomas infantiles.

1.10.4. Observación

La observación o monitorización es una de las estrategias más comunes para el manejo de los hemangiomas infantiles (HI), especialmente en aquellos casos donde la intervención no es necesaria debido a la ausencia de complicaciones o a un bajo riesgo de secuelas a largo plazo[88,111,112]. Esta estrategia se basa en el conocimiento de que la mayoría de los HI siguen un curso natural de proliferación inicial, seguido de una fase de involución espontánea, y que muchos no requerirán tratamiento activo. Este conocimiento ha llevado a que muchos médicos opten por una estrategia de observación vigilante, particularmente para hemangiomas pequeños, localizados en áreas no críticas, y que no presentan riesgo de ulceración o compromiso funcional, así como aquellos que muestran signos tempranos de involución[19,34,55 112].

Una de las principales ventajas de la observación como estrategia de manejo es que evita la exposición del niño a tratamientos que pueden tener efectos secundarios. Además, permite a los médicos y a los padres

evitar intervenciones innecesarias, reduciendo el estrés y la carga médica en la familia[113]. Esta estrategia se realiza con una monitorización continua del hemangioma, lo que facilita la intervención rápida si se desarrolla una complicación o si el hemangioma comienza a crecer de manera inesperada[114,115].

Sin embargo, no está exenta de riesgos, existiendo la posibilidad de que un hemangioma inicialmente considerado bajo riesgo desarrolle complicaciones. Además, la ansiedad parental puede ser un factor importante en la decisión de optar por la observación, ya que la incertidumbre sobre la evolución del hemangioma puede generar preocupaciones continuas[116]. Por esta razón, es crucial que la observación se acompañe de una comunicación abierta y de un seguimiento regular para ajustar el plan de manejo según sea necesario.

1.10.5. Otros betabloqueantes

El uso de betabloqueantes en el tratamiento de hemangiomas infantiles (HI) ha sido ampliamente investigado desde el descubrimiento de la eficacia de propranolol en 2008. Aunque propranolol sigue siendo el tratamiento de primera línea, otros betabloqueantes han sido explorados como alternativas potenciales, especialmente en situaciones donde propranolol está contraindicado o no es bien tolerado. Entre estos, atenolol y nadolol son los más estudiados **(Tabla 6).**

- Atenolol

Atenolol es un betabloqueante selectivo de los receptores beta-1 adrenérgicos, lo que significa que tiene menos efectos en los receptores beta-2, responsables de la broncoconstricción y la vasodilatación. Esta selectividad hace que atenolol sea una opción potencialmente más segura para niños con enfermedades respiratorias o en aquellos que son más susceptibles a los efectos secundarios cardiovasculares del propranolol[117]. Un ensayo clínico de 2021 comparó atenolol y propranolol, demostrando que atenolol es casi tan efectivo como propranolol en la gestión de HI, pero con un perfil de seguridad ligeramente mejor, especialmente en términos de menor incidencia de bradicardia y broncospasmo[118]. Sin embargo, se ha señalado que la experiencia clínica con atenolol es aún limitada en comparación con propranolol, y se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos y establecer pautas claras para su uso[119].

- Nadolol

Nadolol es un betabloqueante no selectivo similar a propranolol, pero con una vida media más larga, lo que permite una dosificación menos frecuente. Además, al ser menos lipofílico, no atraviesa la barrera hemato-encefálica[120], y por tanto no produce alteraciones a nivel del SNC a diferencia del propranolol. Debido a su perfil farmacológico ha sido investigado como una alternativa para el tratamiento de HI, en pacientes que no toleran propranolol por dichas alteraciones a nivel del SNC o que requieren un régimen de dosificación más sencillo, demostrando en ensayos clínicos su perfil de no inferioridad frente al propranolol [121] .

Solo existen estudios de series de casos pequeñas sobre el uso de nadolol en práctica clínica real que han informado de su eficacia y seguridad comparables a los observados con propranolol[122]. Sin embargo, debido a la falta de estudios controlados a gran escala, nadolol no se ha establecido como una primera opción y su uso sigue siendo reservado para casos específicos.

	PROPRANOL	ATENOLOL	NADOLOL
Características farmacocinéticas	Lipofílico • Metabolismo hepático • Elevada liposolubilidad: atraviesa la barrera hemato-encefálica	Lipofílico • Metabolismo hepático • Elevada liposolubilidad: atraviesa la barrera hemato-encefálica	Menos lipofílico: • **Excreción renal – heces** • **No cruza la barrera** hematoencefálica: menos efectos SNC
Vida media	6-12 horas	6-12 horas	12-24 horas
Efectos adversos	• Alteraciones del sueño/agitación • Efectos actividad B_{2-3} adrenérgica: hipoglucemias/ broncoespasmo	• Alteraciones del sueño/agitación • **Efectos actividad B_2** adrenérgica: hipoglucemias/ **NO broncoespasmo**	• **Alteraciones gastrointestinales** • Efectos actividad B_{2-3} adrenérgica: hipoglucemias/ broncoespasmo

Tabla 6: *Comparación entre los principales betabloqueantes orales disponibles para el tratamiento de los hemangiomas infantiles*

Se han investigado otros betabloqueantes, como el carvedilol y el metoprolol, aunque la evidencia es mucho más limitada. Carvedilol, que tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias además de ser un betabloqueante no selectivo, ha mostrado potencial en estudios in vitro para inhibir el crecimiento de células hemangiomatosas[123], pero su

aplicación clínica en el tratamiento de HI aún no ha sido ampliamente explorada. Metoprolol, un betabloqueante selectivo beta-1, también ha sido considerado[124], pero los datos sobre su uso en HI son escasos y no hay estudios clínicos robustos que respalden su uso de manera similar a propranolol o incluso atenolol [125].

1.10.6. Otros tratamientos no farmacológicos: Láser

El tratamiento con láser es una de las opciones terapéuticas utilizadas para el manejo de hemangiomas infantiles (HI), especialmente en casos seleccionados donde se busca minimizar las complicaciones estéticas o funcionales. La elección del tipo de láser y su efectividad varía según las características del hemangioma y el tipo de láser utilizado[126].

Los hemangiomas superficiales, que se presentan como lesiones rojas y bien definidas en la piel, son los que mejor responden al tratamiento con láser. En estos casos, el láser de colorante pulsado (PDL, por sus siglas en inglés) es el más utilizado debido a su afinidad por la hemoglobina, lo que permite una fotocoagulación selectiva de los vasos sanguíneos superficiales[127]. El tratamiento con PDL en hemangiomas superficiales ha mostrado buenos resultados, especialmente cuando se inicia en la fase temprana de proliferación[128], reduciendo la velocidad de crecimiento y mejorando el aspecto estético de la lesión[129]. Los padres de niños tratados con PDL han referido una alta satisfacción con los resultados cosméticos y una reducción significativa en la ansiedad relacionada con la apariencia del hemangioma[130].

Los hemangiomas profundos, que se presentan como masas azuladas o purpúreas debido a su localización en la dermis profunda o tejido

subcutáneo, responden menos al tratamiento con láser superficial como el PDL. En estos casos, se ha utilizado el láser Nd:YAG (Neodimio:Ytrio-Aluminio-Granate) , que penetra más profundamente en la piel y puede tratar lesiones más profundas[131]. Sin embargo, los resultados con el láser Nd:YAG son menos consistentes y están asociados con un mayor riesgo de efectos secundarios, como cicatrices o cambios en la pigmentación[132].

1.10.7. Cirugía

El tratamiento quirúrgico de los HI es una opción que se reserva para casos específicos donde otras modalidades de tratamiento no son adecuadas o han fallado.

Un escenario donde la cirugía puede resultar beneficiosa es en lesiones residuales post-involución del hemangioma, especialmente aquellos que han dejado secuelas estéticas significativas, como exceso de piel, cicatrices o deformidades, que no mejoran con el tiempo o con otros tratamientos[133].

La cirugía de hemangiomas puede variar desde procedimientos menores, como la escisión simple de un hemangioma superficial, hasta intervenciones más complejas, como la resección de hemangiomas grandes o profundos.

Las principales limitaciones de la cirugía son: la posibilidad de cicatrices, (especialmente en áreas visibles como la cara) y en lactantes o niños pequeños los riesgos asociados con la anestesia general. También existe la posibilidad de recurrencia parcial del hemangioma si la resección no es

completa. La decisión de proceder con la cirugía debe basarse en una cuidadosa consideración de estos riesgos frente a los beneficios potenciales[134].

La tendencia actual es utilizar la cirugía como parte de un enfoque multimodal, combinando tratamientos médicos, láser y cirugía para optimizar los resultados y minimizar las complicaciones[135].

1.11. Alteraciones psicológicas y sociales del niño y del entorno familiar

Los hemangiomas infantiles (HI), aunque generalmente benignos y autolimitados, pueden tener un impacto significativo en el bienestar psicológico y social tanto de los niños que los padecen como de sus familias. La visibilidad de estas lesiones, especialmente cuando se localizan en áreas prominentes como la cara, puede generar preocupaciones estéticas, ansiedad, y afectar la calidad de vida. A continuación, se revisan las principales alteraciones psicológicas, de sociabilidad y del entorno familiar que pueden asociarse con los HI.

1.11.1. Impacto Psicológico en los Niños

Los niños con hemangiomas faciales o en otras áreas visibles pueden experimentar problemas de autoestima debido a la percepción de su apariencia física. Estudios han documentado que los niños con hemangiomas visibles son más susceptibles a desarrollar ansiedad social, sentimientos de vergüenza, y problemas de integración social,

particularmente a medida que crecen y se enfrentan a la interacción con sus compañeros[136].

1.11.2 Impacto en la Sociabilidad

La presencia de un hemangioma visible puede afectar las interacciones sociales del niño, limitando su participación en actividades grupales y afectando su desarrollo social. Los padres informan que, en algunos casos, sus hijos prefieren evitar situaciones sociales para no ser objeto de atención no deseada o comentarios negativos. Esta tendencia al aislamiento puede tener repercusiones a largo plazo en el desarrollo de habilidades sociales y en la construcción de relaciones interpersonales saludables[137].

1.11.3. Impacto en el Entorno Familiar

El diagnóstico de un hemangioma infantil puede ser una fuente de estrés significativo para los padres. La incertidumbre sobre el curso del hemangioma, las posibles complicaciones y la preocupación por el impacto en la apariencia y la salud de su hijo pueden generar niveles elevados de ansiedad y depresión en los padres[158]. Un estudio realizado por Tanner et al [138] encontró que las madres de niños con hemangiomas visibles refieren niveles significativamente más altos de ansiedad en comparación con madres de niños sin estas lesiones.

Además, los padres pueden experimentar sentimientos de culpa o preocupación por las decisiones relacionadas con el tratamiento, especialmente cuando se consideran intervenciones que podrían tener riesgos o efectos secundarios[113]. El estrés asociado con el tratorno del niño puede también afectar la dinámica familiar, aumentando la tensión entre los miembros de la familia y afectando la calidad de vida general de la unidad familiar.

1.11.4. Estrategias de Afrontamiento y Apoyo Psicológico

Para mitigar el impacto psicológico y social de los HI, es fundamental proporcionar apoyo psicológico tanto a los niños como a sus familias. Las intervenciones tempranas, que incluyen educación sobre la condición, apoyo psicológico y estrategias para manejar la ansiedad social, pueden ser efectivas para mejorar la calidad de vida y el bienestar emocional[139]. Además, el acceso a grupos de apoyo y a redes de padres con experiencias similares puede proporcionar un recurso valioso para compartir conocimientos y reducir el aislamiento percibido.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La necesidad de tratar o no a los pacientes con hemangiomas infantiles se basa no sólo en las características de las lesiones sino en las decisiones del profesional que lo atiende y en las preferencias de sus progenitores (al ser generalmente niños de corta edad).

A pesar de existir recomendaciones y guías de práctica clínica para la ayuda en la toma de decisiones clínicas, hay numerosos estudios que demuestran una amplia heterogeneidad en el manejo de estos pacientes. Actualmente la clasificación de los hemangiomas infantiles respecto de su gravedad deja un amplio margen de decisión terapéutica en los que no son de alto riesgo, por lo que genera variabilidad en la práctica clínica. Creemos que sería de ayuda el conocer la concordancia en las decisiones con respecto al tratamiento del hemangioma infantil entre los dermatólogos pediátricos, los expertos de referencia para el tratamiento de estos pacientes.

Sería también importante conocer qué factores son los que influyen en estas decisiones, sobre todo ante la irrupción de nuevas alternativas farmacológicas y especialmente cuando el uso de algunos fármacos no está basado en ensayos clínicos, sino en su supuesto mejor perfil farmacocinético.

Es también indudable el papel de los padres en la decisión de iniciar un tratamiento con posibles complicaciones o por el contrario de no hacerlo y que puedan aparecer secuelas físicas o psicológicas. Por ello es fundamental que tengan conocimiento de los riesgos y beneficios. En el caso de los hemangiomas de riesgo intermedio y bajo, los beneficios

suelen centrarse exclusivamente en el resultado estético, por lo que su evaluación como resultado adquiere la máxima importancia.

La evidencia de que en la práctica clínica determinados hemangiomas infantiles de riesgo intermedio son mayoritariamente tratados en base a los nuevos fármacos de aplicación tópica y las preferencias de los padres ante los resultados estéticos obtenidos ayudaría a dirigir la investigación con estudios hacia este subgrupo de pacientes, con el objetivo de generar evidencia de calidad que sustente esta práctica.

Basándonos en estas premisas, consideramos justificado el desarrollo del trabajo de investigación de esta Tesis Doctoral.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Existe una amplia variabilidad en la elección de tratamiento que se realiza por parte de los dermatólogos pediátricos de los hemangiomas infantiles. Esta variabilidad obedece a múltiples factores relacionados con las preferencias del profesional, la preocupación por el resultado estético de los padres, la aparición de nuevos fármacos y la categoría de riesgo de la lesión, siendo ésta última la más importante. Nos planteamos las siguientes hipótesis con relación a todo ello en nuestro trabajo:

- **Hipótesis 1:** Existe diferencia en el manejo terapéutico de los HI entre dermatólogos pediátricos españoles.
- **Hipótesis 2:** Existe diferencia en el manejo terapéutico de los HI entre dermatólogos pediátricos europeos y norteamericanos.
- **Hipótesis 3:** Hay diferencias en el manejo terapéutico de los HI según su categoría de riesgo.
- **Hipótesis 4:** La evaluación del resultado estético por parte de los progenitores depende del tratamiento utilizado.

.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

Analizar la concordancia del tratamiento de los hemangiomas infantiles entre los dermatólogos pediátricos tanto a nivel nacional como internacional (Europa vs Norteamérica)

4.2. Objetivos secundarios

4.2.1. Describir el tipo y frecuencia de los tratamientos empleados según la categoría de riesgo.

4.2.2. Analizar si la concordancia varía entre las diferentes categorías de riesgo

4.2.3. Evaluar los resultados estéticos de las diferentes opciones terapéuticas por parte de los padres

PARTICIPANTES Y MÉTODOS

5. PARTICIPANTES Y MÉTODOS

5.1. Participantes

5.1.1. Registro Español de Hemangiomas

La Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) inició en 2016 una cohorte prospectiva de hemangioma infantil a nivel nacional, que reclutó de forma consecutiva a todos los pacientes pediátricos diagnosticados de hemangioma en 12 hospitales españoles **(anexo I)**. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, 16/079). El presente estudio se anidó dentro de esta cohorte y se realizó en varios periodos entre marzo de 2021 y junio de 2023 siguiendo las Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies. Los casos clínicos para construir las viñetas que posteriormente eran presentados en las encuestas a los participantes se btuvieron de este Registro.

Figura 11: *Página web del registro de hemangiomas de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)*

Los dermatólogos pediátricos españoles que participaron en el estudio de concordancia respondieron a las encuestas entre marzo de 2021 y julio de 2021. Los dermatólogos pediátricos europeos y norteamericanos que participaron en el estudio de concordancia internacional lo hicieron entre abril del 203 y junio del 2023 **(anexo II).**

Los padres que participaron en el estudio del tercer objetivo secundario respondieron a las encuestas entre marzo de 2022 y julio de 2022.

5.1.2. Población del estudio

Para el objetivo principal y los dos primeros objetivos secundarios se invitó a participar en el estudio (calificadores o raters) a todos los dermatólogos pediátricos que trabajaban en España y participaban como investigadores en la cohorte de hemangiomas a nivel nacional. El periodo del que se obtuvieron los casos fue entre junio de 2016 y octubre de 2019, en el que existían en el Registro un total de 640 casos.

Los dermatólogos pediátricos europeos y norteamericanos fueron invitados a participar en la encuesta a través de las sociedades científicas siguientes: la European Society of Paediatric Dermatologists (ESPD) y la Paediatric Dermtaology Research Alliance (PeDRA)

Para el tercer objetivo secundario se seleccionó una muestra de 15 padres a través de los dermatólogos pediátricos participantes en el estudio. El periodo del que se obtuvieron los casos fue entre junio de 2016 y Julio de 2022. En ese momento existían en el Registro un total de 765 casos.

5.2. Métodos

5.2.1. Diseño del estudio

Para el objetivo principal y los dos primeros secundarios se llevó a cabo un estudio transversal de concordancia inter e intraobservador sobre el tratamiento terapéutico de los hemangiomas infantiles, entre dermatólogos certificados en España, Europa y Norteamérica (EEUU y Canadá) que trabajan en dermatología pediátrica.

Para obtener una muestra representativa de la cohorte, se seleccionaron 50 casos mediante muestreo aleatorio simple para conformar las 50 viñetas de la encuesta. En caso de imágenes de baja calidad que impidieran una correcta evaluación (n=6), el caso sería descartado y sustituido por el siguiente de la lista aleatoria.

Los dermatólogos pediátricos (calificadores o raters) fueron invitados por correo electrónico a participar en el estudio. Al aceptar, se les envió un enlace a una aplicación web segura que contenía una encuesta con 50 viñetas clínicas. Cada viñeta contenía una imagen de un hemangioma infantil de la cohorte e información sobre la edad, el sexo y el tamaño del tumor. Al pie de cada viñeta se planteaba la pregunta «¿Trataría a este paciente?», y los evaluadores debían elegir 1 de 3 de las siguientes opciones: 1: No (indicaría observación), 2: Sí, trataría con timolol tópico, o 3: Sí, trataría con propranolol oral.

