

# Rapamicina oral: una alternativa en niños con anomalías vasculares complicadas

A. Gómez Sánchez, J.V. Redondo Sedano, V. Pérez Alonso, M.E. Martí Carrera, M. Baro Fernández, S.I. Palencia Pérez, M.C. Gallego Herrero, A. Gómez Fraile, M.D. Delgado Muñoz

*Servicio de Cirugía Pediátrica. Sección de Cirugía Plástica Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

## RESUMEN

**Objetivos.** El uso del inhibidor mTOR sirolimus ha supuesto un avance en el tratamiento de pacientes con anomalías vasculares complicadas. El objetivo de este estudio es presentar nuestra serie de pacientes pediátricos con anomalías vasculares tratados con sirolimus oral y hacer una revisión de la literatura al respecto.

**Material y métodos.** Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes con anomalías vasculares complicadas tratados con sirolimus oral en nuestro centro desde el año 2016. La dosis inicial utilizada fue de 0,8 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas y el rango terapéutico de 5-15 ng/ml. Todos los pacientes recibieron profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.

**Resultados.** Se incluyeron seis niños, tres varones y tres mujeres, con una edad media al inicio del tratamiento de 9,5 años. Tres presentaban una malformación linfática en cabeza y cuello, dos una malformación venosa en miembro inferior y la última una malformación combinada linfática-venosa a nivel toracoabdominal. Todos habían recibido múltiples tratamientos previos sin mejoría. Tras el inicio de sirolimus, cinco pacientes mejoraron clínicamente (tiempo medio 3,6 meses) y cuatro radiológicamente (tiempo medio 6,6 meses). Se registraron efectos adversos leves y transitorios en tres casos. Actualmente, cinco pacientes continúan con el tratamiento.

**Conclusiones.** El sirolimus oral es un tratamiento eficaz y seguro en pacientes con anomalías vasculares complicadas. Nuestros resultados apoyan su uso en malformaciones linfáticas y venosas en las que han fracasado otros tratamientos, presentando buenas respuestas sintomáticas y, en menor medida, radiológicas.

**PALABRAS CLAVE:** Sirolimus; Anomalías vasculares; Niño.

## ORAL RAPAMYCIN: AN ALTERNATIVE IN CHILDREN WITH COMPLICATED VASCULAR ABNORMALITIES

### ABSTRACT

**Objective.** Sirolimus mTOR inhibitor represents a major advance in the treatment of patients with complicated vascular abnormalities. The objective of this study was to present our series of pediatric patients with vascular abnormalities treated with oral sirolimus, and to conduct a review of the relevant literature.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of patients with complicated vascular abnormalities treated with oral sirolimus in our healthcare facility from 2016 was carried out. Initial dosage was 0.8 mg/m<sup>2</sup> every 12 hours, and therapeutic range was 5-15 ng/ml. All patients received trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis.

**Results.** 6 children –3 boys and 3 girls– with a mean age of 9.5 years at treatment initiation were included. 3 of them had head and neck lymphatic malformation, 2 had lower limb venous malformation, and 1 had combined lymphatic-venous malformation at the thoracoabdominal level. They all had received multiple previous treatments without improvement. Following sirolimus initiation, 5 patients had clinical improvement (mean time: 3.6 months) and 4 had radiological improvement (mean time: 6.6 months). Mild and transitory adverse effects were noted in the 3 cases. Today, 5 patients remain under treatment.

**Conclusions.** Oral sirolimus is an effective and safe treatment in patients with complicated vascular abnormalities. Our results support sirolimus use in lymphatic and venous malformations in which previous treatments have failed, with a good symptomatic and, to a lesser extent, radiological response.

**KEY WORDS:** Sirolimus; Vascular abnormalities; Child.

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares comprenden un amplio espectro de trastornos derivados del desarrollo anormal de los vasos sanguíneos y/o linfáticos. Las anomalías vasculares complicadas pueden deteriorar la calidad de vida del paciente, siendo causa de desfiguración, dolor, coagulopatías (hemorragia o trombosis), discapacidad física o disfunción orgánica con riesgo vital. Históricamente, el manejo de estas complicaciones ha supuesto un verdadero reto, existiendo opciones terapéuticas limitadas y no siempre eficaces.

