



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
FACULTAD Y DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**“Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5% solución en el
tratamiento del Hemangioma Infantil en Etapa Proliferativa Temprana. Ensayo Clínico
Controlado y Aleatorizado”**

Fania Zamantta Muñoz Garza

DIRECTORES DE LA TESIS

Dra. Eulàlia Baselga Torres

Dr. Lluís Puig Sanz

TUTOR DE LA TESIS

Dr. Lluís Puig Sanz

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
BARCELONA

2018

El presente trabajo se ha llevado a cabo en colaboración entre los Servicios de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en Barcelona y del Hospital Virgen del Rocío en Sevilla, España.

Cada uno de los investigadores que participaron en este estudio han leído el protocolo y aceptaron coordinar este ensayo clínico de acuerdo con todas las estipulaciones establecidas en ella, aceptando cumplir con la Declaración de Helsinki, y el Manual de Normas de la Buena Práctica Clínica y las reglamentaciones nacionales pertinentes.

No hemos recibido ningún tipo de financiación para el desarrollo del mismo.

Los resultados del presente estudio han sido presentados como:

Presentación oral en el Congreso de la Sociedad Internacional para el estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA) en Ámsterdam, Holanda, del 30 de Mayo al 1 de Junio del 2018.

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Lluís Puig**, jefe de Servicio de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, director y tutor de esta tesis doctoral, por la confianza depositada, por haberme dado la oportunidad de poder desempeñar con gran entusiasmo este trabajo dentro del servicio y por siempre estar disponible para cualquier inquietud.

A la **Dra. Eulàlia Baselga**, por ser la gran guía que eres, por animarme cada vez a realizar este y otros trabajos, por la confianza que depositaste en mi persona sin reparo, por ser un ejemplo a seguir tanto en el ámbito académico como en el personal y por siempre darme el apoyo que necesito para lograr todas las metas que he alcanzado. Gracias infinitas.

Al **Dr. Ignasi Gich**, facultativo y especialista, médico adjunto del Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública del Hospital de Sant Pau, por la disponibilidad y contribución en el análisis estadístico e interpretación de los resultados de este trabajo. Por ser tan cálido a la hora de explicar una y otra vez todo de forma clara y sencilla.

A la **Dra. Claudia Erika Delgado**, Asociada médica Laboral, encargada del CEIC del Hospital de Sant Pau, por estar ahí desde el día uno, ayudándonos para que el protocolo se desarrollara y aprobara tanto por el comité ético como por la AEMPS, dando sus invaluable puntos de vista y correcciones del protocolo en todas sus versiones.

A la **Dra. Mónica Ríos**, compañera y colega, que estuvo al pendiente de todo el estudio y revisión de pacientes mientras me encontraba de baja materna, por su amistad y acompañamiento durante estos años.

Al personal de enfermería y farmacia del Hospital de Sant Pau, por ayudarme con la recogida de medicaciones en todo el momento.

A mi esposo, Jesús Zacarías, por ser la pieza más importante de mi vida, por que cada día me ha impulsado a ser la mujer que soy, contando con su apoyo en todo momento, sin tí no lo hubiera logrado.

A mi hijo, Jesús, por ser la razón por la que me levanto cada mañana, por estar ahí mientras leía y escribía, jugando a mi lado, por todo el tiempo que te quité de juegos, espero que de grande lo entiendas y te sientas orgulloso de mí.

A mis padres, Blanca e Indalecio, por todo lo que han hecho por mí, por estar detrás de mí en cada paso, por apoyarme a su manera y siempre con mucho amor, les estaré siempre agradecida.

A mis segundos padres, Laura y Jesús Zacarías, por ayudarnos a romper las barreras, por empujarnos en este viaje y su apoyo incondicional.

Dedicada a mi esposo Jesús Zacarías y mi hijo

“La familia no es algo importante, lo es todo”

Tabla de contenido

II. Summary	7
III. Resumen	8
1. Introducción	9
1.1 Hemangioma Infantil.....	20
1.1.1 Epidemiología.....	21
1.1.2 Patogénesis.....	22
1.1.2.1 Características de un hemangioma en fase proliferativa vs. fase involutiva	22
1.1.2.2 Teoría Placentaria	23
1.1.2.3 Teoría de la Hipoxia	23
1.1.2.4 Incremento en la actividad angiogénica vs. vasculogénica	24
1.1.3 Características Clínicas.....	25
1.1.3.1 Clasificación	26
1.1.3.2 Tamaño	28
1.1.3.3 Localización	29
1.1.3.4 Asociaciones	30
1.1.3.5 Lesiones residuales	33
1.1.4 Complicaciones	34
1.1.4.1 Ulceración	34
1.1.4.2 Compromiso estético	35
1.1.4.3 Afectación de la vía aérea	35
1.1.4.4 Compromiso visual	35
1.1.4.5 Insuficiencia Cardíaca	36
1.1.4.6 Otras complicaciones	36
1.1.5 Diagnóstico.....	36
1.1.5.1. Anatomía Patológica y Tinciones de Inmunohistoquímica	37
1.1.5.2 Ecografía cutánea	37
1.1.5.3 Resonancia Magnética	38
1.1.6 Tratamiento.....	39
1.1.6.1 Tratamientos sistémicos	40

1.1.6.2 Tratamientos tópicos	43
1.2 Timolol maleato en el tratamiento del HI.....	46
1.2.1 Mecanismo de acción	48
1.2.2 Absorción	48
1.2.3 Dosis y galénica utilizadas.....	51
1.2.4 Eficacia	53
1.2.4.1 Meta-análisis y Revisiones sistemáticas	53
1.2.4.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados	54
1.2.4.3 Estudios Prospectivos	56
1.2.4.4 Estudios Retrospectivos	57
1.2.5 Efectos secundarios	59
2. Justificación, Hipótesis y Objetivos del estudio.....	62
2.1 Justificación.....	63
2.2 Hipótesis	66
2.3 Objetivos	68
2.3.1 Objetivo Principal.....	68
2.3.1 Objetivos Secundarios de Eficacia.....	68
2.3.2 Objetivo Secundario de Seguridad.....	68
3. Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo.....	57
3.1 Diseño del Estudio.....	70
3.1.1 Tipo y Diseño de Estudio.....	70
3.2 Diseño esquemático del protocolo	74
3.2.1 Descripción de las Visitas	74
3.2.1.1 Visita Basal: S0 (inclusión)	74
3.2.1.2 Visita S2 (+/- 1 día)	75
3.2.1.3 Visita S4 (+/-3 días); Visita S8 (+/-3 días); Visita S12 (+/-3 días)	76
3.2.1.4 Visita S24 (+/-7 Días) (Fin de Tratamiento)	77
3.2.1.5 Visita S36 (+/- 7 días) Final del Estudio	77
3.2.2 Diagrama de Flujo del Estudio	79

3.3 Financiación.....	80
4. Metodología	72
4.1 Pacientes.....	84
4.1.1 Criterios de Inclusión.....	84
4.1.2 Criterios de Exclusión	85
4.1.3 Predeterminación del tamaño de la muestra.....	85
4.1.4 Reclutamiento de pacientes	86
4.1.5 Identificación del paciente	86
4.1.6 Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y abandonos	86
4.1.6.1 Criterios de retirada	86
4.1.6.2 Sustitución de los Pacientes	87
4.1.6.3 Período de Exclusión después del estudio	88
4.2 Fármaco en estudio	88
4.2.1 Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica.....	88
4.2.1.1 Tratamiento Activo	88
4.2.1.2 Tratamiento Placebo	89
4.2.2 Normas especiales en el manejo y almacenamiento.....	89
4.2.2.1 Envasado y Etiquetado	89
4.2.2.2 Técnicas de enmascaramiento de los tratamientos del estudio	89
4.2.3 Administración del Fármaco.....	89
4.2.3.1 Duración del tratamiento	90
4.2.3.2 Calendario de administración	90
4.2.3.3 Vía y condiciones de administración	90
4.2.3.4 Procedimiento de Sustitución	90
4.2.4 Tratamientos concomitantes.....	90
4.2.4.1 Tratamientos prohibidos	90
4.2.4.2 Tratamientos autorizados	93
4.2.4.3 Fármaco de Rescate	93
4.3 Evaluación de la Respuesta (Eficacia).....	94

4.3.1 Evaluación de la eficacia.....	94
4.3.1.1 Variable Principal	95
4.3.1.2 Variable Secundaria	95
4.4 Evaluación de la Seguridad.....	96
4.4.1 Registro de Acontecimientos Adversos (AA).....	97
4.4.2 Tolerabilidad Local.....	97
4.4.3 Exploración física global.....	97
4.4.4 Constantes Vitales	98
4.5 Cumplimiento del Tratamiento.....	99
4.5.1 Tratamientos concomitantes.....	100
4.6 Análisis Estadístico.....	100
4.6.1 Consideraciones generales.....	101
4.6.2 Estratificación.....	101
4.6.3 Tamaño de la muestra.....	102
4.6.4 Desviaciones del protocolo.....	102
4.6.5 Tratamiento de los abandonos o los datos incompletos.....	103
4.6.6 Características demográficas y basales.....	103
4.6.7 Variable Principal.....	103
4.6.8 Variable Secundaria.....	104
4.6.8.1 Tratamientos concomitantes	107
4.6.8.2 Cumplimiento	107
4.6.9 Análisis Intermedio y monitorización de datos.....	108
4.7 Acontecimientos Adversos.....	108
4.7.1 Definiciones.....	108
4.7.2 Descripción.....	108
4.7.3 Registro de los Acontecimientos Adversos.....	111
4.7.3.1 Métodos de Recogida y Valoración de AA.....	111
4.7.4 Notificación.....	112
4.7.5 Aspectos específicos para la valoración de la seguridad.....	113
4.8 Consideraciones Prácticas.....	114

4.8.1 Condiciones del archivo de los datos y correcciones	114
4.8.2 Monitorización, Auditorías e Inspecciones	115
4.8.3 Desviaciones del protocolo del estudio.....	116
4.8.4 Control de la Medicación	116
4.8.4.1 Identificación de las muestras y etiquetado de las mismas	117
4.8.4.2 Asignación de los tratamientos en estudio	118
4.8.5 Interrupción del Ensayo	119
4.9 Aspectos éticos.....	119
4.9.1 Consideraciones Generales	119
4.9.2 Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado	120
4.9.3 Evaluación de los beneficios y riesgos prevesibles para los sujetos del ensayo y otros posibles pacientes	122
4.9.4 Confidencialidad de los datos	123
4.9.5 Póliza de Seguro.....	124
5. Resultados	111
5.1 Pacientes.....	127
5.1.1 Datos demográficos.....	132
5.2 Evaluación de la Variable Principal	139
5.3 Evaluación de la Variable Secundaria. Eficacia.....	142
5.3.1 Disminución del tamaño del HI a la S24 de evaluación.....	142
5.3.2 Disminución del grosor del HI a la S24 de evaluación.....	143
5.3.3 Reducción del color del HI a la S24 de evaluación.....	146
5.3.4 Eficacia reportada por los padres.....	147
5.3.5 Persistencia de la eficacia a la S36 de seguimiento	148
5.4 Evaluación de Variable Secundaria. Seguridad.	150
5.4.1 Tolerabilidad del timolol 0.5% solución	150
5.4.2 Efectos secundarios reportados por los padres	154
6. Discusión	137

Eficacia del timolol maleato	161
Disminución del tamaño, grosor y mejoría en la coloración del HI tratado con timolol maleato	164
Eficacia del timolol maleato en el tratamiento del HI reportada por los padres	167
Persistencia de la eficacia 12 semanas después del tratamiento	168
Seguridad y tolerabilidad local del timolol maleato en el tratamiento del HI	168
7. Conclusiones	153
8. Líneas a futuro que se desprenden de esta investigación.....	156
9. Anexos	157
CRD Semana 2	163
CRD Semana 4	166
CRD Semana 8	169
CRD Semana 12.....	172
CRD Semana 24.....	175
CRD Semana 36.....	178
Consentimiento informado.....	180
Hoja informativa para los padres o tutores	181
Autorización AEMPS.....	188
Autorización Comité de Ética HSCSP	193
10. Bibliografía	196

I. ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento Adverso
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
AA AT	Acontecimiento adverso aparecido durante el tratamiento
ACV	Accidente cerebro-vascular
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINES	Anti-inflamatorios no esteroideos
AV	Aurículo-ventricular
BPC	Buena Práctica Clínica
CEIC	Comité de ética
CI	Intervalo de confianza
CO	Casos observados
COS	Clasificación por órganos y sistemas
CPE	Células Progenitoras Endoteliales
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
DCI	Denominación Común Internacional
EMA	European Medicines Agency
Fas	Conjunto completo de análisis
FC	Frecuencia cardiaca
FCyRII	Receptor gamma II
FdE	Final de estudio
FdT	Final de tratamiento
FNT	Factor de Necrosis Tumoral
FR	Frecuencia Respiratoria
FUM	Fecha última de menstruación
GAS	Escala de Evaluación Global
GLUT-1	Transportador de Glucosa tipo I

HAS	Escala de Actividad del Hemangioma
HEK	Hemangioendotelioma Kaposiforme
HI	Hemangioma Infantil
HIG	Hemangioma Investigator Group
HLA-DR	Antígeno de histocompatibilidad DR
HLPC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
HSCSP	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
HVR	Hospital Virgen del Rocío
ICAM	Molécula de adhesión intracelular
IDO	Indolamina 2,3 dioxigenasa
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
INF	Interferón
ISSVA	Sociedad Internacional para el estudio de anomalías vasculares
LeY	Antígeno Y Lewis
lpm	Latidos por minuto
mm	milímetros
MMP	Metaloproteinasa de la matriz extracelular
MZT	Microzonas térmicas
NICH	Hemangioma congénito no involutivo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio (Cociente de posibilidades)
PDL	Láser de colorante pulsado
PI	Producto de Investigación
PICH	Hemangioma congénito parcialmente involutivo
PNT	Procedimiento normalizado de trabajo
PP	Según el protocolo
RA	Reacción adversa
RAI	Reacción adversa inesperada

RAIG	Reacción adversa inesperada grave
RCT	Ensayo clínico aleatorizado
RICH	Hemangioma congénito rápidamente involutivo
RM	Resonancia Magnética
S	Semana
SNC	Sistema nervioso central
TC	Tomografía computarizada
TP	Término preferente
US	Ecografía
UV	Ultravioleta
VAS	Escala visual análoga
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR2	Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular

II. SUMMARY

Purpose: Evaluate the efficacy and safety of 0.5% timolol maleate solution for the early treatment of infantile hemangioma in infants under 8 weeks old. Investigators hypothesize that treatment with topical timolol in the first two months of life, before the proliferative phase or in early proliferative phase, may prevent from further growing and the need to treat with oral propranolol.

Methods: A multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. Patients with less than 60 days of life with focal or segmental hemangiomas, or any superficial, mixed, deep or abortive will randomly assigned to treatment with topical timolol 0.5% twice a day for 24 weeks or placebo.

Changes in lesion size (volume and thickness) and color were evaluated from photographs taken at 2,4,8,12,24 and 36 weeks. Vital signs and side effects will be recorded at each visit. Main outcome was a complete or nearly complete resolution of the IH evaluated by a blinded investigator.

Results: Seventy patients were recruited. Twenty-two of the 33 infants receiving treatment and 25 of the 37 infants receiving placebo completed the study. Five patients in the placebo arm and 2 in treatment arm were withdrawn because ultimately needed propranolol.

A total of 52 (74.2%) patients had superficial IHs, 11 (15.7 %) had mixed IHs, 6 (8.5%) had abortive IHs and 1 (1.4%) had deep IHs. A total of 60 patients had localized IHs (87%), 5 had segmental IHs (7.2%), and 4 patients had indeterminate IHs (5.7%). As regards location, 33.3% were located on the head and neck, with 66.7% on other body sites.

We found a complete resolution in 48.1% of IHs in the timolol group vs. 36% in the placebo group at week 24, but the difference in proportions was not statistically significant ($P < 0.398$). No changes were found in the size of the IH (volume / thickness) between both groups. An improvement in color

was observed at week 4 in the group treated with timolol ($P < 0.011$). No serious adverse effects were reported by the parents. No variations in blood pressure or heart rate were found between the two groups.

Conclusions: Topical timolol maleate, even in the early proliferative stages, was not more effective than placebo in this cohort of patients. We would need to treat more patients to be able to show a difference.

III. RESUMEN

Propósito del estudio: Evaluar la eficacia y seguridad del timolol maleato 0.5% solución en el tratamiento del hemangioma infantil (HI) en lactantes menores de 10-60 días. La hipótesis de este trabajo es que al iniciar tratamiento con timolol tópico en los primeros meses de vida, en la fase proliferativa temprana, puede prevenir el crecimiento del HI y la necesidad de iniciar el tratamiento con propranolol oral.

Material y Métodos: Se trata de un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, comparado contra placebo, fase II. Se incluyeron pacientes de 10- 60 días de vida con HI focales o segmentarios, de cualquier subtipo (superficial, mixto, profundo o abortivo) los cuales se distribuyeron de forma aleatoria a un grupo de tratamiento con timolol maleato 0.5% solución aplicado dos veces al día por 24 semanas o a un grupo placebo donde se administró solución salina.

Se realizaron evaluaciones de fotografías seriadas en búsqueda de cambios en el color y tamaño del HI a la semana 2,4,8,12,24 y 36. Se tomaron signos vitales en cada visita (presión arterial y frecuencia cardiaca). La variable principal del estudio fue la presencia de resolución completa o casi completa del HI.

Resultados: Se incluyeron 70 pacientes, de los cuales 22/33 recibieron tratamiento y 25/37 recibieron placebo y completaron el estudio. Un total de 7 pacientes fueron retirados del estudio y se inició tratamiento con propranolol oral (5 del grupo placebo y 2 del grupo timolol).

Un total de 52 pacientes (74.2%) presentaron HI superficiales, 11 (15.7%) HI mixtos, 6 (8.5%) HI abortivos y 1 (1.4%) HI profundo. Sesenta pacientes tenían HI localizados (87%), 5 con HI segmentarios (7.2%) y 4 pacientes con HI indeterminados (5.7%). El 33.3% de los HI estaban localizados en cabeza y cuello y 66.7% en otras zonas del cuerpo.

Un 48.1% de los pacientes presentaron resolución completa en el grupo timolol comparado contra 36% del grupo placebo sin significancia estadística ($P < 0.398$). No se encontraron cambios en el tamaño del HI (volumen/grosor) entre ambos grupos. Se observó una mejoría en la coloración a la semana 4 en el grupo tratado con timolol ($P < 0.011$). No se reportaron efectos adversos serios por los padres. No se encontraron variaciones en la presión arterial ni frecuencia cardíaca entre ambos grupos.

Conclusiones: El timolol tópico aún en etapas proliferativas tempranas, no ha demostrado ser más eficaz que el propranolol tópico en esta cohorte de pacientes. Sería necesario tratar muchos más pacientes para encontrar diferencias.

1. Introducción

1.1 Hemangioma Infantil

El Hemangioma Infantil (HI) es el tumor vascular benigno más frecuente en la infancia. De acuerdo a la Sociedad Internacional para el estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA por sus siglas en inglés), el HI pertenece a un grupo de lesiones conocidas como "tumores vasculares".¹ En general tienen un

amplio espectro de presentación clínica, que varía de lesiones pequeñas superficiales a otras que dejan secuelas importantes y que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

Los HI cuentan con una historia natural única y peculiar. Generalmente aparecen poco después del nacimiento y experimentan una fase proliferativa con crecimiento rápido, seguido por una fase de involutiva espontánea que dura varios años. La involución no es sinónimo de desaparición completa del hemangioma ya que en la mayoría de los casos suele observarse alguna secuela, bien sea, piel anetodérmica, telangiectasias, cambios en la coloración y tejido fibroadiposo redundante.

La mayoría de los HI no necesitan tratamiento, y se puede tomar una actitud expectante. Sin embargo, en un 10% de los pacientes van a requerir tratamiento, bien sea por tratarse de hemangiomas que comprometen la vida, comprometen alguna función, se ulceran o son muy desfigurantes desde el punto de vista estético.

1.1.1 Epidemiología

La incidencia del HI se estima en un 4-5%², sin embargo, algunos estudios señalan hasta 10%.^{3,4} En prematuros se ha reportado una mayor incidencia (20%).⁵ La mayoría de los HI no se encuentran al nacer (excepto en un 1-2%) y la gran mayoría se desarrollan hasta la 4^o-6^o semana de vida. Es más común en niñas (2.3-2.9:1). La raza caucásica, tanto en el niño como en la madre, es la más frecuente con comparación con otras razas.⁶

Factores de riesgo:

Bajo peso al nacer. Los niños con < 1500 gr de peso al nacer tienen más riesgo de desarrollar HI. Se ha descrito que en bebés prematuros de < 1000 gr la incidencia de hemangiomas es del 23%.^{5,7}

Prematuridad. Los bebés prematuros (< 37 SDG) son más propensos a desarrollar HI. Se desconoce si la presencia de un hemangioma aumenta el riesgo de un parto prematuro o viceversa.⁵

Antecedentes familiares. Un tercio de los pacientes tienen un familiar de primer grado con una anomalía vascular y el 12% tiene un familiar de primer grado con un hemangioma, que es un poco mayor a la población en general (3-12%).⁸⁻⁹ También se ha reportado una forma familiar de HI ligado al cromosoma 5q31-33 en un grupo de 3 familias, donde la transmisión es de forma autosómica dominante.¹⁰

Factores maternos. Se han señalado que la edad materna avanzada (> 30 años) en el primer embarazo, multiparidad y embarazos múltiples son factores de riesgo para el desarrollo de un HI. También se ha visto una mayor prevalencia ante la presencia de anomalías placentarias (placenta previa), preeclampsia y posterior a la obtención de biopsia de vellosidades coriónicas.¹¹

1.1.2 Patogénesis

Hasta la fecha, la patogénesis del HI sigue sin dilucidarse por completo. Se han señalado varias teorías, pero ninguna por sí misma puede explicar la patogénesis del HI, siendo más probable que se trate de un evento multifactorial.

1.1.2.1 Características de un hemangioma en fase proliferativa vs. fase involutiva

El HI se compone principalmente de células endoteliales, pero también contiene pericitos, fibroblastos, células intersticiales y mastocitos. Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la proliferación e involución de las células endoteliales son poco conocidos.

En la fase proliferativa del HI se caracteriza por un rápido crecimiento de células endoteliales a partir de vasos sanguíneos. Un HI consiste de células madre pluripotenciales (CD 133+), células endoteliales inmaduras (CD31+), pericitos, células dendríticas (factor XIIIa+) y células mesenquimales con potencial adipogénico. Durante la fase proliferativa, las células endoteliales e intersticiales expresan un marcador de proliferación llamado anticuerpo MIB-1. Más aún, las células endoteliales CD31+ son clonales¹² y expresan un fenotipo particular: indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), LYVE-1, merosina, CCR6, el transportador de glucosa-1 (GLUT-1), antígeno Lewis Y (Ley), el receptor Fc gamma II (FC γ RII) y CD15.¹³

Durante la fase involutiva, hay un incremento de apoptosis de células endoteliales que conduce a la regresión de vasos sanguíneos. Las células endoteliales expresan caspasas, las cuales son conocidas como marcadores de apoptosis. Hay un incremento en la expresión de marcadores de maduración y activación de células endoteliales como el HLA-DR y el ICAM-1 (CD54). También hay un incremento del número de células mastocitarias que alteran el balance de factores angiogénicos promoviendo la regresión. La membrana basal multilaminada gruesa que rodea al endotelio es reemplazada por tejido fibroadiposo.¹⁴

El fenómeno de apoptosis en el HI en fase proliferativa se regula de manera autocrina mediante la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2). A su vez, el VEGF activa la vía de supervivencia del PI3K/AKT.¹⁵

1.1.2.2 Teoría Placentaria

El HI y la placenta presentan el mismo ciclo de vida de proliferación-involución. Una de las explicaciones es que el HI provenga de “metástasis” benignas de tejido placentario que proliferan en una zona de baja oxigenación como sería la terminación final de una arteriola. Hay un riesgo incrementado de desarrollar HI en los hijos de madres sometidas a biopsia de vellosidades coriónicas durante el embarazo, por lo que se podría hipotetizar que esta técnica podría favorecer la implantación de tejido placentario en el feto.¹¹

Por otro lado, la placenta y el HI comparten marcadores específicos como el GLUT-1, merosina, laminina, el antígeno Y Lewis (LeY), el receptor Fc gamma II (FC γ RII),IDO e IGF-2.¹⁶

1.1.2.3 Teoría de la Hipoxia

La hipoxia ha sido propuesta como un factor desencadenante en la patogénesis de la proliferación vascular en general.¹⁷ La proliferación del HI puede ser un intento de homeostasis para normalizar el tejido hipóxico. A favor de esta teoría iría el hecho de que en el 50% de los HI es posible encontrar una lesión precursora en forma de mácula blanquecina o halo blanquecino alrededor de una mácula rosada de aspecto idéntico a los nevus anémicos, como si se tratara de una zona de vasoconstricción. (Ver Fig. 1)



Fig. 1. **Precursor de HI.** a) Se observa un blanqueamiento bien delimitado con algunas telangiectasias internas en la periferia del hemangioma inicial. b) Se observa un hemangioma superficial bien desarrollado, donde ocupa la totalidad de la zona blanquecina. Solo presentará crecimiento de volumen, no de extensión.

El bajo peso al nacer y la edad materna avanzada, factores que se asocian con un incremento en el desarrollo del HI, también se han relacionado con la presencia de hipoxia tisular.¹⁸

Por último, la presencia del marcador GLUT-1 presente en el tejido del HI, podría explicarse como respuesta a la necesidad de facilitar la llegada de glucosa al tejido isquémico.¹⁹

1.1.2.4 Incremento en la actividad angiogénica vs. vasculogénica

Tanto la vasculogénesis como la angiogénesis se han propuesto como mecanismos que contribuyen a la neovascularización del HI. La vasculogénesis es la formación de vasos de novo a partir de células madre. La angiogénesis es el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, lo cual incluye la migración de células endoteliales.²⁰

Las células progenitoras endoteliales (CPE) son células madre de origen vascular que tienen la capacidad de contribuir al desarrollo vascular postnatal.²¹ Estas células se encuentran 15x más en el tejido de un HI comparado con piel normal. Las CEP cultivadas de pacientes con HI presentan positividad con los marcadores inmunohistoquímicos de GLUT-1, CD32 y merosina. También se han encontrado niveles elevados de VEGF-A y HIF- α , un factor de transcripción que regula la formación de nuevos vasos por las CPEs en niños con HI en fase proliferativa. Estos mediadores regulan las CEPs y la vasculogénesis.

Khan y cols.²² lograron de manera exitosa inyectar CPEs CD133+ obtenidas de un HI en ratones inmunodeficientes los cuales desarrollaron tumores vasculares GLUT-1 +.

En conclusión, el HI es el resultado de estrés hipóxico que actúa como señal de activación, el cual induce la sobreexpresión de factores pro-angiogénicos como VEGF mediante la vía de HIF α . En respuesta a la sobreexpresión de VEGF, las células madre (que expresan CD133), presentes de forma natural o en piel fetal, presentarán proliferación y se diferencian en células endoteliales inmaduras (que expresan CD31), pero también en pericitos (que expresan SMA), en células dendríticas (que expresan factor XIIIa), y en células mesenquimales con potencial adipogénico.¹⁴

1.1.3 Características Clínicas

El HI tiene una historia clínica evolutiva única y fácilmente reconocible. (Fig. 2) No se encuentra presente en el nacimiento, o puede presentarse como una lesión precursora. La primera se describe como un parche blanco de vasoconstricción o “nevus anémico”, el cual se relaciona con hipoxia local, la segunda como una mácula roja con telangiectasias y bordes mal definidos que puede simular una mancha de vino de Oporto. Ambos precursores predicen la extensión y la forma que ocupará el HI, sin embargo no predicen su volumen final.²³

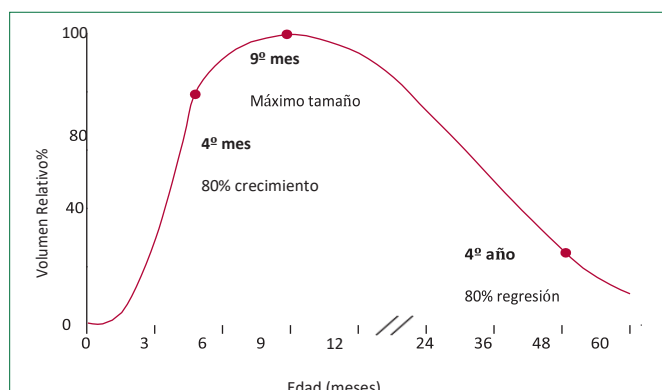


Fig. 2. Fases de crecimiento del hemangioma infantil

El HI generalmente aparece dentro de los primeros días o semanas posteriores al nacimiento. Este retraso en el desarrollo es una herramienta útil para diferenciarlo de otras lesiones vasculares. El

crecimiento de un HI no es linear, sino sigue una curva alcanzando el 80% de su crecimiento durante los primeros 3 meses de vida, llamada fase proliferativa.²⁴ El crecimiento más rápido ocurre entre las 5.5 y 7.5 semanas de vida, lo que llamamos fase proliferativa temprana.²⁵ Esta fase puede extenderse hasta el 6° y 8° mes de vida para las formas segmentarias, hasta el 9°- 12° mes para los HI mixtos y hasta las 24 meses en las formas profundas, siendo esto último poco frecuente. Durante la fase de crecimiento el HI se duplicará en volumen en un 80% de los casos.²⁴ En un 5% de los casos el tamaño se triplicará y menos del 5% de los casos puede extenderse a estructuras vecinas, involucrando el pronóstico funcional, vital o estético según la localización. Posteriormente ocurre una fase de estabilización seguida de una fase de regresión.

La fase involutiva es lenta y gradual. Inicialmente se observa un blanqueamiento central o moteado en la porción superficial del HI, luego un aplanamiento del componente subcutáneo. La regresión completa se observa en un 60% de los casos a la edad de 4 años y de 76% a la edad de 7 años.²⁶

1.1.3.1 Clasificación

Los HI se pueden clasificar clínicamente según 2 criterios: la profundidad de los vasos afectados (tabla 1) y el patrón forma-distribución⁶:

Según la profundidad de los vasos afectados		
Tipo	Aspecto Clínico	Localización
Superficiales	Pápulas, placas o tumores de color rojo brillante, con superficie lobulada o lisa	Dermis superficial
Profundos	Tumoraciones azuladas o eucrómicas, que en ocasiones presentan telangiectasias en la superficie. Aparecen tarde y tienden a proliferar durante más tiempo	Dermis profunda y tejido celular subcutáneo
Mixtos	Doble componente 1. <i>Superficial</i> , que causa el color rojo de la lesión y 2. <i>Profundo</i> , que aporta volumen	Dermis (superficial y profunda) y tejido celular subcutáneo
Abortivos o de proliferación mínima	Finas telangiectasias acompañado de forma inconstante por un halo maculoso blanquecino perilesional	Dermis superficial

Tabla 1. Clasificación de los Hemangiomas infantiles según la profundidad de los vasos afectados

El HI superficial es el tipo más frecuente con un 50-60% de los casos. Se presentan como pápulas rojas elevadas, nódulos o placas. Pueden tener una superficie lisa y brillante o en empedrado. Los bordes pueden tener una terminación abrupta o tener un carácter más progresivo. (Fig. 3 A). Están localizados en la dermis superficial. A mayor grosor (> 3mm) suelen dejar mayor piel redundante residual.



Fig. 3. **Tipos de HI según la profundidad de sus vasos.** A) Hemangioma infantil superficial; B) Hemangioma infantil mixto; C) Hemangioma infantil profundo; D) Hemangioma infantil abortivo o de proliferación mínima

El HI profundo corresponde al 15% de los casos. Se extienden al tejido adiposo y pueden presentarse como tumores azulados con bordes bien delimitados y en ocasiones puede tener telangiectasias en la superficie. (Fig. 3 C). A la palpación son blandos o de textura firme y pueden ser más calientes que la piel normal. Estos pueden presentarse 2 o 3 meses después del nacimiento y la fase proliferativa puede alargarse más de lo normal, hasta los 12-24 meses.

El HI mixto representa un 25 a 35% de los HI. Es una combinación del HI superficial y profundo. Inicialmente presenta un componente superficial que se desarrolla en los primeros días con una extensión subcutánea profunda posterior. (Fig. 3 B).

Un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar HI abortivos o de proliferación mínima (Fig. 3 D). Pueden estar presentes al nacimiento y no presentan cambios en la fase proliferativa temprana o proliferan en menos de un 5% de su superficie.²⁷ Clínicamente se presentan en forma de telangiectasias finas y leve eritema cutáneo.

Según la forma o distribución los HI se pueden clasificar en focales, segmentarios, indeterminados o multifocales. Los HI focales son aquellos redondeados que podrían dibujarse con un compás. Los HI segmentarios poseen una distribución linear o geográfica sobre un territorio cutáneo específico y muestra un patrón en placa la mayoría de las veces. Los HI segmentarios tienen un riesgo 11 veces mayor a presentar alguna complicación, se asocian a malformaciones y tienen más riesgo de presentar ulceración.

Los HI indeterminados son aquellos hemangiomas en los que es difícil determinar si corresponden a hemangiomas focales o segmentarios. Probablemente se trata de hemangiomas segmentarios tan pequeños que no sea posible apreciar su forma.

Los HI multifocales incluyen aquellos pacientes que presentan > 8 HI individuales y no contiguos de cualquier morfología o características clínicas.

Los HI focales corresponden a un 67%, seguido por los indeterminados (16.5%) y los segmentarios (13%). Los HI multifocales (3.6%) es la presentación menos frecuente.⁶

1.1.3.2 Tamaño

El tamaño de un HI puede variar mucho, aunque la mayoría son inferiores a 3 cm. Es difícil predecir el tamaño final de un HI, dada la gran heterogeneidad en la historia natural del HI.

La medición del tamaño de un hemangioma es difícil de obtener de forma no invasiva dado su carácter tridimensional. Uno de los métodos utilizados para estimar el volumen

del HI es realizar una medición hemisférica. Esta técnica consiste en realizar dos mediciones perpendiculares con un ángulo de 90° que corresponden a la máxima longitud y grosor del HI.²⁴ Esta se lleva a cabo con una cinta flexible y el resultado se expresa en centímetros cuadrados. Berk y cols.²⁸ sugiere realizar la misma medición con la cinta métrica en dos planos perpendiculares a 90°. El promedio de estas dos mediciones se une a la siguiente ecuación matemática: $(1/2) v = 0.07 m^3$, donde v = volumen y m = el promedio de las mediciones hemisféricas.

Los estudios de imagen como la ecografía (US), la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son los métodos más fiables, pero son costosos, no se encuentran disponibles en todos los centros y los dos últimos necesitan realizarse bajo sedación.

1.1.3.3 Localización

La localización más frecuente de aparición de los HI es la cara (40%) y cuello (20%), pero puede aparecer en cualquier zona del cuerpo. Las razones por las cuales los HI son más frecuentes en la cara todavía se desconocen. Los HI focales (76%) se encuentran sobre prominencias óseas y el 60% de ellos se concentran en la zona centro-facial, siendo que esta pequeña zona corresponde solo al 20% de toda la cara.²⁹ (Fig. 4 A). Una hipótesis es que esta zona corresponde a sitios de presión que causan áreas de hipoxia, especialmente en el caso de los niños obtenidos por parto vaginal con presentación cefálica, lo cual puede influir en la localización.³⁰

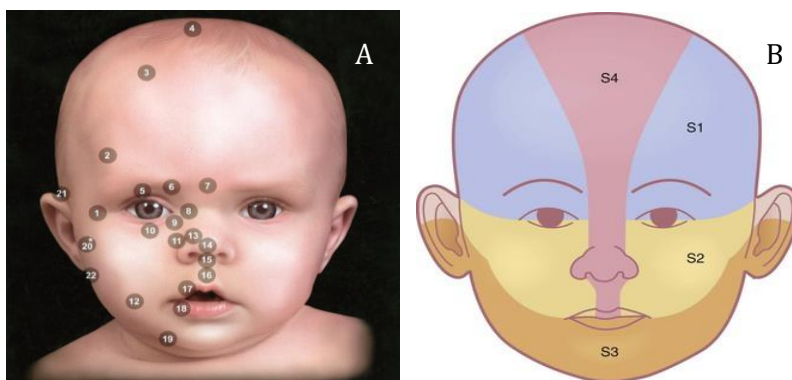


Fig. 4 **Distribución de los HI faciales.** A) HI focales, la mayoría se localizan en zonas de prominencias óseas en la porción centro-facial. B) HI segmentarios, con sus correspondientes territorios S1, S2, S3, S4.³⁰

Para poder definir bien los segmentos que involucran los HI segmentarios se ha propuesto una clasificación topográfica en cuatro áreas: S1- S4 (Fig. 4 B). El segmento S1 (fronto- temporal) corresponde a la región temporal, la zona lateral de la frente y el párpado superior sin incluir a la zona glabellar. El segmento S2 (segmento maxilar) se extiende en la porción de la mejilla lateral incluyendo el párpado inferior y respeta el filtrum nasal. El segmento S3 (mandibular) incluye la región preauricular, la mandíbula y el mentón, incluyendo el labio inferior. El segmento S4 (nasal- frontal), incluye la línea media, que corresponde a la frente, dorso nasal, filtrum y labio superior.³⁰

Los hemangiomas segmentarios tienen un riesgo 11 veces mayor a presentar alguna complicación, se asocian a malformaciones y tienen más riesgo de presentar ulceración.

1.1.3.4 Asociaciones

La mayoría de HI no asocia otras alteraciones. Una minoría de HI segmentarios, en determinadas localizaciones pueden asociar otras alteraciones estructurales.

a) Síndrome PHACES

El acrónimo PHACES fue creado en 1996 por Frieden y cols.³¹ e incluye las siguientes anomalías: F- anomalías de la fosa posterior (complejo Dandy-Walker y/o hipoplasia cerebelosa o disgenesia, H-hemangioma facial segmentario, A- anomalías arteriales intra y extracraneales, C- defectos cardíacos y aórticos (principalmente coartación de la aorta) y E- anomalías oculares. Por último se agregó la S que corresponde a agenesia esternal, rafé supraesternal o rafé supraumbilical. (Fig. 5 A)

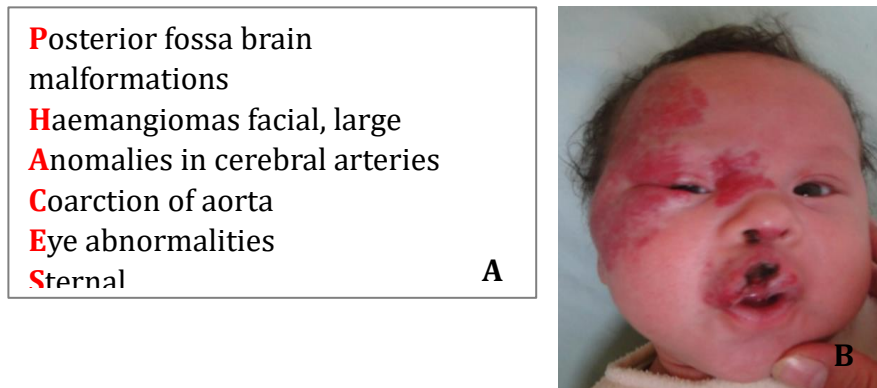


Fig 5. Síndrome PHACES. A) Acrónimo por sus siglas en inglés. B) HI facial segmentario con distribución en S1 y S2, presenta una zona ulcerada en la región del labio superior, una complicación frecuente.