A los evaluadores que completaron la encuesta se les volvió a enviar un nuevo enlace un mes después, para una segunda cumplimentación de la encuesta que se reordenó de forma aleatoria, para permitir los análisis de

concordancia intraevaluador. Las viñetas clínicas fueron las mismas en ambas ocasiones y para todos los dermatólogos participantes.

Para evaluar si la concordancia entre evaluadores variaba en función de la categoría de riesgo de hemangioma, la categoría de riesgo fue establecida por dos dermatólogos pediátricos que participaron en la concepción del estudio, y que fueron excluidos de la cumplimentación de la encuesta. Revisaron por separado todas las viñetas y establecieron una categoría de riesgo de hemangioma para cada caso, según la clasificación del consenso español sobre hemangioma infantil, basada en la propuesta por Luu y Frieden[140]. Se les pidió que resolvieran las posibles discordancias sobre la clasificación en los casos en que pudiera haber desacuerdo (que no lo hubo).

Para el estudio del tercer objetivo secundario, es decir la evaluación del resultado estético por parte de los padres, se realizó un estudio de comparación antes-después del tratamiento. A cada niño del estudio se le hicieron, al menos, dos fotos. Una al inicio del estudio y otra al final del mismo (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 padres evaluaron individualmente las fotos a través de un sistema informático en red que las presentaba en un orden aleatorio y de las que no conocían el tratamiento recibido ni las características del niño. La puntuación se realizaba mediante una escala numérica del 0 (peor puntuación) al 10 (mejor puntuación).

5.2.2. Variables del estudio

5.2.2.1. Variables clínico-demográficas: de los casos clínicos (niños con hemangioma): se registraron la edad, el sexo e información sobre el nacimiento.

5.2.2.2. Ejemplos de viñetas (casos clínicos):

En base a características clínicas de la HI (como localización, subtipos morfológicos y clínicos, tamaño o altura) se clasificaron éstos en función de las siguientes categorías de riesgo **(Tabla 4)**, atendiendo a la clasificación establecida por el Consenso Español sobre el hemangioma infantil[62].

- Categoría alto riesgo
- Categoría riesgo intermedio
- Categoría bajo riesgo

5.2.2.3. Resultado estético del tratamiento

Se pidió a los padres que midieran el deterioro estético de cada fotografía teniendo en cuenta cuatro criterios: el grado de visibilidad del hemangioma, la atracción en 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 aceptados por la sociedad para indemnizaciones por accidentes

y demandas judiciales (Real Decreto Legislativo 8/2004, de 29 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley sobre responsabilidad civil y seguro en la circulación de vehículos a motor. Ministerio de la Presidencia «BOE» núm. 267, de 05 de noviembre de 2004) **(anexo III).**

Se definió el 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 enseñó a los padres una serie de imágenes que mostraban la gama completa de alteraciones estéticas y su puntuación ordenada en base a estos cuatro criterios.

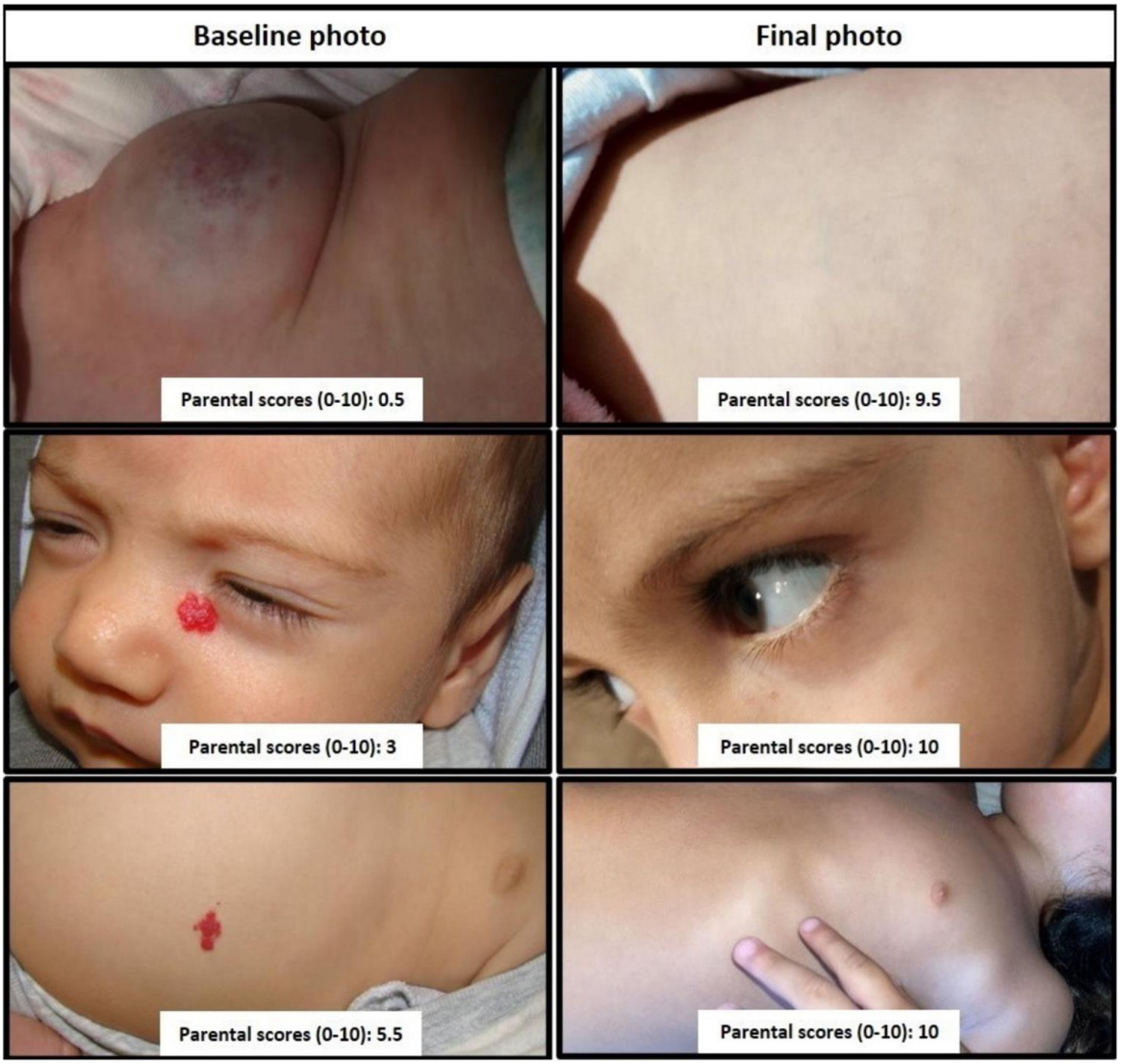


Figura 12: *Puntuaciones de los padres de acuerdo con los grados de perjuicio estético*

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 una resolución excelente (puntuación media al final del seguimiento: > 9).

5.3. Análisis estadístico

Se estudiaron la concordancia inter e intraobservador de las decisiones terapéuticas de los dermatólogos pediátricos, la frecuencia de los tratamientos según la categoría de riesgo y la evaluación de los padres del resultado del tratamiento de hemangioma infantil.

5.3.1. Cálculo de tamaño muestral

En primer lugar, se determinó el tamaño de la muestra necesario. A falta de directrices de referencia sobre la estimación del tamaño de la muestra en el caso de estudios de concordancia con más de dos categorías con múltiples calificadores, se realizaron simulaciones con el programa R KappaSize[141]. Basándonos en las simulaciones, se estimó que 50 viñetas y 15 calificadores darían resultados aceptables y se comprobó que responder a 50 viñetas era factible en menos de veinte minutos.

5.3.2. Estratificación

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 características de los niños, información sobre el nacimiento, y características clínicas del HI (como localización, subtipos morfológicos y clínicos, tamaño o altura).

5.3.3. Descripción de las variables

Para la descripción de las variables se emplearon medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar [DE], rango intercuartílico RIQ) para variables continuas, y distribución de frecuencias absolutas (en valor numérico) y relativas (porcentajes) para variables categóricas.

5.3.4. Tipo de análisis realizado

Para el objetivo principal y el primer secundario se midió con el coeficiente AC1 de Gwet, que es más robusto que otros estadísticos kappa[142]. Para el acuerdo entre evaluadores, se utilizó una prueba t pareada para comprobar la diferencia entre dos coeficientes de acuerdo correlacionados (AC2 de Gwet ponderado)[143]. La interpretación de kappa se realizó siguiendo el patrón de referencia establecido por Landis y Koch, ligeramente modificado por Altman[144]: un coeficiente de 0,2 o inferior se considera «pobre o malo» acuerdo; 0,21-0,40: «regular o leve» acuerdo; 0,41-0,60: «moderado» acuerdo; 0,61-0,80: «bueno», y 0,81-1,00 «muy bueno o excelente».

INTERPRETACIÓN DE LOS VALORES DE KAPPA	
Valor de Kappa	Grado de concordancia
0,81-1,00	Excelente
0,61-0,80	Buena
0,41-0,40	Moderada
0,21-0,40	Ligera
<0,20	Mala

Tabla 7: *Interpretación de los valores de Kappa según Altman*

Para el segundo objetivo secundario, las diferencias para las variables cuantitativas de interés entre grupos de comparación se evaluaron mediante el test de la t de Student para dos muestras independientes, o el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica. Para variables categóricas se utilizaron el test de la Chi Cuadrado (X^2) de Pearson y el test exacto de Fisher. Todos los test estadísticos se realizaron a doble cola. Una $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Para el tercer objetivo secundario, se realizó un análisis descriptivo y comparativo describiendo 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 hemangiomas (tanto basales como finales).

El principal problema del análisis de este objetivo fue el control del sesgo de selección. Se produce cuando la asignación del tratamiento no es aleatoria ni controlada, como en nuestro caso, por lo que analizamos el efecto de recibir uno u otro tratamiento utilizando modelos causales con datos de estudios observacionales. Estimamos el efecto medio del tratamiento (ATE) mediante ponderación inversa aumentada de la probabilidad (AIPW), junto con los métodos de selección de variables basados en el lazo para seleccionar las variables de control potenciales que debían incluirse en el modelo.

Aunque el AIPW es una solución habitual para tratar el sesgo de selección (del mismo modo que la puntuación de propensión), los estimadores AIPW tienen la propiedad de doble robustez, ya que combinan aspectos

de los métodos de ajuste por regresión y de probabilidad inversa ponderada[145].

Se realizaron varios análisis de sensibilidad, cambiando las definiciones de los resultados (definiendo como excelentes puntuaciones de 8 o de 10, utilizando las diferencias entre los resultados iniciales y finales y midiendo el cambio lineal) y los grupos a comparar (los que recibían tratamiento con betabloqueantes tópicos y orales en el seguimiento se excluyeron del análisis primario y se consideraron como todos tópicos o como todos betabloqueantes en los análisis de sensibilidad). Los valores $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

5.3.5. Procesamiento estadístico

Los datos del estudio fueron registrados y tabulados usando REDCap (plataforma web online de recogida y gestión de base de datos y encuestas) alojada en el servidor de la Unidad de Investigación de la Fundación Piel Sana AEDV. Todos los análisis se realizaron con STATA v.17.0 (Stata Corp. 2021. Software estadístico Stata: Versión 17, College Station, Texas), excepto para los cálculos del tamaño de la muestra y los análisis intraobservador, para los que no se disponía de paquetes y se utilizó la versión 4.0.4 del R core Team (paquetes KappaSize, tidyverse y las funciones de R para la prueba t pareada de los coeficientes de concordancia).

5.4. Consideraciones éticas

Las imágenes se obtuvieron como parte de un estudio observacional (Registro de Hemangiomas), que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, 16/079), y para el que los pacientes/familiares dieron su consentimiento para que las imágenes se tomaran con fines de investigación. El estudio cuenta con una exención de dicho CEI, ya que se trata de un cuestionario que no recoge información clínica.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las Normas de Buena Práctica Clínica y en cumplimiento de la Declaración de Helsinki. Aunque no se realizó ninguna intervención experimental, consideramos necesaria la aceptación y comprensión del consentimiento informado por parte de los participantes (Todos los padres o cuidadores de los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito para participar en la cohorte) para la recolección, uso y almacenamiento de sus datos clínicos con fines de investigación.

El tratamiento de dichos datos se realizó siguiendo la normativa aplicable:

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales.

- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Tesis por compendio de artículos

La producción científica derivada del trabajo de investigación de esta Tesis Doctoral ha sido publicada en revistas científicas indexadas en el Journal Citation Reports (Clarivate). Tal y como figura en los requisitos de la Escuela de doctorado en Ciencias de la Salud son necesarios al menos 3 trabajos originales publicados en revistas indexadas en JCR y al menos uno de ellos tiene que estar situado en el 1º tercil de la categoría.

Los artículos científicos derivados de esta Tesis Doctoral son los siguientes:

1. Colmenero Sendra, M, Del Boz-González, J., Bernabeu Wittel, J., Roé, E., Feito-Rodríguez, M., Vicente-Villa, M. A., Martín-Santiago, A., Palencia Pérez, S. I., Azon, A., Valdivielso-Ramos, M., Torrelo, A., Sánchez Moya, A. I., Campos-Domínguez, M., Garnacho-Saucedo, G., Azaña Defez, J. M., Vera Casaño, Á., Tercedor-Sánchez, J., Alcalá, R., González-Enseyat, M. A., Giacaman, A., Hernández-Martin, A., Monserrat García, MT., Bauzá, A., Domínguez-Cruz, J., García-Doval, I., Grau-Pérez, M. (2022). Inter- and intra-observer variability in the selection of therapy for infantile hemangiomas among pediatric dermatologists in Spain. ***Pediatric Dermatology 2022***; *39*(4):557–562.

La Revista Pediatric Dermatology tiene un factor de impacto para el año 2022 de 1.2 y se encuentra situada en la posición 57 de 70 revistas de su

categoría (Dermatology), lo que la encuadra en el cuarto cuartil y tercer tercil.

2. Colmenero-Sendra M, Del Boz-González J, Grau-Pérez M, Ruiz-Villaverde R, Descalzo-Gallego MÁ, García-Doval I, Baselga Torres E. Interobserver and Intraobserver Agreement on the Treatment of Infantile Hemangiomas. JAMA Dermatol. 2025 Feb 1;161(2):203-207.

doi: 10.1001/jamadermatol.2024.5125.

La Revista JAMA Dermatology tiene un factor de impacto para el año 2023 (el último publicado hasta la fecha) de 11.5, y se encuentra situada en la posición 2 de 94 revistas de su categoría (Dermatology), lo que la encuadra en el primer decil, cuartil y tercil.

3. 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, S. I., Montserrat-García, M. T., Azón-Masoliver, A., Dañino, M., Prims, C. T., Prat, C., Giacaman, A., Domínguez-Cruz, J. J., Bauzá Alonso, A., Grau-Pérez, M., Descalzo, M. Á., & García-Doval, I. Parental assessment of infantile hemangioma cosmetic clinical outcomes: results of the Spanish Hemangioma Nationwide Prospective Cohort. ***Actas Dermo-Sifiliograficas 2024;*** Dec 4:S0001-7310(24)00913-X. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2024.11.023.

La Revista Actas dermo-sifiliográficas tiene un factor de impacto para el año 2023 (el último publicado hasta la fecha) de 3.8, y se encuentra

situada en la posición 15 de 94 revistas de su categoría (Dermatology), lo que la encuadra en el primer cuartil y tercil.

6.1. Concordancia entre dermatólogos pediátricos a nivel nacional

Adaptado de: Inter and Intra-observer variability in the selection of therapy for infantile hemangiomas among pediatric dermatologists in Spain.

Colmenero Sendra, M., Del Boz, J., Bernabeu Wittel, J., Roé, E., Feito-Rodríguez, M., Vicente-Villa, M. A., Martín-Santiago, A., Palencia Pérez, S. I., Azon, A., Valdivielso-Ramos, M., Torrelo, A., Sánchez Moya, A. I., Campos-Domínguez, M., Garnacho-Saucedo, G., Azaña Defez, J. M., Vera Casaño, Á., Tercedor-Sánchez, J., Alcalá, R., González-Enseyat, M. A., Giacaman, A., Hernández-Martin A., Monserrat García MT, Bauzá A, Domínguez-Cruz J, García-Doval I, Grau-Pérez M.

Publicado en **Pediatric Dermatology** 2022; 39(4):557–562. DOI:10.111/pde.15015

Resumen

Antecedentes: Las guías y recomendaciones de expertos sobre Hemangioma Infantil (HI) pretenden aumentar la homogeneidad en las decisiones clínicas en función del riesgo de secuelas.

Objetivo: El objetivo fue analizar el acuerdo interobservador e intraobservador entre dermatólogos pediátricos en la elección del tratamiento del HI.

Métodos: Realizamos un estudio transversal de concordancia interobservador e intraobservador dentro del registro español de hemangiomas infantiles. Se invitó a dermatólogos pediátricos a participar

en una encuesta con 50 viñetas clínicas seleccionadas aleatoriamente dentro del registro. Cada viñeta contenía una imagen de un hemangioma infantil con una descripción clínica. Los calificadores eligieron el tratamiento entre observación, timolol tópico o propranolol oral. La misma encuesta reordenada se completó 1 mes después. Las viñetas se estratificaron en categorías de riesgo de hemangioma siguiendo el consenso español sobre HI. La concordancia se midió mediante estadísticos kappa apropiados para el tipo de datos (coeficiente AC1 de Gwet y prueba t pareada de Gwet).

