

Tratamiento con sirolimus oral o tópico en anomalías vasculares complejas en pediatría. Experiencia en un hospital terciario

C. Fernández Oliveira¹, C. Martínez Roca¹, M. Gómez Tellado², M.P. Salvador Garrido¹, M. Outeda Macías¹, I. Martín Herranz¹

¹Servicio de Farmacia, ²Servicio de Cirugía Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

RESUMEN

Objetivo. El uso de sirolimus en anomalías vasculares es una indicación especial no autorizada en ficha técnica. El objetivo de este estudio es incrementar la evidencia del empleo por vía oral o tópica de sirolimus en esta indicación en población pediátrica.

Método. Estudio observacional retrospectivo de pacientes menores de 18 años tratados con sirolimus oral o tópico para anomalías vasculares recogiendo: diagnóstico y ubicación de lesiones, forma de administración y dosificación de sirolimus, niveles sanguíneos de fármaco en los pacientes con tratamiento oral, duración del tratamiento, respuesta y toxicidad.

Resultados. Se incluyeron 18 pacientes (7 con tratamiento oral y 11 tópico). Con sirolimus oral, la tasa de respuesta global fue 85,7%. Se interrumpió sirolimus en 2 casos: por resolución completa y por progresión. El 57,1% experimentó algún efecto adverso, en su mayoría leves; siendo la dislipemia el efecto adverso más frecuente. La monitorización de niveles sanguíneos fue empleada en todos los pacientes para el ajuste de dosis. Con el tratamiento tópico, la tasa de respuesta global fue 72,7%. Se interrumpió sirolimus en 3 casos: progresión en 2 casos y estabilidad en 1. El 27,3% experimentó algún efecto adverso, siendo el prurito el más frecuente.

Conclusiones. Los resultados favorables del tratamiento con sirolimus en nuestros pacientes parecen confirmar la efectividad y seguridad del fármaco en anomalías vasculares y lo posicionan como una opción terapéutica en pacientes pediátricos. Aun así, parece necesaria mayor investigación que trate de aclarar, entre otros, el régimen óptimo del tratamiento, la duración del mismo y los potenciales efectos adversos a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Sirolimus; Anomalías vasculares; Malformaciones vasculares; Monitorización farmacocinética; Pediatría.

TREATMENT WITH ORAL OR TOPICAL SIROLIMUS IN COMPLEX VASCULAR ANOMALIES IN PEDIATRICS. EXPERIENCE IN A THIRD-LEVEL HOSPITAL

ABSTRACT

Objective. The use of sirolimus in vascular anomalies is a special indication not authorized in its data sheet. The objective of this study was to increase the evidence of oral or topical use of sirolimus for this indication in the pediatric population.

Materials and methods. An observational, retrospective study of patients under 18 years of age treated with oral or topical sirolimus for vascular anomalies was carried out. Diagnosis and location of lesions, administration route and dosage of sirolimus, blood levels of sirolimus in patients who received oral treatment, treatment duration, response, and toxicity were collected.

Results. 18 patients –7 with oral treatment and 11 with topical treatment– were included. With oral sirolimus, the overall response rate was 85.7%. Sirolimus was discontinued in 2 cases –as a result of full resolution and progression. 57.1% of patients had adverse effects, most of which were mild. Dyslipidemia was the most frequent adverse effect. Blood levels were monitored in all patients for dose adjustment purposes. With topical treatment, the overall response rate was 72.7%. Sirolimus was discontinued in 3 cases –due to progression in 2 cases and to stability in 1. 27.3% of patients had adverse effects, with itching standing out as the most frequent one.

Conclusions. The favorable results of sirolimus treatment in our patients seem to confirm its effectiveness and safety in vascular anomalies, which make it stand as a therapeutic option in pediatric patients. However, further research is required to establish the optimal treatment regimen, treatment duration, and potential long-term adverse effects.

KEY WORDS: Sirolimus; Vascular anomalies; Vascular malformations; Therapeutic drug monitoring; Pediatrics.

DOI: 10.54847/cp.2023.02.03

Correspondencia: Dra. Carla Fernández Oliveira. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. As Xubias, 84. 15006 A Coruña

E-mail: carla.fernandez.oliveira@gmail.com

Recibido: Octubre 2022

Aceptado: Marzo 2023

INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares (AV) son un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes^(1,2). Según la clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA) actualizada en 2018, se dividen en tumores y malformaciones según sus características clínicas,

biológicas, radiológicas, histológicas y genéticas⁽³⁾. Tanto tumores como malformaciones pueden desarrollar complicaciones por invasión local de órganos, coagulopatías o infecciones secundarias. Además, síntomas frecuentes como dolor, sangrado, linfedema o desfiguración afectan a la calidad de vida⁽⁴⁾. Su tratamiento debe individualizarse, pudiendo requerir la combinación procedimientos quirúrgicos, radiológicos y/o medicamentos –corticoides, propranolol, fármacos antiangiogénicos– con terapias auxiliares^(5,6).