El riesgo de presentar síndrome PHACES ante la presencia de un hemangioma facial segmentario es del 20-31%.³² Las alteraciones de arterias cerebrales es lo más frecuente, seguida en orden de frecuencia de alteración cardiovascular (aorta o cardíaca), alteración estructural del SNC y alteración ocular.³³ Las alteraciones arteriales intracraneales en un 70% de los pacientes se pueden presentar como disgenesia, estrechamiento, no visualización del vaso, trayecto u origen anómalo o la persistencia de arterias embrionarias.³⁴ El Síndrome de Dandy-Walker y las anomalías congénitas del cerebelo son las alteraciones estructurales cerebrales más comunes. La mayoría de pacientes con síndrome de PHACE tienen exámenes neurológicos normales durante los primeros años de vida. Ante la presencia de síntomas neurológicos, los más frecuentes son: epilepsia, retraso en el desarrollo, y cefaleas recurrentes.³⁵ Algunos pacientes pueden presentar migrañas persistentes severas e incluso accidente cerebrovascular de origen isquémico.

Otras alteraciones que pueden presentarse en estos pacientes son: coartación de la aorta, origen aberrante de la arteria subclavia, anomalías del segmento posterior ocular, retraso en el desarrollo o lenguaje, disfagia, anomalías endocrinológicas como hipotiroidismo, hipopituitarismo y déficit de hormona de crecimiento.

En estos pacientes se debe de realizar una evaluación general en los primeros meses de vida, incluyendo RM cerebral o angiRM, ecocardiografía de los principales vasos cervicales y torácicos, examen oftalmológico y US abdominal para descartar hemangiomas hepáticos.

b) Síndrome PELVIS/ SACRAL/ LUMBAR

El síndrome PELVIS/ SACRAL/ LUMBAR³⁶⁻³⁸ es la contrapartida del síndrome PHACES para los HI que afectan el perineo y/o el área lumbar. Así mismo, la presencia de un HI en la zona lumbar o sacra es considerado un marcador cutáneo de alta sospecha de disrafismo. (Fig. 6).

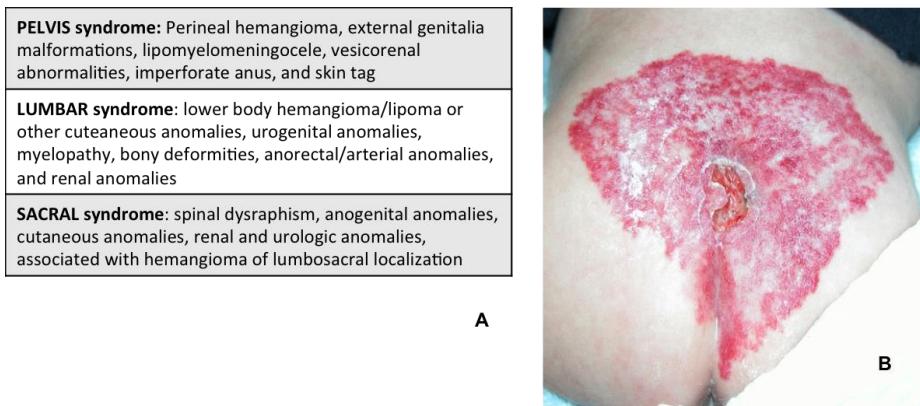


Fig. 6. **Síndrome PELVIS/SACRAL/LUMBAR** . A) Acrónimos por sus siglas en inglés. B) HI segmentario en la zona lumbo-sacra el cual presenta disrafismo espinal y lipomielomeningocele.

Los hemangiomas localizados en la línea media de la espalda en la región lumbosacra o región perineal se han asociado con anomalías urogenitales (hipospadias, extrofia vesical y anomalías renales), anomalías ano-rectales (ano imperforado), anomalías vasculares (arteria ciática persistente, arteria ileofemoral hipoplásica) y con defectos de tubo neural (síndrome de médula espinal anclada, disrafismo, lipomeningocele, diastematomielia, anomalías óseas del sacro y escoliosis).

Todos los recién nacidos que presenten un HI en la zona lumbosacra o perineal, incluso si son neurológicamente asintomáticos, deberían someterse a una evaluación mediante RM medular y pélvica para determinar la afectación de órganos internos y ofrecer un diagnóstico y tratamiento.³⁹

c) Hemangiomas viscerales

Los hemangiomas pueden afectar no solo a la piel sino también a órganos internos. El hígado es el órgano más afectado, pero pueden presentarse también en el tracto gastrointestinal, pulmón y SNC.⁴⁰ El riesgo de presentar hemangiomas internos aumenta en los pacientes con múltiples hemangiomas cutáneos. En un estudio realizado por el Hemangioma Investigator Group (HIG) determinó que el número de hemangiomas a partir del cual se dispara el riesgo de tener hemangiomas internos era 5.⁴¹

Cuando los HI hepáticos son de gran tamaño, pueden cursar con complicaciones como falla cardíaca congestiva, coagulopatía por consumo o hipotiroidismo. El HI hepático puede asociarse con hipotiroidismo por consumo.⁴² El hipotiroidismo por consumo se debe a la sobreproducción de yodotironina- deiodinasa tipo 3, que desactiva las hormonas tiroideas.⁴³

La mayoría de los hemangiomas hepáticos son asintomáticos y con frecuencia se detectan de manera incidental. Ante la presencia de cinco o más HI cutáneos se sugiere realizar US abdominal en recién nacidos menores de 6 meses y continuar monitorización mediante ecografías seriadas hasta que ocurra la regresión espontánea.⁴⁴ En caso de otras alteraciones se puede complementar con otros estudios de extensión como RM abdominal, radiografía de tórax, examen oftalmológico, RM de SNC y pruebas de función tiroidea.

1.1.3.5 Lesiones residuales

Los hemangiomas siempre involucionan pero no siempre desaparecen. Sin ningún tratamiento, las lesiones residuales pueden ocurrir hasta en un 70% de los casos. Estas pueden ser telangiectasias, piel anetodérmica, tejido fibroadiposo y piel redundante debido a la destrucción del tejido elástico.⁴⁵ El tipo de secuela y el grado de secuela depende de las características del propio hemangioma, de la localización y de factores no del todo bien conocidos. Así los hemangiomas mixtos, pedunculados, ulcerados y de tamaño grande tienden a dejar más secuela.

Las características del componente superficial también determinan en gran parte la secuela final. Así los hemangiomas con un componente superficial grueso o de borde abrupto dejan mayor secuela que los HI con componente superficial fino o de borde progresivo.

En cuanto a las localizaciones de mayor riesgo de dejar cicatriz o aquellas en que la secuela es menos aceptable desde el punto de vista estético son: la región glabellar, nariz, labio, lesiones centofaciales y areola mamaria.⁴⁶

1.1.4 Complicaciones

1.1.4.1 Ulceración

La ulceración, asociada a dolor e incomodidad, es la complicación más frecuente de un HI, presente en un 10-25% de los pacientes que acuden a centros de referencia.⁴⁷ (Fig. 7 A). Ocurre en la fase proliferativa del HI e inicialmente se presenta con cambios de coloración blanquecino en el interior del HI.⁴⁸

Los HI gran tamaño, de subtipo mixto y segmentarios muestran mayor tendencia a ulcerarse. Las zonas de mayor riesgo son el labio, cabeza y las regiones intertriginosas (perineo/axila/cuello). Parece ser que la exposición constante a la humedad y la maceración promueven la ulceración.⁴⁹⁻⁵¹

El dolor puede dificultar la movilidad de la zona afecta y dificultar la alimentación cuando están localizados en labios. Las zonas ulceradas pueden presentar datos de sangrado hasta en un 40% de los casos. Aunque no es profuso, causa gran ansiedad en los padres. Es raro que un HI ulcerado se presente datos clínicos de infección, pero si de colonización bacteriana por *S. aureus*.⁴⁶



Fig. 7. **Complicaciones de los HI.** A) Ulceración, B) Deformidad/Desfiguramiento, C) HI de la barba que causa obstrucción de la vía aérea, D) HI del labio, causa con desfiguramiento y dificultad para la alimentación, E) HI periorbitario que causa alteración en la visión, F) HI parotídeo de gran tamaño que además causa inmovilidad del cuello (torticolis)

El uso del láser PDL es una alternativa eficaz en el tratamiento del HI ulcerado. Tras una media de 2 tratamientos se consigue cicatrización de la úlcera en un 91% de los pacientes.⁵⁰

1.1.4.2 Compromiso estético

El riesgo de deformidad depende de la localización, del subtipo morfológico, el tamaño, la forma y la fase de crecimiento en que se encuentre el HI. Los HI en la región centro facial, nariz o labios y areola mamaria tiene mayor riesgo de resultar desfigurantes. (Fig. 7 B).

1.1.4.3 Afectación de la vía aérea

Los HI subglóticos, paraglóticos o intratraqueales son hemangiomas que pueden poner en riesgo la vida por obstrucción de la vía aérea. Si bien pueden presentarse de forma aislada sin lesiones cutáneas visibles, suelen verse en pacientes que tienen hemangiomas segmentarios de la zona de la barba o (segmento facial S3).^{46,52} (Fig. 7 C). Estos pueden manifestarse como estridor laríngeo, ronquera o respiración ruidosa.

Por todo ello se recomienda que los pacientes con HI segmentario en el segmento facial S3 sean examinados por un otorrinolaringólogo o que se realice una prueba de imagen para visualizar la vía aérea.

1.1.4.4 Compromiso visual

Los hemangiomas localizados en la región periorbitaria pueden comprometer el desarrollo visual. Los HI localizados en la región media del párpado superior son los que tienen mayor riesgo de presentar compromiso de la visión y ambliopía. (Fig. 7 E).⁵³ El motivo de ambliopía más frecuente es el astigmatismo asimétrico, resultado de la presión directa que ejerce el HI sobre la córnea. Otras posibles causas de ambliopía en los hemangiomas periorbitarios son si provocan ptosis, proptosis, estrabismo o obstrucción de la pupila.⁵⁴

La presencia de un HI en región periorbitaria merece valoración por oftalmología y seguimiento cercano puesto que la valoración de la visión es difícil en lactantes pequeños.

1.1.4.5 Insuficiencia Cardíaca

Los HI de gran tamaño pueden causar insuficiencia cardíaca de gasto elevado. Esta es una complicación poco frecuente que puede verse en hemangiomas hepáticos o hemangiomas de gran tamaño con un componente profundo extenso como suele ocurrir en la región parotídea.⁴⁶ (Fig. 7 F).

1.1.4.6 Otras complicaciones

Los HI de gran tamaño que están localizados en la zona del cuello pueden causar torticollis posicional o plagiocefalia por incapacidad de movimiento. (Fig. 7 F). Los HI localizados en el oído pueden causar obstrucción del canal auditivo que puede conducir a una otitis externa. La sordera neurosensorial es muy poco frecuente, solo en casos raros donde exista obstrucción bilateral. Los HI labiales grandes o ulcerados pueden dificultar la alimentación. (Fig. 7 C) Los HI intranasales pueden dificultar la respiración.

1.1.5 Diagnóstico

En la mayoría de los casos, el diagnóstico del HI se establece de forma clínica. Pueden presentarse problemas de diagnóstico diferencial en tres situaciones: 1) lesión precursora de hemangioma, en cuyo caso el tiempo ayudará a establecer el diagnóstico; 2) hemangiomas profundos que pueden confundirse con otras tumoraciones del lactante; 3) en aquellos casos muy infrecuentes de que el HI esté presente y plenamente desarrollado al nacer en cuyo caso puede confundirse con un hemangioma congénito.

En caso de duda diagnóstica, puede realizarse una prueba de imagen o una biopsia cutánea. Las pruebas de imagen también pueden ser necesarias para la extensión a estructuras adyacentes o la afección visceral.^{23,55} (Ver Tabla 2)

Método diagnóstico	Indicación	Evaluación
Ecografía/doppler	HI profundos, HI hepáticos o multifocales, HI segmentario, HI de línea media en región lumbosacra, diagnóstico diferencial con otras	Evaluar profundidad y tamaño real de un HI; en los HI intrahepáticos evaluar el número y tamaño de las tumoraciones, evaluación de anomalías renales o urogenitales, evaluación

	anomalías vasculares	de disrafismo
Ecocardiograma	HI grandes o multifocales, Sd. PHACES, HI lumbosacro	Descartar insuficiencia cardiaca u anomalías de la aorta o cardiacas
RM	HI segmentario	Descartar anomalías intracraneales, cerebrovasculares o espinales
Revisión oftalmológica	HI periorbitario, Sd. PHACES	Descartar ambliopía o anomalías asociadas
Pruebas de coagulación	HI intrahepático multifocal	Descartar coagulación intravascular diseminada (plaquetas, fibrinógeno, dímero-D) en presencia de linfangioedoteliomatosis multifocal con trombocitopenia
Perfil tiroideo	HI grandes y HI multifocal	Descartar hipotiroidismo

Tabla 2. Indicaciones de procedimientos diagnósticos en el HI

1.1.5.1. Anatomía Patológica y Tinciones de Inmunohistoquímica

En la fase proliferativa temprana un HI está constituido por lóbulos de células endoteliales prominentes rodeadas de pericitos, los cuales forman pequeñas luces vasculares con una membrana basal multilaminada que no poseen músculo liso. Se pueden observar moderadas figuras mitóticas y pleomorfismo nuclear. También se detectan dendrocitos dérmicos y mastocitos en el estroma lobulillar.

En la fase involutiva hay un incremento en los cuerpos apoptóticos y aplanamiento de las células endoteliales, que muestran menos mitosis, sobre todo en la periferia del tumor, donde además empiezan a ampliarse los espacios lumbinales vasculares. A medida que la involución progresa empieza a formarse un tejido fibroadiposo entre los vasos, que los va separando en lóbulos aunado a incremento de mastocitos.⁵⁶

Los marcadores de inmunohistoquímica que se pueden encontrar son: CD31, CD34, el factor de Von Willebrand o factor VIII entre otros. Actualmente el más útil y ampliamente utilizado es el marcador GLUT-1. El transportador de glucosa tipo-1, se expresa fuertemente por las células del endotelio del HI en todas las etapas de su evolución y nos ayuda a diferenciarlo de otras neoplasias vasculares puesto que sólo está presente en el hemangioma de la infancia.^{16, 49}

1.1.5.2 Ecografía cutánea

La ecografía cutánea es actualmente el método de elección en la evaluación del HI, ya que es una técnica no invasiva, no dolorosa que no requiere sedación, útil en lactantes. Además nos permite observar el tamaño, grosor, la arquitectura interna y su extensión a estructuras adyacentes. A pesar de que el diagnóstico de los hemangiomas es clínico, la ecografía nos permite establecer diagnósticos diferenciales con otras anomalías vasculares como lo son malformaciones venosas, linfáticas u otras tumoraciones vascularizadas. Otra utilidad de la ecografía es que nos permite evaluar la respuesta al tratamiento de manera objetiva y permite tomar la decisión de detener el tratamiento.

Ecográficamente, los HI en fase proliferativa, en modo B se observan como una tumoración sólida bien definida, hipoeoica, con estroma homogéneo y lobulado. En el modo Doppler color se observan lesiones hipervasculares, con una densidad de vasos > 5 vasos/cm², pico sistólico alto >2 kHz y un IR bajo. (Fig. 8. A) En la fase involutiva, el estroma hipervascularizado de la fase proliferativa es reemplazado por tejido fibroadiposo, lo cual ocasiona cambios en la ecogenicidad adquiriendo un aspecto hiperecogénico heterogéneo. (Fig. 8. B) Aunque en la mayoría de los casos observaremos una disminución del flujo con el Doppler color, en otras puede persistir el flujo sistólico alto.⁵⁸

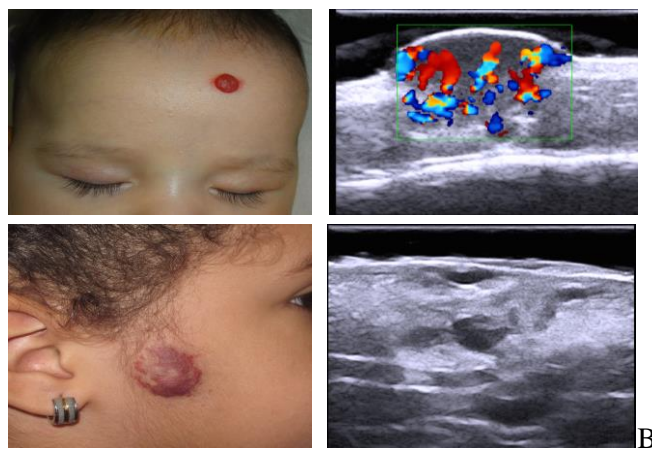


Fig. 8. **Ecografía cutánea de los HI.** A) Fase proliferativa, observamos una tumoración sólida ligeramente hipoeoica y heterogénea y lobulada con un contorno distinto y bien definido con estructuras hipervasculares. B) Fase involutiva, observamos estructuras mal definidas heterogéneas (zonas hipoeoicas/hiperecoicas) y estructuras hipovasculares.

1.1.5.3 Resonancia Magnética

La RM es la técnica de elección cuando tenemos anomalías asociadas a la presencia de un HI como disrafismo espinal o Síndrome de PHACE para evaluar la anormalidad de vasos intracerebrales. Otra función es que nos permite diferenciar un HI de otras anomalías vasculares.

El HI en fase proliferativa aparece como una masa bien definida con características de lesión de alto flujo y con señal de intensidad intermedia en secuencia T1, tornándose hiperintenso en T2. Pueden observarse zonas de ausencia de señal en relación con la presencia de flujo en el interior de los vasos que nutren el HI. En el HI en fase involutiva pueden apreciarse zonas de aumento de señal en T1 debidas a la presencia de tejido graso. Así mismo, los fenómenos de flujo disminuyen llegando a desaparecer.⁵⁹

Los inconvenientes de esta técnica es que se debe de utilizar medio de contraste (gadolinio), se requiere de inmovilidad del paciente por un período prolongado, en lactantes se debe de realizar bajo sedación y tiene un alto costo.

1.1.6 Tratamiento

La gran mayoría de los HI no requieren tratamiento. Sin embargo, entre un 10-12% de los HI van a requerir tratamiento por alguna complicación. Las principales indicaciones de tratamiento se resumen en la Tabla 3.

Compromiso vital: prevención de complicaciones tratables o pérdida de la función
Compromiso de alguna función, prevención o reducción del riesgo de desfiguramiento y cambios cutáneos residuales
Ulceración
Desfiguración o compromiso estético

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento de un hemangioma infantil

El tratamiento de elección de hemangiomas complicados es el propranolol por vía oral. La necesidad de tratamiento por riesgo de compromiso estético es una indicación muchas veces subjetiva y la decisión final sobre tratar o no tratar dependerá de los padres y de la recomendación del médico. En estos casos de inidcación por compromiso o riesgo potencial de compromiso estético podría considerarse un tratamiento tópico.

El uso de propranolol para el tratamiento del HI fue aprobado en el 2014, tanto por la FDA (Food and Drugs Administration) como la EMA (European Medicines Agency). Históricamente los hemangiomas complicados se trataban con corticoides sistémicos y en raras ocasiones con interferón alfa o vincristina. (Ver Fig. 9).

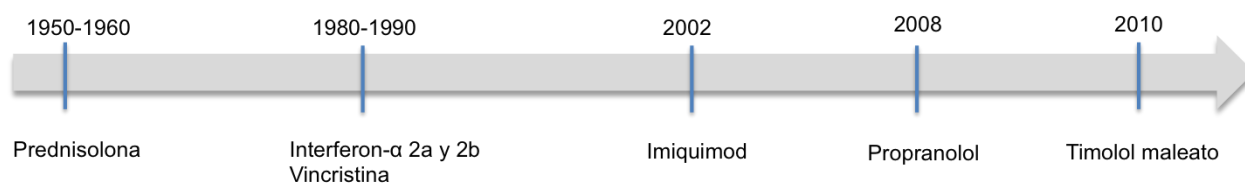


Fig. 9. Tratamientos sistémicos utilizados en el HI

1.1.6.1 Tratamientos sistémicos

a) Corticoides orales

La prednisolona actúa inhibiendo la vasculogénesis y promoviendo al adipogénesis. La dosis que se utilizaba era entre 2-3 mg/kg/día. En un reciente meta-análisis que lo compara con propranolol, la respuesta al tratamiento es del 69%.⁶⁰ La duración del tratamiento es de 4-12 semanas con la dosis señalada y posteriormente se hacen reducciones progresivas, manteniendo el tratamiento por 9 a 12 meses.⁶¹

Debido a sus potenciales efectos adversos se encuentra en desuso: supresión del eje hipotálamo-adrenal, síndrome de Cushing, retraso en el crecimiento, aumento de apetito con ganancia de peso, hipertensión arterial, irritación gástrica, irritabilidad, insomnio, inmunosupresión, cardiomiopatía, miopatía, osteopenia, glaucoma y catarata.

b) Interferón- α 2a y 2b

El interferón- α ha sido utilizado con éxito en el tratamiento del HI a una dosis de 1,000,000 IU/m² incrementando la dosis a 3,000,000 durante el primer mes. Se debe de monitorizar en todo momento el estatus neurológico, la cuenta de glóbulos blancos y la función hepática. La dosis se debe de continuar de 2 a 12 meses. La respuesta al tratamiento es del 90% con posibilidad de recidiva al suspender el tratamiento. Se debe de descender la dosis de forma paulatina para evitar un fenómeno de rebote.

Puede ocasionar síndrome gripal, exantemas, síntomas gastrointestinales, transaminitis (alteración de pruebas hepáticas), insuficiencia renal, supresión medular, neutropenia y el más severo, diplejía espástica. Se ha descrito un cuadro de diplejía espástica en un 20% de pacientes tratados con IFN- α 2a y en un 5% con INF- α 2b.⁶² Debido a su neurotoxicidad severa, se encuentra en desuso.

c) Vincristina

La vincristina es un agente quimioterapéutico que se ha utilizado en el tratamiento del HI por su capacidad de inducción de apoptosis de células endoteliales y es un potente inhibidor de células endoteliales y de la formación de nuevos capilares.

Había sido utilizado en el tratamiento de HI que comprometían la función o ponían en peligro la vida (vía aérea, orbitarios y hepáticos). La administración era semanal y era aconsejable utilizar una vía de acceso venoso central por ser una sustancia irritante.

Se ha reportado que causa irritación, neurotoxicidad, pérdida de reflejos tendinosos, constipación, parálisis de nervios craneales, dolor óseo, alopecia, exantemas y mielosupresión.⁶³ Debido a los efectos adversos a quedado en desuso en el tratamiento de HI. Actualmente se utiliza como una opción de tratamiento en el fenómeno de Kasabach Merritt asociado al hemangioma en penacho y el HEK.⁶⁴

d) Propranolol oral

A partir del 2014, el propranolol oral ha reemplazado a otras alternativas terapéuticas existentes hasta la fecha, considerándose el tratamiento de primera elección en HI que

necesitan tratamiento oral. Distintos estudios reportan una tasa de respuesta del 96-98% con una regresión completa o casi-completa en el 60% de los pacientes tratados.⁶⁵

El propranolol oral es efectivo tanto en la fase proliferativa como en la involutiva, detiene el crecimiento y disminuye el tamaño de los HI tratados. El propranolol se ha utilizado en el tratamiento de HI complicados, aquellos que presentan ulceración, se encuentran en localizaciones de riesgo, segmentarios, los que ponen en peligro la vida y los hemangiomas hepáticos de gran tamaño.⁶⁶

Al inicio del tratamiento se debe de realizar una historia clínica con examen físico y exploración cardiológica. Si no existe hipotensión, alteraciones en el ritmo cardíaco ni factores maternos que hagan sospechar una alteración del ritmo, se puede iniciar la medicación. Si hay alguna alteración, se deberá completar el estudio mediante un ecocardiograma y electrocardiograma. Si se encuentra bradicardia sinusal, arritmia, hipotensión, bloqueo de 2-3° grado, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico o soplos cardiacos se contraindica el tratamiento. Otras contraindicaciones del tratamiento son: hipoglicemia, hiperreactividad bronquial e hipersensibilidad al propranolol.⁶⁷

La dosis inicial es de 1 mg/kg de peso, dividido en dos dosis. La siguiente escalada de dosis será a la semana, donde se incrementa la dosis a 2 mg/kg dividido en dos dosis y la tercera semana se llegará a la dosis terapéutica que son 3 mg/kg de peso dividido en dos dosis.⁶⁸ Se deberán de tomar constantes vitales que incluyan frecuencia cardíaca y tensión arterial antes y a las 2 hrs de haber administrado el tratamiento. Se deberá de mantener el tratamiento durante al menos 6 meses, monitorizando mensualmente y recalculando la dosis según la ganancia de peso. Al finalizar la dosis, no es necesario realizar descenso paulatino de la medicación.

La mayoría de los pacientes toleran la medicación con mínimos eventos adversos. En una revisión sistemática, se encontraron 371 eventos adversos en 1189 pacientes.⁶⁹ Los más comunes fueron trastornos del sueño y manos y pies frías. En 44 pacientes se reportó hipotensión, solo en 5 fue sintomática. En 9 pacientes se reportó bradicardia sinusal y solo en 1 fue sintomático. En 35 pacientes se reportó infecciones respiratorias, sibilancias y estridor. Uno de los efectos secundarios más preocupantes es la hipoglucemia sintomática, reportada en 4 pacientes, uno de los cuales desarrolló convulsiones hipoglucémicas. Los pacientes con propranolol se encuentran en riesgo de desarrollar hipoglucemia durante periodos prolongados de ayuno o ingesta insuficiente (ej. enfermedad aguda). Dentro de las recomendaciones que se da a los padres es realizar alimentación frecuente, administrar la medicación después de la toma y evitar periodos prolongados de sueño. En caso de estridor laríngeo (bronquitis, crisis asmática) se recomienda suspender de forma temporal la medicación.

El propranolol es altamente lipofílico, lo cual le permite atravesar la barrera hemato-encefálica. Algunos pacientes reportan trastornos del sueño y terrores nocturnos.

El tratamiento debe de continuarse durante toda la fase de crecimiento del HI hasta que inicie la fase de regresión. Esto sucede en la mayoría de los casos cuando el paciente tenga entre 8 y 12 meses de edad. Se ha observado recidiva o crecimiento del HI en un 6-25% de los pacientes que han utilizado propranolol.⁷⁰ Este efecto rebote se ha observado en pacientes que tienen un HI con fase proliferativa prolongada o un componente profundo de gran tamaño. En estos casos se debe de reiniciar el tratamiento por el tiempo que sea necesario.

1.1.6.2 Tratamientos tópicos

a) Corticoides tópicos e intralesionales

Los corticoides intralesionales son utilizados en el tratamiento de HI pequeños pedunculados, voluminosos y localizados. El más utilizado es el acetónido de triamcinolona, sólo combinado con betametasona. Las dosis utilizada es de 2-3 mg/kg de peso. El intervalo entre cada aplicación varía de 1 a 6 semanas. Los efectos del corticoide intralesional dura aproximadamente de 3 a 4 semanas y por lo tanto, los pacientes pueden requerir tratamientos adicionales entre las aplicaciones durante la fase proliferativa. Se ha descrito que la aplicación de corticoides intralesionales aceleran la regresión de un HI en un 77-100% de los pacientes y un cese de crecimiento en un 16-23%.⁷¹

Los corticoides tópicos de alta potencia fueron utilizados en la década de 1990, generalmente para HI superficiales y con poco grosor. El propionato de clobetasol ha sido utilizado en el tratamiento de lesiones perioculares con buena respuesta y mínimos efectos adversos. En un estudio retrospectivo con 34 pacientes con HI en fase proliferativa que fueron tratados con corticoides tópicos de alta potencia, se encontró una buena respuesta en 35% de los lactantes y un 38% con respuesta parcial.⁷² En un estudio comparativo entre corticoides tópicos, donde utilizaron mometasona furoato vs. acetónido de triamcinolona intralesional en HI superficiales < 5 cm de diámetro, se encontró un 86% de respuesta en el grupo de tópicos (50% excelente, 36.5% buena) vs. un 95.7% (63.8% excelente, 31.9% buena) en el grupo de corticoides intralesionales.

Los efectos secundarios más comunes observados son la atrofia cutánea y la hipopigmentación que usualmente es transitoria. Otros efectos secundarios menos comunes incluyen acné, dermatitis periorifical, estrías e hipertrichosis. En el tratamiento de HI voluminosos tratados con corticoides intralesionales se puede observar atrofia del tejido graso, la cual puede evitarse si se realiza la infiltración a nivel dérmico y no de manera profunda.

b) Bleomicina

La utilidad de la bleomicina intralesional en el tratamiento de HI complicados fue descrita por primera vez en 1997 por Sarihan y cols.⁷³ Al aplicarlo en un HI causa daño endotelial como resultado de una inflamación aguda o crónica y ocasiona fibrosis.

En un estudio realizado en 39 HI que recibieron bleomicina intralesional se recogía una tasa de respuesta global del 89.5% y resolución completa del 31.6% sin recurrencias. El intervalo de infiltración debe ser cada 3 a 4 semanas, con menos de 7 inyecciones durante un período terapéutico.⁷⁴ En caso de ser necesario realizar un siguiente ciclo, se deberá al menos esperar 3 meses. La cantidad total de bleomicina para un lactante debe ser menos de 45 mg en el primer período de tratamiento y menos de 180 mg en un niño de 10 kg.

Una potencial complicación grave de la bleomicina es la fibrosis pulmonar, la cual ha sido descrita en el tratamiento de tumores. Sin embargo, no se ha descrito en el tratamiento de HI.

c) Imiquimod

En 2002, se publicó por primera vez el uso exitoso de imiquimod 5% crema en el tratamiento de un HI en cuero cabelludo.⁷⁵ La utilidad del imiquimod en el tratamiento del HI se debe a la inhibición de angiogénesis mediada por citocinas (interferones, IL y FNT). Además, regula los factores proangiogénicos como el factor de crecimiento fibroblástico (bFGF) y MMP-9 y regula otros inhibidores endógenos de la angiogénesis. Se ha demostrado que la aplicación tópica del imiquimod inhibe la angiogénesis inducida por células tumorales en un modelo de queratinocitos humanos.

Algunos estudios han utilizado la posología de 3 veces a la semana y otros de 5 veces a la semana con una duración media de 17 semanas. Se ha encontrado utilidad en el tratamiento de HI superficiales pero no en los mixtos ni profundos. Dentro de los efectos secundarios que se pueden encontrar es irritación, formación de costras y ulceración, lo cual limita su uso en lactantes.

d) Láser

El láser de anilina o colorante pulsado (PDL) es el más utilizado en el tratamiento de HI. Se ha señalado como mecanismo de acción la disminución de las concentraciones plasmáticas de VEGF y

bFGF en lactantes (ambas $P < 0.01$).⁷⁶ Una de sus desventajas es que cuenta con una profundidad limitada (1.2 mm), siendo una alternativa en el tratamiento de HI superficiales, pero un obstáculo en el tratamiento de HI mixtos o profundos. Actualmente, los nuevos dispositivos de láser PDL utilizan una longitud de onda de 595 nm que permite utilizar mayores fluencias de energía alcanzando mayor profundidad. La duración de pulso más largo facilita el tratamiento de vasos más grandes.

El láser ablativo fraccionado ha sido utilizado en combinación con β -bloqueantes tópicos, para favorecer la penetración y distribución del timolol con buenos resultados.

Las indicaciones para el uso de láser en el tratamiento de HI son las siguientes: (1) HI superficiales faciales en fase proliferativa temprana, (2) HI ulcerados, (3) HI refractarios a otros tratamientos, (4) HI residuales, donde se desea tratar el exceso de tejido fibroadiposo o las telangiectasias residuales significativas persistentes después de la fase involutiva.

Aunque la mayoría de los HI actualmente son tratados médicamente (propranolol/timolol), el tratamiento con láser podría considerarse en hemangiomas muy superficiales en sitios muy visibles y en hemangiomas ulcerados refractarios al tratamiento convencional. Las complicaciones encontradas incluyen atrofia cutánea, sangrado, retraso en el proceso de cicatrización, púrpura, ulceración y cambios de pigmentación. Por otro lado, hay que considerar el dolor asociado al tratamiento y la necesidad de realizar varias sesiones.

e) β - Bloqueadores tópicos

Posterior al uso del propranolol oral en el manejo de los HI complicados, se comienza a utilizar β -Bloqueadores tópicos en el tratamiento de HI pequeños y superficiales. Los β - bloqueadores tópicos que se han utilizado son el propranolol tópico, el propranolol intralesional y el timolol maleato. En un meta-análisis reciente se reporta la tasa de respuesta de un 76% [CI 95% 62-86%] para el propranolol tópico y de un 83% [CI 95%, 53-86%] para el timolol maleato tópico.⁷⁷

El propranolol tópico ha sido utilizado en diferentes vehículos (crema, gel, ungüento) y a diferentes concentraciones (1%, 2%, 4%). La posología utilizada en la mayoría de los estudios es de dos veces al día y sólo en un estudio tres veces al día. La respuesta es variable y varía de un 63% a un 92%, observando mejoría en coloración, textura y disminución del tamaño. A mayor concentración hay un

incremento en la absorción transdérmica, aumentando el riesgo de efectos secundarios pero se encuentra una mayor eficacia. Los efectos secundarios que se han encontrado son: irritación, prurito, eritema y descamación.⁷⁸⁻⁷⁹

Sólo existen 3 estudios donde se ha utilizado el propranolol intralesional en el tratamiento de HI, donde se incluyeron de 6 a 15 pacientes. La mayoría eran HI pequeños en sitios de riesgo. La dosis que se ha utilizado es de 0.2 ml/cm² de propranolol solución 1 mg/ml. Los efectos secundarios reportados son dolor y eritema transitorio en el sitio de la inyección.⁸⁰ La respuesta es muy variable de 17- 83%.⁸⁰⁻⁸¹ Uno de los estudios concluye que a pesar de que la administración es segura y no conlleva a efectos secundarios sistémicos no es un tratamiento efectivo para HI.⁸¹

Actualmente, el timolol maleato es utilizado ampliamente para el tratamiento de HI superficiales, pequeños, sin complicaciones y aquellos HI donde el riesgo-beneficio del uso de β -bloqueadores orales no sea justificado.

1.2 Timolol maleato en el tratamiento del HI

El timolol maleato es un agente β -bloqueante adrenérgico no selectivo (β_1 y β_2) que se encuentra aprobado para el tratamiento de glaucoma ocular tanto en adultos como en niños < 6 años desde hace más de 30 años.⁸²⁻⁸³

En Febrero del 2010, el oftalmólogo Guo y cols.⁸⁴, publicaron el primer caso de una niña de 4 meses que presentaba un HI superficial en el párpado superior tratado con timolol 0.5% solución oftálmica bid. A las 5 semanas de haber iniciado el tratamiento observaron una disminución significativa de tamaño, grosor y coloración, así como mejoría en el axis visual. El tratamiento se mantuvo durante 4 meses más sin reportar efectos secundarios adversos y buena respuesta clínica al tratamiento. Posteriormente, Pope y Chakkittakandiyil⁸⁵ publicaron un estudio piloto realizado en 6 niñas con HI en cabeza y cuello, tratadas con timolol maleato 0.5% en solución gelificante bid. Los resultados fueron favorables, presentando mejoría en tamaño y coloración, sin ningún efecto secundario. Los autores señalan la importancia del inicio rápido del tratamiento en la fase proliferativa para obtener mejores

resultados. En el 2012, se publicó una serie de 93 casos con HI localizados en región periorbitaria, los cuales presentaron una respuesta de buena a moderada en el 98% de los casos.⁸⁶

A pesar de que en la mayoría de los casos el timolol maleato ha sido utilizado para tratar HI superficiales, no complicados, localizados en la región de cabeza y cuello, también existen reportes de eficacia en HI mixtos, profundos, ulcerados y segmentarios (Síndrome de PHACE), cuando no es la indicación de primera elección.⁸⁷⁻⁹¹

Actualmente existen guías clínicas o consensos donde se han establecido las pautas para el uso de propranolol oral, pero no hay ninguna acerca del uso de timolol tópico. En el 2014, Kumar y cols.⁹² realizaron una encuesta a 149 dermatólogos pediátricos para conocer el uso del propranolol oral y timolol tópico en la práctica clínica y compararlo con las pautas de consenso de propranolol ya publicadas. En esta encuesta, el 91% de los médicos utilizan el timolol en el tratamiento de HI y señalan que se han tratado alrededor de 7,500 HI. El 66% lo ha utilizado en conjunto con el propranolol oral, para mejorar el componente superficial de HI complicados. El 67% solo habían tratado menos de 10 pacientes con esta combinación. Las razones por las cuales se indicaba el tratamiento con timolol son las siguientes: 1) HI superficial (97%), 2) HI localizados en cara (59%), 3) la familia no deseaba iniciar propranolol (54%), 4) antes de iniciar tratamiento con propranolol (44%), 5) al momento del descenso de propranolol al final de tratamiento para evitar recaídas (29%). Otras razones menos frecuentes fueron hemangiomas ulcerados, decisión de los padres, HI pequeños y al finalizar el propranolol para tratar lesiones residuales y evitar la terapia láser.

Cabe señalar que el 74% de los médicos no realizan exámenes de rutina (monitorización de frecuencia cardíaca y presión arterial). Algunos médicos señalaron realizar una exploración física completa y las constantes vitales sólo al inicio del tratamiento, pero no en las revisiones de rutina. Estas medidas de precaución solían tomarlas en lactantes menores de 2 meses, prematuros y en HI de gran superficie. Los autores recomiendan que hasta que no se publiquen guías de monitorización para pacientes ambulatorios, los β -bloqueadores tópicos deben de utilizarse con precaución, especialmente en casos de lactantes prematuros, al tratar grandes superficies corporales o cuando se aplique en superficies ulceradas o membranas mucosas.

1.2.1 Mecanismo de acción

Hasta la fecha se desconocen los mecanismos de acción de los β -bloqueantes en el tratamiento del HI. Se han tres posibles mecanismos de acción: vasoconstricción, inhibición de angiogénesis e inducción de apoptosis.⁹³ Esto clínicamente se refleja a los cambios de coloración, la detención del crecimiento del hemangioma y a largo plazo la regresión del tumor.

La vasoconstricción se debe al efecto inhibitor de los receptores β -2 los cuales disminuyen la liberación del óxido nítrico, un potente vasodilatador. La vasoconstricción de los capilares induce a una reducción de flujo lo cual se asocia a los cambios de coloración del hemangioma. La inhibición de la angiogénesis es debida a la inactivación de factores pro-angiogénicos (VEGF, bFGF y MMP) y a la regulación de cascadas pro-angiogénicas de la cascada RAS-MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos) las cuales causan efectos intermedios en el arresto de crecimiento. Los efectos a largo plazo son debidos a la inducción de apoptosis de las células endoteliales capilares, lo que da lugar a la regresión del tumor.

1.2.2 Absorción

En España existen dos presentaciones disponibles de timolol maleato en solución al 0.25% y al 0.5% (colirio oftálmico). En población pediátrica, la dosis inicial habitual es de una gota de timolol 0.25% en el ojo/ojos afectados cada 12 hrs, pudiendo incrementar la dosis a 5% cada 12 hrs. Otra presentación disponible del timolol maleato en otros países es la solución gelificante, la cual puede ser administrada una vez al día en lugar de dos veces. El timolol en solución gelificante ha demostrado tener menor absorción sistémica en la administración oftálmica que el timolol solución (0.28 ng/ml vs. 0.46 ng/ml).⁹⁶ Esto puede atribuirse a que la solución gelificante se convierte en gel ante la exposición de enzimas presentes en las lágrimas, lo cual limita su absorción en este sitio, a diferencia de la solución oftálmica, que se absorbe tanto en la conjuntiva como en el conducto nasolacrimal.

En la presentación de timolol maleato 0.5% solución, una gota contiene 0.05 ml y 6 gotas de timolol equivalen a 1 mg de timolol. La biodisponibilidad de 1 gota intraocular (0.05 ml) de timolol maleato 0.5% solución es variable, pero puede ser tan alta como un 80%.⁹⁶ Dependiendo del estudio citado, se ha señalado que el timolol puede ser de 4 a 10x más potente que el propranolol.⁹⁶⁻⁹⁷ McMahon y cols.⁹⁸ estimaron que cada gota (0.05 ml) de timolol solución equivale a 2-8 mg de propranolol oral. En cambio, una gota de timolol 0.5% en solución gelificante contiene 0.25 mg de timolol. Berk y cols.⁹⁹ estimaron que la biodisponibilidad sistémica de una gota de timolol 0.5% en solución gelificante equivale a 0.2-1 mg de propranolol.

