

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



TÍTULO: TRATAMIENTO CON SIROLIMUS ORAL O TÓPICO EN ANOMALÍAS VASCULARES EN LA EDAD PEDIÁTRICA

AUTOR: Carrasco Muñoz, Joaquín

TUTOR: Dr. José Bañuls Roca

COTUTORA: Dra. Laura Berbegal De Gracia

Departamento y área: Dermatología

Curso académico: 2024/2025

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

1. RESUMEN.	2-4
2. ABREVIATURAS.	5
3. INTRODUCCIÓN.	6-9
4. HIPÓTESIS	10
5. OBJETIVOS	10
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11-12
7. RESULTADOS.....	13-21
8. DISCUSIÓN.	22-26
9. CONCLUSIONES.	27
10. BIBLIOGRAFÍA.	28-31
11. ANEXOS.....	32-37

1. RESUMEN

Antecedentes: Las anomalías vasculares (AV) son patologías poco frecuentes que afectan a vasos sanguíneos y linfáticos, con especial incidencia en población pediátrica. Estas lesiones pueden tener manifestaciones clínicas muy variables, desde formas asintomáticas hasta cuadros graves con sangrados, dolor, linfedema o afectación funcional y/o estética. Su manejo requiere un abordaje multidisciplinar y ha evolucionado gracias al conocimiento de las vías moleculares implicadas, destacando especialmente la ruta mTOR. El sirolimus, inhibidor de esta vía, ha demostrado eficacia en diversas AV complejas, actuando como agente antiangiogénico, inmunomodulador y antiinflamatorio.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del sirolimus, en sus formas oral y tópica, en el tratamiento de pacientes pediátricos con anomalías vasculares atendidos en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes menores de 18 años tratados con sirolimus entre enero de 2010 y diciembre de 2024. Se analizaron variables clínicas, epidemiológicas, de tratamiento y evolución, recogidas a través de las historias clínicas en los programas Orion y Abucasis, y registradas en una base de datos anonimizada.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes, con edades comprendidas entre 1 y 18 años, diagnosticados principalmente de malformaciones linfáticas, malformaciones venosas y formas complejas o mixtas. La mayoría recibió sirolimus por vía oral, aunque en algunos casos se empleó la formulación tópica en lesiones superficiales. En el 85% de los casos se observó una respuesta clínica favorable (reducción del tamaño o mejoría sintomática). Se registraron efectos adversos en un 60% de los casos, siendo los más frecuentes aftas orales y alteraciones digestivas leves, sin necesidad de suspender el tratamiento en la mayoría de ellos.

Conclusiones: El sirolimus se muestra como una alternativa terapéutica eficaz y segura en pacientes pediátricos con anomalías vasculares complejas. Su uso debe ser cuidadosamente monitorizado, pero los resultados clínicos y radiológicos obtenidos refuerzan su papel en el manejo de estas patologías.

Palabras clave: sirolimus, anomalías vasculares, malformaciones linfáticas, malformaciones venosas, pediatría

1.1 ABSTRACT

Background: Vascular anomalies (VAs) are rare conditions affecting blood and lymphatic vessels, with a particularly high incidence in the pediatric population. These lesions may present with highly variable clinical manifestations, ranging from asymptomatic forms to severe cases with bleeding, pain, lymphedema, or functional and/or aesthetic impairment. Their management requires a multidisciplinary approach and has evolved with the understanding of the molecular pathways involved, particularly the mTOR (mechanistic target of rapamycin) pathway. Sirolimus, an mTOR inhibitor, has shown efficacy in various complex VAs due to its antiangiogenic, immunomodulatory, and anti-inflammatory properties.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of sirolimus, in both oral and topical forms, in the treatment of pediatric patients with vascular anomalies treated at the Hospital General Universitario Dr. Balmis in Alicante.

Material and methods: A retrospective descriptive study was conducted. Patients under 18 years of age who received sirolimus treatment between January 2010 and December 2024 (15 years in total, not including March 2025) were included. Clinical, epidemiological, therapeutic, and outcome variables were analyzed based on medical records accessed through the Orion and Abucasis systems, and recorded in an anonymized database.

Results: A total of 20 patients aged between 1 and 18 years were included, mainly diagnosed with lymphatic malformations, venous malformations, and complex or mixed

forms. Most patients received oral sirolimus, although topical formulations were used in some cases for superficial lesions. A favorable clinical response (reduction in lesion size or symptomatic improvement) was observed in 85% of cases. Adverse effects were reported in 60% of patients, the most frequent being oral ulcers and mild gastrointestinal symptoms, without requiring treatment discontinuation in most cases.

Conclusions: Sirolimus appears to be an effective and safe therapeutic option in pediatric patients with complex vascular anomalies. Its use should be carefully monitored, but the clinical and radiological outcomes support its role in the management of these conditions.

Keywords: sirolimus, vascular anomalies, lymphatic malformations, venous malformations, pediatrics



2. ABREVIATURAS

AV: Anomalías vasculares.

mTOR: mechanistic target of rapamycin

Dr: Doctor

ISSVA: Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares-

ML: Malformaciones linfáticas

MV: Malformaciones venosas

MC: Malformaciones capilares

MVL: Malformaciones veno-linfáticas

EA: Efectos adversos



3. INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares (AV) representan un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes que afectan a los vasos sanguíneos y linfáticos, con una incidencia particularmente relevante en la población pediátrica ^{1,2}. Estas anomalías abarcan una amplia variedad de manifestaciones clínicas, que van desde lesiones benignas hasta malformaciones complejas y potencialmente debilitantes. Según la clasificación actualizada en 2018 por la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA), las AV se dividen en dos grandes categorías: tumores y malformaciones (*Figura 1*). Esta clasificación, basada en características clínicas, biológicas, radiológicas, histológicas y genéticas, ha facilitado un enfoque diagnóstico y terapéutico más preciso, adaptado a las particularidades de cada caso ^{3,4}.

Clasificación ISSVA de las anomalías vasculares (Aprobada en el 20.º Taller ISSVA, Melbourne, abril de 2014)

Anomalías Vasculares		
Tumores Vasculares	Malformaciones Vasculares	
Benignos Localmente agresivos o <i>borderline</i> Malignos	Simple	Combinado
	Malformaciones Capilares	CVM, CLM
	Malformaciones Linfáticas	LVM, CLVM
	Malformaciones Venosas	CAVM
	Malformaciones Arteriovenosas	CLAVM
	Fístula Arteriovenosa	otros

Figura 1. Clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA). *Tabla Modificada*

Aunque la mayoría de estas lesiones son congénitas, su presentación y evolución clínica pueden variar ampliamente. Muchas AV permanecen asintomáticas durante largos periodos, mientras que otras se manifiestan de forma temprana con complicaciones graves. Entre los problemas asociados destacan la invasión de estructuras vecinas, coagulopatías y una mayor susceptibilidad a infecciones secundarias. Además, síntomas como dolor, sangrado

recurrente, linfedema o desfiguración estética suelen tener un impacto considerablemente negativo en la calidad de vida de los pacientes, lo que aumenta la necesidad de estrategias terapéuticas eficaces y seguras⁵.