El estudio genético de las AV las relaciona con mutaciones en las rutas de señalización intracelular que implican la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), causando una activación descontrolada de la angiogénesis y la linfangiogénesis⁽⁷⁾. En 2010, se publicó el caso de un lactante con hemangioendoteloma kaposiforme grave refractario tratado con éxito empleando sirolimus –inhibidor de la mTOR– vía oral^(8,9). Sucesivas experiencias fueron comunicadas desde entonces, hasta el desarrollo de un ensayo clínico que evaluó su seguridad y eficacia en pediatría⁽¹⁰⁾. El ensayo, con 53 pacientes evaluables tras 12 meses de tratamiento, demostró que sirolimus era seguro, con repuestas destacables en malformaciones linfáticas (ML) microquísticas y difusas, malformaciones capilares y malformaciones veno-linfáticas (MVL)⁽¹⁰⁾. Con el objetivo de evitar la exposición sistémica y con el conocimiento previo del empleo de sirolimus tópico en angiofibromas, AV con componente superficial han sido tratadas con sirolimus tópico^(11,12).

Desde la comercialización de sirolimus, sus indicaciones autorizadas en España son la profilaxis de rechazo tras trasplante renal y el tratamiento de linfangioleiomiomatosis esporádica con enfermedad moderada o deterioro de la función pulmonar en adultos⁽¹³⁾. Por tanto, su utilización en población pediátrica con AV, es un uso especial que debe realizarse bajo el amparo del Real Decreto 1015/2009 y su dispensación debe efectuarse en los Servicios de Farmacia (SF) Hospitalaria⁽¹⁴⁾.

Esta serie de casos se estudió con el objetivo de incrementar la evidencia disponible en vida real con el empleo de sirolimus en pediatría. Según nuestro conocimiento, esta es la serie española que incluye mayor número de pacientes exclusivamente pediátricos con distintos tipos de AV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes menores de 18 años tratados con sirolimus para AV entre enero de 2015 y enero de 2022 en un hospital terciario. Se describe la experiencia de la serie de pacientes, incluyendo información demográfica y clínica. Los pacientes fueron tratados en el orden en el que fueron identificados, sin grupo control.

Los sujetos elegibles para su inclusión en la serie fueron pacientes pediátricos con diagnóstico previo de AV –acorde a la clasificación de la ISSVA 2018⁽³⁾– tratados con sirolimus oral o tópico y con seguimiento clínico en la Consulta Multidisciplinar de Anomalías Vasculares Pediátricas y en el Área

de Atención Farmacéutica en Pediatría. Se excluyeron los pacientes cuyos tutores legales no firmaron el consentimiento informado para la participación en el estudio y aquellos que no cumplían los criterios de inclusión.

Los pacientes fueron identificados por el tipo de AV y ubicación de las lesiones según criterios clínicos y radiológicos, tratamientos previos y forma de administración, posología y duración del tratamiento de sirolimus. Por vía oral, la dosis inicial fue 0,6-1 mg/m² cada 12 horas, ajustando la unidad de dosificación para facilitar la administración de la solución oral, en menores de 12 años y 1 mg cada 12 horas a partir de los 12 años, con posterior ajuste guiado mediante monitorización farmacocinética. Las formas farmacéuticas empleadas fueron las especialidades comercializadas en solución oral (concentración 1 mg/mL) o los comprimidos. Antes de iniciar tratamiento sistémico, se realizó a todos los pacientes analítica de sangre con hemograma, bioquímica, coagulación y serologías. Por vía tópica, la dosis de inicio fue 1 aplicación cada 12 horas y la forma farmacéutica empleada fue la formulación magistral en pomada (concentración 0,1% o 0,4%) o pasta bucal (0,1%) elaborada en el SF. La efectividad fue valorada por: 1) variación de las características de las lesiones (tamaño, color, consistencia); 2) variación en la capacidad funcional (dolor, limitación de la movilidad, frecuencia de sangrados y/o infecciones recurrentes); 3) evolución analítica y 4) evolución radiológica. La seguridad se valoró con la descripción del perfil de las reacciones adversas descritas en el curso clínico, médico y farmacéutico, de la historia clínica electrónica. La respuesta al tratamiento se clasificó como: repuesta completa (RC) (desaparición de las lesiones y resolución completa de la clínica), repuesta parcial (RP) (disminución del tamaño de las lesiones y mejoría sintomática), ausencia de respuesta (sin cambios en la clínica ni mejoría sintomática), progresión (aumento del tamaño de la lesión). En el subgrupo de pacientes con monitorización farmacocinética de niveles, se describieron las concentraciones sanguíneas mínimas obtenidas (C_{min}) y el número de determinaciones farmacocinéticas.