Existe información limitada con respecto a la biodisponibilidad y los datos farmacocinéticos cuando el timolol maleato se aplica sobre una piel intacta, en este caso, sobre un HI. En un estudio realizado para evaluar la disponibilidad de timolol maleato 5% en ungüento aplicado con un parche transdérmico para el tratamiento de hipertensión arterial en adultos, se midieron niveles plasmáticos encontrando una biodisponibilidad de la formulación tópica del 50-60%.¹⁰⁰

La efectividad de la absorción transcutánea de timolol puede ser atribuido a 2 factores. El primero, la función de la barrera cutánea no se encuentra completamente desarrollado hasta el primer año de vida, lo que facilita la absorción de sustancias por esta vía. La segunda, la propiedad lipofílica del timolol maleato que favorece la permeabilidad en el estrato córneo de la piel.¹⁰¹ Se debe de tener especial atención en lactantes donde la absorción puede ser mucho mayor debido a que poseen un volumen de distribución menor que el de los adultos.

Las concentraciones plasmáticas del timolol maleato en el tratamiento de HI se han obtenido en pocos estudios. Moherle y cols.¹⁰³ utilizaron apósitos oclusivos para aumentar la absorción del gel de timolol 0.5% (cada apósito contenía 0.25 mg de timolol) obteniendo buenos resultados y ningún efecto adverso por absorción sistémica en 11 pacientes. Qui y cols.¹⁰⁴ utilizaron timolol 0.5% en crema para tratar 20 pacientes con HI superficiales grandes (> 2 cm² con una media de 20 cm²) durante 2 a 6 meses. Debido al tamaño del HI, se realizaron mediciones séricas mediante HLPC (cromatografía líquida de alta eficiencia) no encontrando concentraciones de timolol en ninguna muestra (<0.02

µg/ml). Ma y cols.¹⁰⁴ realizaron mediciones plasmáticas 30 minutos posterior a la aplicación ocluida con un apósito de timolol maleato en 9 pacientes, encontrándose niveles inferiores a 20 pg/ml. Weibel y cols.¹⁰⁵ realizaron un estudio en 40 pacientes con HI superficiales y mixtos con una media de tamaño de 3 cm². Todos recibieron timolol maleato 0.5% en gel c/12 hrs. En 24 pacientes se realizó urianálisis, encontrándose trazas de timolol en 20 (83%). En 3 pacientes se realizaron además mediciones plasmáticas encontrándose niveles medios de 0.16 ng/ml (rango de 0.1-0.18 ng/ml) en los 3 pacientes evaluados. Todos los pacientes se encontraban asintomáticos. Borok y cols.¹⁰⁶ estudiaron la absorción transcutánea del timolol maleato 0.5% gel en 24 pacientes, donde se les realizó análisis sanguíneo 2 semanas posterior a la aplicación. El 38% de los pacientes tuvieron niveles séricos detectables de timolol (rango 0.3-1.6 ng/ml). Aquellos pacientes con niveles séricos detectables tuvieron una dosis promedio dos veces mayor (0.18 mg / kg / día) que aquellos sin niveles detectables (0.09 mg / kg / día).

Weibel y cols.¹⁰⁵ señalan que en su cohorte de 40 pacientes, 12.5% de los pacientes no presentaron mejoría con el tratamiento, e incluso empeoraron. He y cols.¹⁰⁷ sugieren que es probable que en algunos pacientes que no responden al tratamiento tópico con timolol es debido a que se produce un metabolismo más rápido del medicamento. EL timolol es metabolizado por enzimas hepáticas de la familia del citocromo P450, la enzima CYP2D6. Es posible que los pacientes que no respondan presenten niveles plasmáticos subterapéuticos por un metabolismo ultrarápido de la medicación.

Con estos datos queda claro que la absorción sistémica existe. A pesar de que los niveles plasmáticos menores a 1 ng/ml son fisiológicamente insignificantes, se recomienda monitorizar tanto la presión arterial como la FC para evaluar posibles efectos secundarios de la absorción sistémica.⁹⁸ La biodisponibilidad con la administración tópica puede variar, incrementando en el caso de prematuros, en hemangiomas

ulcerados o cuando se aplica cerca de mucosas. Así mismo, el mismo hemangioma como tal puede tener diferentes niveles de absorción diferentes a la piel normal.

1.2.3 Dosis y galénica utilizadas

Desde que se publicó el primer reporte de éxito del timolol en el tratamiento de HI se han utilizado diferentes tipos de vehículos, concentraciones de timolol y posología. Se han utilizado preparaciones con timolol maleato 0.5% en solución oftálmica, al 0.25% y 0.5% en solución gelificante, timolol 0.1% en gel y solución gelificante y timolol maleato 0.5% y 0.1% en crema. La posología también ha variado de 2 a 6 veces al día y de 1 a 10 gotas en cada aplicación. La presentación en solución oftálmica está presente en casi cada país del mundo, motivo por el cual ha sido la más utilizada. En EUA, también se encuentra la presentación de solución gelificante.

Ying y cols.¹⁰⁸ realizan un estudio comparativo entre solución oftálmica vs. solución gelificante. Al evaluar de manera retrospectiva 66 pacientes que utilizaron alguna de las dos presentaciones con una posología de 2 gotas dos veces al día, encontraron una eficacia muy parecida entre ambas presentaciones en el tratamiento de HI superficiales (57.7% vs 56.3% de buena respuesta; $p=0.21$) y en HI mixtos (53.8% vs. 40% buena respuesta ($p=0.35$)). La diferencia más importante que señalan entre el uso estas dos presentaciones es el precio, siendo la solución oftálmica más económica que la solución gelificante. Danarti y cols.¹⁰⁹ también encuentran que las distintas presentaciones de timolol en solución oftálmica o solución gelificante tienen efectos terapéuticos similares en el tratamiento de HI superficiales. Al tener disponible la solución gelificante, muchos autores prefieren utilizar esta presentación debido a la textura más viscosa que permite una mejor aplicación y distribución sobre el HI.

Wu y cols.¹¹⁰ utilizaron el timolol maleato 0.5% en hidrogel. Este preparado se formuló a partir de polietilenglicol, benzoato sódico, glicerol, agua y 5 g de timolol maleato. La absorción percutánea se evaluó midiendo la detección de UV (296 nm). Los autores encuentran que la permeabilidad del hidrogel en comparación al gel comercial fue mucho mayor a las 4, 8 y 12 horas posterior a la administración. La eficacia fue medida mediante VAS, donde encontraron un 39.3% de respuesta excelente, un 49.5% de respuesta buena, un 10.3% de respuesta regular y 0.9% de respuesta pobre.

Qui y cols.¹⁰³ utilizaron timolol 0.5% en crema para tratar HI superficiales grandes (> 2 cm² con una media de 20 cm²). La mayoría de los pacientes presentaron una mejoría en el VAS de 5.5 vs. 4.3 de la zona no tratada (P<0.05). No se encontraron efectos secundarios sistémicos en los pacientes tratados. Ying y cols.¹⁰⁸ también utilizan timolol 0.5% crema vs. láser PDL en el tratamiento de 22 pacientes, donde la mitad del hemangioma fue tratada con timolol 0.5% crema y la otra mitad con láser PDL. Ambos tratamientos presentaron mejoría clínica a los 2 meses de seguimiento. A la evaluación visual, el PDL tuvo mejores resultados que el timolol 0.5% crema (6.5 ± 2.26 a 4.98 ± 2.92 , P< 0.01).

El timolol ha sido evaluado a diferentes concentraciones: 0.25%, 0.5% y 0.1%. Sólo existe un estudio publicado por Chambers y cols.¹¹¹ donde evaluaron el timolol 0.25% en el tratamiento de HI superficiales y mixtos en 13 pacientes, donde observaron una buena respuesta en un 61.5%, respuesta moderada en 30.8% y respuesta pobre en 7.7%. Chakkittakandiyil y cols.¹¹² comparan la concentración de timolol 0.5% y al 0.1% en 73 pacientes. Ellos encuentran que la concentración del timolol 0.5% es un predictor de buena respuesta (p>0.01) cuando se comparó contra timolol 0.1%. Oranje y cols.¹¹³ también encuentran que el timolol 0.1% gel aplicado tres o cuatro veces al día es menos efectivo que el timolol 0.5%. Semkova y cols.¹¹⁴ mencionan que el timolol al 0,1% en gel aplicado cinco veces al día fue eficaz en todos los pacientes tratados en su estudio, lo que sugiere que el aumento de la frecuencia en las aplicaciones es clave para el éxito con diferentes concentraciones.

Debido a todas las variaciones de posología y número de aplicaciones, Dalla-Costa y cols.¹¹⁵ sugieren una fórmula para establecer la dosis segura del timolol maleato. Cada gota de medicación de timolol 0.5% corresponde a 0.05 ml de la solución gelificante y 0.25% de la solución oftálmica. La dosis recomendada es de 0.25 mg/kg, la cual es la dosis diaria segura administrada por kg de peso. Esta dosis se puede dividir en dosis durante el día ya sea 2 o 3 veces dependiendo del médico tratante.

Fórmula: Peso del paciente en kg = número de gotas máximo de timolol 0.5% solución gelificante/día

Con respecto al tiempo de administración, ésta debe de continuarse hasta que la lesión haya disminuido o cesado el crecimiento y continuar hasta que se detenga por completo.

Algunos pacientes pueden presentar re-crecimiento al suspenderla, motivo por el cual se sugiere que al menos se continúe por 6 meses.

1.2.4 Eficacia

1.2.4.1 Meta-análisis y Revisiones sistemáticas

En el 2015, Ovadia y cols.⁷⁷, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de β -bloqueantes tópicos donde incluyeron 17 estudios con una $n=554$. La mayoría de los HI eran superficiales, y en algunos estudios se excluyeron los HI profundos en previsión de una disminución de eficacia. La tasa de respuesta se calculó en cada estudio. Para efectos de análisis, aquellos HI que presentaron una pobre respuesta al tratamiento, no presentaron cambios, presentaron crecimiento progresivo o controlado del HI o necesitaron cambio a tratamiento con propranolol oral fueron excluidos del análisis. En los 12 estudios incluidos del timolol tópico, el tamaño de la muestra fue de 7 a 101 pacientes ($n=279$). La edad de inclusión fue de 2.1 ± 0.8 meses a 15.5 ± 5.6 meses y la duración del tratamiento fue de 1 a 30 semanas. Los protocolos de tratamiento variaron con respecto a la concentración de timolol utilizado, la posología y la duración del tratamiento. La presentación de timolol 0.5% fue la más utilizada, con una posología de 1- 5 veces al día. La tasa de respuesta varió del 47% (95% CI 24-71%) al 100% (95% CI 59-100%) y utilizando un modelo de efectos aleatorios se estimó una tasa de respuesta del 83% (95% CI 65-93%). En los estudios prospectivos se encontró una tasa de respuesta menor: 72% (95% CI 53 - 86%) comparado con el 97% (95% CI 84-99%) en los estudios retrospectivos ($p<0.01$). Esto puede deberse a que en los estudios retrospectivos puede haber ciertos sesgos en la inclusión de diferentes tipos de HI que no se encuentran en los estudios prospectivos.

En el 2016, Chinnadurai y cols.¹¹⁶ realizaron un meta-análisis para evaluar la eficacia de β -bloqueadores (orales y tópicos) con corticoides (orales e intralesionales). Se incluyeron 5 estudios donde evaluaron el timolol tópico comparado contra placebo, observación y otros tratamientos (3 estudios de cohortes y 2 ensayos clínicos aleatorizados (RCT)). Las tasas de respuesta se evaluaron utilizando escalas visuales análogas de respuesta subjetiva (2) y escalas subjetivas de respuesta (respuesta buena/suficiente/pobre; completa/parcial/no respuesta) en 2 estudios, obteniendo un porcentaje de mejoría en cada punto de evaluación (ej. buena respuesta o completa resolución $>75\%$ de reducción del tamaño del HI). En uno de los RCT se evaluó el porcentaje de reducción del área total del HI o una disminución en el porcentaje de la media del tamaño del HI. La media esperada en la tasa

de respuesta es del 64% en el grupo timolol vs. 2 % en el grupo placebo u observación. Se estimó una tasa de respuesta del meta-análisis del 62% (95% BCI 39-83%). Los autores señalan que los grados de evidencia de los estudios incluidos para timolol tópico es baja.

En el 2017, Khan y cols.¹¹⁷ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la eficacia del timolol tópico en el tratamiento del HI. Se incluyeron 31 estudios con una n=691. La variable principal fue determinar la eficacia del timolol tópico (resolución del HI) y la variable secundaria fue evaluar los efectos adversos del timolol y la recidiva al suspender la medicación. La edad de inclusión fue de 17 días a 13 meses (media 4.02 meses). La mayoría de los estudios incluyeron HI superficiales (87.8%). En 25 estudios (80.6%) se utilizó el timolol 0.5% en un total de 421 casos, en 5 estudios se utilizó el timolol 0.1% en un total de 40 pacientes y sólo un estudio utilizó timolol 0.25% con un total de 13 pacientes tratados. La mayoría de los estudios utilizaron una posología de 2 veces al día (170 casos) y 3 veces al día (152 casos). La media de duración de tratamiento fue de 4.11 meses (2 semanas-12 meses). La estimación combinada de efectos fijos (RR) de la tasa de respuesta del timolol tópico definida como cualquier mejora desde el inicio del tratamiento del HI fue significativa (RR=8.86 (95% CI 5.07-15.47)). No se encontró evidencia de heterogeneidad de la muestra (p=0.99, I²=0%) y el modelo de efectos aleatorios produjo resultados similares.

En el 2018, Zheng y Li¹¹⁸ realizaron un meta-análisis para evaluar la tasa de respuesta del timolol tópico y los efectos adversos. Se incluyeron 10 estudios con una n=887 lactantes. La edad de inclusión fue de 1 a 15 meses. La mayoría de los estudios incluyeron HI superficiales (843 pacientes). En 9 estudios se utilizó la concentración de timolol 0.5%. En 5 estudios se utilizó una posología de 2 veces al día. La duración de tratamiento fue de 2 a 6 meses. La variable principal de resolución del HI se reportó en 8 estudios, los cuales se comparaban contra el uso de láser PDL, observación y placebo. De un total de 569 pacientes, 397 pacientes fueron tratados con timolol y 172 se encontraban en el grupo control. Se encontró una heterogeneidad clínica significativa (P<0.00001, I²=83%) utilizando un modelo de efecto aleatorio para el análisis. La diferencia en la tasa de respuesta del timolol tópico fue significativa (RR=2.86, 95% CI 1.31-6.24). Esta misma diferencia significativa se mantuvo cuando se comparó el timolol vs. observación, timolol vs. placebo y timolol vs. láser PDL. Sin embargo, cuando se compara el timolol tópico vs. el propranolol oral no se encontraron diferencias significativas en la tasa de respuesta (RR=0.9, 95% CI 0.70-1.42).

1.2.4.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados

En el 2013, Chan y cols.¹¹⁹ realizaron el primer RCT para evaluar la respuesta del timolol maleato en gel en el tratamiento de HI superficiales en lactantes de 5 a 24 semanas de vida. Incluyeron 41 pacientes con HI pequeños. Los grupos se distribuyeron de forma aleatoria en 1:1, en el grupo timolol (n=19) recibieron una gota de timolol gel 0.5% vs. placebo gel (n=22). No se encontraron diferencias significativas entre el volumen de los HI de ambos grupos. Los autores observaron un cambio significativo de color en la semana 24 (p= 0.003). También se observó una reducción de volumen > 5% en la semana 20 y 24 y una reducción significativa del crecimiento proporcional a partir de la semana 16 en el grupo timolol.

En el 2015, Tawfik y cols.¹²⁰ realizaron un RCT para evaluar el timolol 0.5% solución vs. láser en el tratamiento de HI. En el estudio se incluyeron 60 lactantes con HI superficiales y mixtos. En 30 pacientes se administró timolol maleato 0.5% en solución oftálmica 1-3 gotas bid. En otros 30 pacientes se administró láser dual PDL 595-nm + Nd:YAG 1,064-nm (Synergy Multiplex, Cynosure) con sesiones mensuales (máximo 6 sesiones). Los autores encuentran una “excelente mejoría” (76-100% mejoría) en un 40% de los pacientes tratados con timolol y un 20% en los tratados con láser. Para los HI superficiales señalan una regresión temprana en el grupo timolol comparado con el grupo láser, además con una duración más corta de tratamiento (4.0± 1.0 meses). El grado de mejoría para los HI mixtos fue mayor en el grupo tratado con láser.

En el 2015, Gong y cols.¹²¹ realizan un RCT para evaluar la eficacia y seguridad de el propranolol oral, el timolol maleato tópico y la combinación de ambos en el tratamiento de HI superficiales. Incluyeron 39 pacientes con HI superficiales en párpados, labios, nariz, orejas (n=22) y región parotídea/ mejillas (n=17). Se realizó aleatorización consecutiva en 3 diferentes grupos de 13 pacientes cada uno. En el 1º grupo se administró propranolol oral y timolol tópico, en el 2º grupo, propranolol oral y en 3º grupo, timolol maleato tópico. Las dosis utilizadas de propranolol fueron 1 mg/kg/día en una sola toma y de timolol maleato 0.5% solución bid. Se consideró significativo al menos un 50% de reducción de tamaño. La efectividad entre cada grupo fue de 11/13 para el 1º grupo, 9/13 para el 2º grupo y 8/13 para el 3º grupo. No se reporta si estas diferencias son estadísticamente significativas. Los autores concluyen que el timolol

maleato combinado con propranolol oral es seguro y efectivo en el tratamiento de HI superficiales.

1.2.4.3 Estudios Prospectivos

En el 2011, se reportaron 7 casos de HI superficiales en región periocular tratados con 2-3 gotas de timolol maleato 0.5% bid.¹²² Todos los HI presentaron disminución del tamaño y volumen así como aclaramiento del color. La disminución del volumen fue de 55-95% en 1 a 6 meses posteriores al tratamiento. La coloración disminuyó de rojo intenso a rosado y en ocasiones fue imperceptible. No reportaron efectos adversos en la tensión arterial ni FC y ningún efecto adverso local.

Oranje y cols.¹¹³ reportaron una serie de 20 casos donde utilizaron el timolol 0.5% solución oftálmica 4x al día en el tratamiento de HI superficiales. Los HI estaban localizados en cuero cabelludo y cara. La tasa de respuesta fue evaluada utilizando la escala HAS. Los resultados fueron excelentes-buenos en todos los HI superficiales y pobres en HI con componente profundo (3 casos). El tratamiento se continuó durante toda la fase proliferativa (6-12 meses).

Semkova y Kazandjieva¹¹⁴ realizan un estudio en 25 lactantes de 30 ± 19 semanas con 39 HI superficiales localizados no ulcerados. Utilizaron timolol 0.5% gel 1 gota/cm² 5x al día durante 6 meses. Se utilizó la GAS para evaluar fotografías seriadas. Se observó un 85% de mejoría desde la evaluación basal y la resolución completa se obtuvo en 4 pacientes. El tratamiento fue más efectivo para el HI en placa que para las lesiones nodulares y en la fase proliferativa en comparación con las lesiones en fase involutiva.

En el 2013, Moherle y cols.¹⁰² trataron 11 pacientes con HI superficiales pequeños con timolol 0.5% en gel de manera oclusiva utilizando cámaras de Finn. La cámara se llenaba con 0.05 ml de timolol 0.5% gel (0.25 mg) 1 vez al día durante 5 a 30 semanas. En todos los lactantes se encontró arresto de crecimiento y reducción del grosor y cambios de coloración en las primeras 2 semanas de tratamiento. Siete pacientes presentaron resolución completa y en 4 pacientes se observó el HI más claro con disminución del grosor.

Yu y cols.¹²³ efectuaron un estudio donde los pacientes fueron divididos en 2 grupos, el grupo de tratamiento (n=101) y el grupo de observación (n=23). El grupo tratamiento recibió timolol 0.5% solución aplicado tres veces al día y eritromicina pomada alrededor del HI. Los resultados fueron categorizados en 3 grupos comparados con fotografías seriadas: la clase 1 (ineficaz) , clase 2 (crecimiento controlado) y clase 3 (regresión). A los 4 meses de seguimiento posterior a iniciar el tratamiento, la respuesta fue la siguiente: clase 1 (8 pacientes) 7.9%, clase 2 (36 pacientes) 35.6% y clase 3 (57 pacientes) 56.4%. En los pacientes del grupo control, la respuesta fue la siguiente: clase 1 (15 pacientes) 65.2%, clase 2 (7 pacientes) 30.4% y clase 3 (3 pacientes) 4.3%.

En el 2015, Xu y cols.¹²⁴ realizan un estudio en 35 pacientes con HI superficiales que fueron tratados con timolol 0.5% solución oftálmica bid con una media de duración de 22 semanas (rango: 6-45 semanas). La respuesta al tratamiento se evaluó en una escala de 3 puntos (bueno, parcial o no respuesta). De los 35 HI, 18 (51.4%) presentaron una buena respuesta, 10 (31.4%) presentaron una respuesta parcial y 6 (17.2%) no presentaron ninguna mejoría. La tasa de respuesta total fue de 82.8% (29/35). No se presentaron efectos adversos locales o sistémicos durante el tratamiento.

En el 2016, Danarti y cols.¹⁰⁹ evaluaron la efectividad del timolol maleato 0.5% comparada contra corticoides tópicos de alta potencia. Se incluyeron 278 pacientes, los cuales dividieron en 3 grupos: A= tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia, B= timolol maleato 0.5% solución oftálmica, C= timolol maleato 0.5% en gel. La aplicación de ambos tratamientos era bid durante 6 meses. Se encontró una disminución de tamaño entre los tres grupos: el grupo de timolol maleato 0.5% solución disminuyó considerablemente el tamaño en comparación con el grupo de corticoides tópicos ($p<0.001$); el grupo de timolol maleato gel disminuyó considerablemente el tamaño en comparación con el grupo de corticoides tópicos ($p<0.001$) y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de timolol en solución vs. gel ($p<0.744$). Los autores concluyen que el timolol maleato 0.5% en solución y gel son significativamente más eficaces que los corticoides tópicos de alta potencia.

1.2.4.4 Estudios Retrospectivos

En el 2012, Chakkittakandiyil y cols.¹¹² evaluaron la utilidad del timolol tópico en el tratamiento de HI. Incluyeron 73 pacientes con una mediana de edad de 4.3 meses. Once de 73 pacientes se trataron con timolol 0.1% y 62/73 con timolol 0.5% en solución gelificante bid sin oclusión. De los 62 lactantes, 46 (74%) tenían HI superficiales, 14 (23%) tenían HI mixtos y 2 (3%) tenían HI profundos. La media de tratamiento fue de 3.4 ± 2.7 meses. En la última visita de seguimiento, se evaluaron los cambios de tamaño y apariencia del HI donde se encontró una media de mejoría de $45 \pm 29.5\%$ en el VAS. Los predictores de respuesta fueron el subtipo de HI (superficial) el tipo de HI, la concentración de 0.5% de timolol maleato y la duración del tratamiento (> 3 meses).

Chambers y cols.¹¹¹ realizaron un estudio donde incluyeron 23 lactantes con HI perioculares que no comprometían la visión. Los padres decidían si iniciar el tratamiento o seguir mediante observación. El timolol 0.25% se aplicó bid. La variable de respuesta principal era la respuesta al tratamiento a los 2 meses. De los 23 lactantes, 13 recibieron el timolol 0.25% y 10 fueron observados. En el grupo tratado, 8 (61.5%) tuvieron buena respuesta, 4 (30.8%) respuesta moderada y 1 (7.7%) respuesta pobre. De los pacientes observados ningún paciente presentó buena respuesta, 1 (10%) presentó respuesta moderada y 9 (90%) presentaron respuesta moderada. Los HI superficiales (5; 100% buena respuesta) y los HI mixtos (7, 43% buena y 57% moderada respuesta) respondieron bien al timolol. Solo un paciente con HI profundo no presentó cambios.

En el 2013, Qiu y cols.¹⁰³ evaluaron la respuesta del imiquimod 5% crema vs. timolol 0.5% en solución oftálmica en el tratamiento de HI. Se incluyeron 51 pacientes tratados con timolol 0.5% y 94 pacientes tratados con imiquimod. La posología del imiquimod fue de aplicación diaria en días alternos durante 4 meses y el timolol tópico fue de tres veces al día durante al menos 4 meses. Para la evaluación de la respuesta se utilizó la escala de VAS (-100/+100). No se encontraron diferencias significativas en la escala VAS entre ambos grupos ($P=0.11$). Sin embargo, en el grupo tratado con imiquimod se reportaron más efectos secundarios, los cuales incluían costras superficiales, hipo/hiperpigmentación y cicatrices superficiales. En el grupo de timolol no se reportaron efectos adversos.

En el 2014, Park y cols.⁷⁶ evaluaron la eficacia de timolol maleato 0.5% solo o en combinación con PDL. Se incluyeron 102 pacientes, donde 61 solo recibieron timolol 0.5% y 41 recibieron timolol + láser PDL. Se aplicó una gota de timolol 0.5% gel por cm^2 durante 2-24 meses. El láser se añadió como tratamiento en aquellos casos que el HI continuaba creciendo o presentaba riesgo de desfiguramiento,

atrofia o una respuesta pobre al tratamiento con timolol después de 1-2 meses. Los resultados fueron una mejoría de 1.88 en el grupo timolol (con un 47% de cambio con respecto a la evaluación basal) y de 2.66 en el grupo timolol + PDL (con un 67% de cambio con respecto a la evaluación basal) siendo significativo estadísticamente ($p=0.018$). No se reportaron efectos adversos en ambos grupos.

En el 2016, el grupo investigador en hemangioma (HIG) publicaron un estudio multicéntrico con una cohorte de 731 pacientes con HI tratados con timolol.¹²⁵ Se incluyeron pacientes candidatos y que al menos hayan recibido el tratamiento por 30 días. El objetivo principal fue la evaluación de la respuesta al tratamiento donde se utilizó la escala VAS (-100 a +100) para color (VAS-C) y VAS para el tamaño, extensión y volumen (VAS-SEV). La mayoría de los HI eran localizados (80.1%) y superficiales (55.3%). La indicación más común para iniciar el timolol era el riesgo de desfiguramiento (74.3%). Se encontraron como factores predictivos: la duración del tratamiento ($P < 0.0001$), el grosor inicial del HI ($P=0.008$) y el subtipo ($P=0.031$). Los HI que tenían < 1 mm de grosor presentaban mejores resultados. En 53 pacientes (7.3%) se cambió tratamiento oral con propranolol. Los efectos adversos reportados por los padres fueron leves y ocurrieron en 25 pacientes (3.4%). Los autores concluyen que el timolol es un tratamiento seguro y bien tolerado con una respuesta moderada a buena en HI superficiales y con componente superficial delgado independiente del tamaño.

1.2.5 Efectos secundarios

Los efectos secundarios de los β -bloqueadores cuando se administran por vía oral incluyen bradicardia, hipotensión, hipoglicemia, broncoespasmo, extremidades frías, terrores nocturnos, entre otros. Estos efectos secundarios pueden limitar su uso en lactantes o niños de bajo peso.

Se ha reportado que el 3-4% de niños con glaucoma pediátrico tratados con timolol pueden presentar bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, bloqueo AV, aumento de la resistencia de vías aéreas, rinitis vasomotora, broncoespasmo, hipoglucemia, hiperuricemia, fatiga, letargia, pesadillas, terrores nocturnos, mareos, cefaleas, insomnio, depresión, somnolencia, pérdida de la memoria, alucinaciones visuales, delirio y reacciones psicóticas, fenómeno de Raynaud, frialdad en extremidades, trastornos gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea), fiebre, dolor de garganta y dolor abdominal.⁸²⁻⁸³ La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja comparada con la administración sistémica del tratamiento.

Con el uso del timolol de forma tópica en el tratamiento de HI se han reportado efectos secundarios sistémicos tales como alteraciones del sueño, broncoespasmo, ulceración, hipotermia, bradicardia, hiperreactividad bronquial y un incremento de infecciones en vías respiratorias superiores.¹²⁵⁻¹²⁷

Chakkittakandiyil y cols.¹¹² reportaron el caso de un niño que presentó trastornos del sueño con el uso de timolol de forma tópica. Kumar y cols.⁹² encontraron un 8% de eventos adversos en una encuesta en dermatólogos pediátricos. Los efectos adversos señalados fueron irritación cutánea, xerosis, empeoramiento de la ulceración, diarrea, hipotensión y un caso de hipotermia. Püttgen y cols.¹²⁵ reportan 26 efectos secundarios en 731 pacientes tratados con timolol maleato 0.5% que por orden de frecuencia fueron: irritación local/descamación (12), ulceración (4), broncoespasmo (3), dermatitis en el sitio de la aplicación (1), irritación conjuntival (1), anisocoria (1), heterocromía del iris (1), máculas marrones en iris (1), infección ocular (1), maceración (1) e infecciones de vía respiratoria superior (1).

El timolol puede causar xerosis, prurito o eccema cuando se aplica de forma tópica. Kungher y cols.¹²⁸ reportaron el caso de un niño con síndrome PHACES ulcerado, tratado con 10 gotas de timolol dos veces al día durante 4 semanas. El paciente presenta excoriaciones, erosiones y eccema. Con el uso del propranolol pomada 1% se ha reportado prurito recurrente y eccema en un HI segmentario de gran tamaño.

En varios estudios se han evaluado constantes vitales, las cuales incluyen FC y presión arterial como parte de la evaluación basal en un paciente antes de utilizar β -bloqueantes. Ni y cols.¹²⁹ evaluaron FC antes y después de la administración de timolol en el tratamiento de HI perioculares, así mismo, los padres controlaban estas frecuencias en el hogar. No se encontraron cambios en la FC con el uso de la medicación. Posteriormente Xu y cols.¹²⁴ realizaron ecocardiograma, presión arterial, FC y medición de glucosa basal antes y después de la primera administración de la medicación, a la semana y luego cada 4-8 semanas. No se encontró ninguna anormalidad. En el RCT comparado contra placebo se midió la presión arterial y la FC antes del tratamiento y durante todo el periodo de estudio. En los 19 pacientes que recibieron la medicación, no se observaron casos de hipotensión o bradicardia.¹¹⁹

Frommelt y cols.¹³⁰ recientemente revisaron los efectos adversos en lactantes y prematuros que recibieron timolol tópico para el tratamiento del HI. Encontraron 22 pacientes de alto riesgo (pacientes

< 44 semanas según FUM o pacientes que recibieron tratamiento cerca de mucosas, ulcerados o bajo oclusión a los que se les realizó monitorización con Holter durante el tratamiento. Cuatro pacientes presentaron bradicardia (FC menor de 80 lpm) detectada mediante el Holter. 2/4 eran pacientes a término y con un peso > 3000 gr al nacimiento. Los episodios fueron asintomáticos. Los otros 2 pacientes eran prematuros de bajo peso al nacer y desarrollaron bradicardia sintomática durante el tratamiento. Los autores concluyen que el uso de timolol tópico es seguro cuando se utiliza en lactantes a término y que reciben una dosis menor de 0.2 mg/kg/día. Los niños prematuros o de bajo peso tienen más riesgo de presentar bradicardia, hipotensión, apnea o hiponatremia. Recomiendan monitorizar temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca en prematuros al inicio y durante el tratamiento con timolol.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1 Justificación

Conocemos que el propranolol y el timolol son eficaces tanto en la fase proliferativa temprana como en la fase proliferativa tardía, aunque se desconocen los mecanismos específicos de acción por el cual inhiben la proliferación y fomentan la involución de estas lesiones. No existen hasta la fecha estudios que demuestren que el inicio del tratamiento temprano sea mejor que el que se inicia ya finalizada la etapa de proliferación temprana. Es probable que en algunos casos, el inicio temprano del β -bloqueador tópico pueda inhibir el crecimiento del HI, incluso, causar regresión, evitando la necesidad de propranolol oral.

A partir del 2010, el año donde se reportó el primer caso de éxito del tratamiento de un HI superficial en el párpado superior de un lactante, presentando mejoría a las 7 semanas de uso sin complicaciones ni efectos secundarios el uso del timolol tópico se utiliza ampliamente en la práctica clínica dermatológica y pediátrica. Hasta la fecha se han reportado ≈ 700 casos de pacientes incluidos en diversos reportes de caso, estudios de caso y controles y un estudio clínico aleatorizado en su mayoría para el tratamiento de hemangiomas infantiles superficiales, sin embargo, la indicación del timolol en el tratamiento del HI continúa siendo off-label.

El HI es una enfermedad exclusiva de los lactantes y niños menores. Hasta la fecha se recomienda la actitud terapéutica expectante en el tratamiento de los hemangiomas infantiles inocentes. Sin embargo,

la intervención temprana puede disminuir el estrés psicológico en los padres disminuyendo las secuelas y sombras estéticas en los niños.

Hasta la fecha no existen estudios que demuestren la farmacocinética de este fármaco con su aplicación por vía tópica. La absorción por vía conjuntival en pacientes adultos es alta, llegando a alcanzar más del 50%. Sin embargo, la administración por esta vía en pacientes pediátricos se han reportado efectos secundarios como: mareo, bradicardia, sensación de ardor y prurito, respiración de Cheyene Stokes, apnea y exacerbaciones asmáticas. En la literatura existen escasos reportes de efectos secundarios ocurridos por absorción sistémica, uno de ellos alteraciones en el sueño y en otros casos exacerbaciones de broncoespasmo y bradicardia en pacientes prematuros, con lo cual no se ha establecido el rango de seguridad del medicamento ni las guías de uso en la práctica clínica o la evaluación inicial de los pacientes al momento de iniciar la medicación.

A pesar de que no se ha llegado a una conclusión acerca de si se necesita realizar monitorización del paciente durante el tratamiento, nuestra experiencia con la aplicación tópica, es que se trata de un medicamento seguro, ya que no hemos encontrado ningún efecto adverso hasta la fecha. Sin embargo en estudios realizados con el propranolol sistémico, actualmente las guías señalan que es necesario realizar monitoreo de frecuencia cardiaca y tensión arterial en los pacientes, lo que también se ha seguido en varios estudios con timolol tópico.

Todavía no existe un consenso con respecto a la posología ni al vehículo adecuado o la dosificación del timolol tópico en el tratamiento del HI. Existen estudios que han utilizado concentraciones de timolol al 0.5%, 0.25% y 0.1%, así como vehículos diferentes, en gel, aceite mineral (polietilenglicol), solución oftálmica y solución gelificante. La administración utilizada es por vía tópica de 1 a 5 aplicaciones al día, con duración del tratamiento de 1 a 12 meses, todo esto en concordancia con la mejoría de la lesión ante el uso del tratamiento.

En uno de los estudios más grandes realizados en 73 pacientes donde se valoraron dos tipos de concentraciones de timolol maleato al 0.5 y 0.1%, se señalaron con posibles predictores de respuesta al tratamiento: la edad de inicio temprano <6 meses, la duración del tratamiento por >3 meses, la concentración de timolol al 0.5% es mejor que la concentración al 0.1%, el subtipo de hemangioma

infantil superficial con mayor respuesta, la localización facial (no estadísticamente significativo) y que hasta la fecha no se ha reportado ninguna recaída con el uso del timolol tópico. En el único ensayo clínico aleatorizado realizado hasta la fecha, también se determinó que la tasa de regresión en pacientes de 1-6 meses es mayor que en pacientes >6 meses ($P < 0.05$). Así mismo, la tasa de regresión y eficacia en el grupo tratado mejoraron significativamente comparados con el grupo control ($P < 0.05$).

En base a lo encontrado en la mayoría de estudios, hemos decidido realizar este estudio con los siguientes parámetros: utilizaremos la solución oftálmica porque es la única aprobada para su uso y comercialización en el territorio Español. Con respecto a la concentración, utilizaremos al 0.5% ya que es la que ha sido demostrada que es la más eficaz y con menos efectos secundarios. Las ventajas que encontramos con el uso de este tratamiento, es un bajo costo, la distribución y biodisponibilidad, así como su administración fácil y mínimos efectos adversos.

La vía de aplicación será tópica distribuyéndola sobre toda la lesión. La posología será de 2 gotas, lo que equivale a 0.5 mg de timolol, disminuyendo los efectos secundarios observados con dosis mayores, a intervalos de 12 horas entre cada aplicación, que es lo que más se encuentra reportado, ya que aumentar el número de aplicaciones no se ha relacionado con un beneficio mayor. El período de tratamiento será de 6 meses, ya que la mayoría de los lactantes presentarán los HI en una fase de estabilización y porque suponemos que a los 6 meses encontraremos el grado máximo de mejoría.

2.2 Hipótesis

1. Ya que no existen estudios hasta la fecha que demuestren que el inicio del timolol tópico en la fase proliferativa temprana (10-60 días) detenga el crecimiento del HI, establecemos la hipótesis de que al iniciar el tratamiento en esta fase, se pueda inhibir el crecimiento del HI y la necesidad del uso del tratamiento sistémico con propranolol oral, disminuyendo los riesgos que esto conlleva en lactantes.
2. Esto nos permitirá evaluar la eficacia y el impacto potencial del uso del medicamento en fase proliferativa temprana y determinar la seguridad en lactantes.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo Principal

1. Analizar la eficacia del timolol maleato 0.5% en solución en lactantes de 10-60 días de vida, la cual se expresa como la resolución completa/casi completa del HI posterior a 24 semanas de tratamiento.

2.3.1 Objetivos Secundarios de Eficacia

1. Analizar la eficacia de timolol maleato 0.5%, expresada como la disminución de grosor, coloración y volumen del HI a la semana 24 de tratamiento.
2. Analizar la eficacia de timolol maleato 0.5% mediante las evaluaciones cualitativas de mejoría del HI por los padres o tutores.
3. Analizar la persistencia de la eficacia 12 semanas después del final del tratamiento.

2.3.2 Objetivo Secundario de Seguridad

1. Analizar el perfil de seguridad y la tolerabilidad local del timolol maleato 0.5% solución en el tratamiento del HI.

3. Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo

3.1 Diseño del Estudio

3.1.1 Tipo y Diseño de Estudio

Título del estudio: “Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5% solución en el tratamiento del Hemangioma Infantil en Etapa Proliferativa Temprana. Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado”

Promotor del estudio: Institut de Recerca de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

Centros participantes: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) Barcelona, España
Hospital Virgen del Rocío (HVR) Sevilla, España

Investigador principal: Dra. Fania Zamantta Muñoz Garza

Investigadores colaboradores: Dra. Esther Roé Crespo (HSCSP), Dra. Mónica Ríos Varela (HSCSP), Dr. José Bernabeú Wittel (HVR)

Investigador coordinador: Dra. Eulàlia Baselga Torres, Directora del Departamento de Dermatología Pediátrica del HSCSP.

Comité ético de investigación clínica: C.E.I.C. del HSCSP

Código del estudio: IIBSP-TIM-2013-156

Enfermedad a estudio: Hemangioma Infantil

Tratamiento y posología de administración: timolol maleato 0.5% solución oftálmica/ colirio de solución salina, con una aplicación de dos gotas sobre la lesión c/12 hrs.

Dosis: dos gotas de timolol maleato que equivale a 0.5 mg timolol.

Duración del tratamiento: 24 semanas de tratamiento

Periodicidad de las visitas clínicas: visita basal, semana 2, 4, 8, 12, 24 (tratamiento) y semana 36 (seguimiento sin tratamiento)

Tamaño de la muestra: 70 pacientes diagnosticados con HI

Período de inclusión: Octubre 2013- Diciembre 2016

Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico, fase IIa.

El protocolo se ha diseñado como un estudio doble ciego controlado con placebo. La asignación de los tratamientos se realizará de modo ciego. Los productos tienen un aspecto similar y su envasado y etiquetado serán similares. Así, los investigadores y los padres o tutores legales desconocerán cuál es el producto que reciben los pacientes durante el estudio.

Los participantes serán aleatorizados con una relación 1:1. La aleatorización la gestionará un equipo de aleatorización independiente llevada a cabo por el Departamento de Farmacia (HSCSP). Debido que el hemangioma se trata de una tumoración benigna, que no conlleva riesgo en la vida del paciente, no se realizará la apertura del ciego hasta la finalización del estudio (última visita del último paciente incluido).