En la última década, la introducción del sirolimus (rapamicina) en el tratamiento de las anomalías vasculares ha constituido un avance significativo para pacientes resistentes a las alternativas clásicas de tratamiento. Este fármaco actúa como un inhibidor de mTOR, molécula integrante de la vía PI3K/Akt/mTOR, que se encarga de regular múltiples procesos celulares, entre los que se incluyen la angiogénesis y la linfangiogénesis. Los inhibidores de mTOR actúan directa-

**Correspondencia:** Dra. Alicia Gómez Sánchez.

**E-mail:** alicigom@gmail.com

Recibido: Abril 2020

Aceptado: Mayo 2020

mente sobre esta molécula, presentando efectos antitumorales y antiangiogénicos<sup>(1-3)</sup>.

Desde que en 2011 Hamill y cols.<sup>(2)</sup> publicaran la primera serie de pacientes con anomalías vasculares complicadas tratados con rapamicina oral, se han sucedido múltiples estudios sobre su eficacia y seguridad en esta indicación, con resultados prometedores<sup>(3-6)</sup>. Como consecuencia, en los últimos años se ha extendido notablemente el uso de este fármaco, indicándose habitualmente como tratamiento de uso compasivo en pacientes con elevada morbimortalidad a pesar de los intentos terapéuticos previos.

El objetivo de este estudio es presentar los pacientes pediátricos con anomalías vasculares complicadas tratados con sirolimus oral en nuestro centro y realizar una revisión de la literatura publicada al respecto.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes pediátricos con anomalías vasculares tratados con sirolimus oral en el Hospital 12 de Octubre de Madrid. Se incluyeron seis pacientes con malformaciones vasculares que implicaban discapacidad física o riesgo vital, en los que habían fracasado varios tratamientos previos.

Todos los pacientes fueron tratados con la formulación líquida de sirolimus. La dosis inicial fue de 0,8 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas. Posteriormente, algunos pacientes precisaron ajustes de dosis para mantener los niveles del fármaco dentro del rango terapéutico establecido en 5-15 ng/ml. Asimismo, todos los pacientes recibieron profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol dos días a la semana.

Antes de iniciar el tratamiento, en todos los pacientes se realizó una analítica de sangre con hemograma, bioquímica, coagulación y serologías, además de una resonancia magnética nuclear para determinar las características basales de la lesión. Durante el seguimiento se realizaron periódicamente análisis con niveles de sirolimus en sangre y diversas pruebas de imagen (resonancia magnética nuclear y/o ecografía Doppler). Estas pruebas no se hicieron de forma protocolizada, variando el tiempo entre ellas en función de las necesidades del paciente.

## RESULTADOS

Desde la inclusión de la rapamicina en nuestro centro en el año 2016 se han tratado un total de seis niños para la indicación referida. La muestra está formada por tres varones y tres mujeres, con una edad media al inicio del tratamiento de nueve años y medio (rango 3-15 años).

Respecto a las características clínicas de las lesiones tratadas, tres pacientes (50%) presentaban una malformación linfática compleja. En dos de estos casos (66,7%) la lesión generaba compromiso significativo de la vía aérea, asociando uno de ellos sangrados sublinguales frecuentes y secreción de



**Figura 1.** Resonancia magnética en la que se objetiva malformación combinada linfático-venosa con ocupación completa de hemitórax izquierdo, mediastino medio y mediastino posterior. Extensión abdominal con afectación esplénica.

linfa por la boca. En el caso restante (33,3%), la malformación linfática era causa de otitis de repetición y comprometía la audición al obstruir el conducto auditivo externo del paciente. En dos pacientes (33,3%) el diagnóstico fue de malformación venosa; en ambos casos la lesión se localizaba en uno de los miembros inferiores ocasionando limitación funcional. Además, en uno de ellos la malformación se extendía a la región recto-sigmoidea, causando anemia por rectorragias frecuentes. El último niño (16,7%) presentaba una malformación combinada linfática y venosa con extensión toracoabdominal izquierda (Fig. 1), que conllevó una resección pulmonar atípica durante el primer año de vida, clínicamente presentaba síntomas respiratorios persistentes (disnea con la actividad física e infecciones de repetición) en el contexto de una enfermedad pulmonar restrictiva crónica.