Resultados: Veinticuatro dermatólogos completaron la encuesta. Las viñetas representaron el 7,8% del registro español de hemangiomas. La concordancia entre evaluadores sobre la decisión de tratamiento fue buena (AC1 = 0,39; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,30-0,47). Cuando se estratificó por categoría de riesgo, se alcanzó una buena concordancia para los hemangiomas de alto riesgo (AC1 = 0,77; IC del 95%: 0,51-1,00), mientras que, para las categorías de riesgo intermedio y bajo, la concordancia fue discreta (AC1 0,31; IC del 95%: 0,16-0,46 y AC1 = 0,38; IC del 95% CI: 0.27–0.48, respectivamente)

Introducción

Los hemangiomas infantiles (HI) son el tumor vascular benigno más frecuente en la infancia, con una prevalencia del 2,6%-4,5% en recién nacidos[1]. Los betabloqueantes se han convertido en el tratamiento estándar de los HI. Los ensayos clínicos aleatorizados apoyan el uso de propranolol oral, mientras que los ensayos clínicos que apoyan el uso de timolol tópico son escasos y se centran en los hemangiomas superficiales en fase proliferativa temprana[2]. Actualmente, varias guías de práctica clínica ofrecen recomendaciones para el manejo de los HI, basadas en la propensión al desarrollo de complicaciones[3-5]. Uno de los objetivos de las guías de práctica clínica es disminuir la variabilidad en la atención prestada en escenarios clínicos similares.

El objetivo de este estudio fue analizar la concordancia entre dermatólogos pediátricos en el tratamiento del HI, no estudiada previamente.

Métodos

La Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) inició en 2016 una cohorte prospectiva de HI a nivel nacional que reclutó a todos los pacientes pediátricos consecutivos diagnosticados de HI en 12 hospitales españoles entre junio de 2016 y octubre de 2019 (N = 640). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, 16/079). Los representantes de los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para el

uso de imágenes clínicas con fines de investigación. El presente estudio se realizó a partir de esta cohorte entre marzo y julio de 2021 siguiendo las Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies[6]

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal de concordancia interobservador e intraobservador sobre el manejo terapéutico de la HI entre dermatólogos pediátricos en España.

Población de interés y sujetos: Se invitó a participar en el estudio a todos los dermatólogos pediátricos que trabajaban en España y participaban como investigadores en la cohorte de HI a nivel nacional. Se incluyeron en la cohorte de HI de la AEDV los lactantes menores de 9 meses con HI remitidos para atención dermatológica especializada. Para obtener una muestra representativa de la cohorte, se seleccionaron 50 casos mediante muestreo aleatorio simple para conformar las 50 viñetas de la encuesta. En caso de imágenes de baja calidad que pudieran impedir una evaluación adecuada (n = 6), se descartó el caso y se sustituyó por el siguiente de la lista aleatoria.

Mediciones*:* Los dermatólogos pediátricos (evaluadores) fueron invitados por correo electrónico a participar en el estudio. Al aceptar, se les envió un enlace a una aplicación web segura que contenía una encuesta con 50 viñetas clínicas. Cada viñeta contenía una imagen de un HI e información sobre la edad, el sexo y el tamaño del tumor. Al pie de cada viñeta, se planteaba la pregunta «¿Trataría a este paciente?», y los evaluadores debían elegir una de las tres opciones siguientes: (1) No (observación), (2) Sí, trataría con timolol tópico, o (3) Sí, trataría con propranolol oral.

A los evaluadores que completaron la encuesta se les volvió a enviar un nuevo enlace 1 mes después, para que completaran la encuesta por segunda vez, con las viñetas reordenadas aleatoriamente, para permitir los análisis de concordancia intraevaluador. Las viñetas clínicas fueron las mismas en ambas ocasiones y para todos los dermatólogos participantes.

Medida de resultado principal*:* El acuerdo entre evaluadores sobre la opción de tratamiento en la primera encuesta se midió con el coeficiente AC1 de Gwet, que es más robusto que otros estadísticos kappa[7]. Para el acuerdo entre evaluadores, se utilizó una prueba t pareada para probar la diferencia entre dos coeficientes de acuerdo correlacionados (AC2 de Gwet ponderado)[8]. La interpretación de kappa se hizo siguiendo el punto de referencia establecido por Landis y Koch, ligeramente modificado por Altman[9]: un coeficiente de 0,2 o menos se considera «pobre» acuerdo; 0,21-0,40: «regular» acuerdo; 0,41-0,60: «moderado» acuerdo; 0,61-0,80: «bueno»; y 0,81-1,00 «muy bueno» acuerdo.

Medida de resultado secundaria: El objetivo era evaluar si la concordancia entre evaluadores variaba en función de la categoría de riesgo de HI. Para este objetivo, la categoría de riesgo fue establecida por dos dermatólogos pediátricos que participaron en la concepción del estudio y fueron excluidos de la cumplimentación de la encuesta. Revisaron por separado todas las viñetas y establecieron una categoría de riesgo de HI para cada caso, según la clasificación del consenso español sobre HI, basada en la propuesta por Luu y Frieden[10]. El consenso español añade la categoría de «riesgo intermedio» para los HI localizados en pliegues cutáneos, pediculados, segmentarios mayores de 5 cm (excepto en zona lumbar o

facial) o mayores de 3 cm cuando se localizan en manos[5]. Se les pidió que resolvieran cualquier posible desacuerdo sobre la clasificación (no hubo ninguno). Estas categorías de riesgo se utilizaron para el análisis estratificado de los encuestados.

Tamaño de la muestra: A falta de directrices de referencia sobre la estimación del tamaño muestral en el caso de estudios de concordancia con más de dos categorías con múltiples calificadores, se realizaron simulaciones con el programa R kappaSize[11], que permite simulaciones para menos de siete calificadores. La evaluación de 50 viñetas en menos de 20 minutos resultó factible. Sobre la base de las simulaciones, se estimó que 50 viñetas y 15 calificadores darían resultados aceptables.

Análisis de datos: Los datos del estudio se recogieron y gestionaron mediante las herramientas de captura electrónica de datos REDCap alojadas en la Unidad de Investigación de la Fundación Piel Sana AEDV. El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico Stata (versión 16; StataCorp), excepto para el cálculo del tamaño muestral y los análisis intrarater, para los que se utilizó la versión 4.0.4 del R core Team (paquete KappaSize y las funciones de R para la prueba t pareada para los coeficientes de concordancia)[12].

Resultados

La muestra final de viñetas clínicas estuvo compuesta por 50 HI con una edad media de 3,8 meses (DE = 1,9), con un 74% de niñas. Representaban el 7,8% de la cohorte de HI de la AEDV a nivel nacional, y la categorización del riesgo de las viñetas seleccionadas por dos dermatólogos pediátricos

independientes fue la siguiente: 8 de alto riesgo (16%), 15 de riesgo intermedio (30%), y 27 riesgo bajo (54%). De los 27 dermatólogos pediátricos invitados a participar en este estudio de concordancia entre evaluadores sobre el tratamiento del HI, 24 (89%) completaron la primera encuesta, y los 23 completaron ambas. En general, cada dermatólogo mostró diferentes preferencias terapéuticas. **(Figura 13)**

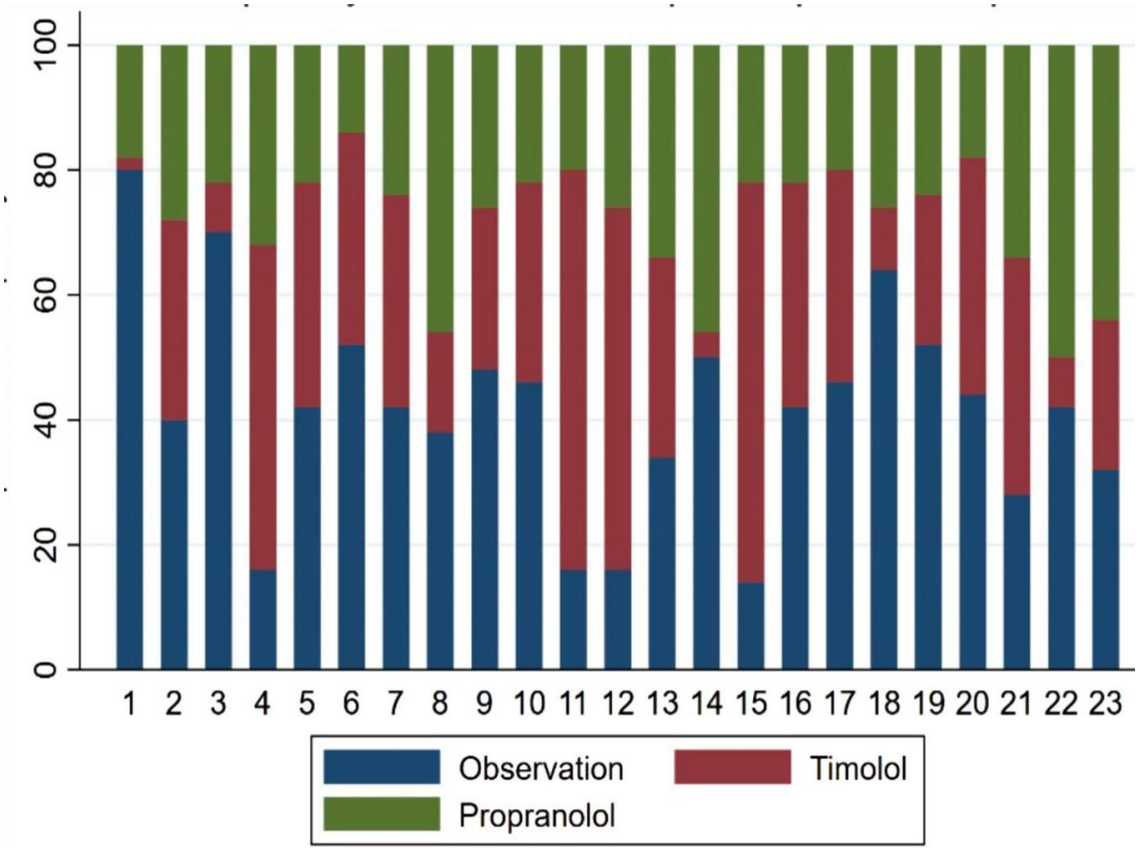


***Figura 13**: Preferencias terapéuticas de cada dermatólogo participante en el estudio nacional*

La concordancia global entre evaluadores en el tratamiento de los HI obtenida en la primera encuesta fue de 0,39 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,30-0,47), lo que indica una concordancia aceptable (**figura 14**).

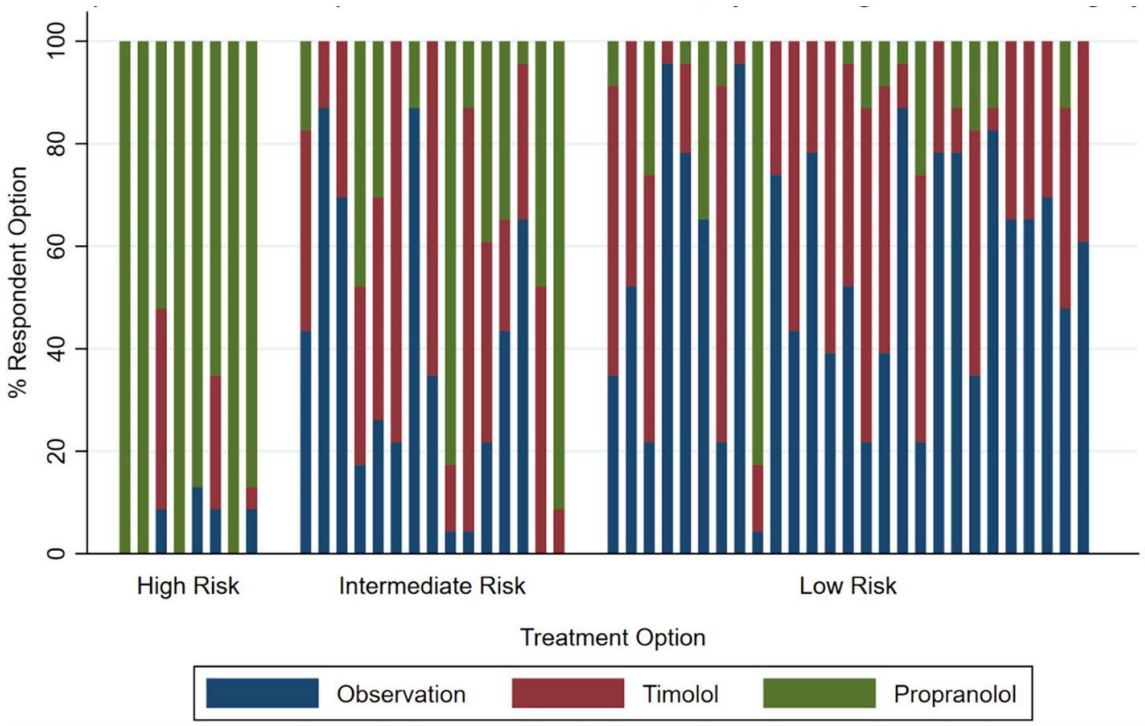


***Figura 14**: Opciones de tratamiento de los dermatólogos participantes del estudio nacional en cada uno de los 50 casos planteados, según la categoría de riesgo del hemangioma*

Al estratificar por categorías de riesgo, se alcanzó una buena concordancia para los HI de alto riesgo (AC1 = 0,77; IC del 95%: 0,51-1,00), mientras que, para las categorías de riesgo intermedio y bajo, la concordancia fue sólo regular, con resultados similares para ambas categorías (AC1 = 0,31; IC del 95%: 0,16-0,46 y AC1 = 0,38; IC del 95%: 0,27-0,48, respectivamente). El propranolol fue la principal opción seleccionada para los HI de alto riesgo (86,4%). Para la HI de bajo riesgo, la opción de tratamiento más frecuente fue la observación (55,9%), mientras que, para la HI de riesgo intermedio, el timolol fue la primera

opción (36,8%) seguida de cerca por la observación (35,1%). Las opciones de tratamiento estaban fuertemente asociadas con el tipo de categoría de riesgo ($p < 0,01$). **Tabla 8**.

Hemangioma		Therapeutic option, *N* (row %)			
Risk category	*N* (col%)	Observation	Timolol	Propranolol	Total
Low	27 (54.0)	347 (55.9)	210 (33.8)	64 (10.3)	621 (100)
Intermediate	15 (30.0)	121 (35.1)	127 (36.8)	97 (28.1)	345 (100)
High	8 (16.0)	9 (4.9)	16 (8.7)	159 (86.4)	184(100)
Total	50 (100.0)	477 (41.5)	353 (30.7)	320 (27.8)	1150 (100)

Tabla 8: *Frecuencia de opción terapéutica seleccionada según la categoría de riesgo del hemangioma infantil*

En cuanto a la **concordancia intraobservador** obtuvimos resultados muy similares en ambas ocasiones, arrojando resultados sólidos en contra de una diferencia intraobservador, (coeficientes de concordancia de Gwet, $p = 0,87$).

Discusión

La concordancia intraobservador entre los dermatólogos pediátricos españoles respecto al tratamiento de los HI fue muy alta, con dermatólogos que ofrecieron respuestas muy similares en dos ocasiones. Sin embargo, la concordancia interobservador fue muy baja, ya que ante la misma viñeta los dermatólogos ofrecieron opciones terapéuticas diferentes.

Este desacuerdo fue más significativo en el caso de los HI de riesgo intermedio y bajo. La variabilidad se produjo a pesar de la existencia de

guías de práctica clínica que pretenden minimizar la variación en la asistencia y podría explicarse por el hecho de que las guías se centran en la selección y el tratamiento de los HI de alto riesgo[4].

Las anteriores declaraciones de consenso sobre HI se han centrado principalmente en el uso de propranolol[13-16]. La comparación de varias directrices muestra que dichas recomendaciones son heterogéneas en lo que respecta a los criterios sobre inicio, evaluación, ingreso, dosis inicial y monitorización. En 2015, Kumar et al[18]. publicaron una encuesta a 149 dermatólogos pediátricos, que mostró que el 75% de los participantes no seguían las directrices de consenso estadounidenses para el uso de propranolol y que el 91% prescribía timolol tópico[16].

Nuestros datos concuerdan con un fuerte acuerdo entre los dermatólogos pediátricos en el tratamiento de los hemangiomas de alto riesgo, ya que el uso de propranolol es el tratamiento de elección en esta categoría de riesgo (86,4% de los casos). Sin embargo, la terapia elegida en las categorías de riesgo intermedio y bajo varió, siendo el timolol tópico el elegido en un tercio. El timolol ha surgido como opción terapéutica en los últimos 10 años debido a su mejor perfil de seguridad en comparación con el propranolol sistémico[2]. No obstante, su eficacia sigue siendo controvertida, ya que aún no se ha probado en grandes ensayos clínicos rigurosos[19,20].

La elección terapéutica de cada dermatólogo en casos de HI no de alto riesgo puede estar influida por su propia experiencia[21], especialmente en lo que respecta al uso de timolol. En el ámbito clínico, la decisión de observar o utilizar timolol tópico es menos sencilla y suele depender de una decisión conjunta entre el dermatólogo y la familia tras discutir el

riesgo y el beneficio de ambas opciones.

Los puntos fuertes de nuestro estudio incluyen la selección aleatoria de casos basada en una cohorte representativa de la práctica clínica y la elevada tasa de respuesta (85,2%) entre una población representativa de dermatólogos pediátricos con experiencia en la evaluación y el tratamiento de los HI. Los datos aportados en las viñetas (edad, localización, tamaño y fotografía de la lesión) fueron elegidos para permitir una adecuada clasificación de los HI. Según las categorías del consenso español. Se eligieron las opciones terapéuticas de observación, timolol tópico y propranolol sistémico, dado su fuerte grado de recomendación en guías de práctica clínica y conferencias de consenso.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las inherentes al uso de viñetas. Comparando los resultados de las viñetas de nuestra encuesta con los de la práctica clínica del Registro Español[22], observamos la elección de propranolol en un mayor porcentaje de pacientes en nuestra encuesta (28% vs 12%).

Esta discrepancia podría residir en una mayor capacidad de adherirse a los protocolos en una situación simulada en comparación con la realidad[23]. Aunque en nuestra encuesta se presentaron las principales variables utilizadas para categorizar el riesgo de HI, en situaciones de la vida real influyen muchas otras variables, como las contraindicaciones al tratamiento sistémico con betabloqueantes y las preferencias de los padres, con un gran componente subjetivo, en la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, la elevada concordancia intraobservador respalda que los dermatólogos pediátricos tomarán decisiones terapéuticas coherentes ante el mismo escenario clínico.

Otra limitación es que el número relativamente pequeño de viñetas en cada categoría de riesgo nos impide extraer conclusiones definitivas sobre las razones precisas del desacuerdo. Para ello, sería necesario ampliar el número de dermatólogos participantes y de viñetas, especialmente para las categorías de riesgo bajo e intermedio, en las que la concordancia fue menor. Un futuro estudio con participación internacional podría aportar conclusiones más generalizables.