El manejo de las AV debe ser multidisciplinar e individualizado, dependiendo de factores como el tipo de anomalía, su localización, el grado de afectación funcional y la edad del paciente. Las opciones terapéuticas incluyen intervenciones quirúrgicas, procedimientos radiológicos y tratamientos farmacológicos. Tradicionalmente, los corticoides, el propranolol y otros agentes antiangiogénicos han sido ampliamente utilizados, aunque con resultados variables⁶. Sin embargo, el avance en el entendimiento de las bases moleculares de las AV ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas dirigidas a las alteraciones genéticas subyacentes. En este sentido, se ha identificado que muchas de estas anomalías están asociadas a mutaciones en vías de señalización intracelular, particularmente en la ruta de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR)⁷. La activación descontrolada de esta vía contribuye a una proliferación vascular anómala y a procesos inflamatorios, lo que subraya la relevancia de estrategias terapéuticas dirigidas contra mTOR⁸.

La vía implicada desempeña un papel clave en procesos fundamentales de las células endoteliales, como su proliferación, supervivencia y la generación de nueva vascularización. Mutaciones en genes como PIK3CA o TEK pueden originar una activación continua de esta ruta, lo que contribuye a la aparición de estructuras vasculares anómalas y con funcionalidad alterada⁹. En este marco, la inhibición farmacológica del complejo mTOR se plantea como una estrategia terapéutica dirigida que permite interrumpir dichos mecanismos a nivel molecular⁹.

En este sentido, sirolimus ejerce su acción inhibitoria sobre la ruta, lo que frena la proliferación anómala del endotelio vascular⁹, lo que produce una disminución gradual del tamaño de las malformaciones, con una mejoría clínica en síntomas como el dolor, el sangrado o el linfedema¹⁰. Asimismo, sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias facilitan el control de complicaciones de las MV, como las infecciones de repetición y trastornos de la coagulación⁹. La evidencia acumulada sobre su seguridad y eficacia ha impulsado su empleo creciente en pediatría, particularmente en casos de anomalías vasculares complejas o resistentes a otros tratamientos¹⁰. Es, por tanto, el sirolimus, una opción terapéutica atractiva para abordar AV de difícil manejo.

En 2010, se documentó por primera vez el uso exitoso de sirolimus en un lactante con hemangioendotelioma kaposiforme grave y refractario¹¹. Desde entonces, se han documentado numerosas experiencias clínicas, y un ensayo clínico donde se demostró que sirolimus era seguro, y mostraba respuestas destacables en algunas malformaciones linfáticas (ML), malformaciones capilares y malformaciones veno-linfáticas (MVL)¹², y marcó una nueva era en el tratamiento de las AV.

Por otra parte, con el objetivo de evitar la exposición sistémica y con el conocimiento previo del empleo de sirolimus tópico en angiofibromas, se han tratado con éxito AV con componente superficial mediante su formulación tópica^{13,14}. Por tanto, aunque su formulación oral ha sido la más estudiada, la versión tópica del fármaco también se ha posicionado como una alternativa prometedora en lesiones con un componente superficial predominante.

A pesar de sus potenciales beneficios, el uso de sirolimus en pediatría presenta desafíos importantes, entre ellos la necesidad de monitorización estricta debido a sus posibles efectos adversos. Desde la comercialización de sirolimus, sus indicaciones autorizadas en España son la profilaxis de rechazo tras trasplante renal y el tratamiento de linfangioleiomiomatosis esporádica en adultos¹⁵. 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 Hospitalaria¹⁶.

En dermatología pediátrica, la experiencia publicada sobre el uso de sirolimus sigue siendo limitada, especialmente en contextos de práctica clínica real. Por este motivo, es crucial recopilar y analizar datos que permitan evaluar su eficacia y seguridad en el manejo de estas patologías. En este trabajo nos hemos centrado en estudiar de manera descriptiva y retrospectiva los casos de pacientes pediátricos de AV tratados en nuestro servicio con sirolimus, con el objetivo de generar evidencia adicional que contribuya al conocimiento actual.

Se han estudiado características epidemiológicas y clínicas, tiempo de respuesta y la incidencia de efectos adversos, lo que ha permitido obtener una visión integral sobre los beneficios y riesgos asociados a este tratamiento. También, pretendemos proporcionar herramientas útiles para optimizar la toma de decisiones en el manejo de estas complejas AV en población pediátrica.



4. HIPÓTESIS

El sirolimus, en sus presentaciones oral y tópica, es un tratamiento eficaz y seguro para anomalías vasculares en pacientes pediátricos.

5. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Conocer la efectividad y seguridad del tratamiento con sirolimus en pacientes pediátricos con anomalías vasculares en los últimos 15 años en el área de salud del HGUA Dr. Balmis.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar las características epidemiológicas (edad media de inicio del tratamiento, sexo...) de los pacientes pediátricos con anomalías vasculares tratados con sirolimus.
2. Analizar las principales características clínicas: tipo y localización de las anomalías vasculares, sintomatología acompañante.
3. Describir la evolución general del tratamiento: tiempo medio de tratamiento, mejoría clínica o radiológica de las lesiones, necesidad de tratamientos concomitantes e interrupciones del tratamiento.
4. Evaluar la tolerabilidad e identificar los efectos adversos asociados al tratamiento.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo. En el estudio se incluyeron todos aquellos pacientes menores de 18 años que fueron tratados con sirolimus por anomalías vasculares en el servicio de Dermatología del HGUA, entre enero de 2010 y febrero de 2025.

Las variables estudiadas fueron:

- **Variables epidemiológicas:** edad al inicio del tratamiento con sirolimus (en años) y sexo de los pacientes.
- **Variables clínicas:** tipo de patología vascular tratada (malformación venosa, ML, malformación mixta o compleja) y localización (cabeza, tronco, miembros inferiores, miembros superiores, región palmoplantar y genitales).
- **Variables del tratamiento:** forma de administración (oral/tópica), forma farmacéutica (comprimidos/jarabe/pomada), dosificación inicial, duración del tratamiento, tratamientos concomitantes e interrupción del tratamiento.
- **Variables de resultado:** respuesta favorable (definida como la reducción del tamaño o volumen de la lesión, evaluada mediante fotografías o pruebas de imagen radiológica, o bien la disminución de la sintomatología, evaluada a partir de la historia clínica) o respuesta desfavorable (ausencia de mejoría clínica, radiológica o sintomática).
- **Variables de seguridad:** incidencia de efectos adversos y especificación de los mismos (aftas, efectos gastrointestinales, alteraciones analíticas, infecciones, etc.).

