



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

“EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE SIROLIMUS TÓPICO EN
ANGIOFIBROMAS FACIALES MÚLTIPLES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ESCLEROSIS TUBEROSA”

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

PRESENTA
JAINA QUIRARTE RODRÍGUEZ

ASESORA EXPERTA
DRA. ERNESTINA JOSEFINA BALBUENA ROSAS

ASESOR METODOLÓGICO
DR FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ

PUEBLA, PUEBLA FEBRERO 2025



HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

San Andrés Cholula, Puebla a 13 de enero de 2025
Memorándum HNP IMSS BIENESTAR/ENS/017/2025
Asunto: Impresión de tesis.

DRA. JAINA QUIRARTE RODRÍGUEZ
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
P R E S E N T E

Por este medio le envié un cordial saludo y al mismo tiempo informo que se le autoriza imprimir su tesis titulada **"EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE SIROLIMUS TÓPICO EN ANGIOFIBROMAS FACIALES MÚLTIPLES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS TUBEROSA"**; solicitando sean 4 juegos empastados y 4 CD's, teniendo como fecha límite para entregar en este Departamento el 20 de enero de 2025.

Sin más por el momento, quedo de Usted.



ATENTAMENTE
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. YANETH MARTÍNEZ TOVILLA

Archivo.
DRA YMT/*rirs



FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Enseñanza e Investigación del Hospital Para el Niño Poblano., para informar que autorizo la impresión de Tesis denominada:

“EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE SIROLIMUS TÓPICO EN ANGIOFIBROMAS FACIALES MÚLTIPLES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS TUBEROSA”

Con número de registro: HNP – 042- 2024


Del Dr. Jaina Quirarte Rodríguez

Para la obtención del Diploma de la Especialidad de Pediatría.

Fecha: Febrero 2025

Asesor Experto:

Dra. Ernestina Josefina Balbuena Rosas
Nombre

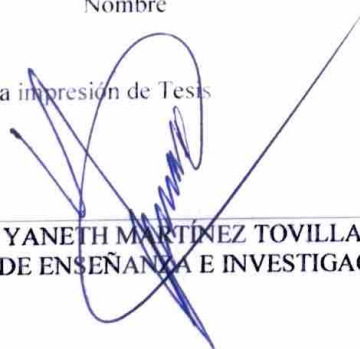

Firma

Asesor Metodológico

Dr. Froyland Eduardo Hernandez Lara Gonzalez.
Nombre


Firma

Se autoriza impresión de Tesis


DRA. YANETH MARTÍNEZ TOVILLA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: Febrero, 2025.



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

“EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE SIROLIMUS TÓPICO EN
ANGIOFIBROMAS FACIALES MÚLTIPLES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ESCLEROSIS TUBEROSA”

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

PRESENTA
JAINA QUIRARTE RODRÍGUEZ

ASESORA EXPERTA
DRA. ERNESTINA JOSEFINA BALBUENA ROSAS

ASESOR METODOLÓGICO
DR FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ

PUEBLA, PUEBLA FEBRERO 2025

Agradecimientos

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres, Jaina Rodríguez Zamarrón y Jorge Quirarte Escartín, por todo el apoyo, amor y sacrificio que me han brindado a lo largo de mi vida. Ustedes han sido mi fortaleza en los momentos difíciles y mi alegría en los logros alcanzados. Con su dedicación incansable y su confianza en mí, me han enseñado el verdadero significado del esfuerzo y la perseverancia.

A mis abuelos paternos y maternos, a mi tío Mike gracias por sus palabras llenas de sabiduría. Su cariño y presencia me han dado una base sólida desde la que he podido construir mis sueños.

A mis compañeros de residencia, ustedes son mis hermanos, las personas que estuvieron conmigo en las noches más largas, en los días más agotadores y en las victorias más dulces. Especialmente gracias a Diana Ruiz, te quiero.

A mis tutores Dra. Balbuena, Dr. Froyland y Dr. Vera por su paciencia, consejos y guía a lo largo de todo este proceso.

Finalmente, quiero agradecer a Dios por darme la fortaleza y la determinación para lograr este sueño.

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mis padres, quienes con su amor, sacrificio y apoyo incondicional me han guiado y dado la fuerza para alcanzar cada uno de mis sueños. Son mi mayor inspiración y este logro es tanto suyo como mío.

Los amo tanto.

Índice

1.- Resumen	1
2.- Introducción.....	1
3.- Abstract	2
4.- Antecedentes	3
4.1.- Generales.....	3
4.2.- Específicos.....	8
5.- Planteamiento del problema.....	13
6.- Justificación	14
7.- Objetivos	15
7.1.- General	15
7.2.- Específicos.....	15
8.- Material y métodos.....	16
8.1.- Tipo de estudio	16
8.2.- Diseño de estudio	16
8.3.- Población.....	16
8.4.- Muestra de estudio	16
8.5.- Criterios	16
- Inclusión:	16
- Exclusión:	17
- Eliminación:.....	17
8.6.- Estrategia de trabajo.....	17
8.7.- Ubicación espaciotemporal del estudio	19
9.- Aspectos éticos	20
10.- Resultados	21
11.- Discusión	31
12.- Conclusión.....	35
13.- Referencias.....	37
14.- ANEXOS	41
14.1 Carta de consentimiento informado para participación en estudio de investigación.	41
14.2 Carta de asentimiento informado para participación en estudio de investigación.	43

15.- Índice de cuadros.