Los pacientes recibirán el tratamiento en estudio dos veces al día durante 24 semanas (desde la visita basal hasta la S24) y a continuación serán sometidos a seguimiento durante otras 12 semanas (S36). En caso de que durante el período de tratamiento empeore el HI y el investigador considere, que, en aras del bienestar del paciente, sea necesario administrar un nuevo tratamiento de su elección, el tratamiento del estudio se suspenderá de forma permanente. Así mismo, si se produce crecimiento de

rebrote del HI durante el período de seguimiento, al paciente se le puede administrar algún tratamiento elegido por el investigador. En ambos casos, la medicación concomitante se debe documentar plenamente en el cuaderno de recogida de datos (CRD).

La dosis que utilizaremos de timolol maleato 0.5% solución oftálmica/ colirio de solución salina, será de dos gotas sobre la lesión c/12 hrs. El equivalente de dos gotas de timolol maleato son 0.5 mg/timolol.

El final del ensayo para cada paciente se realizará una vez terminado las 36 semanas del estudio. Los pacientes serán siendo visitados por el Servicio de Dermatología de ambos hospitales para continuar su evolución.

3.2 Diseño esquemático del protocolo

3.2.1 Descripción de las Visitas

Se han programado siete visitas para el estudio. Siempre que sea posible, los pacientes deberán ser seleccionados e incluidos el mismo día. Así, la duración máxima del estudio para un paciente dado será de aproximadamente 37 semanas.

3.2.1.1 Visita Basal: S0 (inclusión)

Se informará claramente sobre el estudio a los progenitores o tutores legales del paciente y se les dará tiempo suficiente para que comenten y piensen (juntos, si procede) si dan su consentimiento a que su hijo o tutelado participe en el estudio. Si desean dar su consentimiento informado, se puede incluir al paciente e iniciar el tratamiento el mismo día.

Procedimientos a realizar en esta visita:

- Firma de Consentimiento informado (Hoja de información de paciente)

- Firma de Consentimiento informado (Toma de Fotografías)
- Revisión de los datos demográficos
- Verificación de los criterios de inclusión/exclusión
- Revisión de Historia Clínica/Enfermedades concomitantes
- Exploración Física Global
- Toma de Constantes Vitales
- Evaluaciones cualitativas del HI realizadas en el centro (por el investigador) (presentes en el CRD. Ver Anexo A)
- Revisión de la medicación concomitante
- Toma de Fotografías del HI diana: deberán tomarse dos fotografías basales (una proyección frontal y una proyección lateral)
- Entrega de suficiente fármaco del estudio a los progenitores o tutores hasta la siguiente visita

Si el paciente sigue satisfaciendo todos los criterios de inclusión y no satisface ninguno de los de exclusión y han aceptado participar en el estudio, se enviará al paciente al Servicio de Farmacia para proceder a la aleatorización. Una vez que el paciente cuente con el tratamiento, se procederá aplicar el medicamento en el consultorio y se volverán a medir las constantes vitales una hora posterior a la aplicación del tratamiento.

3.2.1.2 Visita S2 (+/- 1 día)

Los siguientes procedimientos se realizarán en esta visita:

- Fotografías del HI diana en dos proyecciones
- Exploración Física Global (presentes en el CRD)

- Toma de Constantes Vitales (presentes en el CRD)
- Evaluaciones cualitativas del HI realizadas en el centro (por el investigador) (presentes en el CRD)
- Evaluaciones cualitativas de la eficacia realizadas en el centro (por los padres/tutores) (presentes en el CRD)
- Comprobación del fármaco del estudio evaluación del cumplimiento
- Revisión de los medicamentos concomitantes
- Revisión de los acontecimientos adversos
- Tolerabilidad local
- Entrega de suficiente fármaco del estudio a los progenitores o tutores hasta la siguiente visita

3.2.1.3 Visita S4 (+/-3 días); Visita S8 (+/-3 días); Visita S12 (+/-3 días)

Los siguientes procedimientos se realizarán en estas visitas:

- Fotografías del HI diana en dos proyecciones
- Exploración Física Global (presentes en el CRD)
- Toma de Constantes Vitales (presentes en el CRD)
- Evaluaciones cualitativas del HI realizadas en el centro (por el investigador) (presentes en el CRD).
- Evaluaciones cualitativas de la eficacia realizadas en el centro (por los padres/tutores) (presentes en el CRD).
- Comprobación del fármaco del estudio evaluación del cumplimiento
- Revisión de los medicamentos concomitantes
- Revisión de los acontecimientos adversos

- Tolerabilidad local
- Entrega de suficiente fármaco del estudio a los progenitores o tutores hasta la siguiente visita.

En caso de que todo sea correcto, observemos mejoría o el paciente se encuentre estable, se citará al paciente a su próxima visita para la S24.

3.2.1.4 Visita S24 (+/-7 Días) (Fin de Tratamiento)

Los siguientes procedimientos se realizarán en esta visita:

- Fotografías del HI diana en dos proyecciones
- Exploración Física Global (presentes en el CRD)
- Toma de Constantes Vitales (presentes en el CRD)
- Evaluaciones cualitativas del HI realizadas en el centro (por el investigador) (presentes en el CRD)
- Evaluaciones cualitativas de la eficacia realizadas en el centro (por los padres/tutores) (presentes en el CRD)
- Comprobación del fármaco del estudio evaluación del cumplimiento
- Revisión de los medicamentos concomitantes
- Revisión de los acontecimientos adversos
- Tolerabilidad local
- Indicación del motivo del fin del tratamiento en caso de interrupción prematura del tratamiento.
- Se recogerán cada uno de los frascos con medicamento por parte del Servicio de Farmacia.
- Fin de tratamiento

4.2.1.5 Visita S36 (+/- 7 días) Final del Estudio

Los siguientes procedimientos se realizarán en esta visita:

- Fotografías del HI diana en dos proyecciones
- Exploración Física Global (presentes en el CRD)
- Evaluaciones cualitativas del HI realizadas en el centro (por el investigador) (presentes en el CRD)
- Evaluaciones cualitativas de la eficacia realizadas en el centro (por los padres/tutores) (presentes en el CRD)
- Revisión de la medicación concomitante

Se producirá el final de tratamiento (FdT) en los siguientes casos:

- Fracaso precoz del tratamiento (antes de la S12) por ineficacia del tratamiento según el criterio del investigador. En particular, si el investigador considera que lo mejor para el paciente es interrumpir el tratamiento del estudio de forma prematura debido a que en su evaluación clínica ha constatado que el HI diana ha empeorado respecto a la visita anterior o que éste no ha empezado a mejorar desde la S4.
- Fracaso precoz del tratamiento (antes de la S12) por intolerancia al tratamiento
- Negativa a completar el período de tratamiento de 24 semanas por parte de los progenitores o los tutores del paciente. Deben anotarse los detalles de la negativa a completar el período de tratamiento de 12 semanas en un campo de comentarios de la página de FdT.
- Si el investigador determina que es necesaria la suspensión precoz del tratamiento (antes del FdT) por motivos de seguridad que no se consideren, razonablemente, relacionados con el tratamiento del protocolo.
- Inclusión errónea según el protocolo del estudio. El investigador y el promotor decidirán conjuntamente si se mantiene o no se mantiene al paciente en el estudio.

- Interrupción precoz del estudio por otro motivo distinto a los que se acaban de enumerar (por ejemplo, pacientes perdidos para el seguimiento).

El investigador o su representante podrán seleccionar uno o más motivos para el FdT prematuro en el CRD. Si se selecciona más de un motivo, la elección del motivo principal se realizará en el orden siguiente para fines de análisis:

- Inclusión errónea según el protocolo
- Intolerancia al tratamiento
- Falta de eficacia del tratamiento
- Motivo de seguridad no relacionado con el tratamiento del protocolo
- Decisión de los progenitores o tutores legales del paciente
- Otros

El investigador no debe suspender el tratamiento del estudio de forma prematura (antes de la S24) por eficacia del tratamiento. En caso de que el tratamiento se interrumpa antes de la S24, se tienen que realizar los procedimientos de reporte de la causa (padres decidan suspender el tratamiento, por ineficacia, por prescripción o uso de algún tratamiento prohibido). Siempre que sea posible, debe de hacerse el seguimiento de todos los niños hasta la finalización del estudio (S36), con independencia del motivo del FdT.

3.2.2 Diagrama de Flujo del Estudio

Procedimiento	Período de Tratamiento						Seg. S36
	S0	S2	S4	S8	S12	S24	
Consentimiento informado	X						

Criterios de Inclusión/Exclusión	X						
Revisión de datos demográficos	X						
Revisión de Historia clínica/ enfermedades concomitantes	X						
Aleatorización	X						
Exploración física Global	X	X	X	X	X	X	X
Estatura, peso, auscultación pulmonar, palpación hepática, constantes vitales	X	X	X	X	X	X	X
Fotografías del HI	X	X	X	X	X	X	X
Evaluaciones cualitativas del HI realizadas en el centro	X	X	X	X	X	X	X
Evaluaciones cualitativas de las fotografías	X	X	X	X	X	X	X
Evaluaciones cualitativas de la eficacia realizadas por el investigador en el centro		X	X	X	X	X	X
Evaluaciones cualitativas de la eficacia realizadas por los padres en el centro		X	X	X	X	X	X
Revisión de los acontecimientos adversos		X	X	X	X	X	X
Tolerabilidad local		X	X	X	X	X	
Entrega del fármaco del estudio a los padres según sea necesario	X		X	X	X		
Revisión de los medicamentos anteriores/concomitantes	X	X	X	X	X	X	X
Recoger el fármaco del estudio y evaluación del cumplimiento			X	X	X	X	

3.3 Financiación

Este estudio será financiado con los fondos del servicio de Dermatología depositados en el Institut de Recerca del HSCSP.

4. Metodología

4.1 Pacientes

Se incluirán para valoración en este estudio, pacientes derivados por médicos de atención primaria y pediatras clínicos que se encuentren en la provincia de Barcelona/Andalucía. También se valorarán pacientes referidos por el Servicio de Pediatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y del Hospital Virgen del Rocío y pacientes que lleguen a la consulta de dermatología de HSCSP y HVR.

4.1.1 Criterios de Inclusión

- Firma de Consentimiento Informado por parte de los padres o tutores del paciente, tanto para la participación en el estudio como para la toma de fotografías.
- El paciente debe de tener de 10 a 60 días de vida en el momento de inclusión.
- El paciente deberá tener al menos:
 - Un hemangioma focal o segmentario, tanto superficiales como mixtos, de un tamaño entre 0,3 y 5 cm., en cualquier localización de la superficie corporal; o
 - Un precursor de hemangioma definido como máculas rosadas con halo blanquecino en periferia, clínicamente característico de los precursores de los hemangiomas en la infancia; ó
 - Un Hemangioma “abortivo” o de “proliferación mínima” definidos como angiomas telangiectásicos que muestran una proliferación en <5% de la superficie del hemangioma.

4.1.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes con menos de 10 y más de 60 días de vida en el momento de la inclusión.
- Pacientes con indicación de terapia sistémica (hemangiomas ulcerados, en superficies mucosas, desfigurantes)
- Pacientes que se encuentren con otra modalidad de tratamiento para hemangiomas (betabloqueantes, corticosteroides, interferón, ciclofosfamida, vincristina)
- Hemangiomas asociados a Síndromes (PHACE, LUMBAR, SACRAL, PELVIS)
- Hemangiomas que afecten algún órgano o vía aérea
- Pacientes con alguna enfermedad de base (asma bronquial, enfermedad pulmonar grave, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo grado y tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta o shock cardiogénico).
- Pacientes con defectos congénitos (pacientes con algún síndrome cromosómico, pacientes con enfermedad cardíaca congénita (tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos, Comunicación interventricular, Comunicación interauricular, persistencia del ducto arterioso)
- Pacientes con patología oncológica (Leucemias, sarcomas, neuroblastoma, retinoblastoma, etc.)
- Hipersensibilidad al principio activo o algunos de los excipientes.

4.1.3 Predeterminación del tamaño de la muestra

Para el presente proyecto se pretende reclutar un total de 70 casos, repartidos de forma equitativa entre ambos grupos.

Para éste cálculo se asume que el porcentaje de regresión en el grupo control no superará el 10%, por el contrario en el grupo de tratamiento será de un mínimo del 40%, esta diferencia de un 30% entre tratamientos puede parecer alta, pero existen datos en la literatura que lo corroboran.^{114,118,120}

Para dichos cálculos se ha fijado el error de tipo I en el usual del 5% ($\alpha = 0.05$), aproximación bilateral. EL error de tipo II en un 20% ($\beta = 0.80$). Asumiendo un diseño equilibrado y con un porcentaje de pérdidas no superior al 10%.

4.1.4 Reclutamiento de pacientes

Se reclutará a los pacientes que acudan al Servicio de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau derivados por pediatras del mismo hospital, por médicos de atención primaria, y por pediatras clínicos que se encuentren en la provincia de Barcelona, así como a los pacientes que lleguen directamente a la consulta de dermatología.

Por otro lado, aunque sin ninguna relación al presente estudio, se realizará una campaña de sensibilización frente a la patología en estudio dirigida a médicos de atención primaria y a pediatras de la zona, con la finalidad de que los pacientes con hemangiomas sean remitidos en fase de proliferación temprana, pues es cuando más se puede incidir con cualquier tipo de tratamiento en caso de ser necesario. Hemos constatado que actualmente los hemangiomas llegan a nuestra consulta alrededor de los 5 meses de edad cuando ya han completado el crecimiento. Aún están por determinar las acciones que llevaremos a cabo: charlas informativas, panfletos de información, etc. Tal como ya se ha mencionado, en dicha campaña no se incluirá información acerca de este estudio ni nada relacionado. Los laboratorios Pierre-Fabré, contribuirán a la realización de esta campaña de forma desinteresada.

4.1.5 Identificación del paciente

A los pacientes se les identificará por medio de un código de identificación de paciente exclusivo de 3 cifras: número del paciente en el centro, en orden cronológico de selección.

4.1.6 Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y abandonos

4.1.6.1 Criterios de retirada

Se hará el seguimiento de todos los pacientes incluidos hasta la S36 cuando sea posible. Las razones para la retirada prematura de un paciente del estudio pueden ser las siguientes:

- Decisión de los progenitores o tutores legales del paciente. Los progenitores o tutores legales del paciente que deseen retirar a su hijo o tutelado del estudio por cualquier motivo lo pueden hacer en cualquier momento, pero tienen que informar al investigador. En todos los casos, el investigador debe tratar de ver al paciente y a sus padres tan pronto como sea posible para realizar una evaluación final con vistas a:
 - Obtener la decisión de los progenitores o tutores legales del paciente de retirar a su hijo o tutelado por escrito en el formulario de consentimiento.
 - Obtener, si es posible, los motivos de la retirada y anotarlos en el CRD
 - Evaluar el estado clínico del paciente
 - En caso necesario, tomar las medidas terapéuticas oportunas: tratamiento de una reacción adversa o enfermedad concomitante, prescripción de otro tratamiento.
- Por decisión del investigador en beneficio del paciente, por motivos de seguridad (relacionados o no relacionados con el tratamiento) o una respuesta insuficiente. Especialmente si se produce un acontecimiento adverso grave y el investigador considera que puede poner en peligro la salud del paciente o si aparece una enfermedad grave, que requiere la prescripción de una medicación incompatible con el objetivo del estudio. Se informará inmediatamente al monitor por teléfono o fax. Debe enviársele al monitor, tan pronto como sea posible, una carta o informe que en el que se explique la retirada.
- Una inclusión errónea de acuerdo con el protocolo. El investigador y el promotor decidirán conjuntamente si se mantiene o no se mantiene al paciente en el estudio
- Otro motivo

4.1.6.2 Sustitución de los Pacientes

Los pacientes retirados de forma prematura o perdidos para el seguimiento no serán sustituidos.

4.1.6.3 Período de Exclusión después del estudio

No se permitirá que los pacientes participen en otro ensayo clínico mientras participen en el estudio y 1 mes después de la FdE. Este período se reduce a 1 semana si el paciente no es incluido o si, en última instancia, no recibe el tratamiento del estudio.

4.2 Fármaco en estudio

4.2.1 Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica

4.2.1.1 Tratamiento Activo

Timolol maleato 0.5% solución (colirio oftálmico)

Dosis	Posología	Vía de administración
2 gotas equivalente a 0.5 mg/timolol	c/12 hrs	Tópica

Posología: 2 gotas c/12 hrs

Vía de administración: tópica

Forma farmacéutica: colirio oftálmico

4.2.1.2 Tratamiento Placebo

Solución salina (colirio oftálmico)

Posología: 2 gotas c/12 hrs

Vía de administración: tópica

Forma farmacéutica: colirio oftálmico

4.2.2 Normas especiales en el manejo y almacenamiento

4.2.2.1 Envasado y Etiquetado

Los kits de tratamiento, los envasará y etiquetará el Departamento de Farmacia clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en cumplimiento de los requisitos locales y de las directivas europeas.

4.2.2.2 Técnicas de enmascaramiento de los tratamientos del estudio

Tanto el timolol tópico como el placebo serán envasados en frascos con las mismas características, así mismo el etiquetado del producto será llevado a cabo por el Servicio de Farmacia del Hospital de Sant Pau, donde solo ellos conocerán la manera de distribución.

4.2.3 Administración del Fármaco

4.2.3.1 Duración del tratamiento

Los pacientes serán tratados durante 24 semanas

4.2.3.2 Calendario de administración

La administración del producto en estudio es de dos veces al día (por la mañana y por la noche) durante 24 semanas.

4.2.3.3 Vía y condiciones de administración

Colirio en solución para uso cutáneo. Se aplicarán 2 gotas sobre el hemangioma diana y se dará un breve masaje.

4.2.3.4 Procedimiento de Sustitución

No procede

4.2.4 Tratamientos concomitantes

Cualquier tratamiento concomitante previo o existente en la visita basal, cualquier tratamiento nuevo o cambio de la dosis de un tratamiento concomitante actual durante el transcurso del estudio debe anotarse en el CRD.

4.2.4.1 Tratamientos prohibidos

Se prohíbe administrar al paciente los siguientes medicamentos en los 14 días anteriores a la aleatorización o en cualquier momento durante el período de tratamiento de las 24 semanas:

- Tratamientos cardiovasculares:
 - Antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, etc)
 - Antagonistas del calcio (dihidropiridinas, amlodipino, diltiazem, verapamilo, etc)
 - IECA (captopril, etc)
 - Vasodilatadores (clorhidrato de hidralazina, etc)
 - Clonidina
- Antidiabéticos (insulina, glitazonas, etc.) o fármacos potencialmente inductores de hipoglucemia (pentamidina, quinina, propoxifeno, indometacina, oxitetraciclina, quinidina, clorpromazina, hidróxido de aluminio, ritodrina, etc.).
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) orales a dosis autoinflamatorias.
- Medicamentos simpaticomiméticos y adrenalina por vía parenteral
- Anestésicos, lidocaína (el período de prohibición se acorta a 48 horas si la anestesia se ha realizado con fines diagnósticos (por ejemplo, RMN, etc)
- Estimuladores del metabolismo hepático de fármacos (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, etc.) o sustratos inhibidores de los citocromos (amiodarona, cimetidina, fluoxetina, paroxetina, quinidina, imipramina, ciprofloxacino, fluvoxamina, isoniazida, teofilina, fluoconazol, etc.).
- Antiulcerosos (cimetidina, ranitidina, inhibidores de la bomba de protones que no sean omeprazol y lanzoprazol.
- Metoclopramida
- Benzodiacepinas

- Neurolépticos (clorpromazina, clorhidrato de sultoprida, etc.)
- Otros fármacos: triptanos, ergotamina, teofilina, warfarina, tiroxina, floctafenina

Se prohíbe que el paciente tome los siguientes medicamentos en cualquier momento antes del estudio o durante éste hasta la semana 36:

- Corticosteroides por vía sistémica (oral, intravenosa o intramuscular), intralesional o percutánea
- Imiquimod
- Vincristina
- Interferón alfa
- Propranolol u otros β - bloqueantes

También se prohíbe que la madre tome beta-bloqueantes (propranolol inclusive) antes del estudio y durante éste (hasta la semana 36) si está dando el pecho al paciente al mismo tiempo. Además, se prohíbe que la madre tome los siguientes medicamentos en los 14 días anteriores a la aleatorización o durante el estudio si está dando el pecho al paciente al mismo tiempo:

- Corticosteroides por vía sistémica (oral, intravenosa o intramuscular)
- Vincristina
- Interferón alfa

Se prohíben todos los tratamientos del HI, así como todo procedimiento quirúrgico y/o médico (por ejemplo: tratamiento con láser) antes del estudio y durante éste. Si se considera médicamente necesario cualquier tratamiento del HI (distinto del tratamiento del estudio) durante el estudio, en el CRD se tiene que indicar claramente que se utilizar para tratar el HI.

Si durante el período de tratamiento de 3 meses se considera médicamente necesario para el paciente (y/o la madre mientras está dando el pecho al paciente) administrar cualquier otra medicación prohibida, deberá suspenderse el tratamiento del estudio e indicarse claramente en el CRD la medicación administrada. No obstante, se deberá continuar con el seguimiento del paciente hasta la S24 siempre que sea posible.

4.2.4.2 Tratamientos autorizados

Están autorizados todos los medicamentos distintos de los medicamentos prohibidos indicados en el apartado anterior. Tienen que documentarse claramente todos los medicamentos administrados durante el estudio. El investigador analizará minuciosamente en cada visita si se ha introducido o cambiado algún medicamento concomitante tomado por el paciente (o la madre lactante, si procede) desde la visita anterior. Se describirán con exactitud todos los medicamentos recibidos por el paciente (o la madre lactante, si procede) en el apartado pertinente del CRD con la siguiente información:

- Nombre del tratamiento
- El tipo de tratamiento (por ejemplo: jarabe)
- El motivo de la prescripción
- La vía de administración
- La dosis diaria
- La duración

4.2.4.3 Fármaco de Rescate

En caso de que se necesitare una medicación por aumento importante del hemangioma o distorsión de la morfología corporal, se utilizará propranolol solución oral en la siguiente dosis:

Propranolol solución oral (Hemangiol solución 3,75 mg/ml)

Dosis 3 mg/Kg/día, con inicio escalonado

Período: hasta observar mejoría, que puede llegar a ser de 6 meses

4.3 Evaluación de la Respuesta (Eficacia)

4.3.1 Evaluación de la eficacia

Para realizar las evaluaciones de eficacia, los investigadores del centro tomarán al menos, un mínimo de dos fotografías digitales del HI de cada paciente en la visita basal (S0), la semana 2, semana 4, semana 8, semana 12, semana 24 y semana 36, las cuales se recolectarán en el CRD.

La primera fotografía se tomará con el plano de la imagen paralelo al HI (proyección frontal) y la segunda se tomará con el plano de la imagen a un ángulo distinto al de la primera (proyección lateral) para que pueda visualizarse claramente el grosor de la lesión. Las fotografías servirán para identificar el HI y para realizar una evaluación cualitativa de la evolución del HI diana entre la S0 y la S24 y entre la S12 y S24 respecto a la basal. La evolución del HI diana no se evaluará con evaluaciones centralizadas entre el S0 y la S2 y S8, debido a que no se esperan cambios significativos.

Las sesiones de evaluación de las imágenes correrán a cargo de evaluadores independientes en condiciones ciegas. Se pedirá a los evaluadores que evalúen, si el HI diana se ha o no resuelto de forma completa/casi completa en las fotografías, donde “resolución casi completa” se

define como un grado mínimo de telangiectasia, eritema, engrosamiento cutáneo, tumefacción de partes blandas y/o distorsión de referencias anatómicas.

4.3.1.1 Variable Principal

La variable principal para evaluar la eficacia del tratamiento es la resolución completa/ casi completa del HI diana a la semana 24 de tratamiento, donde resolución completa se define como mejoría completa de la lesión y resolución casi completa se define como existencia de un grado mínimo de telangiectasia, eritema, engrosamiento cutáneo, tumefacción de partes blandas y/o distorsión de referencias anatómicas.

El criterio principal de valoración binario (si/no) se evaluará comparando las evaluaciones cualitativas independientes centralizadas ciegas de las fotografías del HI de la S24 con el período basal. El éxito del tratamiento se definirá como una evaluación centralizada de “resolución completa/casi completa” del HI en la S24 en comparación con el período basal.

4.3.1.2 Variable Secundaria

1. Evaluaciones cuantitativas con respecto al tamaño, volumen y coloración del HI.

- a) Tamaño: Cada visita se realizará mediciones del tamaño del HI con una cinta métrica flexible. Se tomarán 2 mediciones perpendiculares y la aproximación del grosor que sobresale de la superficie cutánea.
- b) Volumen: El volumen se calculará según la fórmula $0.07 \times m^3$. Donde m es el promedio de ambas mediciones perpendiculares.

- c) **Coloración:** En cada visita se irá evaluando el cambio de coloración del HI. La escala utilizada será: casi imperceptible, rojo con aclaramiento central o moteado, rojo apagado, rojo intenso. (Ver CRD).

2. Evaluaciones cualitativas realizadas en el centro por los padres/tutores

Evaluaciones cualitativas del grado de mejoría del HI realizadas en los padres a las semana 12 y 24 de tratamiento en relación con la visita anterior, mediante la aplicación de la siguiente escala:

- 0 Completa resolución
- 1 Mejoría
- 2 Estabilización
- 3 Empeoramiento

3. Criterios de persistencia de eficacia

Se realizará la evaluación cualitativa por parte del investigador mediante variables categóricas de evolución del hemangioma, aplicando la escala de 4 puntos (resolución completa, mejoría, estabilización, empeoramiento) en la semana 36 (12 semanas después del final del tratamiento) y se realizará comparación con los datos obtenidos a la semana 24.

El éxito persistente en la semana 36 se definirá como la persistencia entre la semana 24 y la semana 36 de una resolución completa/casi completa del HI, donde “resolución casi completa” se define como un grado mínimo de telangiectasia, eritema, engrosamiento cutáneo, tumefacción de partes blandas y/o distorsión de referencias anatómicas.

4.4 Evaluación de la Seguridad

4.4.1 Registro de Acontecimientos Adversos (AA)

En cada visita del estudio se determinará la aparición de cualquier AA desde la última visita o desde la visita basal a través de los siguientes mecanismos: notificaciones espontáneas por parte de los padres o tutores legales, preguntas por parte del investigador que no sugerirán respuestas y la evaluación clínica del investigador.

Todos los AA se registrarán en el CRD, independientemente de su gravedad o relación causal.

4.4.2 Tolerabilidad Local

En cada visita desde la semana 2 a la semana 24, la tolerabilidad local se evaluará del siguiente modo:

- Muy buena tolerancia: ausencia de signos subjetivos o signos físicos de efectos secundarios locales.
- Buena tolerancia: Signos subjetivos transitorios, sin signos físicos ni necesidad de modificar la frecuencia de aplicación del producto.
- Pobre tolerancia: persistencia de signos subjetivos o signos físicos de efectos secundarios locales, que obligan a modificar la frecuencia de aplicación del producto pero no a suspender el tratamiento.
- Muy pobre tolerancia: signos subjetivos y/o físicos que obligan a suspender el tratamiento.

4.4.3 Exploración física global

Se realizará una exploración física global en cada visita para detectar cualquier signo clínico de relevancia. Si se observan anomalías, estas deben comentarse por escrito en el cuaderno de recogida de datos.

En cada visita se documentará la estatura, el peso, la auscultación pulmonar y la palpación hepática.

4.4.4 Constantes Vitales

Para evaluar la seguridad del medicamento, se tomarán constantes vitales importantes: presión sanguínea (presión sistólica y diastólica) y frecuencia cardiaca, bajo las mediciones ya establecidas como normales para rango de edad. Estas mediciones serán llevadas a cabo de manera basal, antes de iniciar el tratamiento, y una hora después de la primera aplicación, luego se llevarán a cabo en todas las citas de control, a la semana 2, 4, 8, 12 y 24.

a) Frecuencia cardiaca:

Recién nacidos (<1 mes): 70 latidos/min

Infantes 1-12 meses: 80 latidos/min

Niños (>12 m): 70 latidos/min

b) Presión Sistólica:

Es difícil establecer los parámetros para clasificación de hipotensión sistólica en infantes, como regla general, se describe aquella que está por debajo del 5° percentil o 2 DS a la auscultación normal:

Recién nacido: 57 mmHg (5° percentil) o 64 mmHg (2 DS auscultación)

6 meses: 85 mmHg (5° percentil) o 65 mmHg (2 DS auscultación)

1 año: 88 mmHg (5° percentil) o 66 mmHg (2 DS auscultación)

BRADICARDIA se define como < 30 días FC < 70 lpm; > 30 días FC >80 lpm

TAQUICARDIA se define como < 35-89 días FC >150 lpm; > 90 días FC >120 lpm

HIPOTENSIÓN se define como < 35-89 días < 65-85/45-55 mmHg; > 90 días < 70-90/50-65 mmHg

Para obtener una medición fidedigna, el paciente debe estar en un cuarto cálido en estado de reposo, dormido o despierto. Se debe de utilizar un manguito especial y de tamaño adecuado, mínimo que cubra el 75% de la extremidad y de longitud que ocupe 2/3 de la longitud del extremidad superior. Las constantes vitales se deben evaluar cuando el paciente esté descansando, sin moverse o durmiendo, si es posible. Si está agitado o se encuentra llorando, deberá anotarse en el CRD ya que el hecho de que el lactante llore o se mueva puede influir en los valores de la frecuencia cardiaca, respiratoria y presión arterial.

4.5 Cumplimiento del Tratamiento

En cada visita de seguimiento durante el período de tratamiento se pedirá a los padres o tutores que devuelvan el frasco del producto de investigación (PI) utilizados/no utilizados).

El investigador realizará una evaluación cualitativa del cumplimiento (malo/regular/bueno) en cada visita de seguimiento, salvo la S2 y a nivel global. En caso de cumplimiento malo o regular, el investigador registrará los motivos de su evaluación en el CRD.

Escala de valoración del cumplimiento del tratamiento con respecto a la visita previa:

0 Pobre o malo

1 Promedio o regular

2 Buena

Donde buena es definido como la aplicación del tratamiento como la indicación original (dos veces al día), promedio o regular es la aplicación del tratamiento al menos una vez al día en la semana o al menos 5 veces por semana y pobre o regular es que hayan suspendido el tratamiento por más de una semana en el período de tiempo de cada visita programada

4.5.1 Tratamientos concomitantes

Los tratamientos concomitantes se evaluarán en cada visita y se registrarán en el CRD.

4.6 Análisis Estadístico

Una vez realizado el cierre de la base de datos y la apertura del código de aleatorización, el Dr. Ignasi J. Gich Saladich, de la unidad de estadística de la UCICEC- Sant Pau será el encargado del análisis estadístico de este estudio.

Bases de datos: con todos los resultados clínicos obtenidos y recabados en el RedCAP, se crearon bases de datos con el programa Excel 2010.

Estadística descriptiva: Para las variables categóricas se calculó el porcentaje (%) en base al número de pacientes (n); para las variables cuantitativas se facilitó la media aritmética, así como el rango y la desviación estándar (DE).

Estadística inferencial: Para evaluar el posible cambio en la respuesta al tratamiento, se empleó el test de Fisher y se calculó el cociente de probabilidades (OR) y el intervalo de confianza (CI). Para evaluar el resto de variables del objetivo secundario que corresponden a volumen, grosor, y color, así como los cambios observados por los padres, se repitió la comparación con el equivalente no paramétrico (test de Wilcoxon) para datos apareados. Para la comparativa del tiempo de tratamiento entre los dos grupos

(tratamiento/placebo), se empleó el análisis de la varianza (ANOVA) y test para datos no paramétricos (Test de Friedman).

Significancia estadística: Si el análisis estadístico mostraba una $p < 0.05\%$ se consideró que las diferencias detectadas eran estadísticamente significativas.

Programa estadístico: El programa empleado para todos los análisis ha sido el paquete estadístico IBM-SPSS (V. 25.0)

4.6.1 Consideraciones generales

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia del tratamiento con timolol maleato 0.5% frente a placebo en lactantes con HI proliferativo sin complicaciones localizado.

Sólo el análisis principal del criterio principal de eficacia, en el que se basa la justificación del tamaño de la muestra, puede causar una interpretación causal. Los demás resultados estadísticos se tendrán que contemplar desde una perspectiva descriptiva.

El nivel de significación estadística de las distintas pruebas bilaterales de todos los análisis será del 5%.

4.6.2 Estratificación

El objetivo de la estratificación es minimizar el desequilibrio entre el número de pacientes de cada grupo de tratamiento asociado al factor de edad, que pueda dificultar la interpretación. No está previsto estratificar por edad, puesto que la edad de inclusión es solo de 10 a 60 días y el HI en esta edad se encuentra en fase de proliferación por igual. Tampoco se estratificará por tipo o localización de hemangioma puesto que todos los hemangiomas presentarán cambios con el tratamiento independientemente del tipo o localización.

4.6.3 Tamaño de la muestra

Este es un estudio de prueba de concepto. No existen datos sobre la evolución a las 24 semanas de hemangiomas infantiles localizados.

Postulamos una resolución completa o casi completa en el 10% de los pacientes del grupo placebo y esperamos un éxito del 40% en el grupo de timolol, en base a los estudios abiertos previamente publicados. Partiendo de estas hipótesis, bastará con un tamaño de muestra de 70 pacientes, repartidos de forma equitativa entre ambos grupos (con un riesgo de α del 5% (0.05%) y un error β en un 20% (0.80) y una potencia del 90%.

Se asume un porcentaje de pérdidas no superior al 10%.

4.6.4 Desviaciones del protocolo

Antes del cierre de la base de datos, los miembros del comité de validación revisarán las desviaciones del protocolo y las clasificarán como leves o importantes. Una desviación se considerará importante cuando es posible que ejerza un sesgo significativo en el cálculo del efecto del tratamiento basándose en el criterio principal de eficacia. Los pacientes con desviaciones importantes se excluirán del conjunto de datos analizados.

El conjunto de datos analizados corresponde a los pacientes aleatorizados que hayan recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio. Es el que se utilizará para realizar los análisis de seguridad y eficacia.

El conjunto de análisis de la persistencia, corresponde a todos los pacientes aleatorizados con un período de seguimiento, sin incluir a los pacientes que han recibido un medicamento no autorizado para el HI entre las visitas de la semana 4-24 identificados por el comité de validación. Es el que se utilizará para realizar el análisis de los criterios de persistencia de la eficacia.

4.6.5 Tratamiento de los abandonos o los datos incompletos

Se indicará el número y porcentaje de todos los pacientes tratados (conjunto completo de análisis) que hayan dejado de tomar prematuramente el fármaco del estudio por grupo de tratamiento. De los pacientes que hayan dejado de tomar el fármaco del estudio de forma prematura se indicará, además el tiempo transcurrido hasta el abandono y los motivos para la suspensión prematura del tratamiento con el fármaco del estudio. Se prestará atención especial a la descripción de los acontecimientos adversos (graves o no) que hayan causado la suspensión del tratamiento con el fármaco del estudio.

En caso de retirada prematura durante el período de tratamiento, las evaluaciones de la visita de final de tratamiento implementarán la primera visita programada no realizada durante el período de tratamiento, sean cuales sean sus fechas reales (análisis de casos observados CO).

En lo referente a los criterios de eficacia, se aplicará el principio de la última observación (sin incluir el valor basal) considerada (LOCF) a las evaluaciones de las visitas CO para imputar los valores de eficacia no disponibles. En el caso de los pacientes que hayan dejado de tomar de forma prematura el fármaco del estudio antes de la visita de la semana 24, se considerará la última evaluación postbasal disponible antes de la semana 24 y se analizará como “la última visita” durante el período de tratamiento a efectos de los análisis de eficacia.

4.6.6 Características demográficas y basales

En el momento de la selección o inclusión (antes de la primera aplicación del fármaco del ensayo), en el conjunto completo de análisis, se describirán los antecedentes de los pacientes, sus antecedentes médicos y quirúrgicos, sus datos demográficos, datos epidemiológicos y criterios basales.

Los resultados se expresarán en forma de estadística descriptiva en forma de porcentajes (%), medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartiles.

4.6.7 Variable Principal

El criterio principal de eficacia es la resolución completa o casi completa del HI diana entre la primera evaluación en la visita de la semana 2 y la última visita en la semana 24 de tratamiento. El criterio principal de la valoración (si completa/casi completa o no) se evaluará comparando las evaluaciones cualitativas independientes ciegas de las fotografías del HI de la S24 con la evaluación basal. Las tasas de éxito, que se basarán en las evaluaciones cualitativas independientes centralizadas, se describirán en el conjunto completo de análisis por grupo de tratamiento y momento de evaluación (S12 y S24).

La evaluación de las variables cualitativas se realizará mediante el test exacto de Fisher, se proporcionará el OR y el CI del 95% así como la prueba de X^2 . Se considerará significativo todo valor de $p < 0.05$.

Los pacientes en quienes se haya interrumpido de forma prematura el período de tratamiento por ineficacia o por motivos de seguridad (con un AA relacionado que haya obligado a suspender definitivamente el fármaco del estudio) entre las visitas de la semana 4-24 se clasificarán como fracasos. “Un AA relacionado” es un AA que guarda una relación con el fármaco del estudio. No se excluirá ningún paciente en el análisis estadístico final.

En lo referente a los pacientes que hayan tomado un tratamiento concomitante no permitido antes de la visita de la semana 24, el comité de validación decidirá si son clasificados como fracasos.

4.6.8 Variable Secundaria

Todos los criterios secundarios de valoración de la eficacia se analizarán en el conjunto completo de análisis. Se facilitarán estadísticos descriptivos de todos los criterios, por grupo de tratamiento y momento de evaluación.

a) Disminución del tamaño del HI

Se realizarán evaluaciones con respecto al volumen y el grosor del HI en la S2, 4, 8, 12, 24 y 36. Los datos obtenidos se expresarán en porcentajes (%). Se tomará en cuenta la media de ambas mediciones para determinar la evolución del HI con respecto al tratamiento y el tiempo de evaluación, utilizando el test de Wilcoxon. Se considerará significativo todo valor de $P < 0.05$.

Para determinar si existe diferencia entre ambos grupos con respecto al volumen, se valorará utilizando modelos lineales mixtos y una estructura autorregresiva de covarianza (ANOVA). La estructura de covarianza autorregresiva se utilizó para permitir que los volúmenes cercanos en cada punto de evaluación estuvieran más correlacionados que los más alejados. Se incluyó una interacción de tiempo por grupo para permitir que los grupos varíen de forma diferente según el tiempo.

b) Disminución del grosor del HI

Se evaluará mediante variables categóricas (plano, ligera elevación, moderada elevación y marcada elevación) según el grosor del componente superficial del HI. Se realizarán evaluaciones en la S12 y S24. Los datos obtenidos se expresarán en porcentajes (%). En cada punto de evaluación se utilizará la prueba de Wilcoxon para comparar las dos muestras independientes. Se considerará significativo todo valor de $P < 0.05$.

Para determinar si existe diferencia entre ambos grupos con respecto al volumen, se valorará utilizando modelos lineales mixtos y una estructura autorregresiva de covarianza (ANOVA). La estructura de covarianza autorregresiva se utilizó para permitir que los volúmenes cercanos en cada punto de evaluación estuvieran más correlacionados que los más alejados. Se incluyó una interacción de tiempo por grupo para permitir que los grupos varíen de forma diferente según el tiempo.

c) Disminución del color del HI

Se evaluará mediante variables categóricas (imperceptible, rojo apagado, rojo con aclaramiento central o moteado, rojo intenso). Se realizarán evaluaciones en la S12 y S24. Los datos obtenidos se

expresarán en porcentajes (%). En cada punto de evaluación se utilizará la prueba de Wilcoxon para comparar las dos muestras independientes. Se considerará significativo todo valor de $P < 0.05$.

d) Eficacia reportada por los padres

Se evaluará mediante variables categóricas (completa resolución, mejoría, estabilización, empeoramiento). Se realizarán evaluaciones en la S 12 y S24. En cada punto de evaluación se utilizará la prueba de Wilcoxon para comparar las dos muestras independientes. Se considerará significativo todo valor de $P < 0.05$.

e) Persistencia de la eficacia a la S36

Se evaluará mediante variables categóricas (completa resolución, mejoría, estabilización, empeoramiento). Se realizarán evaluaciones en la S 12 y S24. En cada punto de evaluación se utilizará la prueba de Wilcoxon para comparar las dos muestras independientes. Se considerará significativo todo valor de $P < 0.05$.

f) Tolerabilidad local

Se realizarán mediciones de constantes vitales (presión sistólica y diastólica y frecuencia cardiaca) en cada visita de evaluación. En la visita basal se administrará el tratamiento de forma hospitalaria y se tomarán constantes vitales antes y a la hora posterior a la administración. Se tabularán la bradicardia, la taquicardia y la hipotensión. Los resultados se expresarán en forma de estadística descriptiva en forma de medias y desviaciones estándar. Se utilizará se utilizará la prueba de X^2 o test de Pearson para evaluar las diferencias. Se considerará significativo todo valor de $P < 0.05$.