La primera selección de casos se efectuó a través del archivo de imágenes del servicio de Dermatología del HGUA Dr. Balmis que recuperó todos los casos de pacientes diagnosticados de anomalías vasculares y tratados con sirolimus en dicho servicio durante el período de estudio. Se seleccionaron los pacientes menores de 18 años. Posteriormente, se llevó a cabo la recogida de los datos de interés mediante una revisión de sus respectivas

historias clínicas en los programas Orion y Abucasis. Se recogieron todas las variables de acuerdo con los principios de Declaración de Helsinki, anonimizando los datos, y se introdujeron en una hoja de cálculo Excel.

Para el análisis estadístico, realizamos en primer lugar un estudio descriptivo de las variables, con una prueba de normalidad de las variables continuas (test de Kolmogorov-Smirnov), para decidir los factores de tendencia central y de dispersión, y los tipos test estadísticos a utilizar. Finalmente empleamos, la mediana y los percentiles 25 y 75. Para la descripción de las variables cualitativas utilizamos los números (n) y porcentajes (%). Los test estadísticos que empleamos para comparar entre la variable continua y las cualitativas fueron test no paramétricos para muestras independientes. Para estudiar la relación entre variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado, o en su defecto, el test exacto de Fisher. El nivel de significación estadística que se utilizó para el contraste de hipótesis será de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS versión 27 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA).

7. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se recogieron un total de 20 pacientes, todos menores de 18 años, diagnosticados de anomalías vasculares y tratados con sirolimus en el Servicio de Dermatología del HGUA Dr. Balmis. Los resultados obtenidos se ven reflejados en la *tabla 1*:

TABLA 1: Características de la población a estudio

	Media (%)	Mediana(p25-75)
SEXO		
HOMBRES	10(50%)	
MUJERES	10(50%)	
EDAD (años)		10,5 (6,25-15,75)
TIPO DE MALFORMACIÓN		
LINFÁTICA	13(65%)	
MIXTA	3(15%)	
VENOSA	4(20%)	
LOCALIZACIÓN		
CABEZA/CUELLO	7(35%)	
TRONCO	7(35%)	
MIEMBROS SUPERIORES	1(5%)	
MIEMBROS INFERIORES	3(15%)	
GENITALES	2(10%)	
TIPO DE CLÍNICA		
AUMENTO DE TAMAÑO	14(70%)	
DOLOR	2(10%)	
SANGRADO	2(10%)	
IMPACTO FUNCIONAL	2(10%)	
FORMA ADMINISTRACIÓN		
ORAL	18(90%)	
TÓPICO	2(10%)	
FORMA FARMACÉUTICA		
COMPRIMIDO	14(70%)	
JARABE	4(20%)	
POMADA	2(10%)	
DOSIS ORAL INICIO (mg/12h)		0,88 (0,5-1,35)
DOSIS ORAL FINAL (mg/12h)		0,88 (0,74-1,0)
DURACIÓN TRATAMIENTO (meses)		14 (10 – 41,5)
TRATAMIENTO CONCOMITANTE		
SÍ	9(45%)	
NO	11(55%)	
TIPO DE TRATAMIENTO CONCOMITANTE		
LÁSER	2 (10%)	
RX INTERVENCIONISTA/ESCLEROSIS	4 (20%)	
CIRUGÍA	1 (5%)	
LÁSER Y ESCLEROSIS	1 (5%)	
LÁSER Y CIRUGÍA	1 (5%)	
NO RECIBEN	11 (55%)	
INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO		
NO	11(55%)	
MOTIVO INTERRUPCIÓN TRATAMIENTO		
FALTA DE MEJORÍA	3 (15%)	
MEJORÍA COMPLETA	3 (15%)	
OTRA ENFERMEDAD CONCOMITANTE	2 (10%)	
PRURITO	1 (5%)	
NO INTERRUPCIÓN	11 (55%)	
RESPUESTA CLÍNICA		
FAVORABLE	17 (85%)	

DESFAVORABLE	3 (15%)
EFFECTOS ADVERSOS	
SÍ	12 (60%)
NO	8 (40%)
TIPO DE EFECTO ADVERSO	
AFTAS ORALES	5 (25%)
INFECCIONES	1 (5 %)
G-INTESTINALES	2 (10%)
CITOPENIAS	1 (5 %)
ACNÉ FACIAL	1 (5 %)
PRURITO	2 (10%)
NO TIENEN	8 (40%)

La muestra estuvo compuesta por 10 varones (50%) y 10 mujeres (50%). La mediana (P25–P75) de edad (*figura 2*) al inicio del tratamiento fue de de 10,5 (6,25-15,75), lo que refleja una amplia variabilidad dentro del espectro pediátrico.

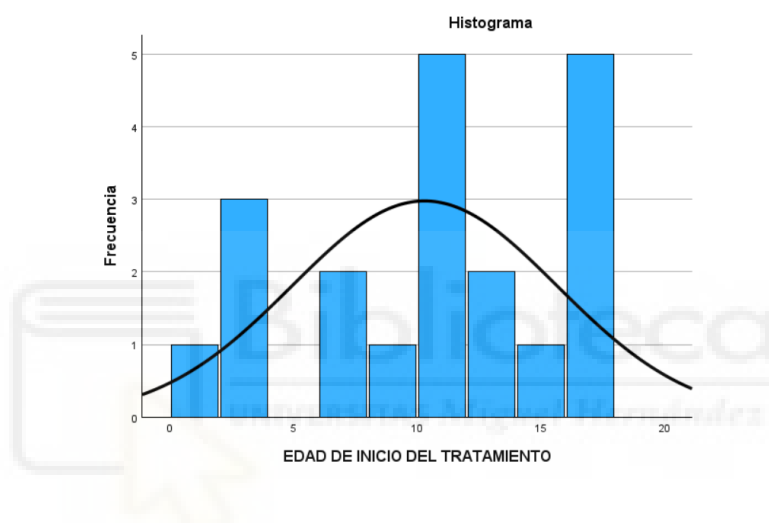


Figura 2: Edad de inicio del tratamiento (años)

Respecto al tipo de anomalía vascular, 13 pacientes (65%) presentaban malformaciones linfáticas, constituyendo el grupo más numeroso de la muestra. 4 pacientes (20%) fueron diagnosticados de malformaciones venosas, mientras que los 3 restantes (15%) tenían malformaciones mixtas combinando componentes linfáticos, capilar y/o venosos (*figura 3*).