Como apoyo a la decisión clínica, la monitorización de niveles se realizó, previa solicitud por el clínico responsable. El límite menor y mayor de cuantificación de C_{min} fue de 2 y 35 ng/mL respectivamente. El rango terapéutico objetivo se fijó entre 5-15 ng/mL. La interpretación del nivel y la recomendación farmacocinética se estableció en base a la información recogida en la bibliografía y la clínica del paciente. En situaciones consideradas de riesgo, se contactó directamente con el facultativo médico responsable por vía telefónica para comunicarle el valor obtenido y establecer una acción en conjunto. El periodo máximo comprendido entre la extracción de la muestra para la monitorización y la emisión del informe fue de 24 horas.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro hospitalario, con registro 2020/577. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

RESULTADOS

Cumplieron los criterios de inclusión 18 pacientes, formando 2 series independientes. La descripción de la población a tratamiento con sirolimus oral y tópico se encuentra en las tablas I y II, respectivamente.

Sirolimus sistémico

Desde 2015, 7 pacientes pediátricos con AV han recibido sirolimus oral. Todos los pacientes eran de raza caucásica, 6/7 eran varones y la edad mediana al inicio fue de 4,2 años (rango: 3 meses-17 años). Tenían ML complejas 3 pacientes (en dos casos eran extensas y con importante afectación funcional y estética –*pacientes 2 y 6*–); malformaciones venosas (MV) extensas 2 pacientes (con importante clínica en el caso del *paciente 4*: tromboflebitis, dolor, elevación de dímero D); malformación mixta venosa-linfática-capilar 1 paciente (que le afectaba a la dentición y apariencia estética); y, por último, 1 paciente tenía un hemangioendotelioma kaposiforme con afectación cervical que comprometía la vía aérea y que precisó traqueostomía. Además, el *paciente 1* presentaba como complicación el fenómeno Kasabach Merritt.

Sirolimus fue la primera línea de tratamiento en un caso, mientras que los restantes habían recibido al menos un tratamiento previo con una respuesta insuficiente o persistencia de la enfermedad. Las características clínicas, tratamientos previos y respuesta al tratamiento se reflejan en la tabla I.

En relación a la respuesta, alcanzaron RC 3 pacientes, 3 RP y 1 progresó. Se interrumpió sirolimus en 2 pacientes: en un caso por progresión (*paciente 2*) y en otro, tras resolución completa de la enfermedad pericárdica y mediastínica a nivel radiológico (*paciente 3*). También, ante la excelente evolución de la enfermedad y la obtención de RC en el *paciente 1*, se valoró suspender en el futuro el tratamiento. Con respecto a la seguridad, 4/7 pacientes experimentaron efectos adversos (EA). El más frecuente fue la alteración del perfil lipídico (2 pacientes), con resolución espontánea. En un caso no ha sido evaluable la tolerancia. En el *paciente 2*, el desarrollo de infecciones de repetición comprometió el cumplimiento terapéutico e hizo necesaria la administración de ciclos de antibiótico tópico en pauta alterna con sirolimus. La asociación de mucositis en la cavidad oral del *paciente 4* precipitó finalmente el cambio de la solución oral por comprimidos, mejorando la tolerabilidad y el control del EA. Ningún paciente recibió tratamiento antibiótico profiláctico para infecciones oportunistas concomitante a sirolimus.