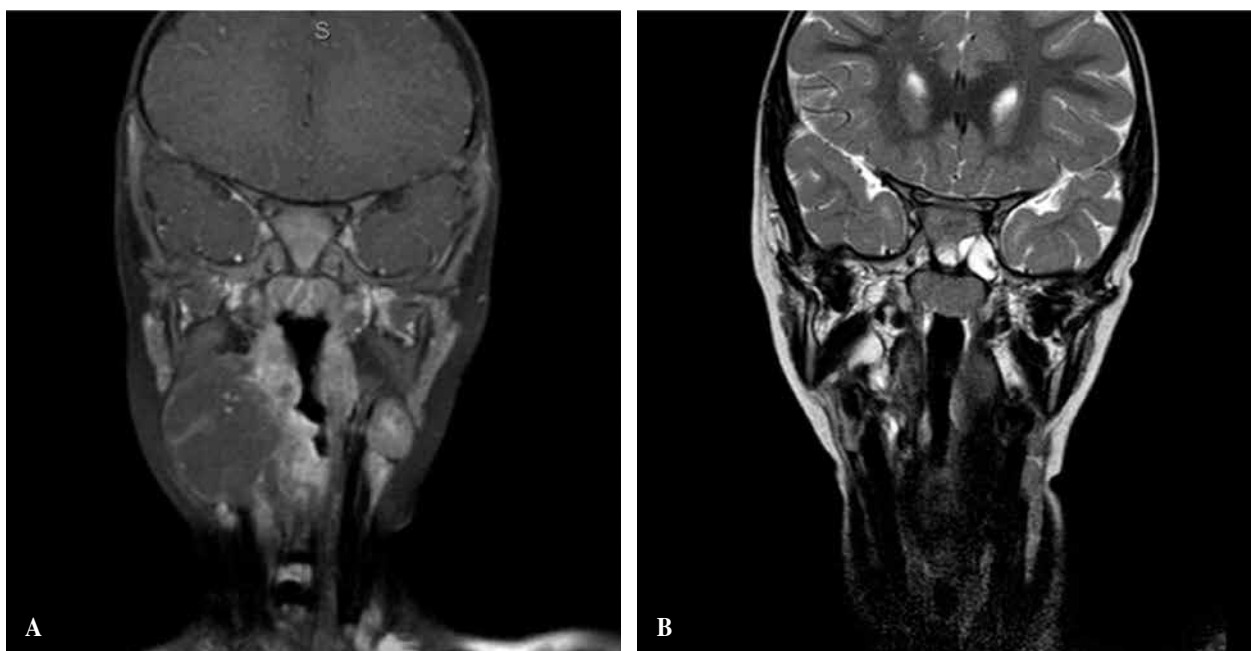
Todos los pacientes habían recibido al menos un tratamiento previo al sirolimus oral (cirugía, fotorresección con láser y/o escleroterapia), con respuestas variables pero insuficientes, persistiendo en todos ellos clínica discapacitante o potencialmente mortal. Las características clínicas y los tratamientos previos al sirolimus quedan recogidos en la tabla I.

En cuanto a la respuesta clínica al tratamiento con rapamicina, se objetivó mejoría franca en los pacientes con malformaciones linfáticas puras, pudiéndose, incluso, decanular a uno de los dos pacientes portadores de traqueostomía (Fig. 2). El otro

**Tabla I. Características demográficas y clínicas de los pacientes tratados con sirolimus oral.**

	Sexo	Edad inicio tratamiento (años)	Tipo anomalía vascular	Localización	Tratamientos previos
1	Varón	9	ML	Cervicofacial	Cirugía Fotorresección Escleroterapia
2	Varón	3	ML	Supraglótica y faríngea	Fotorresección Escleroterapia
3	Mujer	1ª vez: 15 2ª vez: 18	MV	Miembro inferior izquierdo, pelvis, rectosigma	Cirugía Escleroterapia Endoscópico
4	Mujer	12	Combinada ML y MV	Toracoabdominal	Cirugía
5	Mujer	10	MV	Miembro inferior derecho	Cirugía Escleroterapia
6	Varón	8	ML	Celda parotídea derecha, CAE y pabellón auricular	Cirugía Escleroterapia