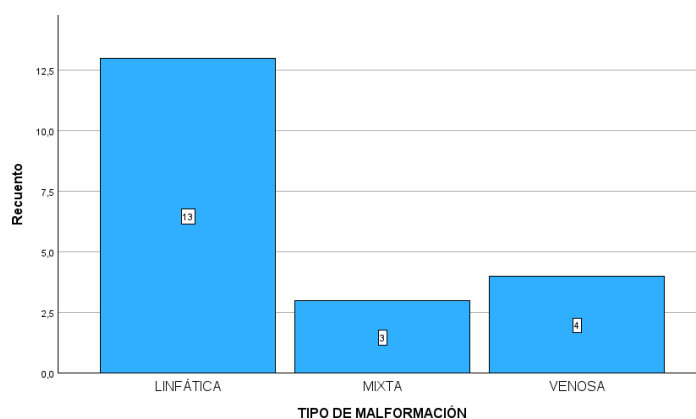


Figura 3: Tipo de malformación

En cuanto a la localización de las lesiones, las regiones más frecuentemente afectadas fueron la cabeza y el cuello, así como el tronco, con 7 casos cada una. Les siguieron las extremidades inferiores, con 3 casos y los genitales, con 2 casos y por último, un paciente presentó afectación de las extremidades superiores (ver figura 4).

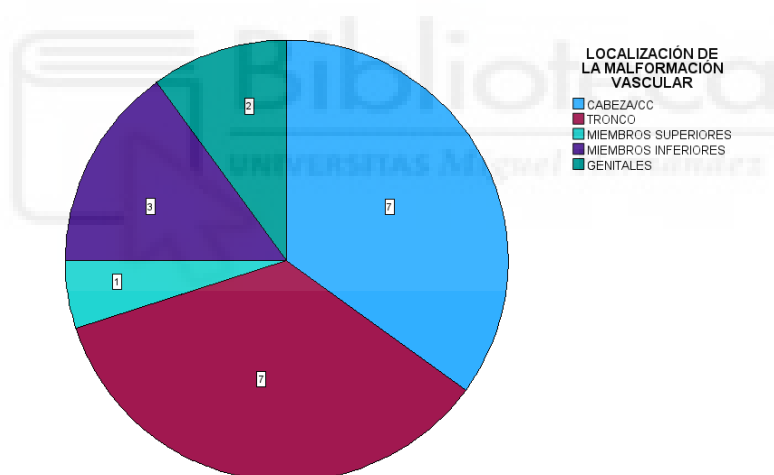


Figura 4: Localización de las malformaciones vasculares.

Respecto a la forma de administración empleada hubo una diferencia favorable en la forma sistémica (90%) frente a la administración tópica (10%). Dentro de esta, la forma oral a modo de comprimidos fue la forma farmacéutica preferente 77,8% (14/18), frente al jarabe 22,2% (4/18) . En los 2 únicos casos en los que se empleó sirolimus tópico fueron en dos

pacientes con malformaciones linfáticas superficiales, reservándose oral para malformaciones linfáticas más profundas, malformaciones venosas o mixtas.

En todos los casos, el tratamiento con sirolimus se instauró por la presencia de algún tipo de sintomatología atribuible a la malformación vascular como se muestra en la *Figura 5*. La indicación más frecuente fue el aumento de tamaño, presente en 14 pacientes (70%), seguido por el dolor, el sangrado y el impacto funcional, todos ellos con una frecuencia igual de 2 pacientes (10%).

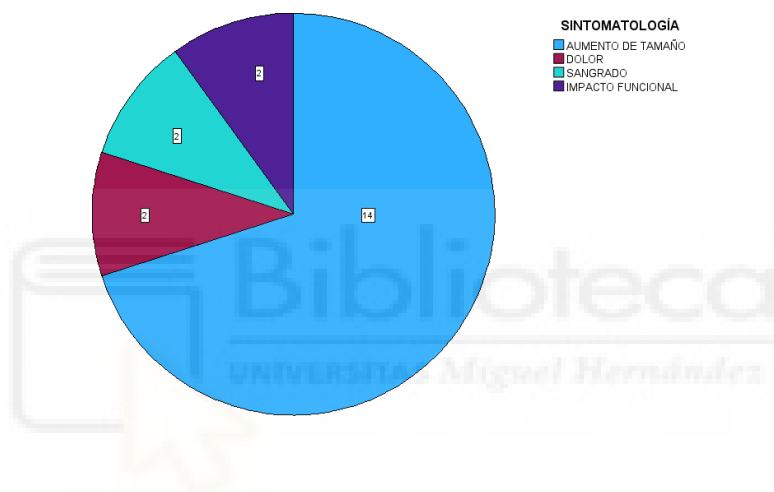


Figura 5: Sintomatología de las malformaciones vasculares que motivaron el tratamiento con sirolimus.

El sirolimus fue la única línea de tratamiento en 11 de los 20 pacientes del estudio. En estos casos, se instauró como monoterapia desde el inicio, sin necesidad de recurrir a ningún tratamiento concomitante adicional. En cambio, el 45% restante (9 pacientes) recibió sirolimus junto con otras modalidades terapéuticas. Entre estos tratamientos asociados, la opción más empleada fue la escleroterapia o tratamiento por radiología intervencionista, utilizado en 4 casos de forma concomitante. En 2 pacientes se asoció tratamiento con láser, y un paciente recibió láser junto con esclerosis. Otro paciente recibió combinación de láser y cirugía y, por último, un único caso fue tratado solo con cirugía junto con sirolimus (ver *Figura 6*).

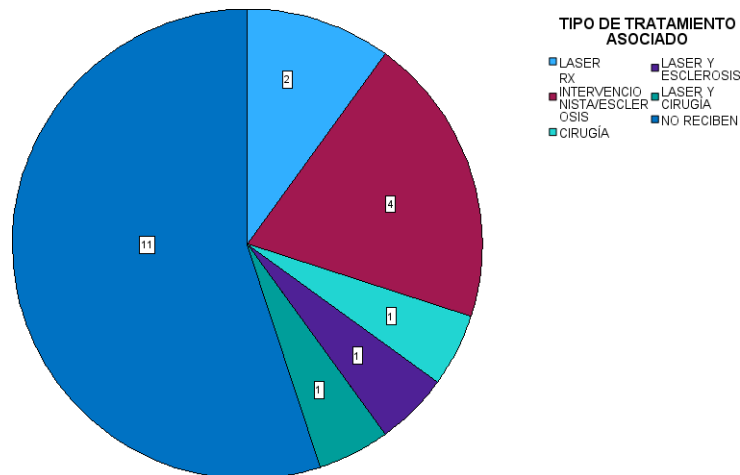


Figura 6: Tipo de tratamiento asociado a sirolimus.