La dosis de inicio fue 1 mg/m²/12 h en 3/7 casos, 0,7 mg/m²/12 h en un caso y 0,6 mg/m²/12 h en un caso (menores de 12 años) y en 2/7 casos (a partir de 12 años) de 1 mg cada 12 horas. La duración mediana del tratamiento fue de 1 año (rango: 1 mes-7 años), y la solución oral fue la forma farmacéutica preferente. La monitorización farmacocinética de sirolimus se empleó en todos los pacientes. Se realizaron de mediana 4 (1-14) monitorizaciones/paciente y el valor medio obtenido de la C_{min} fue 10,8 ± 6,8 ng/mL. Al inicio del trata-

miento, en el *paciente 2*, la monitorización evidenció niveles supratrapéuticos que fueron relacionados con el tratamiento concomitante con azitromicina que recibía el paciente y que finalmente, unido a la falta de respuesta, condicionó su suspensión definitiva.

Sirolimus tópico

Desde 2020, 11 pacientes pediátricos con AV superficiales han recibido sirolimus tópico. Todos eran de raza caucásica, 9/11 mujeres y la edad mediana al inicio fue de 10,5 años (rango: 11 meses-16,9 años). Las ML representan 10/11 de los casos y una MVL fue el caso restante. Las lesiones estaban localizadas superficialmente en la lengua en 5/11 pacientes, en uno de los dedos de las manos en 3/11 y en los otros tres casos restantes: en una rodilla, en la pierna y pie derechos y en el mentón. El tamaño y profundidad de las lesiones era variable y sus dimensiones exactas antes y después del tratamiento tópico no estuvieron disponibles para su registro.

En 4/11 de los pacientes, sirolimus tópico fue la primera línea de tratamiento. En todos los casos sirolimus se utilizó en monoterapia. Las características clínicas, tratamientos previos y respuesta al tratamiento se encuentran en la tabla II.

En relación a la respuesta, 8/11 pacientes alcanzaron una RP, 2/11 progresaron y un caso no fue valorable por la corta duración del tratamiento. Se interrumpió sirolimus en los casos que progresaron y en el *paciente 4** al someterse a una intervención quirúrgica programada. En ningún caso los pacientes que fracasaron al tratamiento tópico iniciaron posteriormente sirolimus sistémico. Con respecto a la seguridad, 3/11 pacientes experimentaron EA leves, siendo el prurito con la administración el más frecuente (2 pacientes). En ningún caso la tolerancia comprometió el cumplimiento terapéutico.

La posología inicial y de mantenimiento fue 1 aplicación cada 12 horas de pomada o pasta bucal. La duración mediana del tratamiento fue de 0,6 años (rango: 15 días-1,37 años). La pasta bucal fue la forma farmacéutica empleada en las lesiones linguales, mientras que en los casos restantes la opción preferente fue la pomada 0,1%. Solamente en el paciente con lesión en rodilla se empleó la pomada al 0,4%.

DISCUSIÓN

Nuestra experiencia acompaña a la limitada evidencia de que sirolimus es una opción efectiva y segura en el tratamiento de las AV en pediatría y, en su formulación tópica, aporta una opción terapéutica no invasiva en el manejo de lesiones superficiales. Nuestra tasa de respuesta global con sirolimus oral fue 85,7% (6/7) y con la aplicación tópica 72,7% (8/11), ligeramente inferior a otras series publicadas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Sirolimus oral fue muy efectivo en el único paciente con tumoración vascular, mientras que, en las malformaciones, los resultados fueron variables: mejoría clínica en 2/3 casos con ML, estabilización y/o mejoría en 2/2 casos con MV y respuesta excelente en el único caso de malformación mix-