Para determinar si existe diferencia entre ambos grupos con respecto a las mediciones de PS, PD y FC, se valorará utilizando modelos lineales mixtos y una estructura autorregresiva de covarianza (ANOVA). La estructura de covarianza autorregresiva se utilizó para permitir que las mediciones de PS, PD y FC cercanos en cada punto de evaluación estuvieran más correlacionadas que los más alejados.

g) Efectos secundarios reportados por los padres

Los acontecimientos adversos graves se describirán de forma individualizada: grupo de tratamiento, código del paciente, sexo y edad, término notificado por el investigador, término preferente, día de inicio en función a la fecha de la primera administración del tratamiento del estudio, duración, medida tomada en relación con la administración del tratamiento del estudio utilización de un tratamiento corrector, desenlace y relación con el tratamiento del estudio en opinión del investigador.

Los AA que causen la suspensión definitiva del tratamiento con el fármaco del estudio también se describirán de forma individualizada.

4.6.8.1 Tratamientos concomitantes

Los tratamientos concomitantes se tabularán desde una perspectiva descriptiva. Se clasificarán por área terapéutica de acuerdo con el diccionario de fármacos de la OMS.

4.6.8.2 Cumplimiento

La utilización del tratamiento del estudio no se evaluará por grupo de tratamiento, ya que no se pesarán los frascos devueltos. Las evaluaciones de cumplimiento (malo/regular/bueno) de los investigadores en cada visita y a nivel global se presentarán por grupo de tratamiento. Toda desviación u otros problemas relacionados con la administración, notificados en el CRD se proporcionarán en listados de datos individuales.

4.6.9 Análisis Intermedio y monitorización de datos

No está previsto ningún análisis intermedio. Además teniendo en cuenta la baja exposición sistémica al producto del estudio no se esperan problemas de seguridad. Así en este estudio no habrá ni un comité independiente de monitorización de datos ni un consejo de monitorización de datos y seguridad.

4.7 Acontecimientos Adversos

4.7.1 Definiciones

Acontecimiento Adverso (AA)

Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Reacción Adversa (RA)

Una RA es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

4.7.2 Descripción

Intensidad:

De acuerdo con la intensidad del proceso, los AAs y las RAs se pueden clasificar en:

Leves: no causan limitación alguna para las actividades habituales.

Moderados: causan ciertas limitaciones de las actividades habituales.

Severos: convierten las actividades habituales en imposibles.

Gravedad:

De acuerdo a la gravedad del proceso, los AAs y las RAs se clasifican en:

Grave: Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis: provoque la muerte, amenace la vida del sujeto, requiera la hospitalización del paciente o prolongue una hospitalización existente, provoque invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca una de las consecuencias anteriormente descritas. Así mismo, se notificarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

No grave: aquel acontecimiento adverso que no cumple los criterios de gravedad anteriores.

Causalidad:

La relación de causalidad de un acontecimiento adverso con la medicación en estudio se establecerá de acuerdo con las siguientes definiciones:

Cierta: Un suceso clínico o alteración de prueba de laboratorio, que aparece en una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco y que no puede ser explicado por enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas. La respuesta a la interrupción del fármaco debe ser clínicamente plausible. El suceso debe ser farmacológicamente o fenomenológicamente definitivo utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición adecuado.

Probable: Un suceso clínico o alteración de prueba de laboratorio, que aparece en una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco y que es improbable que pueda ser explicado por enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas. La respuesta a la interrupción del fármaco es clínicamente plausible. La información sobre reexposición no es necesaria para cumplir con esta definición.

Posible: Un suceso clínico o alteración de prueba de laboratorio, que aparece en una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco pero que podría también ser explicado por enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas. La información sobre la interrupción puede faltar o ser poco clara.

Improbable: Un suceso clínico o alteración de prueba de laboratorio, con una relación temporal con la administración del fármaco que hace improbable (pero no imposible) una relación causal. La enfermedad de base, otros fármacos o sustancias químicas proporcionan explicaciones plausibles.

Condicional/No clasificada: Un suceso clínico o alteración de prueba de laboratorio, comunicado como un acontecimiento adverso, sobre el cual son esenciales más datos para una evaluación apropiada o los datos adicionales están siendo evaluados.

No valorable/No clasificable: Informe que sugiere un acontecimiento adverso, el cual no puede ser valorado por datos insuficientes o contradictorios, y que no puede ser complementado o verificado.

De forma simplificada, a efectos de la notificación a las autoridades reguladoras, se adoptarán las siguientes definiciones respecto a la causalidad:

Relacionado/Sospecha: La relación temporal del AA con la medicación en estudio indica una relación causal posible y no puede ser explicado por otros factores tales como el estado clínico del paciente, intervenciones terapéuticas o medicación concomitante.

No relacionado/No sospecha: La relación temporal del AA con la medicación del estudio indica una relación causal improbable, o bien otros factores (medicación o condiciones concomitantes), otras intervenciones terapéuticas proporcionan una explicación satisfactoria para el AA.

Reacción Adversa Inesperada (RAI):

Se define como Reacción Adversa Inesperada (RAI) a cualquier reacción adversa cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia para el medicamento (ej. el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado)

4.7.3 Registro de los Acontecimientos Adversos

Todo acontecimiento adverso que tenga lugar durante un estudio, y que sea voluntariamente comunicado por el sujeto o bien observado por el investigador, debe ser registrado en la página de acontecimientos adversos que se incluye en el cuaderno de recogida de datos, independientemente de la opinión del investigador en cuanto a su relación con el tratamiento. El investigador determinará la relación existente entre el acontecimiento adverso y los fármacos en estudio, y registrará sus conclusiones en la sección correspondiente del cuaderno de recogida de datos.

4.7.3.1 Métodos de Recogida y Valoración de AA

Todo AA debe, por principio, debe ser documentado en la sección del cuaderno de recogida de datos reservada para este propósito, y no como comentario recogido en cualquier parte de dicho cuaderno de recogida de datos. Se recogerán los siguientes aspectos:

- el inicio;
- la duración y, cuando procediera,
- la finalización del AA;
- una descripción del AA;
- cualquier factor considerado como posible agente causal del AA;
- medicación concomitante; y
- una valoración de la relación de intensidad, gravedad, causalidad y condición de esperado realizada por el investigador.

4.7.4 Notificación

Cualquier **acontecimiento adverso grave** debe ser notificado al monitor y al promotor, por teléfono o fax en las 24 horas siguientes a la aparición del mismo. El investigador cumplimentará el formulario de Acontecimientos Adversos del CRD y el Anexo B, y lo remitirá al monitor y al promotor vía fax y correo electrónico en un plazo no superior a 24 horas. Esta comunicación se realizará en dicho plazo aunque no se disponga de toda la información prevista en el formulario, que deberá completarse en el plazo de 10 días. En el formulario se deberá incluir la valoración de la intensidad, gravedad, causalidad y la condición de esperado entre el medicamento en investigación y/o un tratamiento concomitante y el AA.

Los informes al promotor sobre la evolución del acontecimiento adverso se prolongarán hasta que el evento en cuestión haya desaparecido o se haya estabilizado la situación clínica. Si es necesario, se aportará cualquier información complementaria.

El investigador está obligado a comunicar cada acontecimiento adverso grave inmediatamente, por teléfono o fax a los encargados de farmacovigilancia y al responsable de la monitorización del estudio.

La notificación se llevará a cabo mediante el formulario de notificación de acontecimientos adversos del CRD y en la hoja de AA (Ver anexos).

El hecho de que un AA grave se considere relacionado o no relacionado a/l los medicamento/s en investigación, y se considere esperado o no esperado, será determinado por el responsable de farmacovigilancia de la UCICEC Sant Pau de acuerdo a los documentos de referencia, que para este estudio será la ficha técnica de los medicamento en estudio / manual del investigador.

Si se trata de una sospecha de RAGI, el promotor lo notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al órgano competente en materia de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma donde se haya producido, al Comité Ético respectivo y a los investigadores involucrados en el ensayo. El plazo máximo de notificación es de 7 días si el acontecimiento es fatal o ha amenazado la vida del sujeto (cualquier acontecimiento que hubiese resultado en muerte del sujeto sin intervención terapéutica). Cualquier otro acontecimiento adverso grave se comunicará en un plazo de 15 días.

Los acontecimientos adversos no graves o que se consideren no relacionados con los tratamientos en ensayo o que se consideren esperados deberán ser notificados de forma tabulada en el informe final del ensayo clínico.

4.7.5 Aspectos específicos para la valoración de la seguridad

Hasta la fecha no se ha reportado ningún evento adverso que ponga en riesgo la vida por la administración tópica de este medicamento. Sin embargo ante cualquier evento adverso, se pedirá al paciente la suspensión del mismo y posteriormente se le brindará una visita para determinar la gravedad del evento o si se puede reintroducir en un periodo corto de tiempo.

Con respecto a la distribución del tratamiento por un agente farmacéutico externo, se pudieran cometer errores con respecto a la distribución del fármaco o control, en caso de equivocación, se deberá de reportar dicho evento de manera urgente al promotor del estudio.

La mayoría de los efectos adversos publicados son mínimos, y pueden resolverse de manera rápida por el investigador. En caso se que se excluya a un paciente del estudio, se deberá notificar al promotor la causa de dicho evento adverso.

A pesar de que este es un ensayo clínico doble ciego, en ningún momento del estudio se necesitará la apertura del ciego, ya que la patología de base no conlleva ningún riesgo para la vida del paciente, en caso de que se presente crecimiento extenso de la lesión, ulceración o desfiguramiento importante, se le brindará la opción al paciente a cambiar a tratamiento sistémico con propranolol.

Este ensayo clínico no cuenta con la inclusión de enfermedades con gran morbilidad o mortalidad, ni el riesgo de embarazo o defectos congénitos. Se llevará a cabo en lactantes sanos, sin ninguna otra patología asociada. El fármaco no conlleva a ningún riesgo médico sobre agregado.

Es difícil que se presenten errores por sobredosis o administración del fármaco empleado. Se explicará a los padres de manera detallada la aplicación tópica del medicamento, que no se emplee cerca de mucosas para no aumentar la absorción del fármaco, así mismo, contarán con un número de teléfono y contacto cercano al investigador para que reporten cualquier anomalía.

4.8 Consideraciones Prácticas

4.8.1 Condiciones del archivo de los datos y correcciones

Los datos obtenidos de forma completa deberán de estar en la historia clínica hospitalaria de cada paciente, así mismo se deberán de transcribir sin errores en el cuaderno de recogida de datos (CDR) y estos datos se considerarán la información válida para la evaluación posterior de los datos de eficacia y de seguridad de los tratamientos objeto de estudio. El CRD se creará en una base electrónica utilizando el sistema RedCAP, la cual permitirá revisar los datos en todo momento. Las correcciones deberán siempre ir fechadas y validadas por la firma del investigador principal y sus colaboradores y se añadirá un adendum en la historia clínica hospitalaria.

Los documentos correspondientes a este ensayo se archivarán en el investigador hasta cinco años tras la finalización del ensayo clínico. En cualquier caso, siempre se mantendrá una lista de identificación de los participantes. El promotor, el Institut de Recerca, mantendrá un archivo principal del estudio durante un periodo de cinco años.

4.8.2 Monitorización, Auditorías e Inspecciones

A) Monitorización

La monitorización incluirá visitas en el centro y comunicación telefónica con el equipo investigador con el fin de asegurar el correcto cumplimiento del protocolo, las BPC y el reglamento de las autoridades sanitarias.

Durante las visitas de monitorización se revisarán los aspectos más relevantes del estudio, como el procedimiento seguido para la obtención del consentimiento informado, una comprobación de la documentación en el archivo del investigador y un porcentaje de los datos registrados en el CRD (estos datos han de estar correctamente completados y ser veraces con los documentos fuente), criterios de inclusión/exclusión y acontecimientos adversos ocurridos hasta la fecha.

Los hallazgos de la monitorización serán reportados al promotor o a la estructura delegada para que se puedan tomar las medidas oportunas, a través de los informes de las visitas de monitorización. Se enviará una carta de seguimiento al investigador, donde se reportarán los hallazgos más significativos y las cuestiones que hayan podido quedar pendientes.

Al finalizar el estudio se elaborará un informe con los resultados globales acerca de la calidad y fiabilidad de los datos, así como de la adherencia al protocolo y a los procedimientos de buena práctica clínica observados.

Al final del estudio, los cuadernos de recogida de datos se enviarán al Promotor del estudio o a la estructura delegada que corresponda para su archivo.

B) Auditorias

El ensayo clínico se incluirá en el Programa de Garantía de calidad del IR-HSCSP, en relación a la Investigación Clínica, analizando en cada caso la criticidad del ensayo y las auditorias a realizar.

C) Inspecciones

Tanto el Investigador como el Promotor permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoria, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias en caso de que sean requeridas.

4.8.3 Desviaciones del protocolo del estudio

No se permiten desviaciones del protocolo del estudio, especialmente en lo referente a prescripción de fármacos o dosis no programados en el mismo, así como otros modos de administración, otras indicaciones, o periodos de tratamiento más largos.

Se entiende por desviación mayor aquellas que comporta cambios que pueden interferir en los resultados y conclusiones del estudio.

4.8.4 Control de la Medicación

El registro de entrada de las muestras recibidas, así como el inventario de utilización de las mismas, deben ser guardados por la farmacia hospitalaria, observándose en todo momento las siguientes normas:

- a) El investigador deberá guardar la medicación del estudio en la farmacia hospitalaria, accesible solamente a las personas autorizadas para proceder a la administración de dichos fármacos.

- b) El inventario del farmacéutico hospitalario. El inventario incluirá los detalles sobre material recibido, y claras indicaciones acerca del momento de su administración y en qué individuo fue utilizado. Este registro indicará igualmente, la cantidad y tipo de material que queda disponible en cualquier momento del ensayo, durante toda la duración del mismo.

- c) Realizará un inventario del material sobrante al final del ensayo clínico, y anotará los resultados en el Formulario de Contabilidad de Fármacos. El farmacéutico hospitalario, devolverán cualquier material sobrante y sus embalajes al promotor del estudio, ya sean vacíos o bien conteniendo todavía algún medicamento del estudio.

- d) El investigador acepta que no proporcionará los medicamentos en estudio a cualquier persona, con excepción hecha de sus colaboradores en la investigación y de los pacientes sometidos a estudio.

4.8.4.1 Identificación de las muestras y etiquetado de las mismas

Los diferentes tipos de etiquetas diseñadas para esta fase del estudio, serán impresas utilizando el programa ETIK, antes de empezar el acondicionamiento final.

El responsable de la preparación de la medicación tendrá la lista de aleatorización y se preparará cada día el nº de tratamientos que se vayan a utilizar ese día según la lista de aleatorización. La medicación irá etiquetada e identificada según la secuencia de aleatorización.

Código xxxxxxxx/ xxxxxxxx

Tratamiento nºXXX

Lote:XXX

Caducidad: XX/XX/XX (nevera)

Muestra exclusiva para ensayos clínicos

4.8.4.2 Asignación de los tratamientos en estudio

La lista de aleatorización será generada por la Unidad de Apoyo Metodológico y Estadística del Institut de Recerca de l'HSCSP. El promotor del estudio no tendrá acceso a esta lista. La lista de aleatorización se generará de tal forma que ambos tratamientos tengan igual probabilidad de ser asignados.

Los pacientes serán incluidos en el estudio de forma consecutiva a partir de la inclusión del primer paciente elegible según los criterios de selección. Cuando se incluya un paciente en el estudio, el investigador le asignará un código de paciente, este código deberá ser consecutivo respecto al anterior código asignado, y tomando como referencia la fecha y hora en que está previsto realizar la intervención.

Los códigos de aleatorización se asignaran de forma correlativa a medida que se vayan incluyendo los pacientes en el estudio.

En el PNT del estudio, el servicio de farmacia del HSCSP ha incluido el procedimiento de acondicionamiento de la medicación del estudio.

Se recomienda al centro, que lleve un registro, tanto de los pacientes incluidos como de los no incluidos con el fin de asegurar que no se introduzca ningún sesgo en el proceso de selección. Este registro también permitirá informar acerca de los motivos para no incluir a los pacientes que se han sometido a intervención.

Si se interrumpe el tratamiento aleatorizado, el investigador puede prescribir cualquier otro tratamiento según su criterio clínico. El paciente no podrá continuar contribuyendo con la fase

de exposición al fármaco en estudio para el análisis principal, pero el paciente permanecerá en la fase de seguimiento.

4.8.5 Interrupción del Ensayo

El ensayo clínico puede ser interrumpido por el investigador principal y/o por el promotor en cualquiera de los siguientes supuestos:

- Ineficacia del tratamiento estudiado.
- Aparición de acontecimientos adversos desconocidos hasta la fecha, como de acontecimientos adversos conocidos que tanto su naturaleza como severidad, duración o incidencia no sean los esperados.
- Insuficiente número de pacientes incluidos en el estudio.

4.9 Aspectos éticos

4.9.1 Consideraciones Generales

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos. El investigador será responsable de garantizar que el ensayo clínico se realice de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki y siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad español en materia de ensayos clínicos.

Antes de incluir algún sujeto en el estudio, el Comité Ético de los centros participantes y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios deben de aprobar el protocolo del estudio, la información que se dará al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizará.

El estudio deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs) que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1996.

Deberá informarse al CEIC de cualquier enmienda posterior al protocolo y se deberá solicitar su opinión en el caso de que fuera necesaria una nueva evaluación de los aspectos éticos del ensayo.

4.9.2 Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado

Es responsabilidad del investigador obtener el consentimiento informado de los padres o tutores legales. El paciente no puede participar en ningún procedimiento específico del estudio antes de obtener dicho consentimiento. (Ver Anexo).

Antes del comienzo del ensayo, y antes de la obtención del consentimiento informado, el investigador o la persona designada por el mismo, explicará al tutor legal/padres del posible participante, los objetivos, métodos y riesgos potenciales del estudio y cualquier molestia que éste pueda ocasionar.

La explicación acerca de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio se realizarán en un lenguaje entendible.

El tutor legal/padres deben tener tiempo para meditar su participación en el estudio, y tener la oportunidad de formular preguntas. Después de esta explicación, y antes de entrar en el ensayo, el consentimiento deberá quedar adecuadamente registrado mediante la firma del tutor legal/familiar.

La información que se proporcione deberá contemplar:

- Explicación de que el ensayo implica un procedimiento experimental.
- Explicación del objetivo del ensayo.
- Descripción del fármaco a estudiar y asignación aleatoria. Declaración de que el tratamiento puede no ser el fármaco a estudiar (p. ej. en casos en que se administra placebo u otro fármaco de comparación en un ensayo aleatorizado).
- Descripción de los procedimientos a seguir, incluyendo los invasivos. Duración de la participación del sujeto. Número aproximado de sujetos que participarán en el ensayo.
- Responsabilidades del sujeto
- Riesgos e incomodidades razonablemente previsibles para el sujeto (si procede para el embrión o feto) y medidas previstas de solución.
- Descripción de los beneficios para el sujeto/la sociedad.
- Disponibilidad de tratamientos alternativos con sus riesgos y beneficios potenciales.
- Compensación a los sujetos: cobertura de los riesgos, tratamiento médico de los posibles perjuicios, compensación económica.
- Conocimiento de cualquier coste adicional para el sujeto que pueda derivarse de su participación en la investigación.
- Condiciones de participación: Consentimiento expresado según su libre voluntad, derecho a abandonar el ensayo en cualquier momento, derecho a negarse a participar sin perjuicio para el sujeto.
- Explicación de que la identidad del sujeto es confidencial pero que las historias pueden ser revisadas por el monitor del ensayo, los auditores y pueden ponerse en conocimiento de las autoridades sanitarias.
- Declaración de que nuevos hallazgos relevantes se pondrán a disposición del sujeto.

- Identificación de a quién y a qué servicio pueden acudir para obtener respuestas respecto a cualquier aspecto del ensayo o los derechos del sujeto (nombre y número de teléfono).
- Descripción de las circunstancias en las que el investigador puede interrumpir la participación de un sujeto en un ensayo.
- En el caso de que el sujeto sea mujer, si se considera necesario, el promotor proporcionará una información adicional para prevenir la posibilidad de un embarazo durante el proceso de selección, desarrollo y seguimiento de un ensayo.

El Modelo de Hoja de Información al Tutor Legal/Padres y de Formulario de Consentimiento se encuentra en la hoja de anexos. (Ver Anexos)

4.9.3 Evaluación de los beneficios y riesgos prevesibles para los sujetos del ensayo y otros posibles pacientes

Con respecto a la evaluación de los beneficios en este estudio, se mantendrá una evaluación dermatológica de los pacientes de una manera estrecha, aquellos pacientes que lleguen a experimentar un crecimiento exagerado de la lesión, ulceración o desfiguramiento, se les dará la opción de manejo sistémico con propranolol continuando un seguimiento estrecho, probablemente antes de que haya alcanzado el riesgo de dejar secuelas.

Con respecto a los riesgos prevesibles, hasta la fecha no se han reportado ningún efecto secundario grave o que ponga en riesgo al paciente. Los efectos que pudieran llegar a presentarse son secundarios a un aumento en la absorción sistémica, hipotensión, hipoglucemia, bradicardia, alteraciones en el sueño, los cuales serán evaluados en cada visita para evitar el riesgo, se instruirá a los padres de los posibles efectos secundarios y que pueden hacer para prevenirlos o estar en contacto estrecho con ellos ante cualquier duda.

Es posible que los pacientes no se beneficien por participar en este estudio, no obstante, los resultados del estudio permitirán establecer si el timolol es eficaz en la involución del hemangioma infantil en fase proliferativa temprana.

4.9.4 Confidencialidad de los datos

Para preservar la confidencialidad de los datos personales de los sujetos, únicamente el investigador principal, sus colaboradores y el personal técnico que participe en el estudio tendrán acceso a la identidad de los mismos. Por el mismo motivo, los datos completos de filiación y el consentimiento por escrito se guardarán en el archivo del investigador del centro.

En lo referente a la confidencialidad de los datos del estudio se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de “Protección de Datos de Carácter Personal”. De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter personal, los datos personales que se requieren de los pacientes son los necesarios para cubrir los objetivos de este estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad por los investigadores del estudio. El acceso a dicha información será restringido y se realizará siempre bajo condiciones de confidencialidad. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica, sin que la identidad de los sujetos participantes conste en ningún caso.

De acuerdo con la ley vigente, el sujeto participante en el estudio tiene derecho al acceso de sus datos personales y, si está justificado, tiene derecho a solicitar su rectificación o cancelación.

La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes

recogidos en el Cuaderno de Recogida de Datos durante el estudio, deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

La base de datos que genere el estudio no contendrá identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no será posible desvelar su identidad. La información recogida en el estudio, siempre se tratará como datos agrupados y nunca como datos individuales o personales, manteniendo de esta forma el anonimato y la confidencialidad.

4.9.5 Póliza de Seguro

De acuerdo con el Real Decreto 223/2004 del 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, el promotor ha suscrito una póliza de seguros para asegurar contra los posibles daños derivados de la investigación.

Dicha póliza tuvo un costo de 3,554 euros para los 70 pacientes incluidos en el estudio durante la totalidad del tratamiento (36 semanas para cada paciente). Dicho coste fue cubierto por fondos producidos de otros ensayos clínicos del Servicio de Dermatología del HSCSP.

5. Resultados

5.1 Pacientes

Se incluyeron un total de 70 pacientes en este estudio. Treinta y tres pacientes fueron aleatoriamente distribuidos en el grupo tratamiento (timolol) y 37 pacientes se distribuyeron de la misma forma en el grupo placebo. (Ver tabla 4)

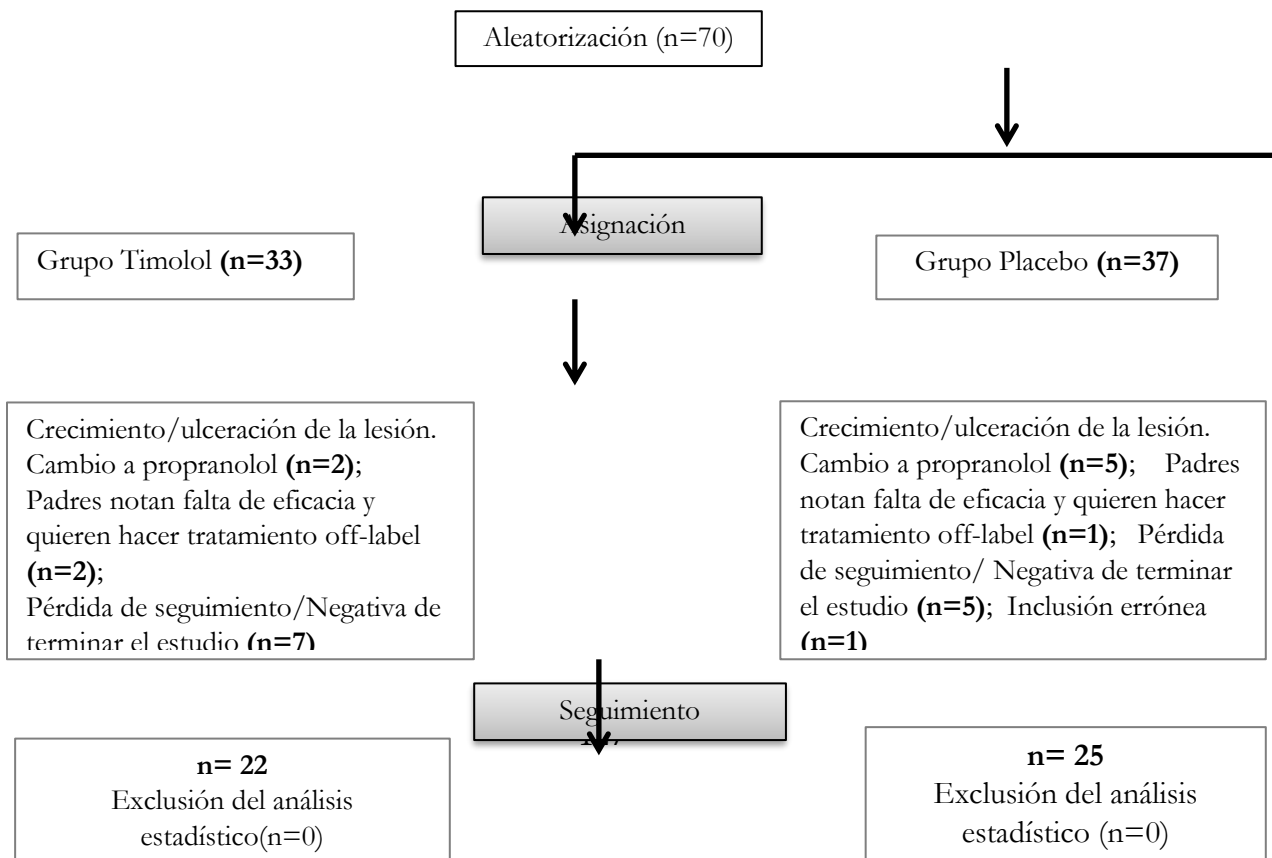


Tabla 4. Diagrama de flujo de los pacientes participantes

En el grupo timolol, 22 pacientes finalizaron el estudio hasta la semana 36 de seguimiento. Dos pacientes presentaron crecimiento excesivo del HI o ulceración, motivo por el cual se suspendió el tratamiento en estudio y se inició manejo con el fármaco de rescate (propranolol). Dos pacientes fueron retirados del estudio por deseo de los padres, quienes perciben falta de eficacia y desean hacer tratamiento con timolol 0.5% solución fuera del estudio. Siete pacientes pierden las visitas programadas de seguimiento o se niegan a terminar el estudio.

En el grupo placebo, 25 pacientes finalizaron el estudio hasta la semana 36 de seguimiento. Cinco pacientes presentaron crecimiento excesivo o ulceración del HI, motivo por el cual se suspende el tratamiento en estudio y se inicia manejo con fármaco de rescate (propranolol). Un paciente fue retirado por deseo de los padres, quienes desean hacer tratamiento off- label con timolol solución 0.5% fuera del estudio porque observan falta de eficacia. Cinco pacientes pierden las visitas programadas de seguimiento o se niegan a terminar el estudio. Un paciente fue retirado del estudio por error diagnóstico (malformación de labio inferior).

Un total de 23 pacientes (32%) de los dos grupos abandonaron el estudio por los motivos ya mencionados. Ningún paciente fue retirado del estudio por intolerancia al tratamiento o por motivo de seguridad. (Ver tabla 5)

Grupo Timolol	Grupo Placebo	Causa de abandono o retirada del estudio
4	6	Fracaso precoz del tratamiento < S12. Ineficacia
-	-	Fracaso precoz del tratamiento < S12. Intolerancia
2	-	Negativa a completar el periodo de tratamiento
-	-	Motivos de seguridad
-	1	Inclusión errónea
5	5	Interrupción precoz del estudio /Pérdidas de seguimiento

Tabla 5. Causas de abandono o retirada del estudio

Un total de 7 pacientes tuvieron que suspender el fármaco en estudio e iniciar tratamiento con propranolol por crecimiento extenso del HI o por presencia de ulceración. De estos 7 pacientes, 5, formaban parte del grupo placebo y 2 del grupo timolol. (Ver tabla 6/Fig. 10)

Código	Grupo	Semana de retirada	Razón de retirada del estudio
4	timolol	2	Ulceración

T-002	placebo	4	Crecimiento/Deformidad, HI facial
T-027	placebo	4	Crecimiento/Deformidad, HI facial
T-039	placebo	4	Crecimiento/ Deformidad, HI facial
T-056	timolol	4	Crecimiento/ Deformidad, HI mamario
T-057	placebo	8	Crecimiento + ulceración
T-061	placebo	8	Crecimiento/Deformidad, HI facial

Tabla 6. Pacientes retirados del estudio y que iniciaron tratamiento con propranolol por crecimiento del HI



Fig. 10 Fotografías de pacientes que necesitaron cambio de tratamiento a propranolol oral. La principal causa fue por crecimiento del HI con deformidad, la mayoría en zonas de alto riesgo (facial/mamaria), la segunda causa en frecuencia fue por ulceración del HI.

5.1.1 Datos demográficos

La mayoría de los pacientes eran del sexo femenino 56 (80%) vs. 14 del sexo masculino (20%). La edad de inclusión fue de 48.7 días \pm 10.3 (En el grupo timolol 50.9 días (\pm 8.25) y en el grupo placebo 43.3 días (\pm 11.4). (Ver tabla 7)

La mayoría de los HI se encontraban en la región de cabeza y cuello. La frecuencia según la localización fue la siguiente: brazo 7 (10%), cabeza 12 (18.6%), cara 11 (15.7%), mano 4 (5.7), pie 3 (4.3), pierna 11 (15.7%), tronco 19 (27.1%), vulva 2 (2.9%).

Según la morfología del HI en ambos grupos, los HI localizados fueron los más frecuentes, en 61 pacientes (87.1%), seguidos por los HI segmentarios en 7 pacientes (10%) y los HI indeterminados en 2 pacientes (2.9%).

Según el subtipo, la mayoría de los HI fueron superficiales, en 52 pacientes (74.3%), seguidos por los HI mixtos en 11 pacientes (15.7%), los HI abortivos en 6 pacientes (8.6%) y solo en 1 paciente presentó un HI profundo (1.4%).

No se encontraron diferencias significativas entre el género, edad de inclusión, localización, morfología, subtipo y tamaño entre ambos grupos.

Las características detalladas de cada paciente se muestran en la tabla 8, donde además se incluye la resolución a la S12 comparada con la S24 de evaluación.

	Timolol (n=33)	Placebo (n=37)
Género, %		
Femenino	29 (41.4%)	27 (38.5%)
Masculino	4 (5.7%)	10 (14.28%)
Edad de inclusión, media (DS) días	50.9 días (\pm 8.25)	43.3 días (\pm 11.4)
Localización HI		
Cabeza/Facial (%)	7 (21.2%)	17 (45.9%)
Resto del cuerpo (%)	26 (78.7%)	20 (54.0%)
Morfología HI		
Segmentaria (%)	4 (12.1%)	3 (8.1%)
Localizado (%)	29 (87.8%)	32 (86.4%)
Indeterminado (%)	-	2 (5.4%)
Subtipo HI %		
Superficial	22 (66.6%)	30 (81.0%)
Mixto	6 (18.1%)	5 (13.5%)
Abortivo	4 (12.1%)	2 (5.4%)
Profundo	1 (3%)	-
Volumen, media, mm³ (DS)	571.86 (\pm 205.9-1349)	927.42 (\pm 149.5-1705)
< 10 mm ³	3 (9%)	3 (8%)
11-100 mm ³	9 (27.2%)	12 (32.4%)
101-1000 mm ³	16 (48.4%)	17 (46%)
> 1000 mm ³	5 (5.1%)	5 (14%)
Grosor %, mm (DS)	1.91 mm (0.347)	1.86 (0.347)
Fino (< 1 mm)	4 (12%)	5 (14%)
Intermedio (1-3 mm)	28 (85%)	32 (86%)

Grueso (> 3 mm)	1 (3%)	-
-----------------	--------	---

Tabla 7. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Tabla 8. Características basales completas de los pacientes incluidos en el estudio. Además se incluye la variable principal, si hay resolución S12 comparado contra la S24 de evaluación

Código Px	Tratamiento	Género	Edad (días)	Localización	Morfología	Subtipo	Grosor (mm)	Volumen (cm³)	Resolución S12	Resolución S24
48	placebo	F	26	cara	superficial	localizado	1 mm	35.84	No	Si, casi completa
2	placebo	F	58	pierna	superficial	localizado	2 mm	519.04	No	-
3	timolol	F	35	pierna	superficial	localizado	3 mm	15.12	No	-
4	timolol	F	53	pierna	superficial	localizado	2 mm	1620.43	No	No
5	timolol	F	35	tronco	superficial	localizado	1 mm	93.17	No	-
6	placebo	F	49	tronco	superficial	localizado	1 mm	51.03	No	Si, casi completa
7	placebo	F	57	pierna	superficial	localizado	2 mm	2.874	No	-
8	placebo	M	38	cabeza	superficial	localizado	0 mm	15.12	No	No
T-001	placebo	F	26	cabeza	Mixto	localizado	1 mm	35.84	No	No
T-002	placebo	M	60	cara	superficial	localizado	1 mm	213.40	No	
T-003	timolol	F	57	mano	superficial	localizado	1 mm	8.75	No	No
T-004	timolol	F	60	mano	superficial	segmentario	1 mm	6168.47	No	Si, casi completa
T-005	timolol	F	54	vulva	superficial	localizado	3 mm	106.46	-	-
T-006	placebo	F	60	pie	superficial	segmentario	1 mm	81.03	-	-
T-007	placebo	F	60	brazo	superficial	localizado	1 mm	6.37	No	No
T-008	placebo	F	50	tronco	superficial	localizado	1 mm	192.08	No	Si, casi completa
T-009	timolol	F	50	vulva	superficial	localizado	1 mm	29.53	No	Si, casi completa

T-010	timolol	F	60 mano	superficial	segmentario	1 mm	560	No	Si, casi completa
T-011	timolol	F	48 cabeza	Mixto	localizado	2 mm	286.72	No	Si, casi completa
T-012	timolol	F	58 tronco	Mixto	localizado	1 mm	695.68	No	No
T-013	timolol	F	59 pierna	abortivo	localizado	0 mm	236.25	No	Si, casi completa
T-014	placebo	F	55 cabeza	Mixto	localizado	2 mm	51.03	No	No
T-015	placebo	F	49 cabeza	superficial	localizado	0 mm	375.15	No	No
T-016	timolol	F	33 tronco	superficial	localizado	1 mm	1093.75	No	No
T-017	placebo	F	36 tronco	superficial	localizado	1 mm	560	No	No
T-018	placebo	F	60 tronco	abortivo	localizado	0 mm	35.84	No	Si, completa
T-019	timolol	F	49 pie	abortivo	segmentario	0 mm	236.25	-	-
T-020	placebo	M	52 pierna	superficial	localizado	1 mm	106.46	No	Si, casi completa
T-021	placebo	M	45 brazo	superficial	localizado	2 mm	51.03	-	-
T-022	placebo	M	49 cabeza	mixto	localizado	2 mm	93.17	-	-
T-023	timolol	F	56 brazo	Mixto	localizado	2 mm	314.44	No	No
T-024	placebo	F	29 pierna	superficial	segmentario	1 mm	8750	No	Si, casi completa
T-025	placebo	F	52 cabeza	superficial	localizado	1 mm	35.84	No	No
T-026	timolol	F	35 cabeza	Mixto	localizado	3 mm	153.79	No	No
T-027	placebo	F	26 cara	superficial	indeterminado	1 mm	260.67	No	-
T-028	timolol	M	35 cara	superficial	localizado	1 mm	8.75	No	-
T-029	timolol	F	60 mano	abortivo	segmentario	0 mm	29.53	Si, casi completa	-
T-030	timolol	M	51 cara	Profundo	localizado	2 mm	81.03	No	No
T-031	timolol	F	58 tronco	superficial	localizado	2 mm	136.71	-	-

T-032	timolol	F	47 cara	Mixto	localizado	2 mm	8.75	No	No
T-033	placebo	M	54 brazo	superficial	localizado	2 mm	136.71	-	No
T-034	timolol	F	56 tronco	superficial	localizado	1 mm	29.53	No	Si, completa
T-035	placebo	F	58 brazo	superficial	segmentario	1 mm	4480	No	No
T-036	placebo	M	37 cara	superficial	localizado	1 mm	106.46	No	No
T-037	timolol	F	41 tronco	superficial	localizado	1 mm	60.01	No	Si, completa
T-038	timolol	F	60 pierna	superficial	localizado	1 mm	81.03	-	-
T-039	placebo	F	55 cara	superficial	localizado	1 mm	8.75	No	-
T-040	placebo	F	46 brazo	superficial	localizado	1 mm	11.64	No	Si, casi completa
T-041	placebo	F	58 cara	superficial	localizado	1 mm	106.46	-	-
T-042	placebo	F	36 cabeza	Mixto	localizado	3 mm	1093.75	No	No
T-043	timolol	F	60 pierna	superficial	localizado	1 mm	1620.43	No	Si, casi completa
T-044	placebo	F	60 tronco	superficial	localizado	1 mm	648.27	No	No
T-045	timolol	F	60 tronco	Mixto	localizado	5 mm	375.15	No	No
T-046	timolol	F	52 cabeza	superficial	localizado	1 mm	24.01	No	Si, casi completa
T-047	placebo	F	56 cabeza	superficial	localizado	2 mm	236.25	No	No
T-048	timolol	M	37 tronco	abortivo	localizado	0 mm	172.22	No	No
T-049	placebo	M	50 cabeza	superficial	localizado	1 mm	106.46	No	No
T-050	timolol	F	51 tronco	superficial	localizado	2 mm	106.46	No	No
T-051	placebo	F	60 brazo	Mixto	localizado	3 mm	343.91	No	No
T-052	timolol	M	49 tronco	superficial	localizado	1 mm	136.71	Si, casi completa	No
T-053	placebo	F	45 pie	superficial	localizado	1 mm	1.89	No	Si, casi completa

T-054	timolol	F	56	cara	superficial	localizado	1 mm	19.22	No	-
T-055	placebo	F	38	pierna	superficial	localizado	1 mm	1302.67	No	-
T-056	timolol	F	47	tronco	superficial	localizado	3 mm	1160.69	No	Si, completa
T-057	placebo	M	26	cabeza	superficial	localizado	1 mm	172.22	No	No
T-058	timolol	F	44	tronco	superficial	localizado	1 mm	153.79	No	-
T-059	timolol	F	46	pierna	superficial	localizado	2 mm	314.44	No	-
T-060	placebo	F	60	tronco	superficial	localizado	1 mm	286.72	No	Si, casi completa
T-061	placebo	F	23	cara	superficial	indeterminado	0 mm	136.71	No	-
T-062	placebo	M	40	tronco	abortivo	localizado	0 mm	70	No	Si, casi completa

5.2 Evaluación de la Variable Principal

El objetivo principal del estudio fue analizar la eficacia del timolol maleato 0.5% en solución, expresada como la resolución completa o casi completa a la semana 12 y semana 24 de evaluación con respecto a la evaluación basal (Ver Tabla 9). A la semana 24 de evaluación, en el grupo timolol, el 48.1% de los pacientes presentaron una resolución completa o casi completa frente al 36% en el grupo placebo (Test de Fisher p 0.306).