La pauta posológica de sirolimus empleada más frecuentemente en pediatría es 0,8 mg/m² cada 12 horas y fue la que utilizamos en nuestro trabajo ajustada a la superficie corporal de los pacientes incluidos. Con este cálculo se administró una mediana de dosis al inicio de los 0,88 mg/12h. La monitorización farmacocinética de sirolimus se empleó en todos los pacientes que lo recibieron de forma oral. El rango terapéutico objetivo de niveles de sirolimus se fijó entre 5-15 ng/mL. La interpretación del nivel y la recomendación farmacocinética de mantenimiento de dosis se estableció en base a la clínica del paciente y las indicaciones de farmacia hospitalaria. La duración mediana del tratamiento fue de 14 meses. La mediana de dosis al final del tratamiento para mantener niveles fue de 0,88 mg/12h. La posología inicial y de mantenimiento en la administración tópica fue pomada al 0,1% y 1 aplicación cada 12 horas.

En relación con la respuesta clínica al tratamiento (*figura 7*) 17 pacientes (85%) presentaron una evolución favorable tras la instauración de sirolimus, mientras que en 3 casos (15%) se consideró la respuesta como desfavorable. Si analizamos las dos presentaciones (sistémica y tópica) por separado, nuestra tasa de respuesta favorable fue de un 83% (15 de 18) con sirolimus oral y de un 100% (2/2) con la aplicación tópica.

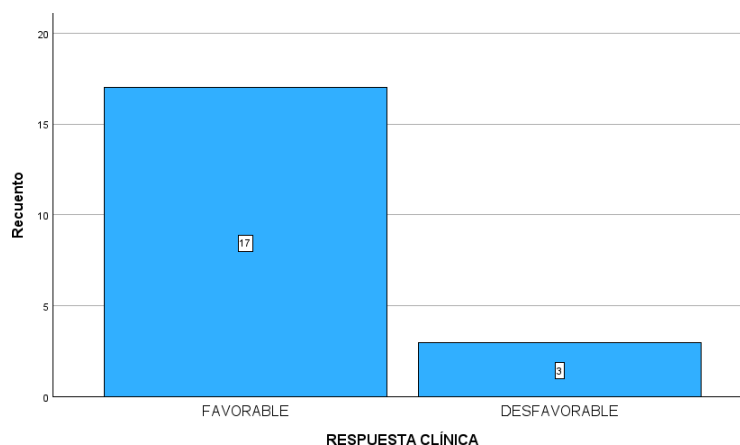


Figura 7. Respuesta clínica al tratamiento

Se interrumpió el tratamiento con sirolimus en 9 pacientes (45 %), mientras que en los 11 restantes (55 %) se mantuvo de forma continuada (*Figura 8*). De los que lo interrumpieron, en 3 casos fue por mejoría completa, en 3 casos por falta de respuesta al tratamiento, y en otro caso por efecto secundario (prurito e irritación en uno de los pacientes en los que se administró de forma tópica). Además, en 2 pacientes debido a la aparición de infecciones concomitantes se suspendió temporalmente.

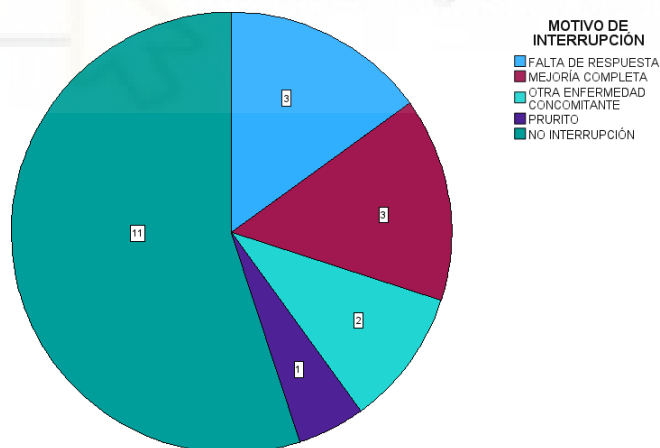
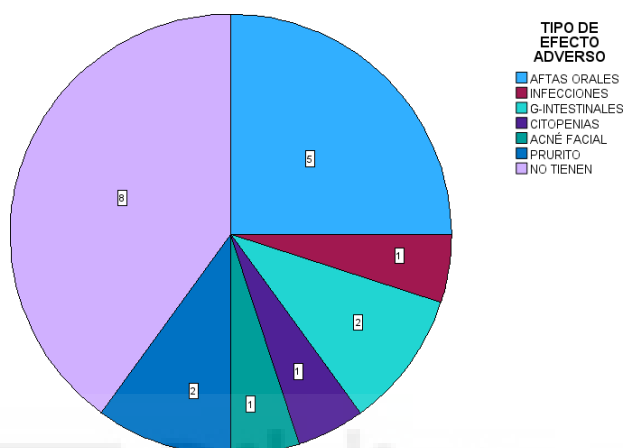


Figura 8: Motivo de interrupción del tratamiento con Sirolimus.

Con respecto a la seguridad del tratamiento (*figura 9*), las tasas de efectos secundarios en global fueron del 60% (12 de 20). De los 18 pacientes que recibieron sirolimus oral, 10 (55,5 %) presentaron algún tipo de efecto adverso. El más frecuente fue la aparición de aftas orales (5 casos, 27,8 %), seguido de alteraciones gastrointestinales (2 casos, 11,1 %). También se notificaron efectos menos comunes como infecciones, citopenias y acné facial,

cada uno en 1 paciente. En cuanto a los pacientes tratados con la formulación tópica (2/20), ambos experimentaron prurito e irritación en la zona de aplicación, comprometiendo esto a la continuidad de tratamiento en uno de los dos. La irritación y el prurito fueron los únicos efectos adversos observados en este grupo.

Figura 9: Efectos Adversos asociados al tratamiento con sirolimus.



Por último, también se realizó un estudio analizando todos los factores comentados de manera cruzada con la respuesta al tratamiento con sirolimus para valorar su posible asociación. Se observa en la tabla 2 cómo se comporta de la respuesta (favorable vs desfavorable) según las variables explicativas.

TABLA 2: FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA AL TRATAMIENTO

	Favorable	Desfavorable	P-valor
SEXO			0,53
HOMBRES	9 (90%)	1 (10%)	
MUJERES	8 (80%)	2(20%)	
TIPO DE MALFORMACIÓN			0,39
LINFÁTICA	10(77%)	3 (23%)	
MIXTA	3(100%)	0 (0%)	
VENOSA	4(100%)	0 (0%)	
LOCALIZACIÓN			0,72
CABEZA/CUELLO	5(71%)	2 (29%)	
TRONCO	6(86%)	1 (14%)	
MIEMBROS SUPERIORES	1(100%)	0 (0%)	
MIEMBROS INFERIORES	3(100%)	0 (0%)	
GENITALES	2(100%)	0 (0%)	
TIPO DE CLÍNICA			0,45
AUMENTO DE TAMAÑO	12(85%)	2 (15%)	
DOLOR	2(100%)	0 (0%)	
SANGRADO	2(100%)	0 (0%)	
IMPACTO FUNCIONAL	1(50%)	1(50%)	
FORMA ADMINISTRACIÓN			0,53
ORAL	15 (83%)	3 (17%)	
TÓPICO	2(100%)	0 (0%)	