Tabla I. Descriptivo y evolución de pacientes tratados con sirolimus oral.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
Características demográficas							
Edad al diagnóstico (años)/sexo	1,41/M	0,8/M	0,2/M	3,7/M	0,56/M	17/M	3/F
Edad (años)/ Superficie corporal al inicio de sirolimus (m ²)	2,8/0,83	1,2/0,5	0,2/0,25	12,6/1,37	5,4/0,9	17/1,66	4,2/0,67
Diagnóstico	TVLA	ML	ML	MV	MV	ML	MM
Localización	Región cervical	Miembro superior derecho	Pericardio	Miembro inferior derecho	Labio y lengua	Mejilla (infiltración musculatura de la cara)	Miembro inferior izquierdo (extensa)
Cronología tratamientos	Clopidogrel (1°); Ticlopidina (2°); Vincristina (3°); AAS (4°); Sirolimus (5°)	Debulking (1°); Sirolimus (2°); Debulking (3°); Liposucción + Presoterapia (4°)	Sirolimus (1°)	AAS (1°); Presoterapia (2°); Láser endovascular x2 (3°); Sirolimus (4°)	Láser endovascular x3 (1°); Resección quirúrgica (2°); Sirolimus (3°)	Cirugía (1°); Sirolimus (2°)	Escleroterapia (1°); Presoterapia (2°); Heraparina (3°); Rivaroxabán+ Sirolimus (4°)
Inicio/fin sirolimus	01/15-Fin del estudio	12/15-12/16	08/20-09/21	11/20- Fin del estudio	01/21- Fin del estudio	01/21- Fin del estudio	01/22- Fin del estudio
Forma farmacéutica	Sol. oral	Sol. oral	Sol. oral	Sol. oral > Comprimidos	Sol. oral	Comprimidos	Sol. oral
Nº monitorizaciones	14	6	13	1	2	2	1
Dosis y pauta inicial (mg/m²/12h)	1	1*	1	0,7	0,6	0,6	0,6
C_{min} (ng/mL)-dosis y posología (mg/m²/12h)	12,67-1 12,56-1 7,74-1 8,13-1 9,21-1 11,81-1 12,02-1 10,88-1 11,91-1 12,11-1 12,9-1 12,15-1 9,19-1 12,63-1	26,19-1* 10,2-0,25* 9,57-0,5 10,79-0,5 7,35-0,5 7,7-0,5	34,74-1 27,72-1 20,92-0,5 14,86-0,4 14,49-0,4 14,73-0,4 5,37-0,4 5,5-0,5 3,84-0,6 4,8-0,8 6,74-0,8 4,93-0,8 3,48-0,8	4,69-0,7	3,1-0,6 6,61-0,8	7,33-0,6 7,12-1,2 (mg/m ² /24h)	3,2-0,6
Evolución							
Tamaño/color/consistencia	Muy fav.	Desfav.	Muy fav.	Muy fav.	Estable	Fav.	Muy fav.
Dolor/Limitación movilidad	Muy fav.	Desfav.	Estable	Muy fav.	Fav.	Fav.	Muy fav.
Hemorragias/Infecciones	Muy fav.	Muy desfav.	Fav.	Muy fav.	Estable	Fav.	Muy fav.
Evolución analítica	Estable	N/A	Estable	Fav.	N/A	N/A	Muy fav.
Evolución radiológica	Muy fav.	N/A	Muy fav.	N/A	N/A	N/A	N/A
Respuesta	RC	PE	RP	RC	RP	RP	RC
Efectos adversos	Hipercol.; Neutropenia; Anemia	Infecciones recurrentes	Hipercol.; Hipertrigli.	Mucositis oral	-	-	-
Evolución tras suspensión del tratamiento	N/A	Realización de drenajes y doxiciclina intralesional. Buena evolución con presoterapia posteriormente. Preciso liposucción	Ecografía de control tras suspensión sin evidencia de recidiva	N/A	N/A	N/A	N/A

*Niveles plasmáticos de sirolimus relacionados con la toma concomitante de azitromicina.
AAS: ácido acetil salicílico; C_{min}: concentración sanguínea mínima; Desfav.: desfavorable; EE: estabilización de la enfermedad; F: femenino; Fav.: favorable; Hipercol.: hipercolesterolemia; Hipertrigli.: hipertrigliceridemia; M: masculino; ML: malformación linfática; MM: malformación mixta; MV: malformación venosa; N/A: no aplica; PE: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TVLA: tumoración vascular localmente agresiva. Fin del estudio: enero 2022.

Tabla II. Descriptivo y evolución de pacientes tratados con sirolimus tópico.