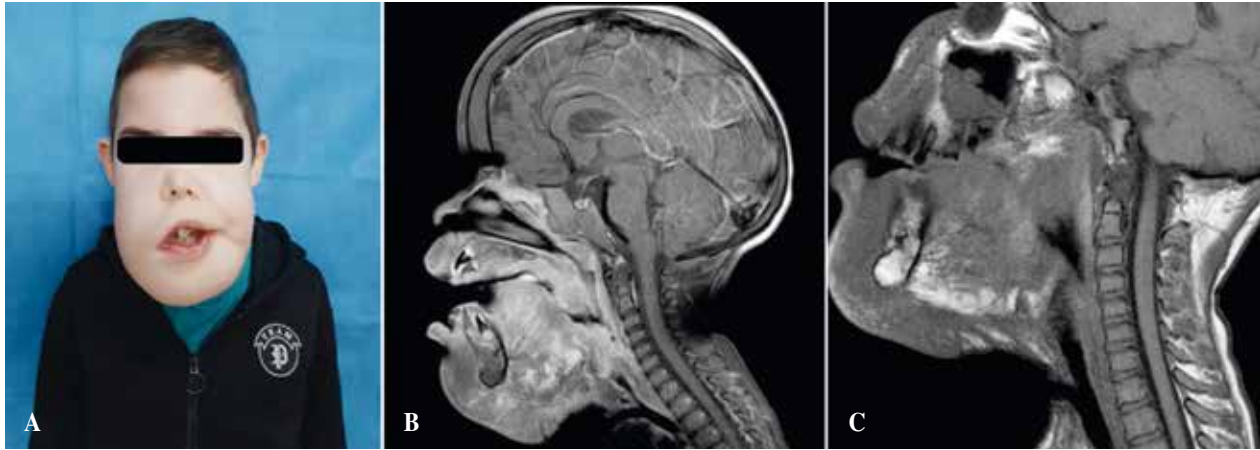
Aclaración paciente nº 3: tratamiento suspendido durante tres años al encontrarse asintomática con niveles infraterapéuticos del fármaco en sangre.  
ML: malformación linfática; MV: malformación venosa; CAE: conducto auditivo externo.



**Figura 2.** Malformación linfática supraglótica y faríngea. A) Resonancia magnética previa al inicio del tratamiento con sirolimus oral: se aprecia compromiso de la vía aérea. B) Resonancia magnética tras cuatro años de tratamiento: resolución de la masa quística en el ángulo mandibular derecho. Se aprecian pequeños restos de malformación.

paciente mantiene el estoma, pero ya no presenta sangrado de la malformación, ni secreta linfa por la mucosa oral (Fig. 3). Respecto a las pacientes con malformaciones venosas puras, se ha objetivado desaparición completa del dolor en una de ellas. La segunda ha cumplido irregularmente el tratamiento durante el periodo de seguimiento, presentando frecuentemente niveles de sirolimus por debajo del rango terapéutico, motivo por el cual llegó a suspenderse el fármaco durante tres

años, reanudándolo posteriormente ante la reaparición de los síntomas. Actualmente sigue en tratamiento con rapamicina, presentando episodios de dolor y rectorragias ocasionales en relación a las fluctuaciones de los niveles de sirolimus. La paciente con la malformación linfático-venosa no experimentó ningún tipo de mejoría sintomática. En total, cinco pacientes (83,3%) presentaron mejoría clínica, con un tiempo medio de respuesta de 3,6 meses (rango 20 días-9 meses).



**Figura 3.** Malformación linfática cervicofacial. A) Aspecto clínico del paciente en la actualidad. B) Resonancia magnética previa al inicio del tratamiento con sirolimus oral. C) Resonancia magnética tras cuatro años de tratamiento: disminución del volumen de los quistes y menor infiltración de la grasa de cara y cuello. Portador de traqueostomía, persistencia de estenosis completa de la luz faríngea.