FORMA FARMACÉUTICA			0,47
COMPRIMIDO	11 (79%)	3 (21%)	
JARABE	4(100%)	0 (0%)	
POMADA	2(100%)	0 (0%)	
TRATAMIENTO CONCOMITANTE			0,66
SÍ	8 (89%)	1 (11%)	
NO	9 (82%)	2 (18%)	
TIPO DE TRATAMIENTO CONCOMITANTE			0,21
LÁSER	2 (100%)	0 (0%)	
RX INTERVENCIONISTA/ESCLEROSIS	4 (100%)	0 (0%)	
CIRUGÍA	0 (0%)	1 (100%)	
LÁSER Y ESCLEROSIS	1 (100%)	0 (0%)	
LÁSER Y CIRUGÍA	1 (100%)	0 (0%)	
NO RECIBEN	9 (82%)	2 (18%)	
INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO			0,41
SÍ	7 (78%)	2 (22%)	
NO	10 (91%)	1 (9%)	
MOTIVO INTERRUPCIÓN TRATAMIENTO			0,11
FALTA DE MEJORÍA	1 (33%)	2 (66%)	
MEJORÍA COMPLETA	3 (100%)	0 (0%)	
OTRA ENFERMEDAD CONCOMITANTE	2 (100%)	0 (0%)	
PRURITO	1 (100%)	0 (0%)	
NO INTERRUPCIÓN	10 (91%)	1 (9%)	
EFFECTOS ADVERSOS			0,80
SÍ	10 (83%)	2 (17%)	
NO	7 (88%)	1 (12%)	
TIPO DE EFECTO ADVERSO			0,71
AFTAS ORALES	3(60%)	2 (40%)	
INFECCIONES	1 (100%)	0 (0%)	
G-INTESTINALES	2 (100%)	0 (0%)	
CITOPENIAS	1 (100%)	0 (0%)	
ACNÉ FACIAL	1 (100%)	0 (0%)	
PRURITO	2 (100%)	0 (0%)	
NO TIENEN	7 (88%)	1 (12%)	
EDAD (años)	17 (10)	3 (12)	0,26
DOSIS ORAL INICIO (mg/12h)	15 (0,94)	3 (0,92)	0,83
DOSIS ORAL FINAL (mg/12h)	15 (0,92)	3 (0,83)	0,26
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)	17 (28,65)	3 (15)	0,88

Por un lado, en cuanto a las variables cualitativas: en relación al sexo, la tasa de respuesta favorable fue de un 90% en varones y un 80% en mujeres, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Tampoco se observó diferencia significativa en cuanto al tipo de MV, aunque la respuesta fue del 100% en pacientes con malformaciones mixtas o venosas, frente al 77% en las ML. Del mismo modo, la localización de la lesión no se asoció significativamente con la respuesta, a pesar de que la tasa más baja de respuesta favorable se registró en pacientes con afectación en cabeza y cuello (71%), seguida de afectación del tronco (86%).

Respecto a la clínica inicial, todos los pacientes que presentaban dolor, sangrado o aumento

de tamaño mostraron tasas de respuesta elevadas (100, 100 y 85% respectivamente), mientras que aquellos cuyo motivo de tratamiento fue un impacto funcional tuvieron una tasa de respuesta del 50%. Tampoco mostró un valor significativo.

En cuanto al tipo de tratamiento, ni la vía de administración, ni la forma farmacéutica, mostraron relación estadísticamente significativa. Tampoco lo mostraron ni el tipo de tratamiento concomitante, ni la interrupción del tratamiento.

De los 3 pacientes que mostraron respuesta desfavorable, 2 se les interrumpió el tratamiento por falta de mejoría y 1 aún sigue en tratamiento porque lleva poco tiempo, a expensas de esperar respuesta. De los 3 con interrupción del tratamiento por falta de mejoría completa, 1 de ellos sí que presentó respuesta parcial pero no suficiente para continuar con el mismo.

Por último, ni la presencia de efectos adversos, ni el tipo de efecto adverso presentado se asociaron con la respuesta al tratamiento. Aunque la tasa de respuesta favorable en pacientes con aftas orales fue del 60%, frente a respuesta favorable del 100% de otros efectos adversos, esta diferencia tampoco fue significativa.

Tampoco se identificaron asociaciones significativas con las variables cuantitativas: la edad, la dosis oral inicial y final, y la duración del tratamiento, indicando que no existen diferencias relevantes entre los grupos de respuesta favorable y desfavorable en esta variable tampoco.

8. DISCUSIÓN

Nuestra experiencia acompaña a la limitada evidencia de que sirolimus es una opción efectiva y segura en el tratamiento de las AV en pediatría¹⁷ y, en su formulación tópica, aporta una opción terapéutica no invasiva en el manejo de lesiones superficiales.

Nuestra tasa de respuesta favorable fue de un 85% en global, con un 83 % en el grupo tratado con sirolimus oral (similar a la tasa del 85% descrita en la literatura)¹⁸ y del 100% en los casos tratados con la formulación tópica (superior a la tasa global de respuesta del 72,7% referida en publicaciones previas)¹⁸, probablemente debido al reducido número de pacientes tratados tópicamente en nuestra serie.

Para considerar la evolución como favorable, no se requirió la desaparición completa de la lesión, dado que estas anomalías rara vez desaparecen por completo. Esto pone de manifiesto la necesidad de incorporar métodos de evaluación más objetivos, como la documentación fotográfica estandarizada o la volumetría mediante resonancia magnética, utilizando un software específico, tal como han propuesto algunos autores¹⁹.

En nuestra serie, la evolución de las lesiones se consideró favorable cuando se observó una mejoría clínica, radiológica o sintomática. Esta valoración fue realizada por el dermatólogo responsable en las visitas de seguimiento, considerando hallazgos en la exploración física, pruebas radiológicas, comparación de fotografías clínicas y el grado de mejoría sintomática referido por el paciente. En un 15% de los casos no se observó mejoría clínica o la respuesta fue inferior a la esperada, por lo que se decidió suspender el tratamiento.

Nuestro estudio pone en evidencia que en nuestro no hubo diferencias en cuanto al sexo. Esto concuerda con lo descrito previamente en la literatura, donde a diferencia de lo que ocurre con los hemangiomas²⁰ (donde si hay predilección en el sexo femenino),

las malformaciones vasculares no muestran una predilección significativa por sexo.

La mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 10,5 años, con un rango intercuartílico (P25–P75) de 6,25 a 15,75 años. Esta variabilidad coincide con lo reportado en otros estudios²¹, ya que la edad de inicio depende del tipo y la gravedad de la lesión. La evidencia sugiere que un inicio temprano del tratamiento puede asociarse con una respuesta más rápida y eficaz²². Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar el tratamiento temprano en la población pediátrica, y concuerdan con los resultados obtenidos en nuestro estudio donde pocos pacientes lo iniciaron más allá de la adolescencia tardía (15 años).