Otras posibles opciones de tratamiento, como el láser o los corticoides, no figuraban entre las opciones terapéuticas indicadas y podrían haber disminuido el grado de concordancia. Sin embargo, su uso es actualmente infrecuente en España (dos pacientes tratados con láser y ninguno con corticoides de 317 pacientes tratados en el Registro Español) lo que hace que esta limitación sea menor.

Por último, la combinación de tratamientos no se ofreció como opción en nuestra encuesta. Algunas publicaciones, con metodología de metaanálisis en red, han indicado que algunas combinaciones podrían ser superiores a la monoterapia[24]. Sin embargo, dada esta base teórica, el uso de tratamientos combinados de HI en España es poco frecuente[22].

Conclusiones

Aunque cada dermatólogo pediátrico, dada la misma información, fue coherente en la toma de decisiones terapéuticas, los distintos dermatólogos eligieron terapias variadas para el HI, especialmente para las lesiones de riesgo intermedio y bajo. Esto apoya la necesidad de

mejorar la evidencia para seleccionar timolol frente a observación en los casos de menor riesgo.

Referencias

1. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. Pediatr Dermatol. 2008; 25(2):168-173.

2. Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The efficacy and safety of topical β-blockers in treating infantile hemangiomas: a meta-analysis including 11 randomized controlled trials. Dermatology.2021;237(3):433-43.

3. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. Eur J Pediatr. 2015;174:855-865.

4. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475.

5. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil [Spanish consensus on infantile haemangioma]. An Pediatr (Barc). 2016;85(5):256-265.

6. Kottner J, Audige L, Brorson S, et al. Guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) were proposed. Int J Nurs Stud. 2011;48(6):661-671.

7. Wongpakaran N, Wongpakaran T, Wedding D, Gwet KL. A comparison of Cohen's kappa and Gwet's AC1 when calculating inter-rater reliability coefficients: a study conducted with personality disorder samples. BMC Med Res Methodol. 2013;13:61.

8. Gwet KL. Testing the difference of correlated agreement coefficients for statistical significance. Educ Psychol Meas. 2016;76(4):609-637.

9. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. Chapman&Hall/CRC Press; 1991.

10. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. Br J Dermatol. 2013;169(1):20-30.

11. Rotondi MA, Donner A. A confidence interval approach to sample size estimation for interobserver agreement studies with multiple raters and outcomes. J Clin Epidemiol. 2012;65(7):778-784.

12. AgreeStat Software/Inter-Rater Reliability Analysis [Internet] Agreestat.com [cited 19 March 2022]. https://www.agreestat.com/software/default.html. Accessed April 25, 2022.

13. Janmohamed SR. Minimizing differences in treatment: expert- and evidence-based guidelines for propranolol treatment of infantile haemangiomas in the U.K. and beyond. Br J Dermatol. 2018;179(3):553-554.

14. Solman L, Glover M, Beattie PE, et al. Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. Br J Dermatol. 2018;179(3):582-589.

15. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. Australas J Dermatol. 2017;58:155-159.

16. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. Pediatrics. 2013;131:128-140.

17. Der Sarkissian SA, Wargon O, Sebaratnam DF. International heterogeneity in admission criteria and monitoring for the initiation of propranolol in infantile hemangioma. JAAD Int. 2020;1(2):111-113.

18. Kumar MG, Coughlin C, Bayliss SJ. Outpatient use of oral propranolol and topical timolol for infantile hemangiomas: survey results and comparison with propranolol consensus statement guidelines. Pediatr Dermatol. 2015;32(2):171-179.

19. Novoa M, Baselga E, Beltran S, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4:Cd006545.

20. Muñoz-Garza FZ, Ríos M, Roé-Crespo E, et al. Efficacy and safety of topical Timolol for the treatment of infantile hemangioma in the early proliferative stage: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2021;157(5):583-587.

21. Risk: benefit analysis of drugs in practice. Drug. Ther Bull.1995;33:33-35.

22. 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(9):806-816.

23. De Alencastro L, Locatelli I, Clair C, et al. Correlation of clinical decision-making with probability of disease: a web-based study among general practitioners. PLoS One. 2020;15(10):e0241210.

24. Fei Q, Lin Y, Chen X, et al. Treatments for infantile hemangioma: a systematic review and network meta-analysis. EclinicalMedicine. 2020;26:100506.

6.2. Concordancia entre dermatólogos pediátricos a nivel internacional

Adaptado de: **Colmenero-Sendra M,** Del Boz-González J, Grau-Pérez M, Ruiz-Villaverde R, Descalzo-Gallego MÁ, García-Doval I, Baselga Torres E. Interobserver and Intraobserver Agreement on the Treatment of Infantile Hemangiomas. **JAMA Dermatol. 2025** 2025 Feb 1;161(2):203-207.
PMID: 39693091.
doi: 10.1001/jamadermatol.2024.5125.

Resumen

Justificación: Aunque existen guías de práctica clínica para el tratamiento de los hemangiomas infantiles (HI), las recomendaciones son heterogéneas y se han descrito amplias variaciones en la práctica en el manejo de los HI.
Objetivo: Analizar el grado de acuerdo en las opciones de tratamiento de los HI entre los dermatólogos pediátricos de Norteamérica y Europa y evaluar si existen diferencias entre las distintas categorías de riesgo de HI.
Diseño del estudio y participantes: Este estudio transversal de intra e inter observador se realizó mediante una encuesta basada en la cohorte prospectiva de HI de la Academia Española de Dermatología y Venereología. La encuesta utilizó 50 viñetas de casos de HI que fueron seleccionados aleatoriamente de la cohorte. Se administró dos veces en 2023, con un mes de diferencia, para permitir la evaluación de la concordancia entre evaluadores y entre evaluadores. Los datos se analizaron en enero de 2024. En el estudio participaron dermatólogos

pediátricos de Norteamérica (a través de la Pediatric Dermatology Research Alliance) y Europa (a través de la European Society of Pediatric Dermatology).

Alternativas terapéuticas: Se pidió a los participantes que eligieran 1 de 3 opciones de tratamiento (propranolol, timolol tópico u observación) para cada viñeta.

Resultado principal y análisis: El resultado primario fue el acuerdo interobservador en las opciones de tratamiento para los casos de HI, medido mediante el estadístico κ (coeficiente AC1 de Gwet).

La concordancia interobservador global entre 90 dermatólogos pediátricos fue regular (AC1, 0,38; IC 95%, 0,29-0,46). En Norteamérica (45 pediatras), la concordancia fue moderada (AC1, 0,41; IC 95%, 0,33-0,49), mientras que en Europa (45 pediatras) fue regular (AC1, 0,37; IC 95%, 0,28-0,46). El grado de concordancia varió en función de la categoría de riesgo del HI, con una concordancia excelente en los HI de alto riesgo y sólo moderada en los HI de riesgo intermedio y bajo. El propranolol se eligió predominantemente en los HI de alto riesgo, mientras que la observación fue más frecuente en los HI de bajo riesgo (55,9%). La segunda encuesta contó con 61 encuestados, sin diferencias intraobservador significativas.

Conclusiones y relevancia: Los resultados de esta encuesta sugieren que existe una importante variabilidad en el tratamiento de la HI de riesgo intermedio y de bajo riesgo. Los resultados del estudio respaldan la necesidad de disponer de más pruebas sobre el papel del timolol tópico en el tratamiento de los HI, lo que podría ayudar a armonizar los enfoques terapéuticos y mejorar la coherencia en el tratamiento de los HI a escala

mundial.

Introducción

El hemangioma infantil (HI) es el tumor vascular benigno más frecuente en la edad pediátrica. El uso del propranolol oral supuso un cambio de paradigma en el tratamiento de esta entidad[1]. Sin embargo, aunque su uso se ha establecido firmemente para los considerados de alto riesgo, existen otras opciones terapéuticas para las lesiones de riesgo medio y bajo. Entre ellas se encuentran los corticoides (prácticamente abandonados), otros β-bloqueantes orales[2] y diferentes tipos de láser, aunque las estrategias más habituales son los β-bloqueantes tópicos (principalmente timolol)[3] o la observación estrecha, ya que muchas de ellas remiten espontáneamente[4].

Aunque existen guías de práctica clínica[5-8], las recomendaciones terapéuticas son heterogéneas y se han descrito variaciones en la práctica clínica en el manejo de los HI [9,10]. Sin embargo, hasta donde sabemos, no hay estudios que hayan comparado la concordancia en el tratamiento de los HI entre dermatólogos de diferentes áreas geográficas. El objetivo de este estudio fue analizar el grado de concordancia en los tratamientos utilizados para el HI entre dermatólogos pediátricos que trabajan en Europa y Norteamérica. Los objetivos secundarios fueron evaluar si existen diferencias entre esas 2 regiones y si la concordancia interobservador varía según la categoría de riesgo de HI.

Métodos

Este estudio fue un estudio transversal de concordancia interobservador

e intraobservador sobre el tratamiento terapéutico del HI entre dermatólogos pediátricos de Norteamérica y Europa. El presente estudio se llevó a cabo mediante una encuesta basada en el registro prospectivo de HI a nivel nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología, que reclutó a lactantes con diagnóstico de HI que fueron remitidos para atención dermatológica pediátrica entre junio de 2016 y octubre de 2019[11]. Seguimos los métodos utilizados en un estudio de concordancia realizado con dermatólogos pediátricos en España[12]. Para la encuesta se construyeron 50 viñetas (una imagen más una descripción clínica) de casos de HI, y los casos se eligieron dentro del registro español de HI mediante muestreo aleatorio simple, con sustitución por el caso consecutivo en la lista aleatoria en caso de que la calidad de la imagen no permitiera una evaluación adecuada. Para cada viñeta, los dermatólogos debían seleccionar el tratamiento que utilizarían entre las tres opciones disponibles: propranolol, timolol tópico u observación.

Se envió una invitación a participar en la encuesta a través de la Pediatric Dermatology Research Alliance a los dermatólogos pediátricos que trabajan en Norteamérica y a través de la European Society of Pediatric Dermatologists a los dermatólogos pediátricos que trabajan en Europa. La misma encuesta se envió dos veces, con un mes de diferencia, para permitir el análisis de la concordancia intrarater. Las viñetas clínicas fueron las mismas en ambas ocasiones y para todos los dermatólogos participantes. Los datos del estudio se recogieron y gestionaron mediante REDCap. Se utilizó Stata, versión 17 (StataCorp), para el análisis de datos, excepto para los cálculos del tamaño de la muestra y los análisis intraobservador, para los que se utilizó Rcore Team (paquete KappaSize y

las funciones de R para la prueba t pareada; Rfoundation). La concordancia se midió utilizando estadísticos κ apropiados para el tipo de datos (coeficiente GwetAC1 y prueba t pareada para probar la diferencia entre 2 coeficientes de concordancia Gwet AC2).[13]

La interpretación se realizó de la siguiente manera: un coeficiente de 0,2 o menos se consideró concordancia deficiente; de 0,20 a 0,40 0,40 es una concordancia aceptable; de 0,41 a 0,60, una concordancia moderada; de 0,61 a 0,80, una concordancia buena; y de 0,81 a 1,00, una concordancia muy buena.

Se utilizó la categorización del riesgo de HI propuesta por Baselga Torres et al[6] en alto, moderado y bajo riesgo para evaluar si el grado de acuerdo variaba en función de la categoría de riesgo de HI. La categorización del riesgo de las viñetas seleccionadas fue realizada de forma independiente por dos dermatólogos pediátricos que no realizaron la encuesta, y la proporción fue la siguiente: 8 casos de riesgo alto (16%), 15 de riesgo intermedio (30%) y 27 de riesgo bajo (54%), similar a la encontrada en la práctica clínica[11].

El estudio estuvo exento de revisión institucional por tratarse de un cuestionario que no recogía información clínica. Las imágenes clínicas se obtuvieron del registro español de HI, que fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) y para el que los tutores legales de los lactantes dieron su consentimiento informado para que se tomaran imágenes con fines de investigación.

Resultados

Noventa dermatólogos pediátricos respondieron a la primera encuesta, 45 de cada una de las áreas geográficas analizadas. La mayoría de los participantes de América del Norte procedían de EE.UU., mientras que en Europa la participación estuvo muy repartida, siendo la mayor representación la de Bélgica y Suiza **(Tabla 9).**

Table 1. Country of Participating Dermatologists and Treatment Group Selected

	No. (%)				
		Treatment option			
Characteristic	Dermatologists	Observation	Timolol	Propranol	Total
Region of work					
Europe	45 (50.0)	948 (42.1)	462 (20.5)	840 (37.3)	2250 (50.0)
North America	45 (50.0)	885 (39.3)	640 (28.4)	725 (32.2)	2250 (50.0)
Country of work					
Austria	2 (2.2)	57 (57.0)	17 (17.0)	26 (26.0)	100 (2.2)
Belgium	5 (5.6)	89 (35.6)	62 (24.8)	99 (39.6)	250 (5.6)
Czech Republic	2 (2.2)	63 (63.0)	6 (6.0)	31 (31.0)	100 (2.2)
Denmark	1 (1.1)	13 (26.0)	0	37 (74.0)	50 (1.1)
Estonia	1 (1.1)	28 (56.0)	5 (10.0)	17 (34.0)	50 (1.1)
France	4 (4.4)	124 (62.0)	10 (5.0)	66 (33.0)	200 (4.4)
Germany	1 (1.1)	31 (62.0)	2 (4.0)	17 (34.0)	50 (1.1)
Greece	2 (2.2)	46 (46.0)	17 (17.0)	37 (37.0)	100 (2.2)
Ireland	2 (2.2)	52 (52.0)	9 (9.0)	39 (39.0)	100 (2.2)
Italy	3 (3.3)	84 (56.0)	19 (12.7)	47 (31.3)	150 (3.3)
Poland	2 (2.2)	23 (23.0)	31 (31.0)	46 (46.0)	100 (2.2)
Portugal	4 (4.4)	74 (37.0)	63 (31.5)	63 (31.5)	200 (4.4)
Romania	4 (4.4)	46 (23.0)	68 (34.0)	86 (43.0)	200 (4.4)
Slovakia	2 (2.2)	42 (42.0)	25 (25.0)	33 (33.0)	100 (2.2)
Switzerland	5 (5.6)	85 (34.0)	74 (29.6)	91 (36.4)	250 (5.6)
Turkey	2 (2.2)	14 (14.0)	29 (29.0)	57 (57.0)	100 (2.2)
UK	3 (3.3)	77 (51.3)	25 (16.7)	48 (32.0)	150 (3.3)
US	40 (44.4)	743 (37.2)	592 (29.6)	665 (33.3)	2000 (44.4)
Canada	5 (5.6)	142 (56.8)	48 (19.2)	60 (24.0)	250 (5.6)
Total	90 (100.0)	1833 (40.7)	1102 (24.5)	1565 (34.8)	4500 (100)

Tabla 9: País de los dermatólogos participantes y grupo de tratamiento seleccionado

En términos de concordancia global, la concordancia interobservador fue discreta (AC1,0,38; IC95%,0,29-0,46). La frecuencia de la opción terapéutica seleccionada por categoría de riesgo de hemangioma se muestra en la **Tabla 10**.

Table 2. Frequency of Therapeutic Option Selected and Degree of Agreement by Hemangioma Risk Category[a]

Characteristic	Hemangioma risk category			Total
	High risk	Intermediate risk	Low risk	
Treatment option, No. (%)				
Propranolol	649 (90.1)	546 (40.4)	370 (15.2)	1565 (34.8)
Timolol	39 (5.4)	374 (27.7)	689 (28.4)	1102 (24.5)
Observation	32 (4.4)	430 (31.9)	1371 (56.4)	1833 (40.7)
Agreement degree per region and risk category, Gwet AC1 agreement coefficient (95% CI)				
Global	0.82 (0.66-0.98)	0.30 (0.16-0.42)	0.35 (0.23-0.47)	0.38 (0.29-0.46)
North America	0.84 (0.68-1.00)	0.36 (0.21-0.50)	0.37 (0.26-0.48)	0.41 (0.33-0.49)
Europe	0.82 (0.65-0.99)	0.28 (0.13-0.43)	0.34 (0.22-0.46)	0.37 (0.28-0.46)

Tabla 10: *Frecuencia de las opciones terapéuticas seleccionadas y grado de acuerdo por categoría de riesgo del hemangioma. Un total de 90 evaluadores, cada uno de ellos evaluando los mismos 50 hemangiomas, para un total de 4500 evaluaciones.*

Los tratamientos elegidos por los participantes en cada uno de los 50 casos, divididos por categoría de riesgo, se muestran en la siguiente figura **(figura15)**.