**Tabla II.** Resultados del tratamiento con sirolimus oral en seis pacientes con anomalías vasculares complicadas.

	Dosis inicial	Necesidad ajuste dosis	Tiempo respuesta clínica	Respuesta clínica	Tiempo respuesta radiológica*	Efectos 2º	Duración tratamiento
1	0,8 mg/m <sup>2</sup> cada 12 horas	Sí	4 meses	Resolución de sangrados Disminución secreción linfa	10 meses	No	1/2016-actualidad
2		Sí	9 meses	Decanulación Asintomático respiratoriamente	8 meses	Ligero aumento colesterol	3/2016-actualidad
3		Sí	20 días	Desaparición dolor y rectorragias	No	No	1ª vez: 10 meses 2ª vez: 8/18-actualidad
4		No	No	No	No	Linfopenia	8 meses
5		Sí	1 mes	Desaparición dolor	5 meses	No	5/2018-actualidad
6		Sí	3,5 meses	Recuperación audición. No nuevas otitis	3,5 meses	Enantema bucal	2/2019-actualidad

\*Respuesta radiológica: en todos los casos en los que se produjo fue una respuesta parcial (disminución del tamaño de la malformación, sin desaparición completa de la misma).

Desde el punto de vista radiológico, se objetivó disminución del volumen de la malformación en cuatro pacientes (66,6%). El tiempo medio de respuesta radiológica fue de 6,6 meses (rango 3,5-10 meses).

Tres pacientes (50%) experimentaron efectos secundarios derivados del uso de la rapamicina oral. En dos de ellos (66%) fueron reacciones de carácter leve (ligero incremento de niveles de colesterol en sangre y enantema oral) que se resolvieron espontáneamente sin necesidad de tratamiento específico ni suspensión del fármaco. La paciente afecta de malformación combinada toracoabdominal desarrolló linfopenia (0,8-0,9 x 1.000/ $\mu$ l) tras iniciar el tratamiento, presentando dos infecciones respiratorias, con necesidad de ingreso hospitalario. Aunque las infecciones respiratorias podían explicarse por la enfermedad pulmonar de base que presentaba la paciente, se decidió suspender el sirolimus oral tras ocho meses de

tratamiento debido al empeoramiento clínico y la ausencia de respuesta radiológica.

Los resultados clínicos y radiológicos, así como los efectos secundarios, quedan recogidos en la tabla II.

## DISCUSIÓN

En este estudio presentamos nuestra serie de seis pacientes con anomalías vasculares complicadas tratados con rapamicina oral. En nuestro centro, el sirolimus oral comenzó a utilizarse en el año 2016 como tratamiento de uso compasivo en pacientes con anomalías vasculares sujetas a una elevada morbimortalidad a pesar de los intentos terapéuticos previos. En la última década, diferentes centros han publicado su experiencia al respecto<sup>(2-4,6)</sup>, siendo la serie de Triana y cols.<sup>(3)</sup>

la más numerosa, incluyendo 41 casos. Estos estudios han permitido establecer el sirolimus oral como una opción terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de este tipo de malformaciones; sin embargo, la heterogeneidad de las anomalías incluidas, así como el pequeño tamaño muestral de la mayoría de ellos, hace difícil extraer conclusiones que nos permitan responder a preguntas como en qué tipo de anomalía vascular estaría más indicada la rapamicina oral, cuál es la dosis más adecuada o cuánto tiempo debe mantenerse en cada paciente.

En octubre de 2019, Freixo y cols.<sup>(5)</sup> publicaron el primer metaanálisis referente al uso de sirolimus oral en el tratamiento de las anomalías vasculares, incluyendo un total de 64 estudios (1 estudio prospectivo no aleatorizado, 19 series de casos retrospectivos y 44 informes de casos) y 317 pacientes. En la mayoría de los casos, al igual que en nuestro centro, la dosis inicial prescrita fue de 0,8 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas. El rango terapéutico en sangre más frecuentemente establecido fue de 10-15 ng/ml para los tumores vasculares (38,4%) y de 5-15 ng/ml para las malformaciones vasculares (43,8%). En nuestro centro, los seis pacientes presentaban una malformación vascular, estableciéndose el rango objetivo en 5-15 ng/ml.