Destacamos que las localizaciones predominantes fueron la cabeza y el tronco, representando un 35% cada una, lo que supone un 70% del total. Esto coincide con los datos de la literatura, donde la región cefálica es la más afectada, especialmente en el caso de malformaciones linfáticas y venosas²³. Esta prevalencia podría estar relacionada con el impacto funcional y la afectación de la calidad de vida de las lesiones en dichas zonas, lo que justificaría la elección de un tratamiento como el sirolimus.

Respecto al tipo de AV tratadas, predominaron las ML (65%). El sirolimus ha supuesto un cambio importante en el tratamiento de malformaciones complejas, particularmente aquellas resistentes a cirugía o escleroterapia²⁴. Coincidiendo con la literatura, las ML y combinadas son las que más frecuentemente reciben este tratamiento, seguidas de algunas venosas complejas. En nuestra serie no se recogieron otros tipos de malformaciones vasculares como hemangiomas o malformaciones capilares tipo mancha salmón, dado que su abordaje terapéutico habitualmente es distinto (propranolol o láser, respectivamente).

Como ya se ha mencionado, las AV son patologías heterogéneas, con mecanismos fisiopatológicos complejos y grados variables de severidad, lo que dificulta el establecimiento de protocolos únicos. No existe consenso claro sobre la pauta de tratamiento, posología, seguimiento ni duración del tratamiento²⁵. En nuestra serie, el tratamiento se indicó siempre por la presencia de algún tipo de clínica, siendo el aumento de tamaño el motivo más frecuente. Ningún caso fue tratado por razones exclusivamente estéticas, lo cual es comprensible dada la necesidad de valorar la relación beneficio/riesgo en comités multidisciplinares especializados de AV ²⁶.

El 45% de los pacientes recibió tratamiento concomitante, mayoritariamente esclerosis, debido a que la combinación con sirolimus ha demostrado mejorar los resultados. El láser y la cirugía se emplearon con menor frecuencia de forma complementaria.

En el 55% restante, el sirolimus fue el único tratamiento, lo que refuerza su utilidad en lesiones profundas o extensas. La escleroterapia en monoterapia suele ser más efectiva en lesiones localizadas, aunque puede requerir múltiples sesiones y conlleva riesgos como inflamación o fibrosis. El láser se reserva para lesiones superficiales, y la cirugía se limita debido a la dificultad para extirpar completamente las lesiones y la alta tasa de recidiva²⁷.

En cuanto a comorbilidades, sólo un paciente presentó un trastorno de la coagulación (Factor V Leiden). Otro paciente presentaba síndrome de Noonan, el cual predispone a malformaciones linfáticas. Sin embargo, en la mayoría de pacientes 90% (18/20), las AV se presentaron de forma aislada, lo que coincide con la literatura, donde se describe que estas lesiones suelen no asociarse a otras alteraciones sistémicas²⁷.

La forma sistémica fue la forma farmacéutica preferente en nuestra serie, ya que eran casos complejos, reservándose la forma tópica para los casos más superficiales. Dentro de la forma sistémica, la oral en comprimidos fue más frecuente que el jarabe, seguramente porque la mediana de edad de inicio en los niños fue de 10,5 años y en esa franja ya suelen tolerar esta vía.

Al analizar los datos de la dosis al inicio y final del tratamiento ha llamado la atención que no ha habido cambios significativos. Esto nos confirma que la dosis empleada al inicio del tratamiento es correcta y que prácticamente no es necesario modificarla en visitas posteriores para obtener niveles óptimos del fármaco y/o buenos resultados. En este sentido, nuestros resultados apoyan su uso en ML, venosas, mixtas, presentando adecuada respuesta sintomática y radiológica, con el apoyo de la monitorización farmacocinética para el ajuste posológico.

En nuestra serie la mediana del tiempo de tratamiento global fue 14 meses y la de la presentación tópica fue de 12,5 meses y de la presentación oral fue de 28 meses. La duración del tratamiento no está bien definida en la literatura, con un rango que oscila entre 0,23-216 meses en la literatura. 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 justificado²⁸.

Se registraron efectos adversos en el 60% de los casos. Los más frecuentes en la vía oral fueron aftas orales (mucositis), seguidos de alteraciones gastrointestinales o citopenias, ninguno de los cuales motivó la suspensión del tratamiento. Esto concuerda con lo descrito en la literatura respecto a los efectos secundarios, que generalmente son bien tolerados²⁹. Respecto al tratamiento tópico el prurito y la irritación fueron el efecto

secundario más frecuentemente observado (en los dos casos) y supuso la retirada en uno de los dos pacientes en los que se trataron de esta forma.

Se han descrito efectos adversos raros como neumonitis intersticial y neumonía por *Pneumocystis carinii*, que cuestionan la necesidad de emplear profilaxis con cotrimoxazol³⁰. Sin embargo, la dosis utilizada en dermatología no supone una inmunosupresión tan importante respecto a los pacientes trasplantados. Por ello, en nuestro estudio ningún paciente recibió profilaxis frente a microorganismos oportunistas y, en los únicos casos con infecciones concomitantes, se suspendió el fármaco temporalmente.

Entre las limitaciones del estudio destaca su carácter retrospectivo, y el escaso número de casos para obtener datos estadísticos más sólidos. Por ello, sería interesante realizar estudios multicéntricos que confirmaran los resultados obtenidos, y también incluir otros parámetros a tener en cuenta como el tiempo de intervalo hasta la reintroducción o evolución tras la retirada, así como objetivar la sensación de mejoría de los pacientes mediante usos de cuestionarios como por ejemplo uno de calidad de vida o alguna escala visual.

Por tanto, 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.

9. CONCLUSIONES

- Las malformaciones linfáticas fueron el tipo de lesión más frecuentemente tratada.
- La mayoría de las lesiones tratadas se localizaron en cabeza y tronco, zonas que suelen generar mayor impacto funcional y estético, lo que puede justificar la elección de este tipo de tratamiento.
- En todos los casos el sirolimus se instauró porque presentaban algún tipo de clínica.
- Las lesiones vasculares tratadas mediante sirolimus oral y tópico presentan una evolución favorable en la mayoría de casos requiriendo un bajo número de interrupciones.
- El tratamiento concomitante más frecuentemente asociado al sirolimus fue la esclerosis.
- Las dosis iniciales empleadas en el servicio de Dermatología son correctas y no necesitan ser apenas modificadas para obtener buenos resultados.
- El sirolimus presenta una buena tolerabilidad por parte de los pacientes, apareciendo en pocas ocasiones efectos adversos que obliguen a la retirada del tratamiento.