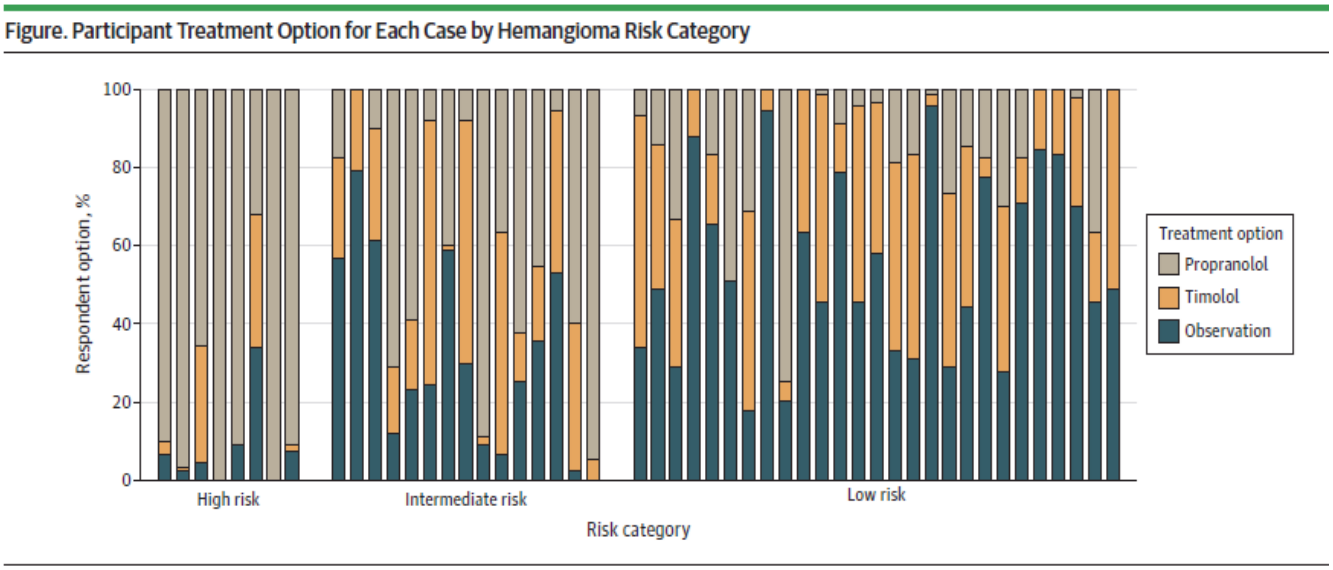


Figura 15: *Opción de tratamiento elegido por cada participante por caso según la categoría de riesgo del hemangioma*

En general, la concordancia interobservadores mostró una concordancia moderada para Norteamérica (AC1,0,41; IC95%,0,33-0,49) y una concordancia aceptable para Europa (AC1, 0,37; IC95%, 0,28-0,43), aunque las diferencias fueron pequeñas. Tras el análisis por categorías de riesgo (**tabla 10**), la concordancia fue excelente para el riesgo alto y moderada para el riesgo intermedio y bajo, sin diferencias entre Norteamérica y Europa. La segunda encuesta fue respondida por 61 médicos. No se encontraron evidencias de diferencias intraobservador (T= -0,23; P= .82).

Discusión

Se observó que la concordancia interobservadores en el tratamiento de los HI es discreta, tanto en general como dentro de Europa y Norteamérica. La mayoría de los dermatólogos tratan los HI de alto riesgo de forma homogénea con propranolol, pero existe una gran variabilidad para las categorías de riesgo intermedio y bajo.

En la mayoría de las guías, los HI se clasifican como de alto riesgo o de bajo riesgo. En nuestro estudio, y de acuerdo con el consenso español, se consideró una categoría adicional de riesgo intermedio para los HI, que es una subclase de HI de bajo riesgo de otras clasificaciones internacionales[5-8]. Nuestro estudio encontró que el uso de propranolol fue significativamente menor en los pacientes con HI de bajo riesgo que en los pacientes con HI de riesgo intermedio (15,2% vs 40,4%), lo que apoya la creación de dicha subclasificación, ya que estos HI se tratan de forma diferente.

La frecuencia global de uso de timolol tópico en este estudio fue significativa (24,5%) y muy variable en función del país (**Tabla 10**). En los HI de bajo riesgo, la opción terapéutica más frecuente fue la observación (55,9%). Los resultados del estudio fueron muy similares a los obtenidos en el estudio de concordancia español[12]. La concordancia global interobservadores no superó el nivel regular, lo que se asoció al bajo grado de concordancia en las categorías de riesgo intermedio y bajo. La principal diferencia fue el uso de timolol como primera elección en la categoría de riesgo intermedio, con una proporción mayor en el estudio español (36,8%) que en el presente estudio (24,5%). En la última década, el timolol tópico

ha surgido como una opción terapéutica basada en su buen perfil de seguridad. Sin embargo, aunque un metaanálisis reciente ha respaldado su eficacia cuando se combina con otros tratamientos[3], se necesitan más pruebas para establecer su papel en el tratamiento de la HI.

Las diferencias en el acceso a las citas clínicas, la disponibilidad de propranolol y timolol, o las estructuras de la práctica y el reembolso también podrían haber contribuido a la variabilidad encontrada.

Limitaciones

Nuestro estudio tuvo algunas limitaciones, como la proporción de categorías diferentes representadas en las viñetas, las opciones de tratamiento elegidas y una proporción limitada de encuestados en la segunda encuesta, lo que limitó la evaluación de la concordancia intraobservador. Además, el estudio no pudo tener en cuenta las preferencias de los padres y la toma de decisiones compartida, algo que suele ocurrir en la práctica clínica. Las opciones terapéuticas de la encuesta se limitaron a las más frecuentemente utilizadas. No se tuvieron en cuenta las combinaciones de múltiples tratamientos terapéuticos, lo que probablemente habría reducido el nivel de acuerdo.

Por último, la tasa de respuesta no alcanzó el 60% de los miembros de las organizaciones a las que se envió la encuesta, y el número de participantes cuando se consideraron los países europeos por separado fue pequeño. Sin embargo, este estudio también tuvo muchos puntos fuertes, entre ellos el haber conseguido un número muy elevado de calificadores y una cantidad considerable de países en la muestra,[14] lo

que potencialmente aumentó la fiabilidad de los resultados. También incluía casos clínicos reales seleccionados por muestreo aleatorio simple dentro de un gran registro, lo que aumentaba la representatividad clínica.[11]

Conclusiones

Encontramos una amplia variedad en los procedimientos de tratamiento utilizados globalmente para los HI de riesgo bajo e intermedio. Aunque uno de los objetivos de las guías clínicas es reducir la variabilidad de abordajes entre médicos, en el caso de los HI que no presentan características de alto riesgo, las guías actuales no lo consiguen. Existe la oportunidad de estandarizar el tratamiento de este tipo de HI, lo que puede conseguirse mediante futuros ensayos clínicos que incluyan el tratamiento con timolol.

Referencias

1. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735-746. doi:10.1056/NEJMoa1404710

2. Pope E, Lara-Corrales I, Sibbald C, et al. Noninferiority and safety of nadolol vs propranolol in infants with infantile hemangioma: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2022;176(1):34-41. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.4565

3. Wang X, FengW, Zhao X, Liu Z, Dong L. The efficacy and safety of topical β-blockers in treating infantile hemangiomas: a meta-analysis including

11 randomized controlled trials. *Dermatology*. 2021; 237(3):433-443. doi:10.1159/000510029

4. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Infantile hemangioma: an updated review. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(1):55-69. doi:10.2174/1573396316666200508100038

5. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174 (7):855-865. doi:10.1007/s00431-015-2570-0

6. Baselga Torres E, Bernabeu Wittel J, van Esso Arbolave DL, et al. Consenso Espanol sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr*. 2016;85:256–265. doi:10.1016/j.anpedi.2015.10.004

7. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al; Subcommittee on the Management of Infantile Hemangiomas. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):143. doi:10.1542/peds.2018-3475

8. Solman L, Glover M, Beattie PE, et al. Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):582-589. doi:10.1111/bjd.16779

9. Der Sarkissian SA, Wargon O, Sebaratnam DF. International heterogeneity in admission criteria and monitoring for the initiation of propranolol in infantile hemangioma. *JAAD Int*. 2020;1(2):111-113. doi:10.1016/j.jdin.2020.06.005

10. Cuenca-Barrales C, Baselga-Torres E, Del Boz-Gonzalez 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 (Engl Ed)*. 2021;112:806-816. doi:10.1016/j.ad.2021.05.007

11. Colmenero-Sendra M, del Boz-Gonzalez J, Torres EB, et al. Parental assessment of infantile haemangioma cosmetic outcomes: results of the Spanish haemangioma prospective cohort. *Actas Dermosifiliogr*. Published online July 18, 2024. doi:10.
1016/j.ad.2024.06.010

12. Colmenero M, Del Boz J, Bernabeu Wittel J, et al. Inter- and intra-observer variability in the selection of therapy for infantile hemangiomas among pediatric dermatologists in Spain. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(4):557-562. doi:10.1111/pde.15015

13. Wongpakaran N,Wongpakaran T, Wedding D, Gwet KL. A comparison of Cohen's kappa and Gwet's AC1 when calculating inter-rater reliability coefficients: a study conducted with personality disorder samples. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:61. doi:10.1186/1471-2288-13-61

14. Kumar MG, Coughlin C, Bayliss SJ. Outpatient use of oral propranolol and topical timolol for infantile hemangiomas: survey results and comparison with propranolol consensus statement guidelines. Pediatr Dermatol. 2015;32(2):171-179. doi:10.1111/pde.12435

6.3. Evaluación del resultado estético del tratamiento por los padres

Adaptado de: Parental assessment of infantile hemangioma cosmetic clinical outcomes: results of the Spanish Hemangioma Nationwide Prospective Cohort

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, S. I., Montserrat-García, M. T., Azón-Masoliver, A., Dañino, M., Prims, C. T., Prat, C., Giacaman, A., Domínguez-Cruz, J. J., Bauzá Alonso, A., Grau-Pérez, M., Descalzo, M. Á., & García-Doval, I.

Publicado en: Actas Dermo Sifiliográficas 2024 Dec 4:S0001-7310(24)00913-X.

DOI: 10.1016/j.ad.2024.11.023.

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.

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.

*Resultado*s: 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.

Introducción

Los hemangiomas infantiles (HI) son el tumor vascular benigno más frecuente en la infancia, con una prevalencia del 2,6% hasta el 4,5% 4,5% en recién nacidos[1]. Muchos HI remiten espontáneamente sin dejar secuelas graves. No obstante, alrededor del 10% pueden presentar complicaciones graves como ulceración, deformidades y compromiso funcional o estructural, y los tratamientos están principalmente dirigidos a evitarlas[2]. Sin embargo, la mayor parte de la información que tenemos sobre la evolución a largo plazo de los hemangiomas procede bien de estudios retrospectivos de pacientes (con posibles sesgos de selección y seguimiento)[3-5] o de cohortes prospectivas de pacientes consecutivos, con un tiempo máximo de seguimiento de no más de 3 años[2,6-8].

Los hemangiomas preocupan mucho a los padres de niños afectados, ya que suelen localizarse en regiones anatómicas expuestas. Esta preocupación se justifica por las posibles secuelas funcionales, el posible crecimiento del tumor en los primeros meses de vida y sus posibles secuelas estéticas, que puede tener un impacto psicológico en el niño[9,10].

Varias guías de práctica clínica ofrecen recomendaciones para el tratamiento del HI basadas en la propensión para el desarrollo de complicaciones[11,12]. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, el deterioro estético es la indicación terapéutica más frecuente[13]. Aunque la información sobre resultados estéticos de los HI, incluidos los resultados del tratamiento en la práctica clínica habitual, sería útil para que los clínicos y los padres pudieran tomar decisiones y tener expectativas realistas, dicha información es actualmente escasa[14]. La falta de datos

sobre la "opinión de los padres o los niños sobre la mejoría; el número de padres o niños que consideran que aún existe un problema; y el aspecto estético". ha sido destacada en una reciente revisión Cochrane[14].

La cohorte prospectiva española de hemangioma infantil tenía estos parámetros como objetivos principales[13]. Dada la edad de los pacientes, los padres también participaron en el estudio y sus opiniones se utilizaron para valorar los resultados estéticos.

Existen varias opciones de tratamiento para la HI dependiendo de una serie de factores relacionados con las características del hemangioma [15].

El tratamiento de elección del hemangioma de alto riesgo son los betabloqueantes orales, siendo el propranolol la terapia estándar y la única autorizada tratamiento 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 timolol tópico u observación, con gran variabilidad en la selección del tratamiento[18].

El objetivo de este estudio fue evaluar el resultado estético el resultado estético de la HI valorado por los padres, teniendo en cuenta las características de las lesiones y los distintos tratamientos utilizados.

Métodos

La Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) inició en 2016 una cohorte prospectiva de HI a nivel nacional reclutando a todos los pacientes pediátricos consecutivos diagnosticados de hemangioma en 12 hospitales españoles[13].

El estudio finalizó el 31 de julio de 2022. El estudio fue aprobado por el Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, 16/079). Todos los padres o cuidadores de los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado previo por escrito para participar en el estudio.

Resultados y evaluación

A cada niño del estudio se le hicieron, al menos, dos fotos. Una al inicio del estudio y otra al final del mismo (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. Se contactó con un panel de 15 padres por parte de los dermatólogos participantes. Los padres evaluaron individualmente las fotos a través de un sistema informático en red que las presentaba en un orden aleatorio y de las que no conocían el tratamiento recibido ni las características del niño. La puntuación se realizaba mediante una escala numérica del 0 (peor puntuación) al 10 (mejor puntuación).

Se pidió a los padres que midieran el deterioro estético de cada fotografía teniendo en cuenta cuatro criterios: el grado de visibilidad del hemangioma, la atracción en 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 aceptados por la sociedad para indemnizaciones por accidentes y demandas judiciales. Se definió el 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 enseñó a los padres una serie de imágenes que mostraban la gama completa de alteraciones estéticas y su puntuación ordenada en base a estos cuatro criterios. (Figura 16)

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 una resolución 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 características de los niños, información sobre el nacimiento, y características clínicas de la HI (como localización, subtipos morfológicos y clínicos, tamaño o altura).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo y comparativo describiendo 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 hemangiomas (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 testaron mediante las pruebas de t-de Student o U-de Mann-Whitney. Las diferencias entre variables cualitativas se cualitativas se evaluaron mediante la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario.

El sesgo de selección es un problema cuando la asignación del tratamiento no es aleatoria ni controlada, como en nuestro caso, por lo que analizamos el efecto de recibir uno u otro tratamiento utilizando modelos causales con datos de estudios observacionales.

Estimamos el efecto medio del tratamiento (ATE) mediante ponderación inversa aumentada de la probabilidad (AIPW), junto con los métodos de selección de variables basados en el lazo para seleccionar las variables de control potenciales que debían incluirse en el modelo. Aunque el AIPW es una solución habitual para tratar el sesgo de selección (del mismo modo que la puntuación de propensión), los estimadores AIPW tienen la propiedad de doble robustez, ya que combinan aspectos de los métodos de ajuste por regresión y de probabilidad inversa ponderada[19]. Se realizaron varios análisis de sensibilidad, cambiando las definiciones de los resultados (definiendo como excelentes puntuaciones de 8 o de 10, utilizando las diferencias entre los resultados iniciales y finales y midiendo el cambio lineal) y los grupos a comparar (los que recibían

tratamiento con betabloqueantes tópicos y orales en el seguimiento se excluyeron del análisis primario y se consideraron como todos tópicos o como todos betabloqueantes en los análisis de sensibilidad).

Todos los análisis se realizaron con STATA v.17.0 (Stata Corp. 2021. Software estadístico Stata: Versión 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 hubo diferencias muy limitadas. Once de los 15 padres invitados aceptaron a participar en el panel (2 padres y 9 madres). Se evaluó 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 y un tercer grupo de cinco padres diferentes evaluaron otras 304 fotos. Por último, los datos de 412 niños con 824 fotografías se incluyeron en el análisis principal, ya que 44 (10%) niños recibieron tratamiento betabloqueante tópico y oral en el seguimiento y se excluyeron del análisis principal. No obstante, sí se incluyeron para los análisis de sensibilidad.

Características iniciales

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 de timolol tópico (n = 203 [49%]), seguido de la observación clínica (n = 161 [39%]) y el grupo de propranolol oral (n = 48 [12%]). Las características de los niños y de los HI por grupo terapéutico se enumeran en la **tabla 11**.

Los niños tratados con propranolol eran en general más jóvenes y tenían menos antecedentes de complicaciones obstétricas, mientras que sus hemangiomas eran más frecuentemente segmentarios, profundos, más oscuros, más grandes, más altos y ulcerados. También se localizaban con más frecuencia en la cara y se asociaban a deterioro funcional o riesgo.

Los niños que recibían timolol tópico eran muy similares a los que no recibieron tratamiento: las únicas diferencias estadísticamente entre esos grupos eran que los niños que recibían timolol eran más jóvenes y sus hemangiomas mucho más oscuros.

	Tratamiento			p		
	Propranolol	Timolol	Observación	Propranolol vs timolol	Propranolol vs observación	Timolol vs observación
Total de pacientes (n)	48 (100%)	203 (100%)	161 (100%)			
Sexo				0,1001	0,0576	0,6315
Hombre	10 (21%)	67 (33%)	57 (35%)			
Mujer	38 (79%)	136 (67%)	104 (65%)			
Edad gestacional				0,0891	0,4864	0,1053
A termino (37-42)	41 (85%)	146 (74%)	128 (81%)			
Pretermino (< 37)	7 (15%)	52 (26%)	30 (19%)			
Antecedentes obstétricos				0,0123*	0,0149*	0,9816
No	36 (75%)	111 (55%)	88 (55%)			
Si	12 (25%)	90 (45%)	71 (45%)			
Edad del niño en meses, media (DE)	3,7 (1,8)	3,6 (1,9)	4,9 (2,2)	0,6375	0,0011**	0,0000***
Peso del niño al nacer en kg, media (DE)	3,1 (0,6)	2,9 (0,7)	3,0 (0,7)	0,0758	0,2259	0,3679
Peso actual del niño en kg, media (DE)	6,1 (1,5)	5,6 (1,5)	6,5 (1,6)	0,0827	0,1310	0,0000***
Estatura actual del niño en cm, media (DE)	58,8 (5,1)	58,4 (6,6)	61,9 (6,7)	0,7426	0,0214*	0,0000***
Morfología del hemangioma				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%)			
Subtipo de hemangioma				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%)			
Tamaño del eje mayor en mm, mediana (p25-p75)	20,00 (14-50)	15,00 (9-22)	18,00 (10-30)	0,0003***	0,0274*	0,0619
Tamaño del eje menor en mm, mediana (p25-p75)	15,00 (10-32)	10,00 (6-15)	12,00 (5,5-20)	0,0000***	0,0011**	0,3453
Borde del componente superficial				0,3121	0,5504	0,5051
Abrupto	12 (33%)	78 (42%)	55 (39%)			
Progresivo	24 (67%)	106 (58%)	87 (61%)			
Superficie				0,0759	0,0146*	0,1832
Suave	30 (86%)	129 (71%)	92 (64%)			
Rugosa	5 (14%)	5 (29%)	51 (36%)			
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%)			
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%)			

	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.
* $p < 0,05$.
** $p < 0,01$.
*** $p < 0,001$.