La respuesta clínica en nuestra serie fue del 83,3%, similar a la publicada por Triana y cols.<sup>(3)</sup> (80,4%). Los tres pacientes con malformación linfática y los dos con malformación venosa experimentaron una mejoría clínica evidente tras el inicio del tratamiento. En la literatura disponible, la rapamicina oral se ha asociado a beneficios clínicos en el 88,9% de las malformaciones venosas y en el 94,9% de las malformaciones linfáticas, mostrándose también efectivo en algunos tumores vasculares, malformaciones capilares y malformaciones vasculares mixtas<sup>(5)</sup>. El tiempo medio de respuesta clínica fue de 3,6 meses, con una amplia variabilidad entre pacientes (20 días-9 meses). Este dato es considerablemente mayor al publicado en la mayoría de los estudios. Freixo y cols.<sup>(5)</sup> hablan de un 75% de respuestas clínicas informadas en los primeros 21 días tras el inicio del tratamiento. En todo caso, parece justificado mantener el tratamiento durante al menos un año para evaluar la existencia de respuesta clínica, teniendo en cuenta la baja frecuencia, casi anecdótica, de efectos secundarios graves derivados del uso del fármaco.

Por otra parte, la respuesta radiológica, definida como la disminución del tamaño de la lesión en las pruebas de imagen, fue del 66,6%. Al igual que en la serie de Triana y cols.<sup>(3)</sup>, ninguno de nuestros pacientes presentó una respuesta completa con desaparición de la lesión. La frecuencia relativamente baja de respuesta radiológica no es tenida en cuenta a la hora de decidir mantener el tratamiento, ya que el objetivo fundamental es lograr una mejoría en la calidad de vida del paciente.

Los estudios no alcanzan acuerdo en cuanto a la duración adecuada del tratamiento. Freixo y cols.<sup>(5)</sup> describen una media de 8,5 meses, existiendo gran variabilidad entre las series publicadas (de 0,23 a 216 meses). En nuestro centro, los cinco pacientes que experimentaron mejoría clínica siguen con rapamicina, siendo el rango de duración del tratamiento de 10 meses a 4 años. En ellos, aún no se ha considerado la

posibilidad de retirar el fármaco. El sirolimus solo fue suspendido en la paciente afecta de una malformación combinada toracoabdominal, tras ocho meses sin respuesta clínica ni radiológica. En esta niña, los niveles de rapamicina fueron <8 ng/ml durante todo el tratamiento. En su revisión, Adams y cols.<sup>(1)</sup> defienden que las dosis bajas de sirolimus (niveles <8 ng/ml) son útiles para el alivio sintomático, mientras que las dosis más altas (niveles >8 ng/ml) se reservarían para lesiones agresivas o potencialmente mortales. Actualmente, la paciente sigue presentando síntomas relacionados con la malformación. Tras desestimar el abordaje quirúrgico, se ha decidido reiniciar el tratamiento con sirolimus oral, estableciendo un rango objetivo por encima de 8 ng/ml.

Solo dos pacientes presentaron efectos claramente relacionados con el consumo del fármaco, a saber, ligero incremento de los niveles de colesterol en sangre y enantema bucal. Ambos son efectos adversos leves y coinciden con los publicados más frecuentemente en la literatura<sup>(5)</sup>.

## CONCLUSIONES

En la última década, la rapamicina oral se ha convertido en una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes con anomalías vasculares complicadas. Nuestros resultados apoyan su uso fundamentalmente en malformaciones linfáticas y venosas en las que han fracasado otros tratamientos. La evidencia científica actual se basa, mayoritariamente, en revisiones retrospectivas de centros aislados. La realización de ensayos clínicos en un futuro próximo será necesaria para asentar definitivamente la indicación, dosis y duración de este tratamiento en los pacientes con anomalías vasculares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adams DM, Ricci KW. Vascular Anomalies: Diagnosis of Complicated Anomalies and New Medical Treatment Options. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019; 33(3): 455-70. Review.
2. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, Dasgupta R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57(6): 1018-24.
3. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg.* 2017; 27(1): 86-90.
4. Adams DM, Trenor CC 3rd, 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.
5. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, Costa J, Ferreira J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg.* 2020; 71(1): 318-327. Review.
6. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(12): 1579-84.