Resolución HI	Semana 12		Semana 24	
	Timolol	Placebo	Timolol	Placebo
Si, completa	1 (4.3%)	1 (4.2%)	3 (16.3%)	1 (4%)
Si, casi completa	4 (17.4%)	3 (12.5%)	7 (31.8%)	8 (32.0%)
No	18 (78.3%)	20 (83.3%)	12 (54.5%)	16 (64.0%)
<i>P</i>	0.675		0.398	

Tabla 9. Valoración de Variable principal. Se evaluó la resolución completa/casi completa vs. ninguna resolución del HI diana a la S12 y S24 de seguimiento del estudio.

La OR de respuesta completa/casi completa frente a no respuesta fue de 1.48 (95% CI 0.46-4.78) a la semana 24 de evaluación y de 1.39 (95% CI 0.32-5.99) a la semana 12 de evaluación, en ambos casos a favor de timolol, pero sin alcanzar significación estadística.

Al evaluar solo los hemangiomas superficiales y abortivos (que corresponden a un 82.9% de los HI), los pacientes que presentaron resolución completa/ casi completa vs. ninguna resolución a la semana 24 de seguimiento, fue del 42% en el grupo timolol el vs. 27% en el grupo placebo (Test de Fisher p

0.274). A pesar de la diferencia entre ambos grupos a favor de timolol, la diferencia no alcanza un valor de significación estadístico. (Ver tabla 10)

Semana 24		
Resolución HI	Timolol	Placebo
Si, completa/casi completa	11 (42.3%)	9 (27.3%)
No	15 (57.7%)	24 (72.7%)
	<i>P</i>	0.274

Tabla 10. Valoración de Variable principal. Solo se evaluaron los HI superficiales + abortivos que corresponde a la mayoría de los pacientes (82.9%).

Al evaluar el grado de concordancia entre las evaluaciones del investigador principal con el evaluador externo ciego del estudio se obtuvo un coeficiente de Kappa fue de 0.000, lo cual indicó una concordancia perfecta entre las dos evaluaciones a la semana 24. (Ver tabla 11)

Resolución S24 HI (Investigador)	Resolución S24 HI (Evaluador Externo/Ciego)		
	No	Si, casi completa	Si, completa
No	28 (59.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Si, casi completa	0 (0%)	15 (31.9%)	4 (8.5%)
Si, completa	0 (0%)	0 (0%)	4 (8.5%)
Índice de Kappa	0.000		

Tabla 11. Grado de concordancia entre las evaluaciones de los investigadores (IP vs. ciego)

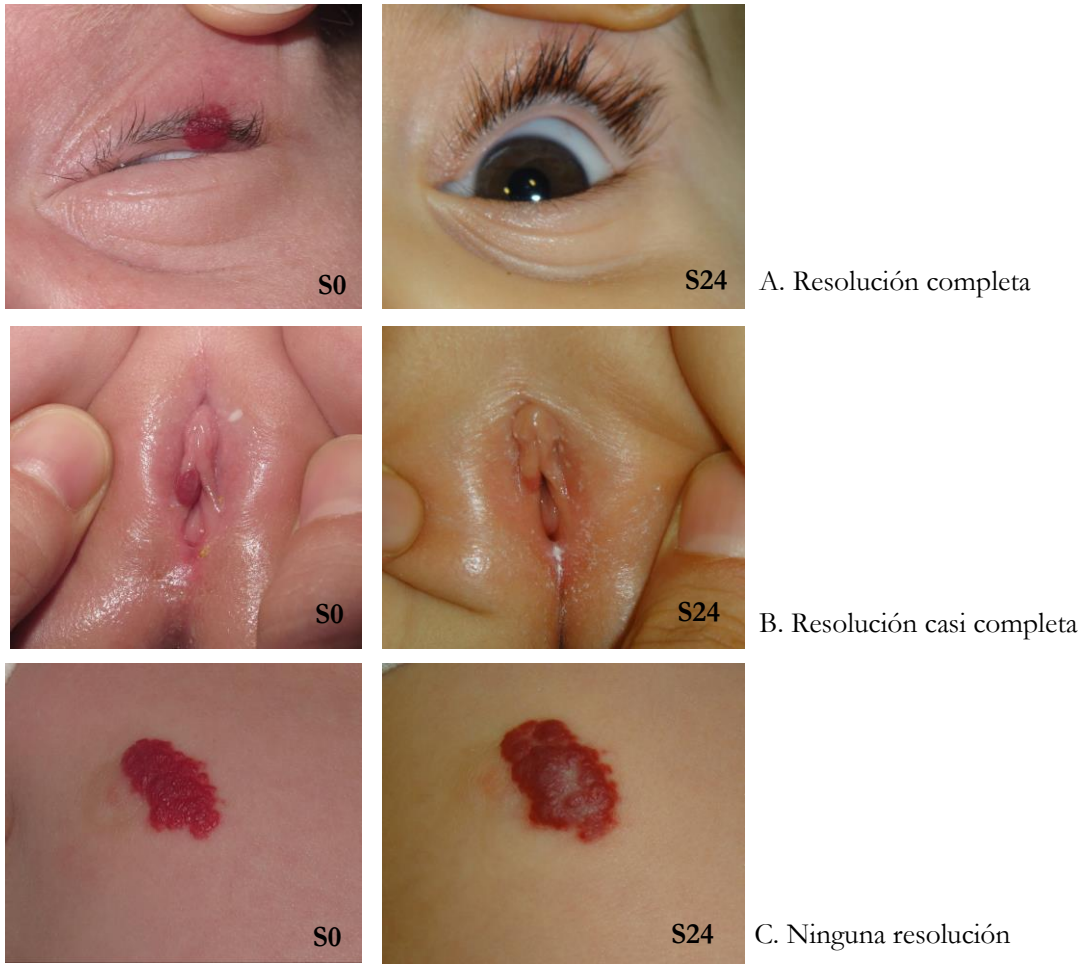


Fig. 11. Valoración de la variable principal. Se definió como A. resolución completa a la mejoría completa de la lesión y B. resolución casi completa como un grado mínimo de telangiectasias, eritema, engrosamiento cutáneo, tumefacción de partes blandas y/o distorsión de referencias anatómicas. C. Ninguna resolución es definido como crecimiento, empeoramiento de la coloración o ulceración del HI.

5.3 Evaluación de la Variable Secundaria. Eficacia.

5.3.1 Disminución del tamaño del HI a la S24 de evaluación

En la semana 0 (basal) de evaluación no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con relación al área del HI ($P < 0.793$), con una diferencia de medias de 27.25 (DS 103.40; CI 95% -179.66- 233.59) ni con respecto al volumen del HI ($P < 0.660$), con una diferencia de medias de 148.6 (DS 335.99, CI 95% -521.82- 819.04).

Cuando se analizó la disminución de la media del volumen entre el grupo placebo vs. grupo timolol en cada punto de evaluación, no se encontraron diferencias estadísticas significativas. (S2 $P < 0.513$; S4 $P < 0.302$, S8 $P < 0.297$, S12 $P < 0.398$, S24 $P < 0.040$, S36 ($P < 0.836$)). (Ver Fig. 12).

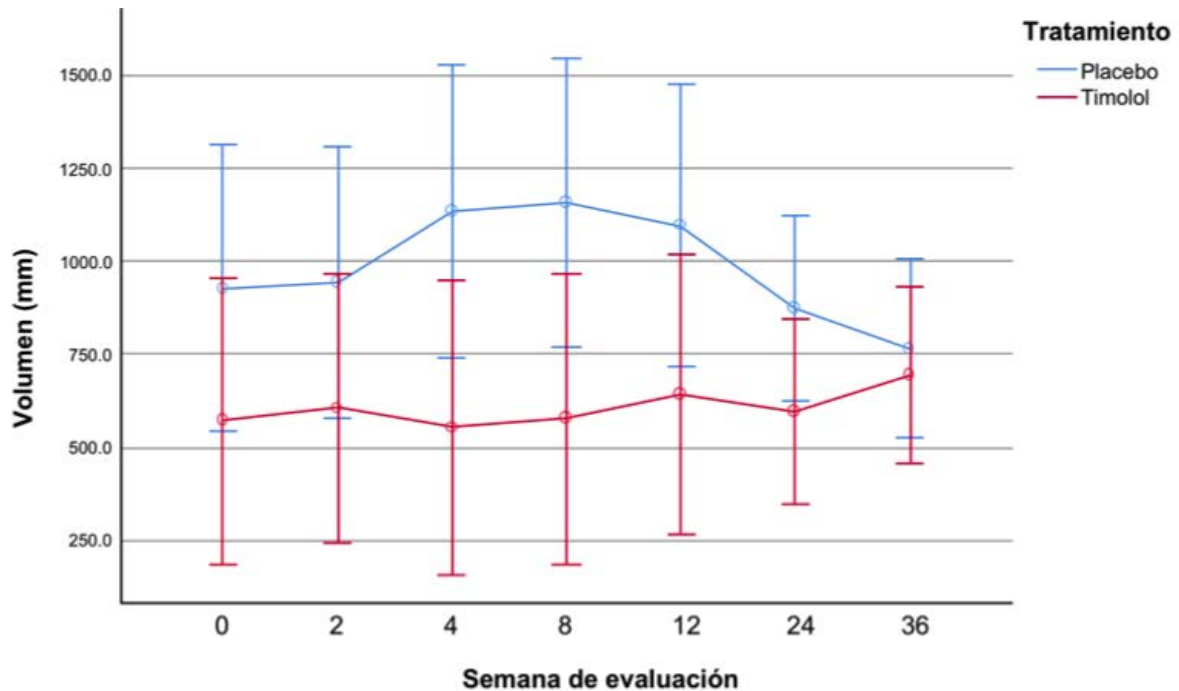


Figura 12. Volumen de los HI en cada semana de evaluación. Gráfico que muestra la reducción de volumen (según la media estimada; volumen del HI expresado en mm³ en cada semana de evaluación entre el grupo timolol y el grupo placebo. Barras de error: ± 1 DS. En las primeras semanas de evaluación se tiene la percepción de que en el grupo timolol existe una fase de crecimiento precoz. En ambos grupos, se observa una reducción del volumen con respecto al tiempo de evolución del HI.

6.3.2 Disminución del grosor del HI a la S24 de evaluación

En la semana 0 (basal) de evaluación no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con relación al grosor del HI ($P < 0.614$), con una diferencia de medias de -0.044 (DS 0.087 ; CI 95% - 0.219 - 0.130).

Cuando se analizó la disminución de la media del grosor entre el grupo placebo vs. grupo timolol en cada punto de evaluación, no se encontraron diferencias estadísticas significativas. (S2 $P < 1.00$; S4 $P < 0.738$, S8 $P < 0.592$, S12 $P < 0.479$, S24 $P < 0.362$, S36 ($P < 0.830$)). (Ver Fig. 13)



Figura 13. Grosor de los HI en cada semana de evaluación. Gráfico que muestra la reducción de grosor (según la media estimada; grosor del HI expresado en mm³; Barras de error: ± 1 DS, en cada semana de evaluación entre el grupo timolol y el grupo placebo. A partir de la semana 8 se observa una disminución del grosor en el grupo timolol, el cual también se manifiesta en el grupo placebo. En ambos grupos, se observa una reducción del volumen con respecto al tiempo de evolución del HI.

Al analizar la reducción del grosor del HI en cada punto de evaluación mediante variables numéricas, donde: 1) plano, 2) ligera elevación, 2) moderada elevación, 3) marcada elevación; no se encontraron diferencias estadísticas en la S12 y S24 de evaluación entre ambos grupos (Ver tabla 12)

	Semana 12		Semana 24	
Componente superficial	Timolol	Placebo	Timolol	Placebo

Plano	15 (65.2%)	10 (41.7%)	15 (68.2%)	14 (56.0%)
Ligera elevación	4 (17.4%)	10 (41.7%)	3 (13.6%)	8 (32.0%)
Moderada elevación	2 (8.7%)	3 (12.5%)	2 (9.1%)	2 (4.0%)
Marcada elevación	2 (8.7%)	1 (4.2%)	2 (9.1%)	1 (4.0%)
Mann-Whitney U		225.000		254.000
<i>Asymp. Sig. (2-tailed)</i>		0.231		0.606

Tabla 12. Variables numéricas para evaluar cambios en el grosor del HI a la S12 y S24

Posteriormente, se estadificaron 3 grupos según el grosor cuantificado en: 1) < 1 mm, 2) 1-3 mm, y 3) > 3 mm. En ambos grupos, la mayor parte de pacientes incluidos se presentan un grosor inicial de 1-3 mm. Cuando graficamos dichos datos, observamos que en el grupo timolol se observa una mayor proporción de pacientes que al inicio de la estudio se encontraban en el grupo 1-3 mm y posteriormente cambian al grupo 1 mm. Este mismo efecto se observa en el grupo placebo, aunque con una reducción menos clara. (Ver fig. 16)

Cuando evaluamos qué tipo de HI presentaban mayoritariamente estos datos, los HI superficiales/abortivos y mixtos presentaban esta reducción de grosor, la cual fue significativa en la semana 8 ($P < 0.04$) y en la semana 24 ($P < 0.04$) de tratamiento.

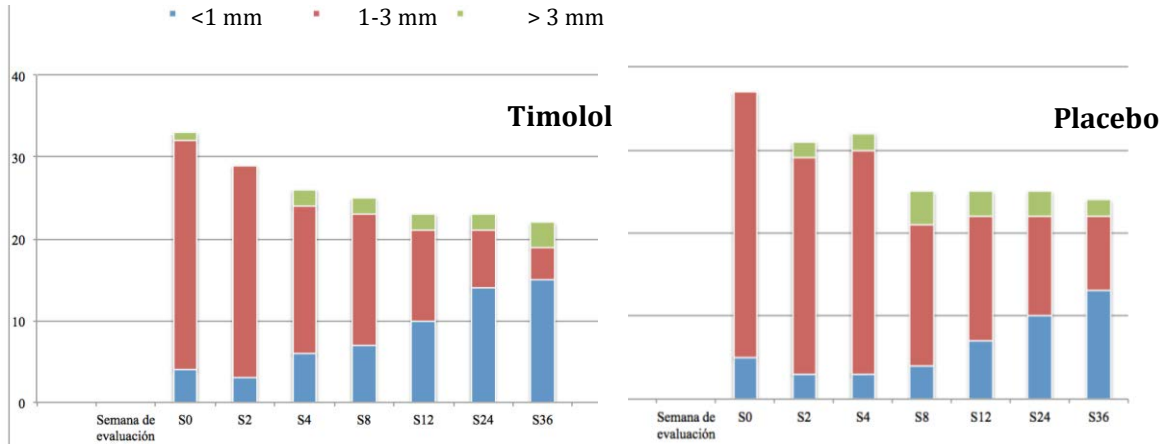


Fig 14. Cambios observados en el grosor del HI en cada semana de evaluación. En el grupo tratado, se observa un cambio del número de pacientes tratados, donde la mayoría tenían un grosor de 1-3 mm y con la evolución en el tiempo aumentan los pacientes en el grupo < 1 mm, diferencia no observada tan marcada en el grupo placebo.

5.3.3 Reducción del color del HI a la S24 de evaluación

Al analizar los cambios de coloración producidos en el HI mediante variables categóricas (imperceptible, rojo apagado, rojo con aclaramiento central o moteado y rojo intenso) observamos que sólo en la semana 4 de evaluación, el timolol fue superior que el placebo. (Ver Tabla 13). Sin embargo, en ambos grupos vemos una mejoría en la coloración relacionada con el tiempo de evolución, la cual es más acentuada en el grupo timolol, pero no alcanza significancia estadística (Ver Fig. 15)

	Col_S0	Col_S4	Col_S8	Col_12	Col_24
U de Mann-Whitney	391.000	275.500	238.000	252.500	205.000
Sig. (P)	0.331	0.011	0.091	0.614	0.116

Tabla 13. Variables categóricas para evaluar cambios en la coloración del HI en la S12 y S24. Se observa una clara disminución de coloración en la S12 y 24 de evaluación en el grupo timolol.

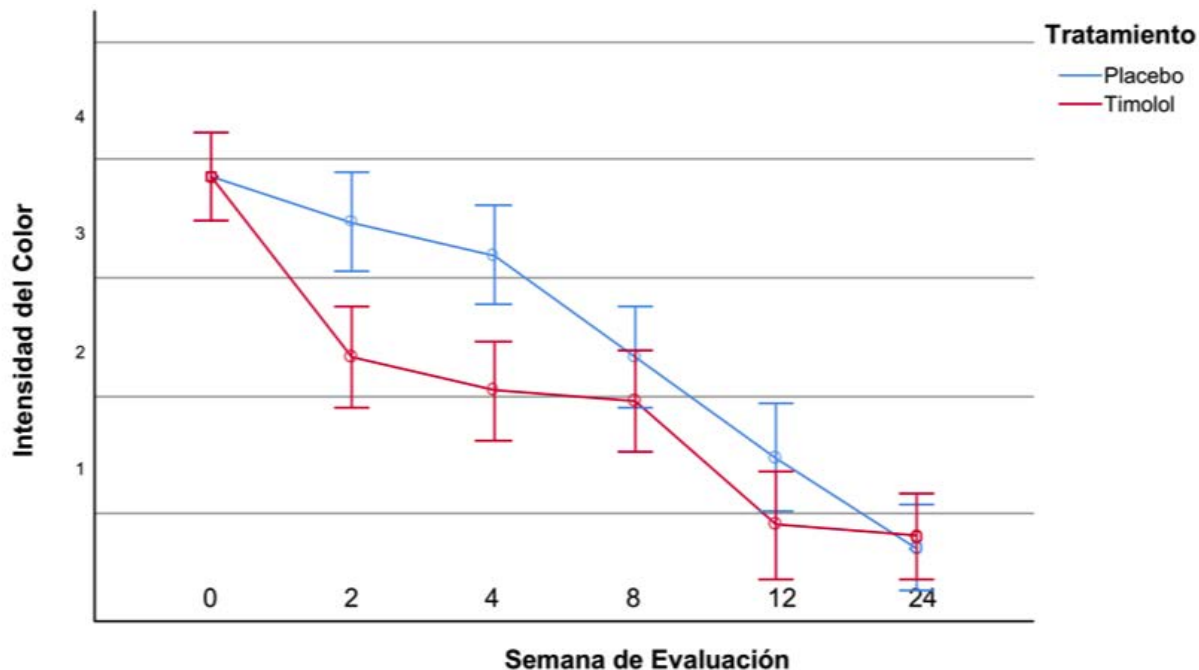


Figura 15. Cambios en la coloración de los HI en cada semana de evaluación. Gráfico que muestra la reducción de coloración (1. Casi imperceptible, 2. Rojo con aclaramiento central o moteado, 3. Rojo apagado, 4. Rojo intenso). Barras de error: ± 1 DS, en cada semana de evaluación entre el grupo timolol y el grupo placebo. A partir de la semana 2 de evaluación se observa una reducción de coloración en el grupo timolol, la cual fue significativa estadísticamente en la semana 4 de evaluación. A partir de ahí, ambos tratamientos continúan la evolución en el tiempo hacia la reducción del color.

5.3.4 Eficacia reportada por los padres

En cada visita se les hacía un breve cuestionario a los padres para conocer su punto de vista como evolucionaba el HI con el tratamiento proporcionado, además de los medicamentos concomitantes y los efectos secundarios encontrados durante el tratamiento. Se les preguntaba una serie de variables categóricas para evaluarlo (completa resolución, mejoría, estabilización y empeoramiento). No se

encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos, y la mayoría de los padres referían que el HI “mejoraba” en cada visita o se “quedaba igual”. (Ver tabla 16)

Evolución	Semana 12		Semana 24	
	Timolol	Placebo	Timolol	Placebo
Completa resolución	0 (0%)	0 (0%)	6 (27.3%)	2 (8.0%)
Mejoría	15 (65.2%)	13 (54.2%)	8 (36.4%)	13 (52.0%)
Estabilización	6 (26.1%)	11 (45.8%)	8 (36.4%)	9 (36.0%)
Empeoramiento	2 (8.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.0%)
Mann-Whitney U		233.000		230.000
Asymp. Sig. (2-tailed) <i>P</i>		0.298		0.301

Tabla 16. Variables categóricas para evaluar la eficacia del tratamiento del HI según los padres en la S12 y S24.

Al realizar correlación entre los 2 grupos utilizando el test de Friedman, observamos que en cada semana de evaluación hay una disminución de la percepción de los padres en la mejoría del HI entre ambos grupos en la S12 y la S24, pero no con respecto al tratamiento.

5.3.5 Persistencia de la eficacia a la S36 de seguimiento

En la S36 de seguimiento, además de continuar con la evaluación del paciente y del HI por seguridad, era importante determinar si había rebrote al suspender el tratamiento o si la eficacia continuaba. En el grupo timolol, solo un paciente presentó empeoramiento al suspender el tratamiento. La mayoría continuaron presentando mejoría o resolución completa del HI. En el grupo placebo, también un paciente presentó empeoramiento y la mayoría de los pacientes continuaron mejorando o en fase de estabilización del HI. (Tabla 17).

Evolución	Semana 24		Semana 36	
	Timolol	Placebo	Timolol	Placebo
Completa resolución	4 (8.5%)	0 (0%)	7 (30.4%)	2 (8.3%)
Mejoría	10 (45.5%)	15 (60.0%)	9 (39.1%)	16 (66.7%)
Estabilización	8 (36.4%)	10 (40.0%)	6 (26.1%)	5 (20.8%)
Empeoramiento	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)	1 (4.3%)
Mann-Whitney U		271.000		260.000
Asymp. Sig. (2-tailed) <i>P</i>		0.924		0.717

Tabla 17. Variables categóricas para evaluar la persistencia de eficacia del tratamiento del HI a la S36 de seguimiento. Los pacientes se encontraban sin ningún tratamiento en estas 12 semanas de seguimiento.

5.4 Evaluación de Variable Secundaria. Seguridad.

5.4.1 Tolerabilidad del timolol 0.5% solución

En todos los pacientes se realizaron mediciones de presión arterial y frecuencia cardiaca basal y a la hora posterior de haber aplicado el tratamiento. Tres pacientes del grupo timolol presentaron una presión diastólica inferior a la normal (<45 mm/Hg). Así mismo, un paciente presentó una frecuencia cardiaca de 83 lpm (normal > 80 lpm), que a pesar de no estar debajo del límite inferior, en

comparación al resto del grupo se encontraba baja a la hora posterior de la aplicación del tratamiento. De los 4 pacientes, ninguno presentó sintomatología clínica correspondiente con bradicardia o episodios de hipotensión.

La tabla 18, indica los resultados obtenidos de manera basal con respecto a la PS, PD y FC en ambos grupos y si presentaron modificaciones a la hora posterior de haber administrado el tratamiento.

	Placebo						Timolol					
	PS	PS-1hr	PD	PD-1hr	FC	FC-1hr	PS	PS-1hr	PD	PD-1hr	FC	FC-1hr
Media	98,84	94,14	52,11	50,05	144,78	140,84	103,97	102,70	55,73	54,30	142,82	138,91
DS	20,12	15,34	14,26	12	13,97	14,08	17,64	11,34	14,41	10,32	15,91	16,45
P	0,0932		0,2275		0,0533		0,3014		0,2458		0,0564	

Tabla 18. Mediciones de constantes vitales (frecuencia cardiaca, presión sistólica y diastólica). Los pacientes incluidos en el estudio se les realizó la toma de estas constantes de forma basal y una hora posterior a la administración del tratamiento.

Las comparaciones entre la media de la presión sistólica basal del grupo timolol fueron de 103.9 mmHg (DS \pm 7.6) y a la hora posterior del tratamiento de 102.7 mmHg (DS \pm 11.34) vs. la presión sistólica basal del grupo placebo que fue de 98.8 mmHg (DS \pm 20.12) y 94.1 mmHg (DS \pm 15.34) a la hora posterior del tratamiento. (Ver Fig. 16) No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.



Fig. 16. Gráfico que muestra la presión sistólica basal y a la hora posterior del tratamiento en ambos grupos.

Las comparaciones entre la media de la presión diastólica basal del grupo timolol fueron de 55.73 mmHg (DS \pm 14.4) y de 54.3 mmHg (DS \pm 10.32) a la hora posterior del tratamiento vs. la presión sistólica basal del grupo placebo que fue de 52.1 mmHg (DS \pm 14.26) y de 50.05 mmHg (DS \pm 12) a la hora posterior del tratamiento. (Ver Fig. 17) No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

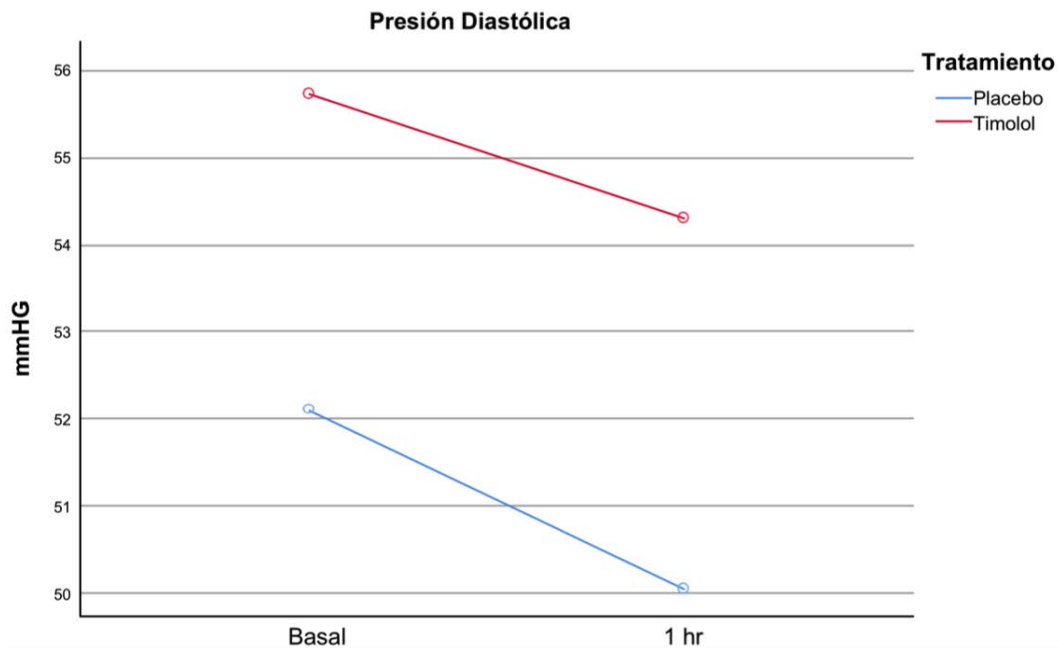


Fig 17. Gráfico que muestra la presión diastólica basal y a la hora posterior del tratamiento en ambos grupos

Las comparaciones entre la media de la frecuencia cardiaca basal del grupo timolol fueron de 142.8 lpm (DS \pm 15.9) y de 138.91 mmHg (DS \pm 16.4) a la hora posterior del tratamiento vs. la frecuencia cardiaca basal del grupo placebo que fue de 144.78 lpm (DS \pm 13.9) y 140.84 lpm (DS \pm 14.08) a la hora posterior del tratamiento. (Ver figura 18) En este caso, la diferencia estadística se encuentran muy en el límite ($p < 0.0564$), lo cual indica que si se aumenta un poco el tamaño de la muestra pudiera considerarse significativo.

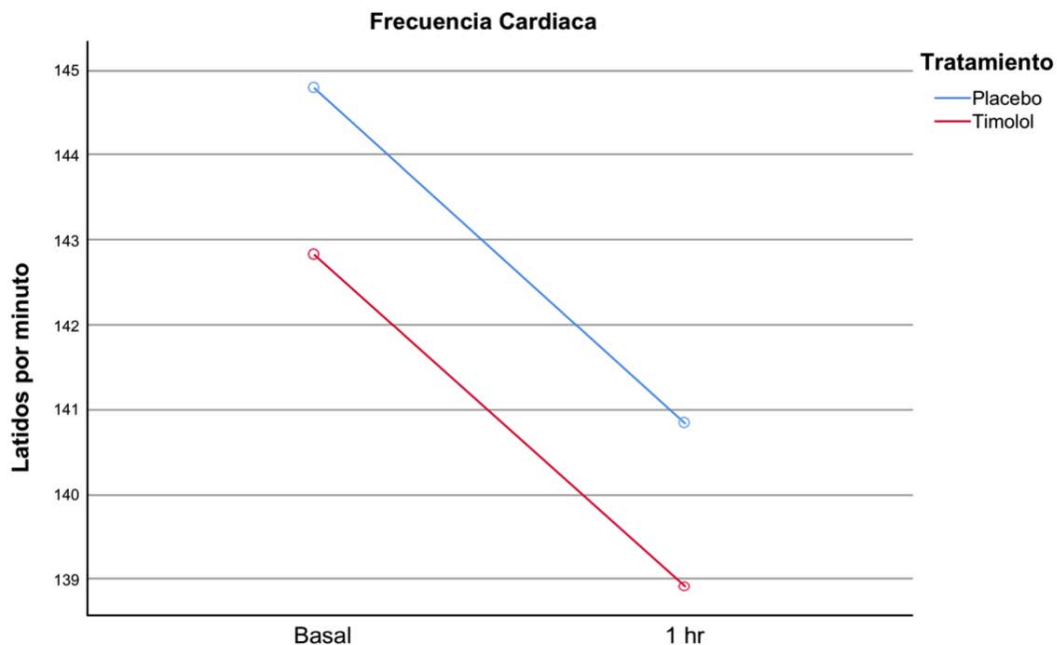


Fig 18. Gráfico que muestra la frecuencia cardiaca basal y a la hora posterior del tratamiento en ambos grupos

5.4.2 Efectos secundarios reportados por los padres

Se reportaron 16 paciente que presentaron diferentes efectos secundarios durante el estudio. (Ver tabla 19). De estos, 6 pacientes presentaron SAEs, los cuales se notificaron al comité de farmacovigilancia de la UCICEC Sant Pau. Estos pacientes requirieron ingreso hospitalario, sin embargo, no se demostró que fueran eventos relacionados con la medicación en estudio.

Los efectos secundarios que relacionamos con el medicamento en estudio fueron: xerosis, ulceración del HI, la cual también pudo haber sido inherente al propio hemangioma e infección del HI en un caso de una paciente con un HI mixto pedunculado con marcado elevación del componente superficial localizado en región retroauricular derecha. Fue manejado con antibióticos tópicos sin complicaciones.

Efectos secundarios	Timolol	Placebo
Tos	1	
Bronquiolitis	1	4
Dermatitis del pañal	1	
Dermatitis atópica	1	1
Dermatitis seborreica	1	
Xerosis	1	1
Infección por adenovirus	2	
Ulceración del HI		1
Infección del HI		1

Tabla 19. Efectos secundarios reportados por los padres.

6. Discusión

En esta tesis doctoral evaluamos una cohorte de 70 pacientes con hemangioma infantil (superficial, abortivo, mixto y profundo) en fase proliferativa temprana que fueron sometidos a un tratamiento con timolol maleato 0.5% solución, con una dosis de 2 gotas (0.5 mg timolol) 2 veces al día durante 24 semanas comparado contra placebo de forma aleatorizada.

Se trata del primer estudio aleatorizado controlado con placebo en una cohorte de lactantes menores de 60 días de vida. Se ha descrito que el uso del timolol en la fase proliferativa (antes de los 3 meses de vida) puede detener el crecimiento del hemangioma.²⁴ y el tratamiento suele ser más efectivo que cuando ya se ha pasado a la etapa de estabilización. En cambio, otros autores señalan que los HI pueden tener una fase proliferativa temprana dentro de las primeras 5.5-7.5 semanas donde el HI alcanza el 80% de su crecimiento, siendo éste el mejor momento para iniciar el tratamiento.²⁵ La hipótesis de nuestro trabajo era, por tanto, conocer si se iniciaba el tratamiento con timolol en esta fase (primeros 60 días de vida) se podía detener el crecimiento y la necesidad de dar tratamientos más agresivos como el propranolol oral que puede causar diferentes efectos secundarios sistémicos en lactantes.

Los resultados que encontramos en nuestra cohorte fue que 5 pacientes del grupo placebo con HI en zonas de alto riesgo (faciales/zona mamaria) y un HI que presentó ulceración, fueron retirados del estudio y se inició tratamiento con propranolol oral. En cambio, en el grupo tratado con timolol, solo 2 pacientes necesitaron cambio de tratamiento con propranolol oral por presentar empeoramiento del HI. A pesar de que el doble de pacientes del grupo placebo necesitaron cambio de tratamiento comparado contra el grupo timolol, el número de pacientes es demasiado reducido para que alcance significado estadístico.

En un ensayo clínico aleatorizado donde se evaluó la eficacia del timolol maleato 0.5% gel y la mayoría de los pacientes incluidos (38/41) tenían de 5-15 semanas de vida, 2/19 pacientes del grupo control y 2/22 pacientes del grupo placebo necesitaron suspender el ensayo y cambiar el tratamiento con propranolol por empeoramiento del HI y/o riesgo de ulceración.¹¹⁹ En un estudio retrospectivo realizado en 731 pacientes con HI tratados con timolol 0.5%, 53 pacientes necesitaron cambio de tratamiento a propranolol oral (50) o a nadolol oral (3) por falta de eficacia del tratamiento.¹²⁵ Estos autores señalan que al realizar análisis de regresión logística, la edad de inicio del timolol (pacientes menores de 3 meses) ($P < 0.001$), hemangiomas profundos ($P < 0.0005$) y hemangiomas mixtos ($P < 0.03$)

se asociaban con una mayor necesidad de iniciar un tratamiento con algún β -bloqueador sistémico. Ello tiene sentido ya que estos son factores de riesgo para proliferación. El hecho de que el inicio temprano de tratamiento con timolol sea un factor de riesgo para la necesidad de tratamiento con propranolol debe interpretarse con cautela. Probablemente no es que el timolol favorezca la proliferación cuando se usa tempranamente sino que en fases muy iniciales es imposible predecir aún el potencial de crecimiento de un hemangioma.

Por todo ello y dado este riesgo de progresión o empeoramiento en pacientes que han iniciado tratamiento con timolol en las primeras semanas de vida, es importante realizar un seguimiento cercano, a ser posible cada semana o cada dos semanas para evaluar la respuesta y en caso de empeoramiento del HI, poder cambiar a tratamiento con propranolol oral de forma temprana.¹³¹

Eficacia del timolol maleato

En este ensayo clínico aleatorizado controlado contra placebo y doble ciego, hemos encontrado una tasa de resolución completa/casi completa del 48.1% de los pacientes tratados con timolol maleato 0.5% en solución, lo cual no fue estadísticamente significativo cuando se comparó contra el grupo placebo (36%). En diferentes estudios reportados en la literatura señalan una tasa de respuesta del 47 al 100%.^{110-114,119-125} En una revisión sistemática y meta-análisis donde evaluaron diferentes β -bloqueadores de uso tópico, señalan que la tasa de respuesta estimada del timolol tópico es del 83% (95% CI, 65%-93%).¹¹⁷

Estas variaciones en la tasa de respuesta se pueden deber a que en los estudios retrospectivos se seleccionan cierto tipo de pacientes o hemangiomas, observando mejores resultados que en los estudios prospectivos. Por otro lado, las escalas de evaluación utilizadas (GAS, HAS, VAS) en cada estudio no siempre son las mismas y evalúan cambios subjetivos de coloración, textura, tamaño o distorsión de tejidos adyacentes y se encuentran sujetas a variabilidad intra e inter-observador. La heterogeneidad de escalas y de diseños hace que sea difícil comparar nuestros resultados con las series de casos y estudios publicados previamente.

Nosotros decidimos evaluar nuestra tasa de respuesta utilizando una escala muy categórica y con poca variabilidad entre observadores: resolución completa/casi completa o ninguna resolución que es la misma escala que utilizaron en el RCT del propranolol oral en el tratamiento del HI complicado.⁶⁸ El único estudio que ha utilizado una misma escala de evaluación muy similar es el realizado por Xu y cols.¹²⁴ Ellos utilizaron una escala de buena respuesta, respuesta parcial o ninguna respuesta. De los 35 pacientes que utilizaron timolol maleato 0.5% en una media de 22 semanas de tratamiento (6-45 semanas), 18 (51.4%) presentaron buena respuesta, 11 (31.4%) presentaron respuesta parcial y 6 (17.2%) no presentaron ninguna respuesta. En nuestro estudio, de los 23 pacientes que concluyeron el estudio tras 24 semanas de aplicación de timolol 0.5%, 3 (16.3%) presentaron resolución completa; 7 (31.8%) presentaron resolución casi completa y 12 (54.5%) no presentaron ninguna respuesta. Si bien, las tasas de resolución son similares a nuestro estudio, nosotros encontramos además un porcentaje superior de pacientes que no respondieron probablemente porque nosotros definimos “no respuesta” como una mejoría inferior al 50%.

En los demás estudios de eficacia del timolol en el tratamiento del HI se han utilizado variaciones de esta escala. Chambers y cols.¹¹¹ por ejemplo, valoran la respuesta al tratamiento como buena, moderada y pobre. La respuesta era considerada buena cuando se observaba al menos 50% de reducción del HI, respuesta moderada cuando el HI presentaba estabilización y pobre cuando no se observaba ninguna respuesta. Ellos encontraron una tasa de respuesta buena en 8 pacientes (61.5%), moderada en 4 pacientes (30.8%) y pobre en 1 paciente (7.7%).

Moherle y cols.¹⁰² también reportan una tasa de resolución completa en 9/9 pacientes tratados con timolol 0.5% aplicado bajo oclusión en el tratamiento del HI. Sin embargo, el número de pacientes analizado es muy pequeño para sacar conclusiones. Oranje y cols.¹¹³ utilizan una variación de la escala, reportando al respuesta en excelente, buena, suficiente y ninguna. Ellos trataron 20 pacientes con timolol 0.5% solución, donde 8/20 presentaron respuesta excelente al tratamiento, 9/20 presentaron una respuesta buena, 0/9 presentaron una respuesta suficiente y 3/20 no presentaron ninguna respuesta. La tasa de respuesta buena en estos estudios es muy superior a la obtenida por nosotros y la tasa de no respuesta inferior. En nuestra serie de los 12 pacientes que presentaron ninguna respuesta, sólo 6 presentaron empeoramiento del hemangioma a pesar de haber utilizado el tratamiento. El resto fue una mejoría muy pobre o poco cuantificable.

Con los resultados obtenidos en este estudio, se podría discutir si la escala de resolución utilizada, es la adecuada. La respuesta al tratamiento con timolol tópico es inferior a la observada con propranolol oral, donde se puede observar una reducción de coloración y tamaño del HI a las 48 hrs posteriores al inicio del tratamiento y una involución casi completa del HI al final del tratamiento. Por ello, quizá no se deba exigir resolución completa o casi completa como medida de eficacia al timolol tópico. En este sentido, quizá una estabilización del hemangioma ya debería considerarse como una respuesta favorable al tratamiento con timolol.