***Tabla 11**: Características de los niños y de los hemangiomas infantiles por grupo terapéutico en el estudio de evaluación parental*

Seguimiento

El seguimiento de los niños duró una mediana total de 3,1 años (p25-p75 = 2,2-3,8 años), que fue ligeramente superior 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 timolol, y 3,1 (p25-p75 = 2,5-3,8) en el grupo de observación]. No se observaron diferencias en las pérdidas durante el seguimiento entre los grupos de tratamiento, con un 17% de casos en el grupo de propranolol, 15% en el grupo de timolol y 11% en el grupo de observación.

La duración media 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).

Resultados

La evaluación estética inicial por parte de los padres (**Figura 16**) fue diferente entre los tres grupos de tratamiento, con puntuaciones más bajas en el grupo de propranolol (1,85 [DE: 1,59]), seguido del grupo de timolol (3,14 [DE: 1,31]) y, por último, por el grupo de observación (3,66 [DE: 1,62]).

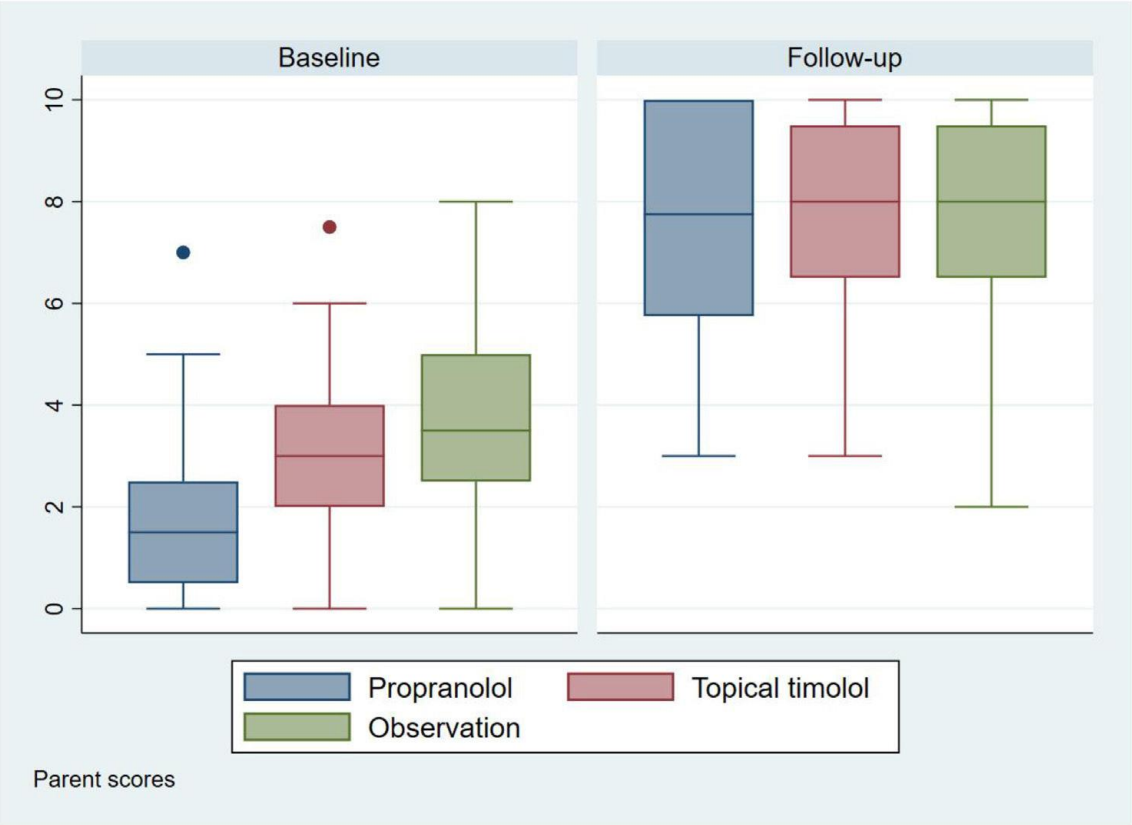


Figura 16: *Puntuaciones de la evaluación estética de los padres al inicio y al final del seguimiento entre las tres opciones de tratamiento*

	Treatment			*p*-Values		
	Propranolol	Timolol	Observation	Propranolol vs timolol	Propranolol vs observation	Timolol vs observation
Baseline (0–10), mean (SD)	1.85 (1.59)	3.14 (1.31)	3.66 (1.62)	0.0000***	0.0000***	0.0009***
After treatment (0-10), mean (SD)	7.59 (2.26)	7.93 (1.78)	7.90 (1.89)	0.2657	0.3467	0.8750

Parent scores: 0 represents worst case hemangioma; 10 describes complete involution.

***Tabla 12**: Puntuaciones de la evaluación estética de los padres al inicio y al final del seguimiento entre las tres opciones de tratamiento*

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. **(Tabla 12)**.

Las diferencias en las puntuaciones entre el momento inicial y el final no fueron estadísticamente significativas. 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 **(Figura 17).**

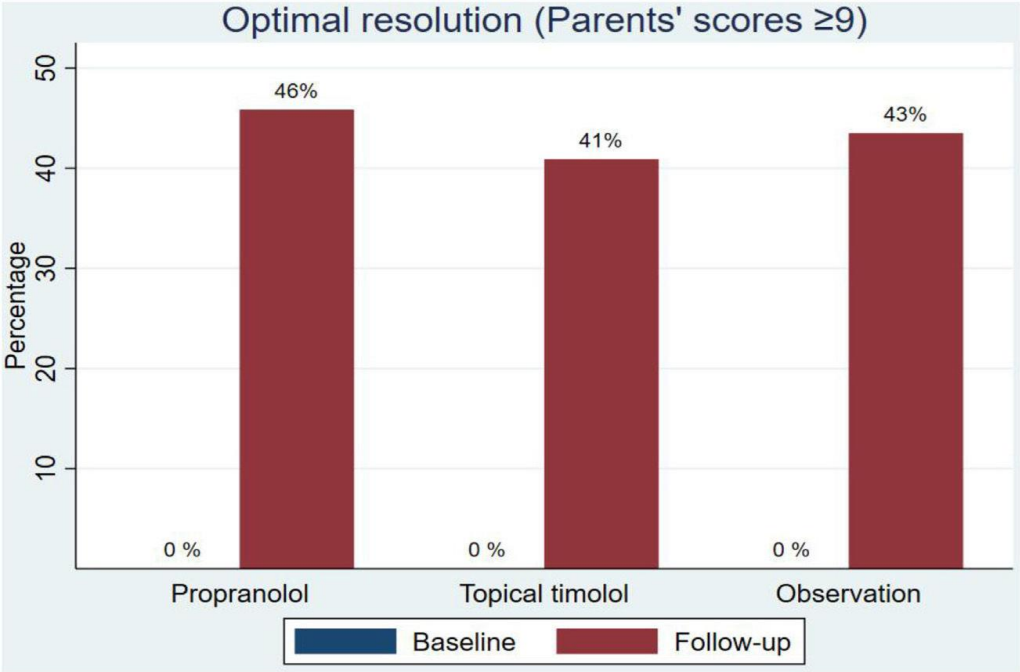


Figura 17: *Porcentaje de resolución estética óptica en las tres opciones de tratamiento*

También realizamos un análisis de los efectos causales utilizando ATE por AIPW para ajustar posibles variables de confusión y de selección para simular los resultados de un ensayo clínico aleatorizado. No fue posible comparar el propranolol con los otros grupos con 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 pueden estimar correctamente los efectos causales (es decir, las grandes diferencias basales en los grupos no pueden controlarse en la muestra existente). El solapamiento entre timolol y observación fue válida, y el análisis no mostró efectos significativos (diferencia en el cambio de

puntuación = 0,04 (IC del 95%, 1,11; 1,20), p = 0,94); OR, 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 los resultados utilizados y los grupos comparados.

Discusión

Los hemangiomas en tratamiento con propranolol, timolol tópico u observación en la práctica real alcanzaron un resultado estético final similar a pesar de partir de niveles muy diferentes de valoración inicial, con los del grupo de propranolol significativamente peores. Sólo alrededor del 40% de los niños obtuvieron resultados que los padres calificaron de excelentes (puntuaciones de > 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 familiares con HI[20,21] con el fin de responder a preguntas relacionadas con el impacto psicosocial del HI en los padres, cómo afecta éste al desarrollo de los niños, y qué características de los mismos se asocian a un empeoramiento de estos problemas[9]. La mayoría de los autores informan de que existe una reacción parental de miedo y preocupación ante la estigmatización social, que disminuye la calidad de vida de los padres, especialmente durante la fase de crecimiento del hemangioma, asociándose significativamente con la gravedad del mismo[22.] Por el contrario, estudios realizados sobre niños mayores con HI no muestran

diferencias en su calidad de vida[23,24]. A partir 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 información precisa, una necesidad que fue destacada en una reciente revisión Cochrane[14]. A diferencia de la literatura publicada, nuestro estudio evalúa el impacto estético de los HI en los padres, que es el motivo más frecuente para iniciar el tratamiento, según las guías de práctica clínica [11,12,15].

Este estudio presenta varias ventajas. Además de utilizar una cohorte prospectiva de una población representativa, el seguimiento 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 representa uno de los más largos hasta la fecha, lo que también ayuda a aclarar la incidencia y 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 anteriormente 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 mejora no significativa de la puntuación de la escala de calidad de vida, justificando sus resultados con el pequeño tamaño de la

muestra, 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 de los diferentes grupos de tratamiento lógicamente podían ser (y de hecho fueron) 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 localizados en la cara. No pudimos compensar estas diferencias y los métodos de análisis estadístico no eran aplicables a este grupo. Sin embargo, para los niños que recibieron timolol tópico y observación sí se pudieron aplicar y los resultados replican y complementan los de un reciente ensayo clínico aleatorizado, que no muestra diferencias entre los dos grupos[27].

La escala empleada también podría considerarse una limitación, ya que no ha sido formalmente validada. Sin embargo, el uso de escalas de clasificación es frecuente para la evaluación de resultados estéticos, y nosotros nos basamos en criterios legalmente definidos y formamos a los padres en su uso antes de clasificar las imágenes del estudio[28]. Otra posible limitación es que el 40% de los participantes carecen de fotografías con la calidad suficiente para permitir una buena evaluación de las mismas. Sin embargo, los excluidos por este motivo no presentaban 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 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 suficiente para suponer que han adquirido su aspecto final.

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 sus dudas sobre la progresión del tumor e insistiendo en la importancia del tratamiento[33]. Incluso podríamos utilizar imágenes para mostrar a los padres cómo será esta progresión, para 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 indica que debemos evitar transmitir a los padres que el hemangioma va a desaparecer por completo[34]. Estos resultados también deberían estimular la investigación de nuevas terapias, especialmente las que mejoren las secuelas estéticas tras el uso de betabloqueantes (p. ej., terapia con láser láser)[35-36].

Conclusiones

Esta es la primera gran cohorte prospectiva realizada para analizar el impacto estético de la HI por un panel de padres. Al inicio y debido a las

características de los HI, la evaluación fue peor en los grupos de tratamiento farmacológico (propranolol oral y timolol tópico) frente a observación. Estas diferencias desaparecen tras completar el seguimiento, con un resultado considerado excelente desde el punto de vista estético en alrededor del 40% de los pacientes. El estudio no confirma que los pacientes en tratamiento con timolol tengan mejores resultados que en observación.

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

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. Pediatrics. 2016.

5. Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. Br J Dermatol. 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. Actas Dermosifiliogr. 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 JI, 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 Syst Rev. 2018.

15. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile haemangiomas. Pediatrics. 2019;143.

16. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile haemangiomas. Pediatrics. 2011;128.

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--2.

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.

21. Cazeau C, Blei F, Gonzáles Hermosa MdRF, 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. Healthrelated quality of life and impact of haemangiomas on children and their parents. J Plast Reconstr Aaesthet Surg. 2009;62:1265-71.

24. Williams EF III, Hochman M, Rodgers BJ, et al. A psychological profile of children with haemangiomas and their families. Arch Facial Plast Surg. 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 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, 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.

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; 2021.

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. Dermatol Surg. 2013;39:414-21.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El hemangioma infantil (HI) es un tumor vascular benigno, con una prevalencia estimada del 2,6-4,5% en el recién nacido, lo que le sitúa como el más frecuente en la infancia[146]. Muchos hemangiomas infantiles remiten espontáneamente sin dejar secuelas significativas. Sin embargo, alrededor del 10% pueden presentar complicaciones graves como ulceración, desfiguración y compromiso funcional o estructural[140].

Clásicamente, los corticoides se utilizaban como tratamiento de primera línea, con resultados insatisfactorios y recaídas frecuentes[105]. Los betabloqueantes se han convertido en el tratamiento estándar para esta enfermedad, al presentar una mayor tasa de respuesta y menos efectos secundarios[107]. Son varios los ensayos clínicos aleatorizados apoyan el uso de propranolol oral,[82,147,148] con un gran éxito en la práctica clínica en los últimos años. Respecto al timolol tópico, pesar de su uso en la práctica diaria con resultados bastante satisfactorios[100,103], los ensayos clínicos que apoyan su uso son escasos[101,102]. Actualmente, varias guías de práctica clínica ofrecen recomendaciones para el manejo de los hemangiomas infantiles, basadas en la propensión al desarrollo de complicaciones[62,85,106]. Sin embargo, no existen estudios que describan la concordancia en las decisiones de tratamiento del hemangioma infantil entre los dermatólogos pediátricos. Esta información podría ser de utilidad para conocer la variabilidad en los tratamientos recomendados en la práctica clínica diaria por parte de los dermatólogos pediátricos, así como dirigir los esfuerzos en la búsqueda de documentos de consenso

sobre el manejo de estas lesiones y, en su caso, revisar las clasificaciones existentes en función de su riesgo. El objetivo principal de este estudio fue analizar la concordancia entre dermatólogos pediatras en la elección de tratamiento. Como derivados de este objetivo principal, y gracias a la potencialidad del registro español de HI y las conexiones con sociedades científicas de otros países, hemos podido comparar los resultados entre los dermatólogos españoles, europeos y norteamericanos. Tratando de profundizar en esa variabilidad esperable, nuestros objetivos secundarios primero y segundo han sido estudiar el tipo de tratamiento según la categoría de riesgo y si esa concordancia entre dermatólogos pediátricos se modifica en función de la misma.

Como objetivo secundario diferenciado (tercero) de este estudio fue evaluar el resultado estético del hemangioma valorado por los padres, teniendo en cuenta las características de las lesiones y los diferentes tratamientos utilizados

Respecto a la preocupación de estos tumores por parte de los padres, es conocido que los HI causan cierto impacto psicológico en los progenitores[113], al localizarse frecuentemente en áreas anatómicas expuestas. Además de las secuelas funcionales que pueda ocasionar el HI, la preocupación radica también en el crecimiento acelerado del tumor en los primeros meses de vida y su posible alteración estética, que puede tener un impacto psicológico en el niño[136,137,149].

Como hemos mencionado antes, las guías de práctica clínica ofrecen recomendaciones en base a la propensión del desarrollo de complicaciones [62,85,106]. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, el

deterioro estético es la indicación terapéutica más frecuente[111]. La información sobre el resultado estético del hemangioma en la práctica clínica, sería útil para que tanto los dermatólogos pediátricos como los padres tomaran decisiones conjuntas y tuvieran expectativas realistas de los tratamientos disponibles, siendo en la actualidad esta información bastante limitada[150]. La mayor parte de la información de que disponemos sobre la evolución habitual a largo plazo de los hemangiomas son estudios retrospectivos de pacientes (con posible sesgo de seguimiento)[31,34,90] o cohortes prospectivas de pacientes consecutivos, cuyo seguimiento máximo no suele superar los tres años.[7,73,92]

La falta de datos sobre la «opinión de los padres o los niños acerca de la mejoría; la proporción de padres o niños que consideran que todavía hay un problema; y el aspecto estético» ha sido destacada en una reciente revisión Cochrane[150]. La Cohorte Prospectiva Española de Hemangiomas tenía estas medidas como objetivos principales. Dada la edad de los pacientes, los padres participaron en el estudio y sus opiniones se utilizaron como medida aproximada de los resultados estéticos.

El segundo objetivo de este estudio fue evaluar el resultado estético del hemangioma valorado por los padres, teniendo en cuenta las características de las lesiones y los diferentes tratamientos utilizados.

7.1. Influencia de las preferencias de los dermatólogos pediátricos

La **concordancia intraobservador** entre los dermatólogos pediátricos españoles en la decisión terapéutica de los hemangiomas infantiles fue muy alta, con dermatólogos que ofrecieron respuestas muy similares en dos ocasiones. Sin embargo, la **concordancia interobservador** fue sólo moderada: distintos dermatólogos ofrecieron opciones terapéuticas diferentes ante un mismo caso. Este desacuerdo se concentró en los hemangiomas de riesgo intermedio y bajo. Esta variabilidad se produjo a pesar de la existencia de guías de práctica clínica que deberían disminuir la variación injustificada en la atención [62,85,106].

Las publicaciones previas sobre el tema se centraron en describir el uso del propranolol[151,152]. Una comparación de varias guías mostró que las recomendaciones sobre el uso de propranolol son heterogéneas en cuanto a los criterios de inicio, evaluación, ingreso, dosis inicial y seguimiento[112]. Kumar et al[100] realizaron una encuesta a dermatólogos asistentes a una reunión en EE.UU., indicando que en el 75% de los casos los prescriptores de betabloqueantes sistémicos no seguían las guías consensuadas, y que el uso de timolol tópico es muy frecuente (el 91% de los participantes lo prescribían).

En cualquier caso, nuestros datos sugieren que la selección terapéutica en los hemangiomas de alto riesgo no muestra una gran variabilidad y se realiza principalmente con propranolol oral, y de forma infrecuente con timolol tópico o en observación.

Sin embargo, la terapia elegida en las categorías de riesgo intermedio y bajo es variada, representando el timolol un tercio de los tratamientos elegidos. El timolol de aplicación tópica ha surgido como alternativa de tratamiento en los últimos 10 años y algunos autores lo recomiendan en los tipos superficial y mixto, basándose en su mejor perfil de seguridad[102,103]. Sin embargo, persiste la controversia sobre su eficacia, debido a la posibilidad de regresión espontánea[101], ya que aún no ha sido probada en ensayos clínicos rigurosos[102,104]. Pensamos que la existencia de esta nueva alternativa, menos probada, y el hecho de que las recomendaciones no hayan incluido los resultados de los últimos estudios, dejan abierta la toma de decisiones a los clínicos, quizá sin tener en cuenta toda la evidencia existente, y explicando la variabilidad observada en este estudio.