	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10	Pac. 11
Características demográficas											
Edad al diagnóstico (años)/sexo	1,6/F	11,4/M	6,2/F	1,6/F	0,9/M	10,5/F	9,3/F	16,1/F	3,1/F	1,7/F	13/F
Edad al inicio de sirolimus (años)	8,8	13,2	11,3	8,1	0,95	10,5	11,3	16,7	8,3	3,5	16,9
Diagnóstico	MVL	ML	ML	ML	ML	ML	ML	ML	ML	ML	ML
Localización	Rodilla derecha	Dorso de la lengua	Falange miembro superior	Pierna y pie derecho	Mentón	Falange miembro superior	Dorso de la lengua	Base de la lengua	Lengua y región submaxilar derecha	Falange miembro superior	Lengua
Cronología tratamientos	Exéresis quirúrgica x3 (1°); Láser CO ₂ (2°); Sirolimus (3°)	Sirolimus (1°)	Exéresis quirúrgica (1°); Sirolimus (2°)	Exéresis quirúrgica (1°); Sirolimus (2°)	Exéresis quirúrgica (1°); Sirolimus (2°)	Sirolimus (1°)	Sirolimus (1°)	Láser CO ₂ (1°); Sirolimus (2°)	Láser CO ₂ (1°); Exéresis submaxilar (2°); Láser CO ₂ (3°); Sirolimus (4°)	Sirolimus (1°)	Láser CO ₂ x2 (1°); Sirolimus (2°)
Inicio/fin sirolimus	05/20-10/21	11/20-Fin del estudio	12/20-Fin del estudio	12/20-07/21	12/20-Fin del estudio	02/20-Fin del estudio	06/21-Fin del estudio	07/21-Fin del estudio	10/21-12/21	10/21-Fin del estudio	01/22-Fin del estudio
Forma farmacéutica	Pomada 0,4%	Pasta bucal 0,1%	Pomada 0,1%	Pomada 0,1%	Pomada 0,1%	Pomada 0,1%	Pasta bucal 0,1%	Pasta bucal 0,1%	Pasta bucal 0,1%	Pomada 0,1%	Pasta bucal 0,1%
Evolución											
Tamaño/color/consistencia	Desfav.	Estable	Fav.	Fav.	Estable	Fav.	Fav.	Fav.	Desfav.	Estable	N/A
Dolor/Limitación movilidad	Desfav.	Estable	Fav.	Estable	Desfav.	Fav.	Muy fav.	Fav.	Desfav.	Estable	N/A
Hemorragias/Infecciones	Desfav.	Estable	Fav.	Estable	Desfav.	Estable	Estable	Fav.	Desfav.	Estable	N/A
Evolución analítica	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Evolución radiológica	Desfav.	N/A	Fav.	Fav.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Respuesta	PE	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	PE	RP	N/A
Efectos adversos	-	-	Prurito	-	Descamación Prurito	-	-	-	Irritación	-	N/A
Evolución tras suspensión del tratamiento	Se programa esclerosis con láser	N/A	N/A	Lesión estable sin sirolimus	N/A	N/A	N/A	N/A	Enero 2022 en estudio de extensión de enfermedad	N/A	N/A

Desfav.: desfavorable; EE: estabilización de la enfermedad; F: femenino; Fav.: favorable; M: masculino; ML: malformación linfática; MVL: malformación veno-linfática; N/A: no aplica.; Pac.: paciente; PE: progresión de la enfermedad RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. Fin del estudio: Enero 2022.

ta. En un ensayo fase II con pacientes pediátricos, el 77,8% experimentaron una respuesta favorable y en más del 20% se observó una disminución del volumen de las lesiones; las tasas de respuesta fueron mayores en los casos de ML, MV, hemangioendoteloma kaposiforme y malformaciones mixtas (p-valor <0,05)⁽¹⁸⁾.

Se empleó sirolimus tópico en ML superficiales. Tras el inicio, 4/11 pacientes mejoraron clínicamente y 4/11 se mantuvieron estables (tiempo medio de tratamiento 9,8 meses).

Radiológicamente la mejoría fue evidente en 2 pacientes. En 5 casos las lesiones estaban localizadas en la cavidad oral y en 4/5 la evolución clínica y radiológica de las lesiones fue favorable y/o muy favorable con la pasta bucal. En el único caso de malformación mixta la evolución fue desfavorable. En una serie retrospectiva de casos, 3/4 con ML pacientes experimentaron una disminución de tamaño de sus lesiones en 3 meses desde el inicio⁽¹¹⁾. En otra serie de 18 pacientes [malformaciones veno-linfática-capilares (n=11), tumores

vasculares (n=3), ML (n=2) y MV (n=2)], el 100% de los pacientes experimentó mejoría clínica y en el 50% la respuesta fue muy favorable. Las ampollas y el exudado de las lesiones fueron los síntomas que experimentaron un mayor beneficio⁽¹⁶⁾.