Aún con las dificultades de realizar un buen meta-análisis de los resultados al tratamiento con timolol, a la vista de nuestros resultados y los de los diferentes estudios, podemos afirmar que la tasa de respuesta al tratamiento con timolol tópico es muy inferior a la observada con propranolol oral. Con todo esto hay que tener en cuenta que las indicaciones del tratamiento con propranolol son diferentes a las indicaciones de tratamiento con timolol.

Otra cosa importante a señalar es que no todos los pacientes con HI responden al tratamiento con timolol tópico. En uno de los primeros estudios realizados con timolol tópico, 2/93 pacientes no presentaron respuesta alguna al tratamiento, mencionando como posibles causas de fallo el subtipo de HI tratado (1 profundo y 1 mixto).¹²⁶ En otro estudio se reportó que el timolol tópico no fue efectivo en 8/124 pacientes (7.9%), de los cuales 5 eran >6 meses de edad al inicio del tratamiento.¹²³ Otro estudio reportó 6/35 pacientes (17.2%) con fallo al tratamiento.⁷² En el estudio retrospectivo más grande reportado hasta la fecha, realizado en 731 pacientes no encontraron ningún cambio en VAS-C (coloración) en 6% de los pacientes y 1.7% presentaron empeoramiento. Al evaluar VAS-SEV (tamaño, extensión y volumen) el 18.1% de los pacientes no presentaron ningún cambio y 5.4% presentaron empeoramiento.¹²⁵ En nuestro estudio, 6 pacientes tratados con timolol continuaron empeorando a la semana 24 de tratamiento. Las causas de falta de respuesta del timolol en el tratamiento del HI se desconocen hasta la fecha. Pueden ser debidos a factores del propio hemangioma como a factores del propio paciente. Una de las causas que se han mencionado es que ciertos pacientes tengan un metabolismo acelerado del timolol, lo cual favorece su rápida eliminación del organismo, impidiendo su mecanismo de acción. A la inversa, los pacientes que presentan mejorías espectaculares con el tratamiento puede deberse a un metabolismo lento de la medicación.

Un hallazgo a destacar en nuestro estudio, es que tanto en el grupo de timolol, como en el grupo placebo, encontramos resoluciones completas o casi completas en más de un tercio de los pacientes, con tan sólo 24 semanas de seguimiento. Esta involución es mucho más rápida que el tiempo medio de involución de 3-4 años que se señala en la literatura.⁴⁵ Ello puede ser debido a que en nuestra serie, la mayoría de hemangiomas eran superficiales y abortivos o de proliferación mínima. Así mismo, vimos que los hemangiomas segmentarios de proliferación mínima regresan muy rápidamente, con independencia del tratamiento, como puede observarse en los ejemplos de la figura 19.



Fig. 19. Pacientes con HI segmentarios en guante y calcetín. No se observan diferencias clínicas ante el tratamiento o placebo La fig. A) es un HI segmentario en mano izquierda, el cual fue tratado con timolol por 24 semanas. Fig. B) HI segmentario en pie derecho, el cual fue tratado con placebo durante 24 semanas.

Disminución del tamaño, grosor y mejoría en la coloración del HI tratado con timolol maleato

En estudios previos no aleatorizados, el tratamiento con timolol maleato ha demostrado que es capaz de frenar el crecimiento del HI y una reducción de la coloración rojiza y grosor en las primeras 2-4 semanas de tratamiento.,^{104,119,124,125,132} En nuestro estudio no encontramos mejoría del hemangioma con respecto a la disminución del tamaño (volumen/grosor) y sólo pudimos observar cambios en la coloración en la 4^o semana de evaluación la cual fue estadísticamente significativa contra el placebo.

En el único RCT realizado de timolol vs. placebo, se evaluó la disminución del volumen absoluto del HI, donde se distribuyeron los HI en 4 grupos según su volumen ($< 10 \text{ mm}^2$, $10-50 \text{ mm}^2$, $50-1000 \text{ mm}^2$ y $> 1000 \text{ mm}^2$).¹¹⁹ Se observó una reducción del volumen en cada semana de evaluación (2,3,4,8,12,16,20 y 24) en el grupo timolol comparado contra placebo, sin embargo sólo en la semana 12 y 16 de tratamiento esto fue estadísticamente significativo ($P < 0.05$). En otro estudio donde se comparó la eficacia del timolol tópico vs. laser PDL se dividió por tamaño a los pacientes tratados con timolol en 3 grupos ($0.5-2.0 \text{ cm}^2$, $> 2-10 \text{ cm}^2$, y $> 10 \text{ cm}^2$).⁷⁶ En el grupo tratado con timolol no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos tratados ($P < 0.5$). En nuestro estudio evaluamos la disminución de la media del volumen del HI en cada semana de evolución, no encontrando diferencias significativas del tratamiento contra el placebo.

Dado que el volumen de los HI es difícil de valorar en estadios iniciales o superficiales, también se analizó la disminución en el grosor del HI en cada visita de seguimiento. En nuestro estudio, evaluamos la disminución de la media del grosor del HI en cada semana de evolución, no encontrando diferencias significativas contra el placebo. La disminución del grosor y del volumen sólo dependía del tiempo, tanto en el grupo de timolol como en el placebo. En el estudio retrospectivo realizado en 731 pacientes, evaluaron la disminución del grosor (VAS-SEV) posterior a 6-9 meses de tratamiento, encontrando una disminución del grosor en 76.6% de los pacientes ($P < 0.0008$).¹²⁵ Ellos señalan que el grosor inicial del HI $< 1 \text{ mm}$ tendrá mejores resultados en el tratamiento con timolol tópico.

En nuestro estudio observamos que los HI superficiales o segmentarios superficiales fueron los que mejor respondieron al tratamiento, lo cual fue estadísticamente significativo a la semana 8 y 24 de evaluación. Sin embargo, cabe destacar que en ambos grupos, la mayoría de los HI incluidos eran superficiales/abortivos con un grosor $< 3 \text{ mm}$, motivo por el cual, también observamos cambios en el grupo placebo, los cuales se relacionaban con el tiempo de evolución del HI.

Uno de los efectos más notorios del uso del timolol 0.5% en HI es el cambio de coloración, la cual de ser rojo intenso, pasa a presentar zonas blanquecinas en el interior. Estos cambios pueden producirse tan rápido como desde la primera semana.^{119,124,125} Por ello, se postula que el cambio de coloración tan rápido pudiera deberse a un efecto vasoconstrictor del timolol.

En el RCT publicado de timolol clasifican sus pacientes en 3 grupos dependiendo de la mejoría de la coloración evaluado mediante fotografías seriadas en: 0 (no color), 1 (50% color), 2 (rojo intenso).¹¹⁹ Ellos encuentran que una mayor proporción de los pacientes tratados (47%) presentaron mejoría en la coloración comparada contra placebo. Sin embargo, sólo encontraron diferencias significativas a partir de la semana 24 de evaluación. En un estudio donde compararon la eficacia del timolol tópico vs. imiquimod crema, encontraron que en el grupo tratado con timolol, los cambios de coloración se observaron desde el día 8.4 ± 4.73 días (rango 3-21).¹³⁴ Püttgen y cols.¹²⁵ reportan una mayor efectividad en la disminución del color sobre el tamaño, la extensión y el volumen del HI tratados con timolol tópico por 6-9 meses. En nuestro estudio, estos cambios de coloración los observamos muy pronto, a partir de la semana 2 y fueron estadísticamente significativos en la semana 4 posterior al tratamiento con timolol. Estos resultados fueron más fáciles de evaluar en los HI superficiales y en placa, sin embargo, también es pudieron observar cambios de coloración en los HI mixtos y en el único HI profundo incluido, aunque los cambios eran más modestos. En estos tipos de HI observamos que el crecimiento posterior del componente profundo no parecía afectarse por el tratamiento con timolol, pero si nos permitieron evaluar cambios en la coloración del componente superficial. Ese fue el caso de dos de nuestras pacientes, una de ellas con un HI mixto en el antebrazo izquierdo y otra con el HI mixto en espalda. (Ver fig. 20). En ambos casos se observó un cambio significativo en la coloración, reduciendo su color a casi imperceptible, pero en ambos casos, el componente profundo continuó en desarrollo hasta la semana 24-36 alcanzando más de 5 mm de grosor. Estos mismos resultados fueron observados por Xu y cols. donde 6 de sus pacientes que no respondieron al tratamiento con timolol tópico el componente subcutáneo de 4 pacientes continuaron creciendo posterior al tratamiento, sin embargo observaron cambios en la coloración y textura de los HI.¹²⁴

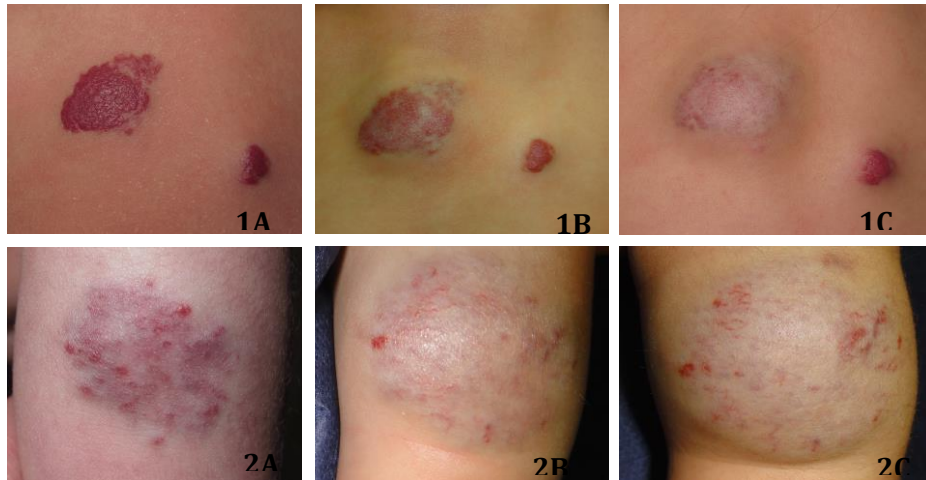


Fig. 20. Pacientes con HI mixtos tratadas con timolol que presentaron mejoría del componente superficial, pero siguieron presentando crecimiento del componente profundo. La fig. 1 A) es un HI mixto en espalda basal, 1B) a las 12 semanas de tratamiento, 1C) a las 24 semanas de tratamiento. La fig. 2A) es un HI mixto en antebrazo izquierdo en la evaluación basal, 2B) a las 12 semanas de tratamiento, 2C) a las 24 semanas de tratamiento.

Eficacia del timolol maleato en el tratamiento del HI reportada por los padres

Una de las indicaciones del inicio del tratamiento de un HI con timolol tópico es disminuir el estrés psicosocial que este causa en la familia, aún y aunque se encuentre en un sitio poco visible. Otra posible indicación de tratamiento con timolol puede ser para tratar hemangiomas en los que podría considerarse tratamiento con propranolol por motivos estéticos pero que los padres, ante la posibilidad de efectos indeseables prefieren no hacer tratamiento sistémico.

En muy pocos estudios se considera la mejoría observada por los padres en HI tratados con timolol. En un estudio donde se evalúa el timolol tópico vs. láser PDL en el tratamiento de HI se encontró que un 66.7% de los padres se encontraban satisfechos con el tratamiento, comparado contra un 43.3% de los pacientes tratados con láser.¹²⁰ En nuestro estudio, el 63.7% de los padres reportaron una completa resolución o mejoría del HI a las 24 semanas de evaluación, comparado con un 60% del grupo placebo. No se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos en la valoración del tratamiento.

Fue nuestra percepción que los padres de nuestra cohorte de pacientes se dividían en dos grupos: los que valoraban mejoría en cada visita que muchas veces no se correspondía con mejorías objetivas y un segundo grupo de padres con expectativas de curación o resolución completa y rápida del hemangioma que pidieron salir del estudio para asegurarse que recibían tratamiento activo, siendo esta una causa de

abandono importante del estudio. De hecho el número de abandonos o pérdida de seguimiento alcanzó un 32% muy superior al 10% esperado cuando planteamos el tamaño de la muestra.

Persistencia de la eficacia 12 semanas después del tratamiento

Otro de los objetivos en este estudio fue evaluar la tasa de recidiva al suspender el tratamiento, fenómeno observado en algunos casos en pacientes tratados con propranolol. Es nuestra percepción en la experiencia clínica que en algunos casos, al suspender el timolol cuando ya se ha encontrado estabilización o casi completa resolución, se observen cambios de nuevo en la coloración, haciéndose más eritematoso. En nuestro estudio, 2 pacientes presentaron empeoramiento del HI a las 12 semanas posteriores de seguimiento sin medicación. En otros estudios no se han observado casos de recidiva a las 4 semanas posteriores a 8 – 30 semanas de tratamiento¹⁰², a los 3-6 meses de seguimiento posterior a 3.4 ± 2.7 meses¹¹² y a las 12 semanas de seguimiento posterior a 6 meses de tratamiento en el RCT de timolol vs. placebo.¹¹⁹

Seguridad y tolerabilidad local del timolol maleato en el tratamiento del HI

A pesar de que múltiples artículos publicados señalan la seguridad del uso del timolol tópico con lactantes, es importante recordar que la farmacocinética del medicamento tras la aplicación cutánea se desconoce. En algunos estudios se señala que el timolol maleato es 4-10x más potente que el propranolol.^{96,130} McMachon y cols.⁹⁸ estimaron que una gota de timolol maleato 0.5% (0.05 ml) en solución gelificante equivale a 2-8 mg de propranolol oral. Aún con todo, la dosis de propranolol oral que utilizamos en la actualidad de 3 mg/kg/día para el tratamiento de HI complicados, es mucho mayor, razón por la cual es más frecuente encontrar efectos secundarios sistémicos.

En el primer artículo donde evaluaron la absorción sistémica del timolol 0.5% aplicado sobre la piel con parches transdérmicos (bajo oclusión), no se encontraron concentraciones plasmáticas en 3/4 pacientes posterior a las 48 horas de aplicación.¹¹⁷ Ma y cols.¹⁰⁴ también realizaron mediciones plasmáticas de timolol 30 minutos posterior a la administración. Si no

encontraban niveles plasmáticos, se indicaba aplicación de timolol maleato 4 o 5 veces al día. Ningún paciente presentó concentraciones plasmáticas detectables mediante radioinmunoanálisis. Recientemente en un ensayo clínico realizado por Weibel y cols.¹⁰⁵ encontraron niveles plasmáticos de timolol (0.3-1.6 mg/ml) en 3 pacientes y en urianálisis en 20/24 pacientes (83%). Estos autores encontraron que existía relación entre la detección de niveles plasmáticos de timolol y la dosis administrada. No encontraron correlación entre la localización del HI, los niveles plasmáticos o la respuesta al tratamiento. Recientemente Borok y cols.¹⁰⁶ estudiaron la absorción transcutánea del timolol maleato 0.5% gel en 24 pacientes, donde se les realizó análisis sanguíneo 2 semanas posterior a la aplicación. El 38% de los pacientes tuvieron niveles detectables (rango 0.3-1.6 ng/ml). Se encontró una relación entre los niveles sanguíneos y la dosis (mg/kg/día). Aquellos pacientes con un nivel detectable tuvieron una dosis promedio dos veces mayor (0.18 mg / kg / día) que aquellos sin un nivel detectable (0.09 mg / kg / día). Ellos señalan también que en piel del cuero cabelludo hay un incremento de absorción del timolol tópico.

Frommelt y cols.¹³⁰ recomiendan una dosis diaria de 0.25 mg/kg/día tras realizar un estudio prospectivo de pacientes de alto riesgo (prematuros, bajo peso al nacer) tratados con timolol 0.5%, donde no encontraron eventos adversos ni datos de bradicardia monitorizada mediante Holter de 24 hrs. Dalla Costa y cols.¹¹⁵ simplifican estos datos estableciendo como dosis segura el número máximo de gotas que puede recibir un paciente según su peso (kg). Es decir, si un paciente pesa 4 kg, su dosis máxima sería 4 gotas repartidas en 2 o 3 aplicaciones al día. La frecuencia de aplicación que se ha publicado varía de 1-5 veces al día, esto basado en la experiencia del médico tratante. Se ha señalado que el aumento en la frecuencia de aplicaciones se asocia con mayor eficacia pero con un aumento de riesgo de presentar efectos secundarios.

La absorción del timolol es favorecida por las propiedades lipofílicas de la barrera cutánea. La piel en los prematuros, HI ulcerados o HI cerca de mucosas tienen mayor riesgo de presentar absorción sistémica.^{5,95} Otros factores de riesgo que se han señalado de alto riesgo para presentar efectos secundarios sistémicos son: pacientes prematuros (< 44 semanas según

FUM), bajo peso al nacer (<2,500), apnea, bradicardia.¹³⁰ A pesar de que es extremadamente raro encontrar niveles plasmáticos, se recomienda ir con precaución ante la presencia de alguna de estas características.^{98,130}

Los efectos secundarios sistémicos que se han descrito hasta la fecha con el uso del timolol 0.5% en conjuntiva son: apnea, asma, hiperreactividad bronquial, bradicardia, mareo o alteraciones conductuales.^{82,83} Con el uso del timolol de forma tópica en el tratamiento de HI se han recogido efectos secundarios sistémicos tales como alteraciones del sueño, broncoespasmo, ulceración, hipotermia, bradicardia, hiperreactividad bronquial y un incremento de infecciones en vías respiratorias superiores.^{86,125,130} La concentración del timolol cuando se aplica de forma tópica se ha relacionado con un mayor riesgo de efectos secundarios. En un estudio realizado en 73 pacientes tratados con timolol maleato 0.5-0.1% en gel, encontraron un caso de alteraciones en el sueño.¹¹² En cambio, en un estudio abierto realizado con timolol maleato 0.25% no se encontraron efectos secundarios en los 13 pacientes tratados.¹¹¹ En nuestro estudio recogimos los siguientes efectos secundarios: 5 casos de bronquiolitis, 2 casos de infección de vías respiratorias superiores (adenovirus y virus sincitial respiratorio) y tos en un paciente. Estas enfermedades son propias de esta etapa de la vida, la mayoría ocurrieron en los meses de invierno y no consideramos que estuvieran relacionadas con la medicación porque los pacientes continuaron la aplicación del medicamento durante los episodios.

Hasta la fecha, no se han descrito alteraciones en la presión arterial en lactantes tratados con timolol tópico pero si alteraciones en la frecuencia cardíaca. Datos encontrados en la literatura oftalmológica en niños o adultos indican que no existen diferencias significativas en la frecuencia cardíaca o presión arterial, pero si se ha reportado una reducción de la frecuencia cardíaca inducida por ejercicio.¹³⁴ En la mayoría de estudios publicados hasta la fecha, donde se han realizado estas mediciones, no han encontrado datos que sugieran que pueda haber hipotensión o bradicardia con el uso de timolol en el tratamiento de HI. En el único RCT de timolol comparado contra placebo no se encontraron casos de bradicardia o episodios de hipotensión en el grupo tratado a la hora posterior a la aplicación del timolol.¹¹⁹ Así mismo no

se encontraron diferencias estadísticas en las mediciones de PS, PD y FC entre ambos grupos. En un estudio reciente de 22 pacientes de alto riesgo en el que fueron monitorizados mediante Holter por 24 hrs, se detectaron 2 casos de bradicardia sintomática y 2 casos de bradicardia asintomática.¹³⁰ Los autores señalan que los pacientes que presentaron bradicardia sintomática tenían bajo peso (< 2500 gr) al momento de iniciar la medicación.

En este estudio, evaluamos la frecuencia cardíaca y presión arterial de forma basal, a la hora posterior a la aplicación del medicamento y en cada semana de seguimiento. No se encontraron cambios estadísticos en las mediciones de la presión sistólica/diastólica ni frecuencia cardíaca en ningún momento de la evaluación. Tres pacientes del grupo timolol presentaron una presión diastólica < 45-55 mmHg, y uno presentó frecuencia cardíaca de 83 lpm a la hora posterior de la administración del timolol (rango normal >80 lpm). Sin embargo, se encontraban asintomáticos a la exploración posterior. El realizar un estudio continuo de la frecuencia cardíaca con un Holter, nos podría brindar mayor información acerca de estos cambios.

Con respecto a la tolerabilidad local, se han reportado efectos secundarios tales como irritación local en el sitio de la aplicación, prurito, desarrollo de ulceración del HI y dermatitis en el sitio de aplicación del timolol.^{125,135} Algunos de nuestros pacientes presentaron xerosis, generalizada, dermatitis atópica, dermatitis del pañal y dermatitis seborreica que consideramos que no estaban relacionados con la medicación de estudio ya que se encontraban en sitios diferentes al HI. Uno de los pacientes presentó ulceración del HI, motivo por el cual se retiró del estudio y se inició tratamiento con propranolol. También encontramos casos de xerosis en el sitio de aplicación que sí consideramos relacionado al tratamiento. Un paciente reportó irritabilidad a la hora de aplicar el timolol. La madre refería que el paciente presentaba “sensación de ardor,” durante la aplicación del tratamiento, motivo por el cual la suspende y decide abandonar el estudio por esta causa. A la hora de evaluar a este paciente, no presentaba ningún dato clínico de dermatitis o irritación en la zona afectada.

Una de las primeras indicaciones del uso de timolol maleato fue el tratamiento de HI localizados en región periorbitaria y conjuntiva ocular. Dentro de los efectos adversos relacionados con el uso de la medicación en esta zona, se han señalado asimetría en el tamaño de las pupilas, heterocromía del iris e infección ocular con presencia de exudado.^{98,125} Solo uno de los pacientes incluidos tenía un HI en párpado inferior y conjuntiva en ojo izquierdo. Este paciente recibió tratamiento con timolol y no presentó ningún efecto secundario. Cabe destacar que a las 12 semanas de tratamiento el HI tenía un color imperceptible. Es nuestra impresión que la respuesta al timolol fue más rápida que en otras localizaciones por lo que es posible que en conjuntiva la biodisponibilidad del timolol sea superior así como también con mayor riesgo de efectos sistémicos.

Teniendo en cuenta la seguridad del paciente, creemos que en caso de tratar un HI con timolol, la dosis debería limitarse a 2 gotas de timolol 0.5% (equivalente a 0.5 mg) solución con una aplicación 2 veces al día, independientemente del tamaño del hemangioma. En caso de que el HI sea muy grande, se puede ir rotando el sitio del inicio de la aplicación. En nuestra perspectiva, la parte central del HI es lo que primero pierde coloración, lo cual puede deberse a la forma de aplicación del producto. La aplicación oclusiva del timolol puede incrementar la absorción de la medicación con el riesgo de efectos secundarios. Se debe tener especial cuidado con la aplicación del timolol cerca de mucosas, en región periorbitaria y en zonas ulceradas, ya que esto incrementa la absorción. En pacientes prematuros o con estas características se debe monitorizar la frecuencia cardíaca y presión arterial e indicar a los padres los signos de alarma relacionados a la absorción sistémica de la medicación.

7. Conclusiones

1. El timolol maleato 0.5% solución en el tratamiento del HI en pacientes menores de 60 días de vida muestra una tasa de resolución completa/casi completa a las 24 semanas de evaluación del 48.1% frente al 36% del grupo placebo. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.
2. El timolol maleato 0.5% solución en el tratamiento de HI en pacientes menores de 60 días de vida no consigue disminuir el tamaño (volumen y grosor) de forma significativa respecto al placebo tras 24 semanas de evaluación. Sí que se observa una disminución de color significativa a la semana 4 de tratamiento.

3. El timolol maleato 0.5% solución en el uso del tratamiento del HI en pacientes menores de 60 días, no alteró de forma clínicamente significativa la frecuencia cardiaca y tensión arterial medidas a la hora de aplicación. No se recogieron efectos indeseables sistémicos significativos en nuestra cohorte de pacientes tratados durante 24 semanas.

4. El uso del timolol maleato aún en las primeras semanas de vida, es decir, en la fase proliferativa temprana, no siempre consigue estabilización del hemangioma por lo que en caso de utilizarse en el tratamiento del HI, los pacientes deben ser controlados de cerca durante las primeras semanas de vida.

8. Líneas a futuro que se desprenden de esta investigación

1. La primera línea a futuro sería aumentar el número de pacientes de esta cohorte ampliando el número de centros ya sea dentro del país o incluyendo otros países, los cuales cuenten que área de investigación en la dermatología pediátrica.
2. Incluir un grupo específico de pacientes dentro de los criterios de inclusión, por ejemplo, se ha visto que los hemangiomas que mayor responden al tratamiento son los superficiales con grosor de 1-3 mm y con un tamaño menor de 1000 m³, sería evaluar la respuesta de este grupo específico comparada contra placebo.
3. Otra línea de investigación sería comparar la eficacia del timolol con otros tratamientos ya establecidos como el láser PDL en un mismo grupo de pacientes.
4. Con respecto a la evaluación de la seguridad, pocos estudios han realizado mediciones sistémicas del timolol posterior a la aplicación, también se podría realizar un ensayo clínico donde a todos los pacientes, dentro de las primeras 6 horas de tratamiento se les realizara estas mediciones. Así mismo, también hay variabilidad en los datos obtenidos de frecuencia cardíaca/presión arterial los cuales solo se midieron a la hora posterior a la

aplicación del tratamiento. Se podría evaluar un método más fiable como el Holter cardiaco de 24 hrs para evaluar cambios en estas constantes vitales.

5. Con respecto a la evaluación del tamaño de los hemangiomas y su respuesta al tratamiento, se pudiera realizar ecografía cutánea (dispositivo con el cual contamos en el servicio) de todos los pacientes, tanto para encontrar una forma más fiable de medir el tamaño de los hemangiomas, así como el cambio de tamaño durante el tratamiento.

9. Anexos

Cita Basal

Número de Paciente

Fecha

(DD-MM-YYYY)

Criterios de Inclusión/Exclusión

Criterios de Inclusión

- Pacientes < 8 semanas (10-60 días)
- Firma de Consentimiento Informado
- Hemangiomas focales/segmentarios superficiales o mixtos de componente mayoritariamente superficial
- Precursores de Hemangioma
- Hemangioma Abortivo

(** Al menos 3 criterios deberán estar señalados)

Criterios de Exclusión

- Pacientes > 8 semanas de vida (> 60 días)
- Pacientes con indicación de terapia sistémica
- Pacientes con otro tratamiento para hemangiomas (beta-bloqueantes, corticoides, interferón, ciclofosfamida, vincristina)
- Hemangiomas asociados a Síndromes: PHACE, LUMBAR, SACRAL, PELVIS
- Hemangiomas que afecten algún órgano o vía aérea
- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos excipientes
- Asma bronquial, enfermedad pulmonar grave, bradicardia sinusal, bloqueo AV de 2° o 3° grado, choque cardiogénico

(**No deberá estar marcado ninguno de estos para incluir al paciente)

Características del Hemangioma

Tamaño estimado en centímetros (cm) antes del

tratamiento

Morfología

- Segmentario
- Localizado
- Indeterminado

Subtipo de Hemangioma

- Superficial
- Mixto
- Profundo

Bordes del Hemangioma (HI superficial)

- Progresivo
- Abrupto

Altura estimada del componente superficial (mm)

Superficie del Hemangioma (HI superficial)

- Lisa
- Empedrado

Componente del Hemangioma Mixto

- Pedunculado
- Sésil

Ulceración

- Si
- No

Localización (cabeza y cuello)

- Piel cabelluda
- Frente
- Glabella
- Párpado superior
- Párpado Inferior
- Punta Nasal
- Ala Nasal
- Mejilla central
- Región preauricular
- Mandibular
- Mentón
- Labio superior
- Labio inferior
- Lóbulo oreja
- Hélix
- Cuello

Localización Cabeza Segmentario

- S1
- S2
- S3
- S4

Localización (no cabeza/cuello)

- Mama/ areola inferior
- Extremidad
- Tronco
- Perianal
- Región Lumbosacra
- Mama no afecta areola
- Extremidad superior
- Abdomen
- Glúteos

Tratamiento

El paciente se encuentra actualmente bajo algún
tratamiento para el hemangioma?

- Si
- No

Cuáles tratamientos ha utilizado para el hemangioma?

- Corticoides tópicos
- Imiquimod tópico
- Timolol tópico
- Corticoides sistémicos
- Corticoides Intralesionales
- Otros

En caso de secuelas o complicaciones ha utilizado

- Si, láser
-
-

algún otro tratamiento?

Si, cirugía

No

Examen Físico Global

Examen Físico Global

Normal

Anormal

No realizado

Si el examen físico es anormal, especificar:

Talla (cm)

Peso (gr)

Auscultación pulmonar

Normal

Anormal

No realizado

Si la auscultación pulmonar es anormal, especificar: _____

Palpación hepática

- Normal
 Anormal
 No realizado

Si la palpación hepática es anormal, especificar: _____

Signos Vitales Iniciales

Presión sistólica (mmHg) _____

Presión diastólica (mmHg) _____

Frecuencia Cardíaca (lpm) _____

Las mediciones fueron tomadas en reposo?

- Si
 No

Significado Signos Vitales

	Normal	Anormal Significativo	Anormal No Significativo
PS sistólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PS diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frecuencia Cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BRADICARDIA se define como < 30 días FC < 70 lpm; > 30 días FC > 80 lpm TAQUICARDIA se define como < 35-89 días FC > 150 lpm; > 90 días FC > 120 lpm HIPOTENSIÓN se define como < 35-89 días < 65-85/45-55 mmHg; > 90 días < 70-90/50-65 mmHg

Signos Vitales 1 hr posterior al tratamiento

PS sistólica(mmHg) _____

PS diastólica (mmHg) _____

Frecuencia Cardiaca (lpm) _____

Las mediciones fueron tomadas en reposo
 Si
 No

	Normal	Anormal Significativo	Anormal No Significativo
PS sistólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PS diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frecuencia Cardiaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Efectos Adversos

Efectos Adversos encontrados en la exploración física

Efectos adversos reportados por los padres

Toma de Fotografías por parte del Investigador

Se realizaron fotografías en esta visita

- Si
- No

Número de Paciente

Fecha

(DD-MM_YYYY)

Características del Hemangioma (medición)

Longitud (cm)

Volumen (cm)

Signos Vitales

Presión sistólica (mmHg)

Presión diastólica (mmHg)

Frecuencia Cardíaca (lpm)

Las mediciones fueron tomadas en reposo?

- Si
 No

Significado Signos Vitales

	Normal	Anormal Significativo	Anormal No Significativo
PS sistólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PS diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frecuencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examen Físico Global

Exploración Física Global

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si el examen físico es anormal, especificar

Talla (cm)

Peso (gr)

Auscultación pulmonar

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la auscultación pulmonar es anormal, especificar

Palpación hepática

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la palpación hepática es anormal, especificar

EVALUACIÓN DE EFICACIA

Evaluaciones cualitativas del HI por parte del Investigador

Intensidad del color

- Casi imperceptible
- Rojo con acoloramiento central o moteado
- Rojo apagado
- Rojo intenso

Componente superficial

- Plano
- Ligera elevación
- Moderada elevación
- Marcada elevación

Componente profundo

- Ninguno
- Posible presencia
- Presencia definitiva

Resolución del hemangioma comparado con el inicio

- Si, completa
- Si, casi completa
- No

Evolución del hemangioma comparado con la visita previa

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluación del hemangioma comparado con el inicio

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluaciones cualitativas de Eficacia por parte de los padres

Evaluaciones cualitativas de eficacia por parte de los padres

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluación de la Seguridad

Tolerabilidad local del medicamento

- Muy buena tolerancia (no efectos secundarios locales)
- Buena tolerancia (signos subjetivos transitorios que requieren cese de tratamiento)
- Pobre tolerancia (Signos subjetivos persisten y hay efectos secundarios, modificación de pauta, pero no suspensión del tratamiento)
- Muy pobre tolerancia (signos subjetivos y físicos que conllevan a la suspensión del tratamiento)

Efectos adversos encontrados en la exploración física

Efectos adversos reportados por los padres

Requiere cambio a tratamiento sistémico (propranolol oral 5mg/ml)

- Si
- No

Toma de Fotografías por parte del Investigador

Se realizaron fotografías en esta visita

- Si
 No

Cumplimiento del Tratamiento

Cumplimiento del tratamiento con respecto a la visita
previa

- Pobre
 Promedio
 Buena

En caso de cumplimiento pobre, especificar:

Número de Paciente

Fecha

(DD_MM_YYYY)

Características del hemangioma (medición)

Longitud (cm)

Volumen (cm)

Signos Vitales

Presión sistólica (mmHg)

Presión diastólica (mmHg)

Frecuencia cardiaca (lpm)

Las mediciones fueron tomadas en reposo?

- Si
 No

Significado Signos Vitales

	Normal	Anormal Significativo	Anormal No Significativo
PS sistólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PS diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frecuencia Cardiaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examen Físico Global

Exploración Física Global

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si el examen físico es anormal, especificar

Talla (cm)

Peso (gr)

Auscultación pulmonar

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la auscultación pulmonar es anormal, especificar

Palpación hepática

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la palpación hepática es anormal, especificar:

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Evaluaciones cualitativas del HI por parte del investigador

Intensidad del color

- Casi imperceptible
- Rojo con acoloramiento central o moteado
- Rojo apagado
- Rojo intenso

Componente superficial

- Plano
- Ligera elevación
- Moderada elevación
- Marcada elevación

Componente profundo

- Ninguno
- Posible presencia
- Presencia definitiva

Resolución del hemangioma comparado con el inicio

- Si, completa
- Si, casi completa
- No

Evolución del hemangioma comparado con la visita previa

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evolución del Hemangioma comparado con el inicio

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluación cualitativa de Eficacia por parte de los padres

Evaluaciones cualitativas de eficacia por parte de los padres

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluación de la Seguridad

Tolerabilidad local del medicamento

- Muy buena tolerancia (no efectos secundarios locales)
- Buena tolerancia (signos subjetivos transitorios que requieren cese de tratamiento)
- Pobre tolerancia (Signos subjetivos persisten y hay efectos secundarios, modificación de pauta, pero no suspensión del tratamiento)
- Muy pobre tolerancia (signos subjetivos y físicos que conllevan a la suspensión del tratamiento)

Efectos adversos encontrados en la exploración física

Efectos adversos reportados por los padres

Requiere cambio a tratamiento sistémico (propranolol oral 5mg/ml)

- Si
- No

Toma de Fotografías por parte del Investigador

Se realizaron fotografías en esta visita

- Si
 No

Cumplimiento del Tratamiento

Cumplimiento del tratamiento con respecto a la visita
previa

- Pobre
 Promedio
 Buena

En caso de tratamiento pobre, especificar:

Número de Paciente

Fecha

(DD-MM-YYYY)

Características del Hemangioma (medición)

Longitud (cm)

Volumen (cm)

Signos Vitales

Presión sistólica (mmHg)

Presión diastólica (mmHg)

Frecuencia Cardíaca (lpm)

Las mediciones fueron tomadas en reposo?

- Si
 No

Significado Signos Vitales

	Normal	Anormal Significativo	Anormal No Significativo
PS sistólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PS diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frecuencia Cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examen Físico Global

Exploración Física Global

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si el examen físico es anormal, especificar:

Talla (cm)

Peso (gr)

Auscultación pulmonar

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la auscultación pulmonar es anormal, especificar:

Palpación hepática

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la palpación hepática es anormal, especificar:

EVALUACIÓN DE EFICACIA

Evaluación cualitativa del HI por parte del Investigador

Intensidad del color

- Casi imperceptible
- Rojo con acoloramiento central o moteado
- Rojo apagado
- Rojo intenso

Componente superficial

- Plano
- Ligera elevación
- Moderada elevación
- Marcada elevación

Componente profundo

- Ninguno
- Posible presencia
- Presencia definitiva

Resolución del hemangioma comparado con el inicio

- Si, completa
- Si, casi completa
- No

Evolución del hemangioma comparado con la visita previa

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evolución del hemangioma comparado con el inicio

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluaciones cualitativas de Eficacia por parte de los padres

Evaluaciones cualitativas de eficacia por parte de los padres

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluación de la Seguridad

Tolerabilidad local del medicamento

- Muy buena tolerancia (no efectos secundarios locales)
- Buena tolerancia (signos subjetivos transitorios que requieren cese de tratamiento)
- Pobre tolerancia (Signos subjetivos persisten y hay efectos secundarios, modificación de pauta, pero no suspensión del tratamiento)
- Muy pobre tolerancia (signos subjetivos y físicos que conllevan a la suspensión del tratamiento)

Efectos adversos encontrados en la exploración física

Efectos adversos reportados por los padres

Requiere cambio a tratamiento sistémico (propranolol oral 5 mg/ml)

Toma de Fotografías por parte del investigador

Se realizaron fotografías en esta visita

- Si
 No

Cumplimiento del Tratamiento

Cumplimiento del tratamiento con respecto a la vista
previa

- Pobre
 Promedio
 Buena

En caso de cumplimiento pobre, especificar:

Número de Paciente

Fecha

(DD-MM-YYYY)

Características del Hemangioma (medición)

Longitud (cm)

Volumen (cm)

Signos Vitales

Presión sistólica (mmHg)

Presión diastólica (mmHg)

Frecuencia Cardíaca (lpm)

Las mediciones fueron tomadas en reposo?

- Si
 No

Significado de Signos Vitales

	Normal	Anormal Significativo	Anormal No Significativo
PS sistólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PS diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frecuencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examen Físico Global

Exploración Física Global

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si el examen físico es anormal, especificar

Talla (cm)

Peso (gr)

Auscultación pulmonar

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la auscultación pulmonar es anormal, especificar:

Palpación Hepática

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la palpación hepática es anormal, especificar

EVALUACIÓN DE EFICACIA

Evaluaciones cualitativas del HI por parte del Investigador

Intensidad del color

- Casi imperceptible
- Rojo con acoloramiento central o moteado
- Rojo apagado
- Rojo intenso

Componente superficial

- Plano
- Ligera elevación
- Moderada elevación
- Marcada elevación

Componente profundo

- Ninguno
- Posible presencia
- Presencia definitiva

Resolución del hemangioma comparado con el inicio

- Si, completa
- Si, casi completa
- No

Evolución del hemangioma comparado con la visita previa

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evolución del hemangioma comparado con el inicio

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluaciones cualitativas de Eficacia por parte de los padres

Evaluaciones cualitativas de eficacia por parte de los padres

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluación de la Seguridad

Tolerabilidad del medicamento

- Muy buena tolerancia (no efectos secundarios locales)
- Buena tolerancia (signos subjetivos transitorios que requieren cese de tratamiento)
- Pobre tolerancia (Signos subjetivos persisten y hay efectos secundarios, modificación de pauta, pero no suspensión del tratamiento)
- Muy pobre tolerancia (signos subjetivos y físicos que conllevan a la suspensión del tratamiento)

Efectos adversos encontrados en la exploración física

Efectos adversos reportados por los padres

Requiere cambio a tratamiento sistémico (propranolol oral 5 mg/ml)

Toma de Fotografías por parte del Investigador

Se realizaron fotografías en esta visita?

- Si
 No

Cumplimiento del Tratamiento

Cumplimiento del tratamiento con respecto a la visita
previa

- Pobre
 Promedio
 Buena

En caso de cumplimiento pobre, especificar:

Número de Paciente

Fecha

(DD-MM-YYYY)

Características del Hemangioma (medición)

Longitud (cm)

Volumen (cm)

Signos Vitales

Presión sistólica (mmHg)

Presión diastólica (mmHg)

Frecuencia Cardíaca (lpm)

Las mediciones fueron tomadas en reposo?