En relación a la comparativa internacional, los resultados han sido muy similares al estudio español, lo que nos lleva a concluir que el problema de la variabilidad de la práctica clínica afecta por igual a las regiones geográficas estudiadas (el mundo occidental desarrollado). Nuestros resultados apoyan el hecho de que, tanto en Europa como en Norteamérica, la mayoría de los dermatólogos tratan los HI de alto riesgo de forma homogénea con propranolol, pero que existe una gran variabilidad para el resto de las categorías. La frecuencia global de uso de timolol tópico en este estudio fue significativa (24,5%), y para los HI de bajo riesgo, la opción terapéutica más frecuente fue la observación (55,9%).

Los resultados internacionales son muy similares a los obtenidos en el estudio de concordancia español[153]. La concordancia intraobservador fue elevada, y la concordancia interobservador global no superó el nivel «moderado», motivado por el bajo grado de concordancia en las categorías de riesgo intermedio y bajo, dentro de las mismas. La principal diferencia residió en el uso de timolol como primera elección en la categoría de riesgo intermedio, con una proporción mayor en la encuesta española (36,8%) que la hallada en este estudio (27,7%).

Comparando los resultados obtenidos en el cuestionario con los obtenidos en la práctica clínica (Registro Español)[111] , se obtiene un mayor porcentaje de tratamiento con propranolol en la encuesta (28% vs 12%). La explicación podría estar en la mayor adherencia a los protocolos en una situación simulada frente a la real. Aunque las principales variables utilizadas para categorizar el riesgo de hemangiomas estaban presentes en la encuesta, existen otros muchos factores clínicos y no clínicos como las contraindicaciones al tratamiento sistémico con betabloqueantes y las preferencias de los padres, con un gran componente subjetivo, que también podrían explicar estas diferencias. Sin embargo, la elevada concordancia intraobservadores respalda que la información proporcionada en las viñetas fue suficiente para tomar una decisión coherente, si los criterios de decisión fueron similares para todos.

Mientras que cada dermatólogo pediátrico, dada la misma información, adoptó decisiones terapéuticas consistentes, diferentes dermatólogos eligieron terapias variadas para el hemangioma infantil, especialmente para las categorías de riesgo intermedio y bajo. Esto podría significar que no a todos los niños se les está ofreciendo la mejor terapia para su caso y

sugiere la necesidad de mejorar la evidencia sobre el uso de timolol y observación, así como definir mejor los subgrupos que más se beneficiarán del uso de cada alternativa terapéutica.

7.2. Influencia de las preferencias de los padres sobre los tratamientos empleados

En la literatura, varios autores han investigado la calidad de vida de pacientes y familiares con hemangiomas infantiles[113,139]. Buscaban responder a cuestiones relacionadas con el impacto psicosocial del HI en los padres, cómo afecta a su desarrollo posterior y qué características del HI se asocian a un empeoramiento de estas cuestiones[154,155]. La mayoría de estos autores refieren que existe una reacción parental de miedo y preocupación por la estigmatización social, que disminuye la calidad de vida de los padres, especialmente durante la fase de crecimiento del hemangioma, estando significativamente asociada a la gravedad del hemangioma[156]. Sin embargo, otros estudios realizados en niños adultos con HI no muestran diferencias en su calidad de vida[157]. De estos estudios se deduce que el mayor impacto de la presencia de un hemangioma infantil se produce en los padres en el momento del diagnóstico, como consecuencia de la incertidumbre que les provoca. Por ello, estudios como el nuestro, centrados en la evaluación de los propios padres, pueden ser de gran utilidad para proporcionarles información precisa, como ha sido puesto de manifiesto en una revisión reciente Cochrane[150]. En contraste con la literatura publicada, nuestro estudio evalúa el

impacto estético de los HI en los padres, que es la razón más común para iniciar el tratamiento, tal y como apoyan diversas directrices[111,158].

Este estudio presenta varias ventajas. Aparte del resultado relevante para el paciente, 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, grande. Nuestro estudio de cohortes prospectivo a largo plazo representa uno de los más largos hasta la fecha, lo que también ayuda a aclarar la incidencia y el porcentaje de secuelas que dejan estos tumores. Como punto fuerte y novedoso, la evaluación del resultado estético se realiza por un panel de padres y se describen los resultados para diferentes terapias. Esto 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 en la puntuación de la escala de calidad de vida sin llegar a ser significativa, justificando estos resultados con el pequeño tamaño muestral o la posible preocupación de los padres por los síndromes asociados[154].

Pensamos que estos resultados serán útiles para ayudar a los padres a ajustar sus expectativas respecto al resultado estético del hemangioma en sus hijos, y ponen de manifiesto la necesidad de centrarse más en el abordaje de los padres, y la necesidad de ser empáticos con ellos (menos del 10% de los padres reciben apoyo psicológico durante el tratamiento)[136] explicándoles cómo será el tumor, preguntándoles sus dudas respecto a la evolución del tumor e insistiendo en la importancia

del tratamiento. Incluso podríamos utilizar imágenes para explicar a los padres cómo será esta evolución, de forma que puedan ajustar sus expectativas según el tipo de hemangioma. Otro mensaje importante es que, aunque existe una gran mejoría entre las puntuaciones basales y después del tratamiento, sólo alrededor del 40% de los resultados se consideraron excelentes (una puntuación de 9 o 10). Este porcentaje es un indicio de que deberíamos evitar decir a los padres que el hemangioma va a desaparecer por completo[159]. Estos resultados también deberían estimularnos en la investigación de nuevos tratamientos, especialmente aquellos que mejoren las secuelas estéticas tras el uso de betabloqueantes (por ejemplo, la terapia con láser).[160,161]

Ésta es la primera gran cohorte prospectiva que analiza el impacto estético del HI mediante un panel de padres. Al inicio y como consecuencia de sus características, la evaluación fue peor en los grupos de tratamiento farmacológico (propranolol oral y timolol tópico) frente a los de observación. Estas diferencias desaparecen al finalizar el seguimiento, considerándose un resultado excelente en torno al 40%. El estudio no apoya que los pacientes tratados con timolol tengan un mejor resultado en comparación con la observación.

7.3. Fortalezas y limitaciones del estudio

La potencialidad de los hallazgos de este estudio radica en su impacto clínico. La "moderada" concordancia entre observadores en las dos muestras analizadas, tanto a nivel nacional como internacional, nos hace cuestionarnos las actuales directrices de las diferentes guías de práctica clínica. Bien sea por la falta de precisión al clasificar las categorías de riesgo de los HI, bien por la ausencia de evidencia científica que apoyen los tratamientos (especialmente en los de riesgo intermedio y bajo), la práctica clínica presenta una variabilidad no justificable. Nuestros resultados deben impulsar a la comunidad científica a profundizar en estos dos aspectos del manejo de la patología tumoral benigna más frecuente en la edad pediátrica.

Es interesante destacar que nuestros resultados apoyan la clasificación en categorías del consenso español sobre HI[62]. En la mayoría de las guías internacionales, los HI se clasifican como de alto riesgo o de bajo riesgo. En nuestro estudio, y de acuerdo con el consenso español, se consideró una categoría adicional de «riesgo intermedio» para los HI, que es una subclase de los HI de categoría de bajo riesgo de otras clasificaciones internacionales[65,85]. Basándonos en los resultados de este estudio, que muestra que el uso de propranolol es significativamente menor en los pacientes con HI de bajo riesgo que en los de riesgo intermedio (15,2% frente a 40,4%), parece lógico realizar dicha subclasificación, ya que se tratan de forma diferente.

Los **puntos fuertes** de nuestro estudio incluyen:

- La selección aleatoria de casos basada en una cohorte representativa de la práctica clínica y la elevada tasa de respuesta (89%) entre una población representativa de dermatólogos pediátricos expertos. Los datos aportados en las viñetas (edad, localización, tamaño y fotografía de la lesión) fueron elegidos para permitir la clasificación de los hemangiomas según las categorías del consenso español. Como alternativas terapéuticas en la encuesta se eligieron aquellas con un fuerte grado de recomendación en guías de práctica clínica y conferencias de consenso.
- En cuanto a los resultados encontrados de la evaluación estética, podemos utilizar estos hallazgos para explicar a los padres las diferentes estrategias de tratamiento y sus resultados y ayudarles a afrontar la incertidumbre.

No obstante, se trata de un estudio exploratorio y presenta algunas **limitaciones**.

- En relación al estudio de la concordancia entre dermatólogos, el reducido número de viñetas en cada categoría de riesgo nos impide extraer conclusiones definitivas sobre las causas del desacuerdo en cada una de ellas. Para ello, sería necesario ampliar el tamaño muestral de dermatólogos y viñetas en los niveles de categoría de riesgo bajo y medio, donde el acuerdo es menor.
- Otras posibles opciones de tratamiento como el láser o los corticoides no se encontraban entre las opciones terapéuticas y

podrían haber disminuido el grado de acuerdo. Sin embargo, su uso es actualmente infrecuente (2 pacientes tratados con láser y ninguno con corticoides de 317 pacientes tratados en el Registro), lo que hace improbable esta limitación.

- Por último, no se permitió la combinación de tratamientos entre las opciones terapéuticas. En algunos metaanálisis, señalan que algunas de las combinaciones podrían ser superiores a la monoterapia[132]. Sin embargo, con esta base teórica, el uso en la práctica clínica de combinaciones de tratamientos en España es muy escaso[111].
- El estudio sobre las preferencias de los padres también está limitado por su naturaleza observacional, lo que conlleva que las características basales de cada grupo sean diferentes de manera natural en función de la gravedad del HI. Intentamos superar esta limitación utilizando métodos contrafactuales para simular los resultados de un ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, como era de esperar, los pacientes tratados con propranolol eran muy diferentes del resto por lo que, en este subgrupo, no pudimos equilibrar estas diferencias y los métodos de análisis estadístico no fueron aplicables. Sí lo fueron para los grupos tratados con timolol y observación, sin llegar a mostrar diferencias estadísticas en los resultados estéticos de ambos subgrupos.
- Por último, la escala utilizada también podría considerarse una limitación, ya que no ha sido validada formalmente, aunque la

hemos basado en criterios definidos de manera legal, formando a padres en su uso mediante la clasificación de fotografías.

- Otra posible limitación es que el 40% de los participantes no tenían fotografías de una 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 no se trata de una causa de sesgo de selección

Aunque se necesitan estudios prospectivos a largo plazo y con mayor tamaño muestral que confirmen los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, los hallazgos de este trabajo proporcionan una información muy valiosa que permitirá plantear nuevas líneas de investigación y estrategias de comunicación hacia los padres de los niños con HI para una mejor toma de decisiones compartidas.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1 La concordancia global entre dermatólogos pediátricos en el tratamiento del hemangioma infantil (HI) es moderada-regular. Este resultado se obtiene tanto a nivel español como a nivel internacional, sin diferencias significativas entre las áreas geográficas estudiadas (Europa y Norteamérica), si bien la concordancia intraobservador es excelente en ambos casos.

2 El tratamiento utilizado más frecuentemente en los HI de alto riesgo es el propranolol y en los de bajo riesgo la observación clínica, independientemente del área geográfica. Sin embargo, para los de riesgo moderado-intermedio la primera opción es el propranolol para los europeos y norteamericanos, y el timolol para los españoles.

3 Estratificando por categorías de riesgo, la concordancia interobservador es mejor a nivel internacional que en el ámbito español. En el caso de los de alto riesgo es excelente o moderada, pero en el de los de riesgo intermedio y bajo es moderada.

4 Aproximadamente el 40% de los HI logran un resultado estético excelente a juicio de los padres. Aunque el impacto estético inicial es superior en los HI que se tratan con propranolol (con un riesgo mayor), el resultado final es similar al de los HI que se tratan con timolol o se realiza seguimiento clínico.

5 A la luz de estos hallazgos se considera necesario aumentar la evidencia científica del uso de los diferentes tratamientos en las categorías de riesgo moderado intermedio y bajo. Mientras tanto, el difundir a los progenitores la valoración que ellos mismos obtienen sobre los resultados estéticos puede ayudar a ajustar sus expectativas respecto de los tratamientos y a la toma de decisiones compartidas con el dermatólogo pediátrico.

BIBLIOGRAFÍA

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

2 Léauté-Labrèze C, Sans-Martin V. [Infantile hemangioma]. *Presse Med* 2010; 39:499–510.

3 Kunimoto K, Yamamoto Y, Jinnin M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int J Mol Sci* 2022; 23. doi:10.3390/IJMS23042358.

4 Wassef M, Blei F, Adams D, *et al*. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136:e203–14.

5 Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LCF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85:1379–92.

6 Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69:412–20.

7 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.

8 Munden A, Butschek R, Tom WL, *et al*. Prospective study of infantile haemangiomas: Incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *British Journal of Dermatology* 2014; 170:907–13.

9 Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, *et al*. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World Journal of Pediatrics* 2020; 16:377–84.

10 Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:168–73.

11 Sandru F, Turenschi A, Constantin AT, *et al*. Infantile Hemangioma: A Cross-Sectional Observational Study. *Life (Basel)* 2023; 13. doi:10.3390/LIFE13091868.

12 Sharma A, Gupta M, Mahajan R. Infantile hemangiomas: a dermatologist's perspective. *Eur J Pediatr* 2024; 183. doi:10.1007/S00431-024-05655-8.

13 Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PCJ, Oranje AP. Educational paper: Pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *Eur J Pediatr* 2015; 174:97–103.

14 Lo K, Mihm M, Fay A. Current theories on the pathogenesis of infantile hemangioma. *Semin Ophthalmol* 2009; 24:172–7.

15 Uihlein LC, Liang MG, Mulliken JB. Pathogenesis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann* 2012; 41:1–6.

16 North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31:11–22.

17 Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010; 146:1295–9.

18 de Jong S, Itinteang T, Withers AHJ, *et al*. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch Dermatol Res* 2016; 308:219–27.

19 Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, *et al*. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res* 2017; 109:809–15.

20 Mihm MC, Nelson JS. Hypothesis: the metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development. *J Cutan Pathol* 2010; 37 Suppl 1:83–7.

21 Fiselier TJW, Lijnen P, Monnens L, *et al.* Levels of renin, angiotensin I and II, angiotensin-converting enzyme and aldosterone in infancy and childhood. *Eur J Pediatr* 1983; 141:3–7.

22 Pipkin FB, Smales OR, O'Callaghan MJ. Renin and angiotensin levels in children. *Arch Dis Child* 1981; 56:298–302.

23 Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, Day DJ. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64:759–65.

24 Itinteang T, Withers AHJ, Davis PF, Tan ST. Biology of Infantile Hemangioma. *Front Surg* 2014; 1. doi:10.3389/FSURG.2014.00038/FULL.

25 Hoeger PH, Colmenero I. Vascular tumours in infants. Part I: benign vascular tumours other than infantile haemangioma. *Br J Dermatol* 2014; 171:466–73.

26 Goh SGN, Calonje E. Cutaneous vascular tumours: An update. *Histopathology* 2008; 52:661–73.

27 Holm A, Mulliken JB, Bischoff J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor. *Journal of Clinical Investigation* 2024; 134. doi:10.1172/JCI172836.

28 Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, *et al.* Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics* 2008; 122:360–7.

29 Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, *et al*. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol* 2008; 144:1632–7.

30 Yu L, Li LL, Yan P, *et al*. Clinical characteristics of lip infantile haemangiomas and main risk factors for ulceration: an 8-year retrospective study of 69 Chinese infants. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020; 34:2135–9.

31 Shah SD, Baselga E, Mccuaig C, *et al*. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. , 2016.

32 Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, *et al*. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127:1643–8.

33 Roberts N. Infantile haemangioma: Harmless 'strawberry' or life-threatening vascular anomaly? *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* 2009; 9:385–9.

34 Baselga E, Roe E, Coulie J, *et al*. Risk factors for degree and type of sequelae after involutionof untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatol* 2016; 152:1239–43.

35 Hoornweg MJ, Smeulders MJC, Ubbink DT, Van Der Horst CMAM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: A case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26:156–62.

36 De Leye H, Saerens J, Janmohamed SR. News on infantile haemangioma. Part 1: clinical course and pathomechanism. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46:473–9.

37 Luu M, Frieden IJ. Infantile hemangiomas and structural anomalies: PHACE and LUMBAR syndrome. *Semin Cutan Med Surg* 2016; 35:117–23.

38 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. doi:10.1001/ARCHDERM.138.12.1567.

39 McNab M, García C, Tabak D, *et al*. Subclinical Ultrasound Characteristics of Infantile Hemangiomas That May Potentially Affect Involution. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2021; 40:1125–30.

40 Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Infantile Hemangioma: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev* 2020; 17:55–69.

41 Han K, Wei J, Zheng H, *et al*. Efficacy and Safety of Oral Propranolol or Topical Timolol for the Treatment of Superficial Infantile Hemangiomas. *Journal of Craniofacial Surgery* 2024. doi:10.1097/SCS.0000000000010001.

42 Höger PH, Hamm H. Infantile hemangioma: Clinical manifestation, treatment, and differential diagnoses. *Dermatologie* 2023; 74:331–9.

43 Kizmazoglu D, Ince D, Olgun Y, *et al*. Infantile Hemangiomas of the Head and Neck: A Single-Center Experience. *Children (Basel)* 2024; 11. doi:10.3390/children11030311.

44 Meng H, Jiang L, Chen Z, *et al*. Clinical Application of High-frequency Ultrasound in Treatment of Infantile Hemangiomas. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2021; 40:1099–104.

45 Houff AN, Albers SE, Kumar M. Metastatic Neuroblastoma Mimicking Multiple Infantile Hemangiomas Diagnosed With Ultrasound. *Cureus* 2024; 16:e73013.

46 Alexander K C Leung JMLKFLKLH. Infantile Hemangioma: An Updated Review. *Current Pediatrics Review* 2021; 17:55–69.

47 Metry D, Heyer G, Hess C, *et al*. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009; 124:1447–56.

48 Uda K, Okubo Y, Matsushima T, *et al*. Multifocal Infantile Hemangioma. *J Pediatr* 2019; 210:238-238.e1.

49 Weitz NA, Bayer ML, Baselga E, *et al*. The biker-glove pattern of segmental infantile hemangiomas on the hands and feet. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:542–7.