10. 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. 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, Dekeuleneer 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 TSCmTOR pathway in human disease. *Nat Genet*. 2005; 37(1): 19-24.
9. Alshaikh R, Alolayan A, Aleissa S, Alessa L, Almadani A. Vascular anomalies: current overview of clinical features, molecular biology, and therapeutic options. *Frontiers in Medicine*. 2023;11:1335469. doi:10.3389/fmed.2023.1335469.

10. Martínez Fernández A, Arce González D, Romero Maroto M, Vila Serrano C, Esparza Ortega S. Empleo de sirolimus como tratamiento de segunda línea en una malformación linfática microquística con sangrado digestivo severo. *Revista de Cirugía Pediátrica*. 2022;35(3):184–188
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Ficha técnica Rapamune 1 mg comprimidos recubiertos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; [fecha de publicación desconocida] [consultado el 12 de enero de 2025].
16. 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

17. García-Romero MT, Vega-Memije E, Flores-Salazar J, et al. Oral and topical sirolimus in pediatric patients with vascular anomalies: a retrospective study from a tertiary referral hospital. *Pediatr Dermatol*. 2023;40(3):343–349. doi:10.1111/pde.15310.
18. Hammer J, Seront E, Duez S, Duprez T, Van Damme A, Schmitz S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):191. doi:10.1186/s13023-018-0929-5.
19. Górriz E, Maynar M, Martín J, et al. Malformaciones vasculares periféricas: guía de valoración y tratamiento. *Angiología*. 2008;60(2):89–98.
20. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(3):165.e1–165.e10.
21. Gómez Sánchez A, Redondo Sedano JV, Pérez Alonso V, et al. Rapamicina oral: una alternativa en niños con anomalías vasculares complicadas. *Cir Pediatr*. 2020;33(4):183-187.
22. Wiegand S, Eivazi B, Barth PJ, et al. Treatment of lymphatic malformations with the mTOR inhibitor sirolimus: a systematic review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019;4(5):496–503.
23. Malformaciones vasculares linfáticas de cabeza y cuello en niños. *Rev Chil Cir*. 2020;72(4):554–560.
24. Hammer J, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):191.
25. Vindas Guerrero J. Anomalías vasculares: diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Rev Méd Sinerg*. 2016;1(1):15–22.

26. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–e214.
27. López Gutiérrez JC, Rodríguez Martín A, Ferrero Montes J, y Grupo de Trabajo sobre Anomalías Vasculares de la AEP. Anomalías vasculares en la infancia: revisión y actualización. *An Pediatr (Barc)*. 2024.
28. 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.
29. 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
30. Russell TB, Rinker EK, Dillingham CS, Givner LB, McLean TW. Pneumocystis jirovecii pneumonia during sirolimus therapy for Kaposiform hemangioendothelioma. *Pediatrics*. 2018;141(Suppl 5):S421–S424.

11. ANEXOS

11. 1. ANEXO IMÁGENES

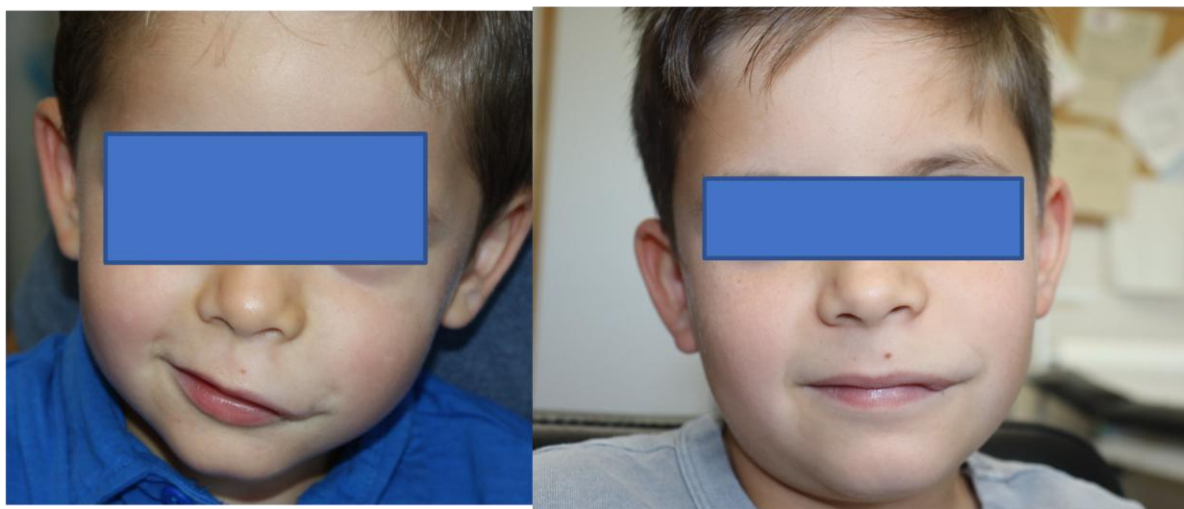


Imagen 1a y 1b. Mejoría de malformación linfática en mejilla izquierda tras tratamiento con sirolimus.



Imagen 2a y 2b. Mejoría de malformación venosa en mejilla izquierda y labio tras tratamiento con sirolimus.

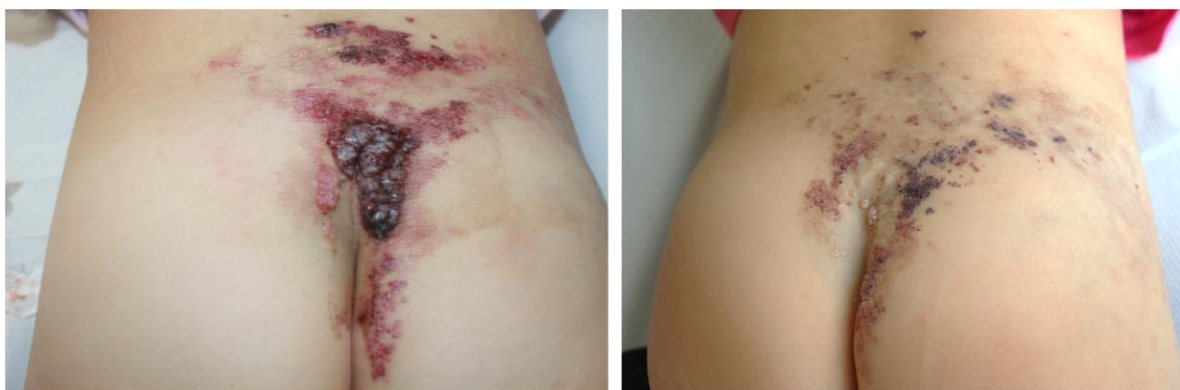


Imagen 3a y 3b. Mejoría de malformación mixta/compleja en región lumbar y glútea tras tratamiento con sirolimus.