- Si
 No

Significado Signos Vitales

	Normal	Anormal Significativo	Anormal No Significativo
PS sistólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PS diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frecuencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examen Físico Global

Exploración Física Global

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si el examen físico es anormal, especificar:

Talla (cm)

Peso (gr)

Auscultación pulmonar

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la auscultación física es anormal, especificar:

Palpación hepática

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la palpación hepática es anormal, especificar:

EVALUACIÓN DE EFICACIA

Evaluación cualitativa del HI por parte del investigador

Intensidad del color

- Casi imperceptible
- Rojo con acoloramiento central o moteado
- Rojo apagado
- Rojo intenso

Componente superficial

- Plano
- Ligera elevación
- Moderada elevación
- Marcada elevación

Componente profundo

- Ninguno
- Posible presencia
- Presencia definitiva

Resolución del hemangioma comparado con el inicio

- Si, completa
- Si, casi completa
- No

Evolución del hemangioma comparado con la visita previa

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evolución del hemangioma comparado con el inicio

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluaciones cualitativas de Eficacia por parte de los padres

Evaluaciones cualitativas por parte de los padres

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evaluación de la Seguridad

Tolerabilidad del medicamento

- Muy buena tolerancia (no efectos secundarios locales)
- Buena tolerancia (signos subjetivos transitorios que requieren cese de tratamiento)
- Pobre tolerancia (Signos subjetivos persisten y hay efectos secundarios, modificación de pauta, pero no suspensión del tratamiento)
- Muy pobre tolerancia (signos subjetivos y físicos que conllevan a la suspensión del tratamiento)

Efectos adversos encontrados en la exploración física

Efectos adversos reportados por los padres

Requiere cambio a tratamiento sistémico (propranolol oral 5 mg/ml)

- Si
- No

Toma de Fotografías por parte del Investigador

Se realizaron fotografías en esta visita?

- Si
 No

Cumplimiento del Tratamiento

Cumplimiento de tratamiento con respecto a la visita
previa

- Pobre
 Promedio
 Buena

En caso de cumplimiento pobre, especificar:

Número de Paciente

Fecha

(DD-MM-YYYY)

Características del Hemangioma (medición)

Longitud (cm)

Volumen (cm)

Signos Vitales

Presión sistólica (mmHg)

Presión Diastólica (mmHg)

Frecuencia Cardíaca (lpm)

Las mediciones fueron tomadas en reposo?

- Si
 No

Significado Signos Vitales

	Normal	Anormal Significativo	Anormal No significativo
PS sistólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PS Diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frecuencia Cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examen Físico Global

Exploración Física Global

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si el examen físico es anormal, especificar

#(** En caso de que el examen físico global se encuentre

Talla (cm)

Peso (gr)

Auscultación Pulmonar

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la auscultación pulmonar es anormal, especificar

Palpación hepática

- Normal
- Anormal
- No realizado

Si la palpación hepática es anormal, especificar

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Evaluaciones Cualitativas del HI por parte del Investigador

Intensidad del color

- Casi imperceptible
- Rojo con acoloramiento central o moteado
- Rojo apagado
- Rojo intenso

Componente superficial

- Plano
- Ligera elevación
- Moderada elevación
- Marcada elevación

Componente profundo

- Ninguno
- Posible presencia
- Presencia definitiva

Resolución del hemangioma comparado con el inicio

- Si, completa
- Si, casi completa
- No

Evolución del hemangioma comparado con la visita previa

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Evolución del hemangioma comparado con el inicio

- Completa resolución
 - Mejoría
 - Estabilización
 - Empeoramiento
-
-

Evaluaciones cualitativas de Eficacia por parte de los padres

Evaluaciones cualitativas de eficacia por parte de los padres

- Completa resolución
- Mejoría
- Estabilización
- Empeoramiento

Toma de Fotografías por parte del Investigador

Se realizaron fotografías en esta visita

- Sí
 No
-
-

Cumplimiento del tratamiento

El paciente ha tomado alguna otra medicación para
tratamiento del hemangioma en el período de
seguimiento?

- Sí
 No

En caso de ser Sí, especificar cual (es)
medicamentos:

Fecha de terminación del estudio

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5% solución en el tratamiento del Hemangioma Infantil Superficial en Etapa Proliferativa Temprana. Estudio Controlado Aleatorizado”

Código del estudio: IIBSP-TIM-2013-156

Yo (nombre y apellidos) _____ en
calidad de _____ (relación con el participante) de _____
(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha
entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el
estudio. He hablado con:

_____ (nombre y apellidos del
investigador) Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar a mi hijo/a del
estudio: 1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi hijo/a

- Presto libremente mi conformidad para la participación de mi hijo/a en el estudio y doy
mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos de mi hijo, así como la toma de
fotografías en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Si Ud. desea que su hijo participe en el estudio, deberá firmar según se indica a continuación:

Nombre Apellidos y Firma del Padre/Madre o responsable legal

Fecha

Nombre Apellidos y Firma de la Persona que obtiene el Consentimiento Fecha

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Código: IIBSP-TIM-2013-156

Versión: 3. Fecha: 17/03/2015

HOJA INFORMATIVA PARA LOS PADRES / TUTORES LEGALES

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5% solución en el tratamiento del Hemangioma Infantil Superficial en Etapa Proliferativa Temprana. Estudio Controlado Aleatorizado”

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-TIM-2013-156

PROMOTOR: Institut de Recerca de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

.....
.....
.....

INTRODUCCION

Invitamos a su bebé a participar en un ensayo clínico de un tratamiento tópico para el hemangioma infantil superficial en estadio temprano. Es libre de decidir si desea o no que su bebé participe en este estudio. Antes de tomar una decisión, por favor, lea la siguiente información y coméntela con el investigador (el medico responsable del estudio).

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si desea o no que su bebé pueda participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que la participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir que su bebé no participe o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en el tratamiento de su bebé.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Un hemangioma es un tipo de marca de nacimiento. Son manchas muy comunes en la piel que están formadas por pequeños vasos sanguíneos. Son el tipo de tumor benigno

(no canceroso) más común de la piel. No se sabe qué es lo que los produce. Hasta el 10% de los bebés presentan este tipo de alteración.

Estas lesiones tienen una historia peculiar, en la cual, la mayoría no se encuentran presentes al nacimiento, posteriormente aparece una mancha eritematosa que define la superficie de la lesión, se abulta y cambia de coloración rojo intenso en la semana 5-7 de vida y alcanza el 80% de su tamaño a los 3 a 5 meses de vida. El tamaño final que va a alcanzar un hemangioma es difícil de definir en las primeras visitas porque es imprevisible. A partir de aquí los hemangiomas disminuyen lentamente durante varios años y muchos de ellos desaparecen por completo a los 3-5 años de vida, pero la rapidez con la que disminuye un hemangioma es difícil de predecir y varía de unos niños a otros. Cuando los hemangiomas se “van” pueden dejar alguna secuela en forma de telangiectasias (pequeños capilares visibles), piel redundante o exceso de piel.

No suelen presentar complicaciones, aunque en algunos niños pueden aparecer complicaciones como: úlceras (piel que se quiebra) pueden sangrar o infectarse; obstrucción de las funciones vitales como la visión, el oído o la respiración; distorsión de los rasgos, excepcionalmente hemorragia interna o fallo cardiaco. Con todo la complicación más frecuente de los hemangiomas son las secuelas estéticas que pueden dejar al involucionar y que van a depender del tamaño y crecimiento final de el hemangioma.

La mayoría de los hemangiomas no requieren tratamiento, sin embargo, si existe alguna complicación, si los hemangiomas son grandes, si están localizados en sitios muy visibles o se prevé que van a dejar una secuela estética, pueden tratarse.

Los hemangiomas pueden tratarse con medicaciones orales (corticoides o propranolol) o cirugía. Hasta hace algunos años, los corticoides por vía oral eran el único tratamiento médico utilizado para los hemangiomas que necesitaban tratamiento. No obstante, no todos los hemangiomas respondían y solían observarse efectos secundarios como una menor resistencia y más posibilidades de contraer infecciones, inhibición del crecimiento normal, cara de luna llena (cushingoide), ralentización de la actividad normal o supresión de algunas hormonas, etc.

Recientemente, una clase de fármacos conocidos como betabloqueantes (propranolol) han demostrado ser más eficaces que los corticoides y constituyen hoy el tratamiento estándar. Sin embargo, la respuesta al propranolol oral puede tener efectos secundarios como la hipotensión, hipoglucemia e hiperreactividad bronquial lo cual puede limitar su uso. En un intento de disminuir los riesgos del propranolol oral, se ha intentado tratamiento tópico con otro betabloqueante, el timolol maleato 0.5% en solución y se ha visto que es eficaz sobretodo si se utiliza en hemangiomas superficiales, sin demasiado volumen. Se han publicado varios reportes de casos, series de casos y solo un estudio clínico con un grupo control, donde han demostrado la utilidad de este medicamento en la fase proliferativa temprana, así como la seguridad en lactantes.

Nuestra experiencia con el tratamiento con timolol es que es más útil cuanto antes se utilice y en nuestra impresión que si se da de manera muy temprana, cuando el hemangioma empieza a crecer puede frenar y parar este crecimiento, pero esto no ha sido demostrado en ningún estudio. El objetivo de este estudio es demostrar si el inicio temprano con tratamiento tópico con timolol es eficaz en la involución del hemangioma y a su vez seguro en bebés.

Para comprobar que el timolol tópico es útil en el tratamiento de los hemangiomas, necesitaremos compararlo con un control, también llamado placebo, en donde se aplicará una sustancia similar en características físicas al medicamento pero sin ningún efecto. La presentación de ambos serán en colirios, en envases completamente iguales, distribuidos al azar a cada paciente, donde ni el médico ni usted sabrán cuál es el colirio que va a recibir y serán otorgados por el Servicio de Farmacia de este Hospital.

Su bebé tiene la probabilidad 1:1 de recibir el tratamiento con timolol o placebo. En ambos casos siempre estará bajo supervisión médica continua, de tal forma que si llegara a crecer demasiado o se llegara a ulcerar o deformar, se le dará la opción de finalizar el tratamiento en estudio y cambiar por una opción sistémica.

Recuerde además de que se trata de una lesión benigna, que al final terminará involucionando con el paso del tiempo y que en algunos casos, los médicos de cabecera le hubieran sugerido una opción expectante, esto quiere decir, que no reciba tratamiento alguno. Así mismo es posible también que este fármaco no beneficie o no cambie el crecimiento del hemangioma.

En este estudio se van a incluir un total de 70 lactantes. La duración del estudio será de 36 semanas. Las primeras 24 semanas recibirán el tratamiento (timolol o placebo) diariamente 2 veces al día, y las últimas 12 semanas serán de seguimiento. Durante este periodo usted y su bebé tendrán que acudir a 7 visitas. Esto supone el seguimiento óptimo que deberíamos hacer para cualquier hemangioma en esta etapa temprana.

En las visitas se realizará una evaluación general de su bebé, del hemangioma, del cumplimiento del tratamiento y de los posibles acontecimientos adversos. Además para valorar la evolución será necesaria la toma de fotografías al hemangioma.

En caso de que el hemangioma de su hijo adquiriera un tamaño que consideremos que necesita tratamiento oral, saldrá del estudio y se le administrará tratamiento oral.

La participación en el estudio puede generar un inconveniente por el tiempo que llevará hacer las preguntas del estudio (aproximadamente 5 minutos). Además de que en cada visita se llevarán a cabo fotografías y mediciones de constantes vitales, lo que puede suponer otros 5 minutos en la visita, pero todo esto para maximizar la seguridad del tratamiento. Hasta la fecha no se han reportado efectos secundarios con el uso del colirio de timolol, ni tan sólo irritación local. Así mismo si decide participar deberá avisar al médico de cualquier síntoma que su hijo/a presente aunque no parezca guardar relación con el hemangioma. No existen otras pruebas adicionales por la participación en el estudio.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El timolol maleato 0.5% solución es un fármaco que se ha utilizado por más de 30 años en estados hipertensivos del ojo (glaucoma) tanto en niños como en adultos por aplicación oftálmica. Este fármaco se encuentra comercializado en España desde 1980 con este fin. En el 2010, un oftalmólogo encontró eficacia en tratar con este colirio a un bebé que presentaba un hemangioma en el párpado superior, sin causar ningún efecto secundario. A partir de esta fecha, se han publicado alrededor de 350 bebés con estos hemangiomas superficiales tratados con el colirio con excelentes resultados, ya que este

fármaco disminuye el crecimiento de la lesión y disminuye mucho la coloración, reduciendo así las secuelas que podría dejar en un futuro.

Se han reportado múltiples efectos adversos por la aplicación oftálmica del colirio, dentro de los que se señalan mareo, sensación de picor, ardor, respiración anómala, disminución de la frecuencia cardíaca y exacerbaciones asmáticas. A pesar de estos múltiples efectos adversos, de los 350 niños publicados con hemangioma tratados con timolol hasta la fecha y en la experiencia clínica, solo se han reportado dos casos de complicaciones, uno alteración en el sueño que impidió continuar el tratamiento y otro con picor en el sitio de la aplicación, el cual si permitió continuar su uso.

Estos resultados en conjunto con nuestra experiencia clínica, nos señala que el timolol es seguro en su uso con bebés. Además en este estudio controlaremos frecuencia cardíaca y presión arterial, para asegurarnos que su bebé se encuentre bien en todo el momento.

No se puede asegurar que, si su bebé participa en el estudio, resulte beneficiado en cuanto a la involución del hemangioma. Sin embargo, la participación de su bebé en este estudio permitirá a los investigadores comprender mejor como esta nueva aplicación de este tratamiento puede contribuir a mejorar el tratamiento de los hemangiomas de forma temprana, beneficiando así a otros pacientes que también padecen esta enfermedad.

Como cualquier agente activo, el medicamento que se está investigando puede producir más o menos efectos secundarios en algunos pacientes. Teniendo en cuenta la dosis seleccionada para este estudio y la experiencia del uso del producto, sería razonable asumir que no se producirá ningún efecto no deseable que no sean los ya explicados.

No duden en pedir consejo a su médico si se presenta alguno de estos síntomas o si creen que su bebé no tolera el tratamiento del estudio. Si fuera necesario, el investigador puede optar por interrumpir el tratamiento y retirar a su bebé del estudio.

Se le pedirá que no administre a su bebé ninguna otra medicación, incluyendo medicamentos sin receta o suplementos alimenticios, sin el consentimiento de su médico.

En todos los casos, no olvide informar al médico encargado de la investigación de cualquier síntoma inusual, tanto si parece estar relacionado con la participación de su bebé en el estudio como si no.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

La alternativa al tratamiento tópico con timolol en el caso del hemangioma de su hijo/a es el manejo expectante (es decir no dar tratamiento).

En este estudio tratamos de prevenir el crecimiento del hemangioma con la aplicación de este fármaco por vía tópica. En caso de que no exista mejoría o que el hemangioma continúe creciendo, se ulcere o cause algún desfiguramiento, se les dará la opción de iniciar el fármaco sistémico propranolol, el cual es útil para este tipo de situaciones. En caso de ser necesario iniciar este fármaco, el paciente ya no participará en el estudio, pero se le dará seguimiento continuo con el nuevo tratamiento. El médico encargado de

este estudio le podrá proporcionar toda la información necesaria en caso de que llegue a necesitarlo.

PROTECCIÓN DEL PACIENTE

Este estudio ha sido organizado de conformidad con la Declaración de Helsinki, las directrices de Buena Práctica Clínica y las normativas nacionales.

El protocolo del estudio ha sido revisado por un Comité de Ética, cuya tarea consiste en comprobar que se han cumplido los requisitos necesarios para la protección de su bebé y de sus derechos. El Comité de Ética emitió un dictamen favorable antes del comienzo del estudio.

El protocolo del estudio se ha enviado a las autoridades sanitarias y éstas lo han autorizado.

Se le informará al médico de cabecera de su bebé de la participación de éste en el presente ensayo clínico. Asimismo, se les entregará una tarjeta del paciente con la información de contacto del promotor/investigador, el fármaco del estudio y la indicación.

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con su hijo/a y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad de su hijo/a no será revelada a persona alguna salvo excepciones, por ejemplo, comité de ética o en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

DECISIÓN DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Usted es libre de decidir si su bebé va a participar o no en este estudio. Puede negarse y aún en el caso de que acepte, puede retirar a su bebé del estudio en cualquier momento sin justificar su decisión y sin incurrir en responsabilidad alguna.

Su relación con el equipo médico no se verá en absoluto afectada por su decisión. El médico continuará tratando a su bebé con los tratamientos alternativos disponibles.

Si durante el estudio apareciese información nueva que pudiera afectar su decisión de participar en el estudio, se le informará a usted y al médico encargado del estudio y se le pedirá que firme un nuevo consentimiento.

Su negativa o retirada del estudio no tendrá efecto en la gestión de la enfermedad de su bebé en el futuro y el médico continuará tratando a su bebé con los tratamientos alternativos disponibles.

Si decide retirar a su bebé del estudio, le rogamos que informe al médico responsable del mismo de su decisión para que pueda, por el interés de su bebé, tomar las medidas de seguridad apropiadas si fuera necesario. Tras su retirada no se recopilarán más datos sobre su bebé para el estudio.

El médico responsable del estudio y el promotor, podrían decidir en cualquier momento poner fin al estudio sin su consentimiento, si les parece que existe un motivo para tomar esta decisión.

Si aceptan que su bebé participe en este estudio, éste no podrá participar en otro estudio de forma simultánea y en el plazo de 1 mes desde la finalización del presente estudio.

ORGANIZACIÓN Y FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Este es un estudio promovido por el investigador sin ningún tipo de patrocinio. El médico y colaboradores de este estudio no recibirán ningún tipo de compensación económica.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto y le serán reintegrados los gastos extraordinarios (p. ejem. comidas y traslados) previa petición. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

Usted no recibirá compensación económica alguna por la participación de su bebé en este ensayo clínico.

RESULTADOS DEL ESTUDIO

Tiene derecho a ser informado de los resultados globales de este estudio. Cuando estén disponibles, puede solicitarlos al médico encargado de la investigación.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

También debe saber que su hijo/a puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado la retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

CONTACTO PARA SOLICITAR MÁS INFORMACIÓN

Si tiene cualquier duda sobre este estudio, consulte al médico responsable del estudio.

Dra/Dr.

Teléfono:

DESTINATARIO

Institut de Recerca HSCSP
Sant Antoni Maria Claret 167
08025 Barcelona (España)

REFERENCIA: MUH/AEC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EUDRACT 2013-005199-17 Y DE AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN POR SERVICIO DE FARMACIA

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado **Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5% solución en el tratamiento del Hemangioma Infantil Superficial en Etapa Proliferativa Temprana. Estudio Controlado Aleatorizado, Nº EudraCT: 2013-005199-17.**

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/07/2014

Localizador: 9W73QWXA10

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 188

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8

28022 MADRID

emhcam@comps.es



Referencia: MUH/CLIN

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº
EUDRACT 2013-005199-17

DESTINATARIO: Institut de Recerca HSCSP
Sant Antoni Maria Claret 167
08025 Barcelona (España)

Vista la solicitud formulada por **Institut de Recerca HSCSP** para la realización del ensayo clínico número **2013-005199-17**, titulado **Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5% solución en el tratamiento del Hemangioma Infantil Superficial en Etapa Proliferativa Temprana. Estudio Controlado Aleatorizado**, código de protocolo del promotor **IIBSP-TIM-2013-156**, cuyo promotor es **Institut de Recerca HSCSP** se emite resolución a tenor de los siguientes:

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha **14/04/2014**, solicita la autorización de este ensayo clínico.

SEGUNDO: Con fecha **28/04/2014** se envió validación e inicio del trámite de evaluación.

TERCERO: Con fecha **05/06/2014** se solicitaron aclaraciones que fueron adecuadamente respondidas.

CUARTO: La solicitud de autorización de ensayo clínico ensayo está vinculada a una solicitud de autorización de fabricación de ciertos medicamentos por un Servicio de Farmacia.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/07/2014

Localizador: 9W73QWXA10

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 189

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8

28022 MADRID

embcom@aemps.es



A estos antecedentes de hecho les es de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO

Primero.- Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/07/2014

Localizador: 9W73QWXA10

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 190

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8

28022 MADRID

emhcom@aemps.es



fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables.

Segundo.- El artículo 3 de la Orden SCO 256/2007(modificada por la ORDEN SCO/362/2008, de 4 de febrero), establece que cuando en el contexto de un ensayo clínico específico cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores, un Servicio de Farmacia autorizado desee realizar una operación de fabricación distinta del acondicionamiento final de medicamentos destinados a ser utilizados únicamente en un centro sanitario dependiente de dicho servicio deberá solicitar una autorización previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y únicamente se podrá utilizar el medicamento en el ensayo clínico concreto.

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico con número EudraCT 2013-005199-17.

2º.- AUTORIZAR que el Servicio de Farmacia del Hospital Santa Creu i Sant Pau, realice las siguientes operaciones de fabricación en el contexto de este ensayo clínico:

- Enmascaramiento de envases de Timolol ® al 5% para constituir el medicamento en investigación para ensayo clínico,

- Elaboración del placebo (solución fisiológica para aplicación tópica) del medicamento en investigación para ensayo clínico.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Fecha de la firma: 16/07/2014	191	Localizador: 9W73QWXA10
--	-----	-------------------------

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO



- Etiquetado de los Medicamentos en Investigación

OBSERVACIONES

Se recuerda al promotor la necesidad de enviar a los CEICs implicados en la evaluación del ensayo la última versión de los documentos que ha sido autorizada por la AEMPS.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/07/2014

Localizador: 9W73QWXA10

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 192

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8

28022 MADRID

emhcam@aemps.es



Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

D^a. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 16/07/2014

Localizador: 9W73QWXA10

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 193

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8

28022 MADRID

emhcam@aemps.es

DICTAMEN DEL COMITÉ É

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria
Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del

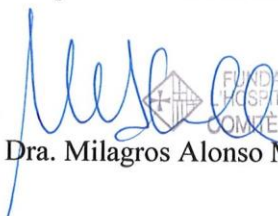
TÍTULO: Eficacia y seguridad de la administración del Hemangioma Infantil Superficial en Etapa I (IIBSP-TIM-2013-156) - E. BASELGA	
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCS	
CÓDIGO	Nº EudraCT
IIBSP-TIM-2013-156	2013-005199-17
Hoja de información para los padres/tutores legales Consentimiento para tomar fotografías, versión 1 d	

Y considera que:

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos y normas que lo desarrollan y su realización
- Se cumplen los requisitos necesarios de información al estudio y están justificados los riesgos y los beneficios esperados.
- El seguro o la garantía financiera previstos
- La capacidad de los investigadores y las instalaciones para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para el reclutamiento de los sujetos, así como la información que pudieran derivarse de su participación en el estudio
- El alcance de las compensaciones económicas es acorde con los postulados éticos.

Por tanto este CEIC acepta que dicho ensayo se realice en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) por la Dra. E. Baselga y el Dr. J. M. Martínez.

Lo que firmo en Barcelona, a 26 de Febrero de 2013



FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
Dra. Milagros Alonso Martínez

TÍTULO: Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5% solución en el tratamiento del Hemangioma Infantil Superficial en Etapa Proliferativa Temprana. Estudio Controlado Aleatorizado - (IIBSP-TIM-2013-156) - E. BASELGA			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IIBSP-TIM-2013-156	2013-005199-17	v. 2 de fecha 07.02.2014	13/206
Hoja de información para los padres/tutores legales, versión 2 de fecha 07.02.2014			
Consentimiento para tomar fotografías, versión 1 de fecha 21.11.2013			

Dña. **MILAGROS ALONSO MARTÍNEZ**, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU DE BARCELONA,

HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día 25 de Febrero de 2014, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 223/2004 – para que la decisión del citado CEIC sea válida.
- 3º El CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, tanto en composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC.
- 4º La composición del CEIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau es el siguiente:

Presidente:

Dr. Antonio López Pousa. Médico. Especialista en Oncología Médica

Vicepresidente:

Dr. Gerard Urrútia Cuchí. Médico. Especialista en Epidemiología.

Secretaria:

Dra. Milagros Alonso Martínez. Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Máster en Bioética y Derecho. Comité de Ética Asistencial.

Vocales:

Sra. Ester Amado Guirado. Farmacéutica de Atención Primaria.
Sra. Ester Bajo Arámbarri. Diplomada en Enfermería.
Dr. Josep Corbella Duch. Doctor en Derecho. Comité de Ética Asistencial.
Dr. Francesc Jané Carrencà. Médico. Especialista en Farmacología Clínica.
Dr. Xavier León Vintrolá. Médico. Especialista en Otorrinolaringología.
Dr. Jordi Mancebo Cortés. Médico. Especialista en Medicina Intensiva.
Sra. Estela Moreno Martínez. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Dr. Javier Pagonabarraga Mora. Especialista en Neurología.
Dr. Eduardo Tizzano Ferrari. Especialista en Pediatría.
Sra. Mª Virtudes Pacheco. Asistente social. Unidad de Atención al Usuario.
Sra. Margarida Messeguer Rofes. Persona ajena a les profesiones sanitarias y a la Institución.

Barcelona, a 26 de Febrero de 2014.



FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÉ ÉTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Dra. Milagros Alonso Martínez

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Doña Gemma Craywinckel Martí, en su calidad de Directora Médica de la Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta del promotor **INSTITUT DE RECERCA HSCSP**, para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico titulado: **“Eficacia y seguridad de la administración tópica de Timolol Maleato 0.5% solución en el tratamiento del Hemangioma Infantil Superficial en Etapa Proliferativa Temprana. Estudio Controlado Aleatorizado”**.

CÓDIGO: IIBSP-TIM-2013-156

Nº EUDRACT: 2013-005199-17

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Eulàlia Baselga / S. Dermatología.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo clínico en este Centro.

Lo que firma en Barcelona, a 04 de Abril de 2014.



FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA
DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
DIRECCIÓ MÈDICA

10. Bibliografia

1. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification"
2. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(2):168.
3. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976;58:218.
4. Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,461 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983;1:58.
5. Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Jan;100(1):F85-91.
6. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol.* 2002 Dec;138(12):1567-76.
7. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):882-7.
8. Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol* 1998;134:718
9. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, et al. Inheritance patterns of infantile hemangioma. *Pediatrics* 2016; 138.
10. Walter JW, Blei F, Anderson JL, et al. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet.* 1999 Jan 1;82(1):77-83.

11. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):907-13.
12. Boye E, Paranya G, et al. Clonality and altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001; 107:745-752.
13. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001;137:559-70
14. Yu y, Fuhr J, Boye E, et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells* 2006;24:1605-12
15. Ji Y, Chen S, Li K, Xiao X, Xu T, Zheng S. Upregulated autocrine vascular endothelial growth factor (VEGF/VEGF receptor-2 loop prevents apoptosis in haemangioma-derived endothelial cells. *Br. J Dermatol* 2014;170 (1):78-86
16. Leon-Villapalos J, Wolfe K, Kangesu L. GLUT-1 an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations. *Br J Plast Surg* 2005; 58(3): 348-352
17. Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol*. 2010 Nov; 146(11): 1295-9.
18. Colonna V, Resta L, Napoli A, Bonifazi E. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations. *Br J Dermatol* 2009; 160(1): 208-9
19. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT-1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31:11.
20. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol*. 2013 Jul; 169(1): 12-9.
21. Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, et al. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood* 2004; 103:1373.
22. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest* 2008;118 (7):2592-2599
23. Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):85-94.
24. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122:360.
25. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):e314-20.
26. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, et al. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1643-48
27. Suh Ky, Frieden IJ, Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series. *Arch Dermatol* 2010; 146:971.
28. Berk DR, Berk EJ, Bruckner AL. A novel method for calculating the volume of hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011 Jul-Aug;28(4):478-82.
29. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, et al. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006;117:698.
30. Waner M, North PE, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MC. The Nonrandom Distribution of Facial Hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):869–875.

31. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol.* 1996 Mar;132(3):307-11
32. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics* 2010; 126:e418.
33. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A* 2006; 140:975.
34. Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, Drolet BA, et al. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Nov;31(10):1980-6.
35. Yu J, Siegel DH, Drolet BA, et al. Prevalence and clinical characteristics of headaches in PHACE Syndrome. *J Child Neurol* 2016;31:468.
36. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol.* 2006 Jul;142(7):884-8.
37. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr.* 2010 Nov;157(5):795-801.e1-7.
38. Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology.* 2007;214(1):40-5.
39. Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of lumbosacral skin. *J Pediatr* 2010; 157:789.
40. Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC, Mully TW, Drolet BA. Diffuse neonatal hemangiomatosis: an evidence-based review of case reports in the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):898-903.
41. Horii K, Drolet BA, Frieden IJ, et al. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2011; 28:245-253
42. Agarwal, S., Sharma, A., & Maria, A. Diffuse neonatal hemangiomatosis presenting as congestive heart failure. *Dermatol Pral Concept.* 2017 7(3), 66–69.
43. Emir, S., Ekici, F., İköz, M. A., Vidinlisan, S. (2016). The association of consumptive hypothyroidism secondary to hepatic hemangioma and severe heart failure in infancy. *Turk Pediatri Ars* 2016.51(1), 52–56.
44. Dickie B, Dasgupta R, Nair R, et al. Spectrum of hepatic hemangiomas: management and outcome. *J Pediatr Surg* 2009;44:125.
45. Baselga E, Roe E, Coulie J² Muñoz FZ, et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatol.* 2016 Nov 1;152(11):1239-1243.
46. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):20-30.
47. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:962-72.
48. Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, Frieden IJ. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol* 2010; 146:1235.

49. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007;151:684-9, 9e1
50. Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC et al. Differences between ulcerated and non ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol* 2009;19:152-6
51. Li Y, Hu Y, Li H, Deng L. Successful treatment of ulcerated hemangiomas with a dual-wavelength 595- and 1064-nm laser system. *J Dermatolog Treat.* 2016 Nov;27(6):562-567.
52. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hmeangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 1997;131:643-46
53. Reem RE, Golden RP. Periocular hemangiomas and lymphangiomas. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:541-53
54. Ceisler EJ, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol* 2004;21:1.
55. Dinehart SM, Kincannon J, Geronemus R. Hemangiomas: evaluation and treatment. *Dermatol Surg* 2001;27:475.
56. North PE, Mihm MC Jr. Histopathological diagnosis of infantile hemangiomas and vascular malformations. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2001 Nov;9(4):505-24.
57. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol.* 2000 Jan;31(1):11-22.
58. García-Martínez FJ, Muñoz-Garza FZ, Hernández-Martín A. Ultrasound in pediatric dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Nov;106 Suppl 1:76-86.
59. Bhat, V., Salins, P. C., & Bhat, V. (2014). Imaging Spectrum of Hemangioma and Vascular Malformations of the Head and Neck in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Imaging Science*, 4, 31. <http://doi.org/10.4103/2156-7514.135179>
60. Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013, Mar;131(3):601-13.
61. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, et al. Propranolol vs. Prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Apr; 140(4):323-30.
62. Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB et al. Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2^a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 1998;132:527-30
63. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, et al. Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr.* 2004 Feb;11(2):99-107.
64. Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al. Kaposiform hemangioma: atypical features and risk of Kasabach-Merrit phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr* 2013;106:142-47
65. Chinnadurai S, Fannesbeck C, Snyder KM, et al. Pharmacologic Interventions for infantile hemangioma: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2016 Feb; 137(2):e20153896
66. Hong E, Fischer G. Propranolol for recalcitrant ulcerated hemangioma of infancy. *Pediatr Dermatol* 2012;29:64.
67. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):128-40.
68. 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 Feb 19;372(8):735-46.

69. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2013 Mar-Apr, 30(2):182-91.
70. Bagazgoitia L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2011 Nov-Dec;28(6):658-62.
71. Couto JA, Gree AK. Management of problematic infantile hemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:1469-74
72. Garzaon MC, Luchy AW, Hawrot A, Frieden IJ, Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:281-86
73. Sarihan H, Mocan H, Yildiz K, et al. A new treatment with bleomycin for complicated cutaneous hemangioma in children. *Eur J Pediatr Surg.* 1997 Jun;7(3):158-62.
74. Smit DP, Meyer D. Intralesional bleomycin for the treatment of periocular capillary hemangiomas. *Indian J Ophthalmol.* 2012 Jul;60(4):326-8.
75. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol.* 2002 Jul;138(7):881-4; discussion 884.
76. Park KH, Jang YH, Chung HY, et al. Topical timolol maleate 0.5% for infantile hemangioma; it's effectiveness and/or adjunctive pulsed dye laser - single center experience of 102 cases in Korea. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):389-91.
77. Ovadia SA, Landy DC, Cohen ER, Yang EY, Thaller SR. Local administration of β -blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg.* 2015 Feb;74(2):256-62.
78. Bonifazi E, Milano A, Colonna V. Evaluation of safety and efficacy of a galenic preparation of 1% propranolol in 89 cases of cutaneous infantile hemangioma. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2013;23:93-104.
79. Kunzi-Raap K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2012;29:154-159.
80. Awadein A, Fakhry MA. Evaluation of intralesional propranolol for periocular capillary hemangioma. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:1135-1140.
81. Torres-Pradilla M, Baselga E. Failure of intralesional propranolol in infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:156-158.
82. Coppens G, Stalmans I, Zeyen T, Casteels I. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009;46(1):12-18.
83. Zimmerman TJ, Kooner KS, Morgan KS. Safety and efficacy of timolol in pediatric glaucoma. *Sur Ophtalmol* 1983;28(Suppl):262-4.
84. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol.* 2010 Feb;128(2):255-6.
85. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol.* 2010 May;146(5):564-5
86. Xue K, Hildebrand GD. Topical timolol maleate 0.5% for infantile capillary haemangioma of the eyelid. *Br J Ophthalmol.* 2012 Dec;96(12):1536-7.
87. Boos MD, Castelo-Soccio L. Experience with topical timolol maleate for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas (IH). *J Am Acad Dermatol.* 2016 Mar;74(3):567-70.

88. Cante V, Pham-Ledard A, Imbert E, Ezzedine K, Léauté-Labrèze C. First report of topical timolol treatment in primarily ulcerated perineal haemangioma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Mar;97(2):F155-6.
89. Painter SL, Hildebrand GD. Topical timolol maleate 0.5% solution for the management of deep periocular infantile hemangiomas. *J AAPOS.* 2016 Apr;20(2):172-174.e1.
90. Khunger N, Pahwa M. Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome. *Br J Dermatol.* 2011 Apr;164(4):886-8.
91. Sorrell J, Chamlin SL. Topical timolol 0.5% gel-forming solution for small deep facial infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2013 Sep-Oct;30(5):592-4.
92. 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 Mar-Apr;32(2):171-9.
93. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SL. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013 Jan;131(1):99-108.
94. Dickstein K, Hapnes R, Aarsland T. Comparison of aqueous and gellan ophthalmic timolol with placebo on the 24-hour heart rate response in patients on treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001 Nov;132(5):26-632.
95. Korte JM, Kaila T, Saari KM. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:430-435.
96. Lohmöller G, Frohlich ED. A comparison of timolol and propranolol in essential hypertension. *Am Heart J* 1976;19:148-152.
97. Achong MR, Piasfsky KM, Ogilvie RI. Duration of cardiac effects of timolol and propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:148-152
98. McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in "cautiously optimistic". *Pediatr Dermatol.* 2012 Jan-Feb;29(1):127-30
99. Berk DR, Lehman PA, Franz TJ, Blunt JR, et al. On topical timolol gel-forming solution for infantile maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2012 Mar-Apr;28(2):103-6.
100. Vlasses PH, Ribeiro LG, Rotmensch HH, et al. Initial evaluation of transdermal timolol: serum concentrations and beta-blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:245-250.
101. Chantasart D, Hao J, Li SK. Evaluation of skin permeation of β -blockers for topical drug delivery. *Pharm Res.* 2013 Mar;30(3):866-77.
102. Moehrle M, Léauté-Labrèze C, Schmidt V, et al. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatr Dermatol.* 2013 Mar-Apr;30(2):245-9.
103. Qiu Y1, Ma G, Yang J, Hu X, et al. Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study. *Clin Exp Dermatol.* 2013 Dec;38(8):845-50.
104. Ma G, Wu P, Lin X, Chen H, et al. Fractional carbon dioxide laser-assisted drug delivery of topical timolol solution for the treatment of deep infantile hemangioma: a pilot study. *Pediatr Dermatol.* 2014 May-Jun;31(3):286-91.
105. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, et al. Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatr Dermatol.* 2016 Mar-Apr;33(2):184-90.

106. Borok J, Gangar P, Admani S, Proudfoot J, Firedlander SF. Safety and efficacy of topical timolol treatment of infantile haemangioma: a prospective trial. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):e51-e52
107. He A, Zampella JG, Kwatra SG. Genotyping for CYP2D6 in Patients with Infantile Hemangiomas Refractory to Topical Timolol. *Pediatr Dermatol*. 2016 Nov;33(6):686.
108. Ying H, Zou Y, Yu W1, Qiu Y, et al. Prospective, open-label, rater-blinded and self-controlled pilot study of the treatment of proliferating superficial infantile hemangiomas with 0.5% topical timolol cream versus 595-nm pulsed dye laser. *J Dermatol*. 2017 Jun;44(6):660-665.
109. Danarti R, Ariwibowo L, Radiono S, Budiyo A. Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids - A Single-Center Experience of 278 Cases. *Dermatology*. 2016;232(5):566-571.
110. Wu HW, Liu C, Wang X, Zhang L, et al. Topical Application of 0.5% Timolol Maleate Hydrogel for the Treatment of Superficial Infantile Hemangioma. *Front Oncol*. 2017 Jun 27;7:137.
111. Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA, Binenbaum G. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012 Mar-Apr;28(2):103-6.
112. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol*. 2012 Jan-Feb;29(1):28-31
113. Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC. Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. *Dermatology*. 2011;223(4):330-4.
114. Semkova K, Kazandjieva J. Rapid complete regression of an early infantile hemangioma with topical timolol gel. *Int J Dermatol*. 2014 Feb;53(2):241-2.
115. Dalla Costa R, Prindaville B, Wiss K. Doing the math: A simple approach to topical timolol dosing for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2018 Mar;35(2):276-277.
116. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2016 Mar;48(3):221-33.
117. 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 Nov 15;97(10):1167-1171.
118. Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2018 May;310(4):261-269.
119. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):e1739-47.
120. Tawfik AA, Alsharnoubi J. Topical timolol solution versus laser in treatment of infantile hemangioma: a comparative study. *Pediatr Dermatol*. 2015 May-Jun;32(3):369-76.
121. Gong H, Xu DP, Li YX, Cheng C, Li G, Wang XK. Evaluation of the efficacy and safety of propranolol, timolol maleate, and the combination of the two, in the treatment of superficial infantile haemangiomas. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Nov;53(9):836-40.
122. Blatt J, Morrell DS, Buck S, et al. b-blockers for infantile hemangiomas: a single- institution experience. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Aug; 50(8):757-63

123. Yu L, Li S, Su B, Liu Z, Fang J, Zhu L, et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: Evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Exp Ther Med*. 2013 Aug;6(2):388-390.
124. Xu DP, Cao RY, Tong S, Xue L, Sun NN, Wang XK. Topical timolol maleate for superficial infantile hemangiomas: an observational study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jun;73(6):1089-94.
125. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, et al. Hemangioma Investigator Group. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3). pii: e20160355.
126. Xue K, Hildebrand GD. Deep periocular infantile capillary hemangiomas responding to topical application of timolol maleate, 0.5%, drops. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Sep;131(9):1246-8.
127. Qiu Y, Yang J, Chen M, Chang L, Wang T, et al. A prospective self-controlled study of topical timolol 0.5% cream for large superficial infantile hemangiomas. *J Dermatol*. 2015 Apr;42(4):363-6.
128. Khunger N, Pahwa M. Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile hemangioma associated with PHACE syndrome. *Br J Dermatol*. 2011 Apr;164(4):886-8.
129. Ni N, Langer P, Wagner R, Guo S. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Mar;129(3):377-9.
130. Frommelt P, Juern A, Siegel D, Holland K, et al. Adverse Events in Young and Preterm Infants Receiving Topical Timolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2016 Jul;33(4):405-14.
131. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, et al. Treatment of infantile hemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur JPediatr* 2015;174(7):855-865.
132. Hu L, Zheng H, Li X, Xi X, Li, W. Open-Label nonrandomized left-right comparison of imiquimod 5% ointment and timolol maleate 0.5% eye drops in the treatment of proliferating superficial infantile hemangioma. *Dermatology* 2015;230:150-155.
133. Achong MR, Piasy KM, Ogilvie RI. Duration of cardiac effects of timolol and propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:148-152.
134. Doyle W, Weber P, Meeks R. Effect of topical timolol maleate on exercise performance. *Arch Ophthalmol* 1984 Nov;102(10):1517-8
135. Kubota K, Koyama E, Yasuda K. Skin irritation induced by topically applied timolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31:471-475.