50 Grover C, Kaul S, Dhawan A, *et al*. Characteristic patterns of segmental infantile hemangiomas in Indian children: A descriptive study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2020; 86:674–80.

51 Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, *et al*. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *Journal of Pediatrics* 2016; 178:24-33.e2.

52 Metry D, Copp HL, Rialon KL, *et al*. Delphi Consensus on Diagnostic Criteria for LUMBAR Syndrome. *Journal of Pediatrics* 2024; 272. doi:10.1016/j.jpeds.2024.114101.

53 Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, *et al*. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118:882–7.

54 José Bernabeu-Wittel. Hemangiomas infantiles, expertos en anomalías vasculares en la infancia. . , Instituto de formación acreditada, 2018.

55 Mariani LG, Ferreira LM, Rovaris DL, *et al*. Infantile hemangiomas: risk factors for complications, recurrence and unaesthetic sequelae. *An Bras Dermatol* 2022; 97:37–44.

56 Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, *et al*. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42:62–8.

57 Hron TA, Kavanagh KR, Murray N. Diagnosis and Treatment of Benign Pediatric Lesions. *Otolaryngol Clin North Am* 2019; 52:657–68.

58 Lee MH, Ramanathan S, Chalon J, Turndorf H. Subglottic hemangioma. *Anesthesiology* 1976; 45:459–62.

59 Simsek E, Demiral M, Gundoğdu E. Severe consumptive hypothyroidism caused by multiple infantile hepatic haemangiomas. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31:823–7.

60 Berríos LR, Rodríguez BC, Sadurní MB, *et al*. Beyond Infantile Hemangiomas: A Glimpse into Overlapping Rare Syndromes Emphasizing the Vigilant Screening for PHACE and LUMBAR Syndromes. *Case Rep Pediatr* 2024; 2024:7501793.

61 Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, *et al*. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015; 174:855–65.

62 Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, *et al*. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Engl Ed)* 2016; 85:256–65.

63 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, *et al*. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2019; 143. doi:10.1542/PEDS.2018-3475.

64 Mimura H, Akita S, Fujino A, *et al*. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol* 2020; 38:287–342.

65 Smithson SL, Rademaker M, Adams S, *et al.* Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol* 2017; 58:155–9.

66 Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, *et al.* Pharmacologic interventions for infantile hemangioma: A meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137. doi:10.1542/peds.2015-3896.

67 Janmohamed SR, De Waard-Van Der Spek FB, Madern GC, *et al.* Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy: the Haemangioma Activity Score (HAS). *Clin Exp Dermatol* 2011; 36:715–23.

68 Janmohamed SR, Oranje AP. Scoring systems for infantile hemangioma: the Hemangioma Activity Score versus the Hemangioma Activity and Severity Index. *Int J Dermatol* 2016; 55:e416–7.

69 Haggstrom AN, Beaumont JL, Lai JS, *et al.* Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Arch Dermatol* 2012; 148:197–202.

70 Mull JL, Chamlin SL, Lai JS, *et al.* Utility of the Hemangioma Severity Scale as a Triage Tool and Predictor of Need for Treatment. *Pediatr Dermatol* 2017; 34:78–83.

71 Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:868–73.

72 Qiu T, Yang K, Dai S, *et al.* Analysis of Therapeutic Decisions for Infantile Hemangiomas: A Prospective Study Comparing the Hemangioma Severity Scale with the Infantile Hemangioma Referral Score. *Children (Basel)* 2022; 9. doi:10.3390/children9121851.

73 Janmohamed SR, Van Oosterhout M, De Laat PCJ, *et al*. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma: A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:258–63.

74 Léauté-Labrèze C, Torres EB, Weibel L, *et al*. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. *Pediatrics* 2020; 145. doi:10.1542/PEDS.2019-1628.

75 Barton MT, Latour E, Small A, *et al*. Measuring the impact of clinical practice guidelines on infantile hemangioma referrals. *Pediatr Dermatol* 2021; 38:1393–5.

76 Qiu T, Yang K, Dai S, *et al*. Analysis of Therapeutic Decisions for Infantile Hemangiomas: A Prospective Study Comparing the Hemangioma Severity Scale with the Infantile Hemangioma Referral Score. *Children (Basel)* 2022; 9. doi:10.3390/CHILDREN9121851.

77 Roupakias S, Kostopoulou E, Gkentzi D, *et al*. Infantile hemangiomas screening modalities for primary care physicians. *Pediatr Investig* 2023; 7:199–205.

78 Chitpiromsak K, Techasatian L, Jetsrisuparb C. Utility of the Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS) as a decision-making tool for referral to treatment. *BMJ Paediatr Open* 2021; 5:e001230.

79 Fei Q, Lin Y, Chen X. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 26:100506.

80 Lauren C, Garzon MC. Treatment of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann* 2012; 41:1–7.

81 PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Vascular Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. *PDQ Cancer Information Summaries* 2002.URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844334 [accessed on 19 January 2025].

82 Léauté-Labrèze C, de la Roque ED, Hubiche T, *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358:2649–51.

83 Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: A review. *Arch Dis Child* 2011; 96:890–3.

84 Adams L, Ryan E. Immediate possible adverse event rates in infants treated with oral propranolol for infantile haemangiomas at an Australian urban tertiary hospital between 2016 and 2019. *Australasian Journal of Dermatology* 2022; 63:473–8.

85 Solman L, Glover M, Beattie PE, *et al.* Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *British Journal of Dermatology* 2018; 179:582–9.

86 Parikh SR, Darrow DH, Grimmer JF, *et al.* Propranolol use for infantile hemangiomas: American society of pediatric otolaryngology vascular anomalies task force practice patterns. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139:153–6.

87 Propranolol (Hemangiol) and severe infantile haemangiomas. The drug of first choice. *Prescrire Int* 2015; 24:173–6.

88 Laken PA, Forsythe PL. Infantile hemangiomas: Pathogenesis and review of propranolol use. *Advances in Neonatal Care* 2016; 16:135–42.

89 Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: An update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013; 131:99–108.

90 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.

91 Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, *et al.* A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372:735–46.

92 Betlloch-Mas I, Martínez-Miravete MT, Lucas-Costa A, *et al.* Outpatient Treatment of Infantile Hemangiomas With Propranolol: A Prospective Study. , 2012.

93 Miyazaki T, Ozeki M, Sasai H, Ohnishi H. Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics International* 2021; 63:724–5.

94 Zaher H, Rasheed H, Esmat S, *et al.* Propranolol and infantile hemangiomas: Different routes of administration, a randomized clinical trial. *European Journal of Dermatology* 2013; 23:646–52.

95 Hasan I, Zinn Z. Safety of Prior Propranolol Therapy for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2024; 41. doi:10.1111/PDE.15753.

96 Thai T, Wang CY, Chang CY, Brown JD. Central Nervous System Effects of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019; 8. doi:10.3390/JCM8020268.

97 Gatts JE, Rush MC, Check JF, *et al.* Safety of propranolol for infantile hemangioma in infants less than five weeks corrected age. *Pediatr Dermatol* 2022; 39:389–93.

98 Ji Y, Chen S, Wang Q, *et al.* Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management. *Sci Rep* 2018; 8. doi:10.1038/S41598-018-22787-8.

99 Biesbroeck L, Brandling-Bennett HA. Propranolol for infantile haemangiomas: Review of report of a consensus conference. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99:95–7.

100 Kumar MG, Coughlin C, Bayliss SJ. Outpatient use of oral propranolol and topical timolol for infantile hemangiomas: Survey results and comparison with propranolol consensus statement guidelines. *Pediatr Dermatol* 2015; 32:171–9.

101 Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, *et al*. The role of topical timolol in the treatment of infantile hemangiomas: A systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2017; 97:1167–71.

102 Muñoz-Garza FZ, Ríos M, Roé-Crespo E, *et al*. Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage. *JAMA Dermatol* 2021; 157:583.

103 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.

104 Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: Preliminary results of a prospective study. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38:143–6.

105 Jalil S, Akhtar J, Ahmed S. Corticosteroids therapy in the management of infantile cutaneous hemangiomas. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16:662–5.

106 Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera A l., Wong LCF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85:1395–404.

107 Xu SQ, Jia RB, Zhang W, *et al*. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. *World J Pediatr* 2013; 9:221–9.

108 Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, *et al*. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119. doi:10.1542/PEDS.2006-2962.

109 Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol* 2016; 46:1494–506.

110 Sloan GM, Reinisch JF, Nichter LS, *et al*. Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83:459–66.

111 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.

112 Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, *et al*. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: Report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013; 131:128–40.

113 Cazeau C, Blei F, Gonzáles Hermosa M del RF, *et al*. Burden of Infantile Hemangioma on Family: An International Observational Cross-Sectional Study. *Pediatr Dermatol* 2017; 34:295–302.

114 Holmes WJM, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2011; 64:445–51.

115 Oksiuta M, Matuszczak E, Debek W, *et al*. Treatment of rapidly proliferating haemangiomas in newborns with propranolol and review of the literature. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2016; 29:64–8.

116 Boccara O, Méni C, Léauté-Labreze C, *et al*. Haemangioma Family Burden: Creation of a Specific Questionnaire. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:78–82.

117 Meza Viteri V, Aranibar L. Oral atenolol compared to oral propranolol for infantile hemangioma. *Medwave* 2023; 23. doi:10.5867/medwave.2023.11.2753.

118 Ji Y, Chen S, Yang K, *et al*. Efficacy and Safety of Propranolol vs Atenolol in Infants with Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147:599–607.

119 Chen T, Gudipudi R, Nguyen SA, *et al*. Should Propranolol Remain the Gold Standard for Treatment of Infantile Hemangioma? A Systematic Review and Meta-Analysis of Propranolol Versus Atenolol. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 2023; 132:332–40.

120 Kalsoom S, Zamir A, Rehman A ur, *et al*. Clinical pharmacokinetics of nadolol: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2022; 47:1506–16.

121 Pope E, Lara-Corrales I, Sibbald C, *et al*. Noninferiority and Safety of Nadolol vs Propranolol in Infants With Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2022; 176:34–41.

122 Colmenero Sendra M, del Boz González J, Segura Palacios JM, *et al*. Nadolol for Infantile Hemangiomas Previously Treated with Propranolol. *Actas Dermosifiliogr* 2024; 115:215–7.

123 Lorusso B, Cerasoli G, Falco A, *et al*. B-blockers activate autophagy on infantile hemangioma-derived endothelial cells in vitro. *Vascul Pharmacol* 2022; 146. doi:10.1016/J.VPH.2022.107110.

124 Zamir A, Hussain I, ur Rehman A, *et al*. Clinical Pharmacokinetics of Metoprolol: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2022; 61:1095–114.

125 Chaves L, Messias A, Correa Z, Jorge R. Intravitreal metoprolol for circumscribed choroidal hemangiomas: a phase I clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259:2837–41.

126 Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med* 2016; 48:221–33.

127 Kessels JPHM, Hamers ET, Ostertag JU. Superficial hemangioma: Pulsed dye laser versus wait-and-see. *Dermatologic Surgery* 2013; 39:414–21.

128 He HY, Shi WK, Jiang JC, *et al*. An exploration of optimal time and safety of 595-nm pulsed dye laser for the treatment of early superficial infantile hemangioma. *Dermatol Ther* 2022; 35. doi:10.1111/DTH.15406.

129 Shah SD, Mathes EF, Baselga E, *et al*. Multicenter retrospective review of pulsed dye laser in nonulcerated infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2023; 40:28–34.

130 Nakazono M, Kagimoto S, Koike T, *et al*. Clinical Outcomes of Small Infantile Hemangiomas Treated With Pulsed Dye Laser. *Dermatol Surg* 2022; 48:833–7.

131 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.

132 Huang H, Chen X, Cai B, *et al*. Comparison of the efficacy and safety of lasers, topical timolol, and combination therapy for the treatment of infantile hemangioma: A meta-analysis of 10 studies. *Dermatol Ther* 2022; 35. doi:10.1111/dth.15907.

133 Hochman M. The Role of Surgery in the Management of Infantile Hemangiomas: What is the Best Timing? *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51:119–23.

134 De Ravin E, Barrette LX, Lu J, *et al*. Clinical practice guidelines on management of infantile hemangioma: a systematic quality appraisal using the AGREE II instrument. *Pediatr Hematol Oncol* 2022. doi:10.1080/08880018.2022.2062502.

135 Nishimoto A, Ogawa R, Akaishi S. Algorithm-based Management of Infantile Hemangiomas: Reducing Sequelae and Surgical Interventions. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2024; 12:e6192.

136 Dieterich-Miller CA, Safford PL. Psychosocial development of children with hemangiomas: home, school, health care collaboration. *Child Health Care* 1992; 21:84–9.

137 Williams III EF, Hochman M, Rodgers BJ, *et al*. A Psychological Profile of Children With Hemangiomas and Their Families. , 2003.

138 Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing Up With a Facial Hemangioma: Parent and Child Coping and Adaptation. *Pediatrics* 1998; 101:446–52.

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

140 Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: Clinical course, complications and management. *British Journal of Dermatology* 2013; 169:20–30.

141 Rotondi MA, Donner A. A confidence interval approach to sample size estimation for interobserver agreement studies with multiple raters and outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65:778–84.

142 Wongpakaran N, Wongpakaran T, Wedding D, Gwet KL. A comparison of Cohen's Kappa and Gwet's AC1 when calculating inter-rater reliability coefficients: a study conducted with personality disorder samples. *BMC Med Res Methodol* 2013; 13. doi:10.1186/1471-2288-13-61.

143 Gwet KL. Testing the Difference of Correlated Agreement Coefficients for Statistical Significance. *Educ Psychol Meas* 2016; 76:609–37.

144 Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. Chapman&Hall/CRC Press; 1991. .

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

146 Sun Y, Zhao J, Meng Y, *et al*. The prevalence, complications, and risk factors for infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol* 2024; 63:737–46.

147 Léauté-Labrèze C. Traitement par propranolol des hémangiomes infantiles. *Archives de Pediatrie* 2015; 22:452–5.

148 Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011; 128. doi:10.1542/PEDS.2010-0029.

149 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.

150 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.

151 Hagen R, Ghareeb E, Jalali O, Zinn Z. Infantile hemangiomas: What have we learned from propranolol? *Curr Opin Pediatr* 2018; 30:499–504.

152 Grech V, Scerri C. Propranolol, infantile haemangiomas, and serendipity: New use for an old drug. *Libyan Journal of Medicine* 2011; 6:1–3.

153 Colmenero M, del Boz J, Bernabeu Wittel J, *et al.* Inter- and intra-observer variability in the selection of therapy for infantile hemangiomas among pediatric dermatologists in Spain. *Pediatr Dermatol* 2022; 39:557–62.

154 de Wild SR, Moyakine A V., van der Vleuten CJM. Does treatment with propranolol affect quality of life in infantile hemangioma patients and their parents? *Pediatr Dermatol* 2019; 36:958–60.

155 Quintard B, Gana K, Constant A, *et al.* Social isolation in parents of children with hemangiomas: Effects of coping styles and emotional distress. *Psychol Health Med* 2013; 18:698–704.

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

157 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.

158 Dahan E, Jaoude LA. Infantile Hemangiomas: A Review of Current Treatment Options. *Pediatr Ann* 2023; 52:192–7.

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

160 Kessels JPHM, Hamers ET, Ostertag JU. Superficial hemangioma: pulsed dye laser versus wait-and-see. *Dermatol Surg* 2013; 39:414–21.

161 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.

ANEXOS

ANEXO I

Lista de hospitales participantes en el registro de hemangiomas infantiles de la AEDV:

- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)
- Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
- Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)
- Hospital Universitario La Paz (Madrid)
- Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Reus)
- Hospital Universitari Son Espases (Palma de Mallorca)
- Hospital Costa del Sol (Marbella)
- Clinica Dermik (Barcelona)
- Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
- Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)
- Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)
- Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz (Sevilla)

ANEXO II

Lista de países participantes en el estudio de concordancia internacional que forman parte de la organización PeDRA (Paediatric Dermatology Research Alliance)

- Alemania
- Austria
- Bélgica
- Canada
- Dinamarca
- Eslovaquia
- Estados Unidos
- Estonia
- Francia
- Grecia
- Irlanda
- Italia
- Polonia
- Portugal
- Reino Unido
- República Checa
- Rumania
- Suiza
- Turquía

ANEXO III

Grados de perjuicio estético. Artículo 102 LRCSCVM

BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO
LEGISLACIÓN CONSOLIDADA

Artículo 102. *Grados de perjuicio estético.*

1. La medición del perjuicio estético se realiza mediante la asignación de una horquilla de puntuación a cada uno de los grados teniendo en cuenta, de modo particular, los factores siguientes:

a) el grado de visibilidad ordinaria del perjuicio,
b) la atracción a la mirada de los demás,
c) la reacción emotiva que provoque y
d) la posibilidad de que ocasione una alteración en la relación interpersonal del perjudicado.

2. Los grados de perjuicio estético, ordenados de mayor a menor, son los siguientes:

a) Importantísimo, que corresponde a un perjuicio estético de enorme gravedad, como el que producen las grandes quemaduras, las grandes pérdidas de sustancia y las grandes alteraciones de la morfología facial o corporal.
b) Muy importante, que corresponde a un perjuicio estético de menor entidad que el anterior, como el que produce la amputación de dos extremidades o la tetraplejia.
c) Importante, que corresponde a un perjuicio estético de menor entidad que el anterior, como el que produce la amputación de alguna extremidad o la paraplejia.
d) Medio, que corresponde a un perjuicio estético de menor entidad que el anterior, como el que produce la amputación de más de un dedo de las manos o de los pies, la cojera relevante o las cicatrices especialmente visibles en la zona facial o extensas en otras zonas del cuerpo.
e) Moderado, que corresponde a un perjuicio estético de menor entidad que el anterior, como el que producen las cicatrices visibles en la zona facial, las cicatrices en otras zonas del cuerpo, la amputación de un dedo de las manos o de los pies o la cojera leve.
f) Ligero, que corresponde a un perjuicio estético de menor entidad que el anterior, como el que producen las pequeñas cicatrices situadas fuera de la zona facial.