La seguridad es crucial en pediatría al tratarse de una población vulnerable con escasa evidencia del uso de sirolimus en AV. A largo plazo, Rössler observó que la toxicidad más severa ocurría en preescolares con tratamientos con duración mayor de 1 año y con factores de riesgo relacionados con la localización de las lesiones⁽¹⁹⁾. El EA más frecuente en una revisión sistemática fue la mucositis oral (31,9%); otros fueron: dislipemia, leucopenia, síntomas gastrointestinales y rash/eccema⁽¹⁵⁾. En el mayor ensayo publicado, el 78,5% de los EA fueron leves o moderados; siendo el más frecuente la mucositis (37,3%) y los más graves: neumonitis e infección respiratoria⁽¹⁸⁾. EA mucocutáneos alcanzaron el 55% de los pacientes en una revisión retrospectiva⁽²⁰⁾. En nuestra población, sirolimus oral fue bien tolerado y la dislipemia fue el EA más frecuente (2/7 pacientes). Se han descrito EA raros como neumonitis intersticial y neumonía por *Pneumocystis carinii*, que cuestionan la necesidad de emplear profilaxis con cotrimoxazol^(21,22). En nuestro estudio ningún paciente recibió profilaxis frente a microorganismos oportunistas y, en el único caso con infecciones como EA (*paciente 2*) se suspendió el sirolimus. En tratamientos tópicos, al igual que en nuestros pacientes, la evidencia sostiene que sirolimus es bien tolerado, incluso en áreas de gran superficie⁽¹⁶⁾. En nuestra serie ocurrieron EA en 3/11 pacientes limitados a irritación local y/o prurito.

La dosis y el rango farmacocinético no es uniforme en las experiencias publicadas. La pauta posológica más frecuente es 0,8 mg/m² cada 12 horas en pediatría y 5 mg al día en adultos⁽¹⁵⁾. La posibilidad de medir las concentraciones sanguíneas permite que la terapia sea controlada de forma adecuada. Sin embargo, no hay una recomendación específica en pediatría y su aplicación se fundamenta en la experiencia en trasplantados renales y en el ensayo clínico de Adams y colaboradores⁽¹⁰⁾. En un estudio en niños con AV, el nivel objetivo fue 10 ng/mL y las dosis necesarias para alcanzar el nivel fueron 0,7-1,6 mg/m² cada 12 horas en menores de 2 años, mientras que se necesitaron dosis de 1,8 mg/m² cada 12 horas en niños mayores⁽²³⁾. Estas diferencias parecen ser consecuencia del resultado de la baja expresión de CYP3A4 en neonatos, cuya maduración ocurre durante los primeros 6 meses de vida, con cambios significativos durante las primeras semanas. Por ello, fue propuesto un régimen posológico específico en función de las semanas de vida⁽²⁴⁾. En nuestra serie, la dosis inicial en menores de 12 años fue 1 mg/m²/12 h en 3/5 casos. En todos los pacientes, la monitorización fue clave para ajustar la dosificación y adecuar el nivel al rango terapéutico. La dosis necesaria para mantener niveles estuvo comprendida entre 0,4-1 mg/m²/12 h. En nuestro único caso en lactantes (*paciente 3*), la dosificación y posología inicial (1 mg/m²/12 h) fue excesiva, condicionando la necesidad de un ajuste ri-

guoso posterior. En opinión de los autores, es probable que la aplicación inicial del régimen posológico propuesto por el grupo estadounidense en este paciente fuese más conveniente⁽²⁴⁾. La monitorización en pacientes tratados tópicamente no fue realizada en nuestra población de acuerdo con la mínima absorción sistémica publicada⁽²⁵⁾. En distintas series de casos de tratamientos tópicos, cuando fueron medidos, los niveles fueron indetectables o inferiores a 2,5 ng/mL^(11,16). La duración del tratamiento no está definida, con un rango que oscila entre 0,23-216 meses en diferentes experiencias publicadas⁽¹⁵⁾. En tratamientos tópicos, el beneficio se evidencia en los 3 primeros meses, por lo que prolongar tratamientos en ausencia de mejoría en ese periodo no parece justificado⁽¹¹⁾.

Pocos estudios abordan la mejoría en la calidad de vida. En el ensayo clínico de Ji y colaboradores, se objetivó una mejora en la misma en el 79,4% de los pacientes tratados oralmente⁽¹⁸⁾.

Las AV son un grupo heterogéneo de enfermedades con un proceso patológico complejo y diferentes grados de severidad, lo que complica la definición de un tratamiento de referencia. No existe consenso en el manejo terapéutico de estas enfermedades, ni criterios estándar para las condiciones de uso, posología, seguimiento o duración de los tratamientos. La evidencia disponible se basa en ensayos clínicos fase II y en series de casos, por lo que se necesita más investigación para establecer los riesgos y beneficios a largo plazo. Nueva evidencia será también fundamental para diseñar un protocolo clínico, que recoja la vía de administración más adecuada según las características de la lesión, pauta posológica óptima, modelo de seguimiento más adecuado, duración del tratamiento recomendado y gestión de EA y perfil de seguridad.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, la más relevante es su carácter observacional retrospectivo descriptivo, basado en una revisión de historias clínicas. Además, en los registros médicos no se describe la evolución comparativa del tamaño de las lesiones superficiales por lo que no podemos objetivar la magnitud del cambio tras el tratamiento.

En conclusión, el sirolimus tópico en fórmula magistral al 0,1%-0,4% es un tratamiento seguro con una tasa de respuesta global del 72,7% en AV superficiales. En casos complicados, puede ser necesaria la administración de sirolimus por vía oral. Nuestros resultados apoyan su uso en malformaciones linfáticas, venosas, mixtas y en hemangioendotelioma kaposiforme presentando adecuada respuesta sintomática y radiológica, con el apoyo de la monitorización farmacocinética para el ajuste posológico. Con todo, es necesaria mayor investigación para definir un protocolo clínico basado en la evidencia en pacientes pediátricos, que permita definir la vía de administración, posología y duración óptima del tratamiento con sirolimus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol*. 1997; 13: 375-423.

2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 69(3): 412-22.
3. Clasificación de la ISSVA para anomalías vasculares. International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2018 [monografía en internet]. [citado 12 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>
4. Nguyen HL, Bonadurer GF, Tollefson MM. Vascular malformations and health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(6): 661-9.
5. Azizkhan RG. Complex vascular anomalies. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29(10): 1023-38.
6. Padia R, Bly R, Bull C, Geddis AE, Perkins J. Medical management of vascular anomalies. *Curr Treat Options Pediatr.* 2018; 4(2): 221-36.
7. Van Damme A, Seront E, Dekeuleeneer V, Boon LM, Vikkula M. New and emerging targeted therapies for vascular malformations. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(5): 657-68.
8. Inoki K, Corradetti MN, Guan K-L. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nat Genet.* 2005; 37(1): 19-24.
9. Blatt J, Stavas J, Moats-Staats B, Woosley J, Morrell DS. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 55(7): 1396-8.
10. Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics.* 2016; 137(2): e20153257.
11. Le Sage S, David M, Dubois J, Powell J, McCuaig CC, Théorêt Y, et al. Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: A case series. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35(4): 472-7.
12. Dodds M, Tollefson M, Castelo-Soccio L, Garzon MC, Hogeling M, Hook K, et al. Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37(2): 272-7.
13. Ficha técnica Rapamune 1 mg/ml solución oral [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 24 abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01171001/FT_01171001.html
14. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, nº 174, 20 de julio de 2009.
15. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almedida R, Caldeira D, Rosa M, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg.* 2020; 71(1): 318-327.
16. Dodds M, Tollefson M, Castelo-Soccio L, Garzon MC, Hogeling M, Hook K, et al. Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37(2): 272-7.
17. Badia P, Ricci K, Gurria JP, Dasgupta R, Patel M, Hammill A. Topical sirolimus for the treatment of cutaneous manifestations of vascular anomalies: A case series. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67(4): e28088.
18. Ji Y, Chen S, Yang K, Zhou J, Zhang X, Jiang X, et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. *J Vasc Surg.* 2021; 74(5): 1673-1681.e3.
19. Rössler J, Baselga E, Davila V, Celis V, Diociaiuti A, El Hachem M, et al. Severe adverse events during sirolimus «off-label» therapy for vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(8): e28936.
20. Grenier P-O, McCormack L, Alshamekh SA, Adams DM, Trenor CC, O'Hare MJ, et al. Mucocutaneous adverse events associated with oral sirolimus for the treatment of vascular anomalies. *JAMA Dermatol.* 2021; 157(2): 233-5.
21. Ying H, Qiao C, Yang X, Lin X. A case report of 2 sirolimus-related deaths among infants with kaposiform hemangioendotheliomas. *Pediatrics.* 2018; 141(Supplement_5): S425-9.
22. Russell TB, Rinker EK, Dillingham CS, Givner LB, McLean TW. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia during sirolimus therapy for Kaposiform hemangioendothelioma. *Pediatrics.* 2018; 141(Supplement_5): S421-4.
23. Mizuno T, Emoto C, Fukuda T, Hammill AM, Adams DM, Vinks AA. Model-based precision dosing of sirolimus in pediatric patients with vascular anomalies. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2017; 109S: S124-31.
24. Czechowicz JA, Long-Boyle JR, Rosbe KW, Mathes EF, Frieden IJ, Shimano KA. Sirolimus for management of complex vascular anomalies - A proposed dosing regimen for very young infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 105: 48-51.
25. Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, et al. Efficacy and safety of topical sirolimus therapy for facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(1): 39-48.