15.1 Cuadro No.1. Criterios diagnósticos del CET del 2014, adaptado de Haddad L, Rosemberg S

15.2 Cuadro 2. Criterios para evaluar la mejoría de angiofibromas facial desde el inicio. Adaptado de Hatano, 2020

16.- Índice de figuras.

16.1 Figura 1. Imágenes que componen el Angiofibroma Severity Index. Adaptada de Vallejo, 2016.

16.2 Figura 2. Respuesta al tratamiento con sirolimus tópico al 0.01% en pacientes con distintos grados de severidad de angiofibromas faciales tras 15 semanas de tratamiento.

17.- Índice de graficas.

Grafica 1. Relación esclerosis tuberosa con angiofibromas faciales.

Grafica 2. Distribución de sexo.

Grafica 3. Clasificación en grado de severidad.

Grafica 4. Relación eritema de primera consulta vs última revisión (frasco no.1).

Grafica 5. Relación tamaño de primera consulta vs última revisión (frasco no.1).

Grafica 6. Relación eritema de primera consulta vs última revisión (frasco no.2).

Grafica 7. Relación tamaño de primera consulta vs última revisión (frasco no.2).

Grafica 8 y 9. Clasificación del tamaño y color.

Grafica 10. Comparación de eritema con escala FASI entre número de frasco.

Grafica 11. Comparación de tamaño con escala FASI entre número de frasco.

Grafica 12. Comparación de extensión con escala FASI entre número de frasco.

Grafica 13. Clasificación en grado de severidad

Grafica 14. Presencia de eritema a través del inicio del tratamiento.

Grafica 15. Presencia de tamaño a través del inicio del tratamiento

1.- Resumen

La presente tesis investiga la efectividad y seguridad del sirolimus tópico al 0.01% en el tratamiento de angiofibromas faciales múltiples en pacientes pediátricos con esclerosis tuberosa, una enfermedad genética poco frecuente caracterizada por la formación de angiofibromas, que afectan tanto la estética como psicológicamente a los pacientes.

El objetivo principal es determinar la eficacia del sirolimus tópico en la reducción de estos angiofibromas y evaluar su perfil de seguridad. Los objetivos específicos incluyen analizar la distribución de los pacientes por edad y sexo, evaluar la severidad de las lesiones utilizando la escala Facial Angiofibroma Severity Index y conocer la percepción de mejoría desde el punto de vista del paciente y de los familiares.

Se realizó un estudio clínico experimental, prospectivo, doble ciego y aleatorizado en el Hospital para el Niño Poblano entre octubre de 2023 y abril de 2024, incluyendo 53 pacientes diagnosticados con esclerosis tuberosa, de los cuales solo 10 cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis final.

Los resultados mostraron que en el grupo de placebo no hubo diferencias significativas, mientras que en el grupo tratado con sirolimus se observó una reducción significativa del eritema ($p = 0.034$). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño y la extensión de las lesiones, un 80% de los pacientes mostró mejoría en el color de las lesiones.

En conclusión, el Sirolimus tópico al 0.01% se demuestra como un tratamiento efectivo y seguro para angiofibromas faciales, con recomendaciones para realizar estudios adicionales para optimizar su uso.

Palabras clave: Esclerosis tuberosa, angiofibromas faciales, sirolimus topico

2.- Introducción

La esclerosis tuberosa es una enfermedad genética poco común caracterizada por el crecimiento de tumores benignos en varios órganos, siendo los angiofibromas faciales una de sus manifestaciones más comunes. Estas lesiones cutáneas, que aparecen como manchas rojizas o marrones en la cara, afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes pediátricos, causando problemas estéticos y psicológicos.

Tradicionalmente, el tratamiento ha incluido opciones quirúrgicas y láser, que pueden tener limitaciones y riesgos de efectos secundarios. Recientemente, el Sirolimus ha mostrado promesas como alternativa terapéutica, con efectos positivos en la reducción de la severidad de estas lesiones. Su uso tópico es atractivo por su potencial para minimizar la carga de los angiofibromas sin los riesgos de intervenciones invasivas.

Este estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad y seguridad del Sirolimus tópico al 0.01% en pacientes pediátricos con angiofibromas faciales y esclerosis tuberosa. Realizado en el Hospital para el Niño Poblano, se utilizó un diseño experimental prospectivo, doble ciego y aleatorizado, asegurando la validez de los resultados. Se espera que los hallazgos contribuyan a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y sirvan de base para futuras intervenciones clínicas.

3.- Abstract

Tuberous sclerosis is a rare genetic disease characterized by the growth of benign tumors in various organs, with facial angiofibromas being one of its most common manifestations. These skin lesions, which appear as reddish or brown spots on the face, significantly affect the quality of life of pediatric patients, causing aesthetic and psychological problems.

Traditionally, treatment has included surgical and laser options, which may have limitations and risks of side effects. Recently, sirolimus has shown promise as a therapeutic alternative, with positive effects in reducing the severity of these lesions. Its topical use is attractive for its potential to minimize the burden of angiofibromas without the risks of invasive interventions.

This study aims to evaluate the effectiveness and safety of topical Sirolimus 0.01% in pediatric patients with facial angiofibromas and tuberous sclerosis. Conducted at the Hospital para el Niño Poblano, a prospective, double-blind, randomized experimental design was used, ensuring the validity of the results. It is hoped that the findings will contribute to improving the quality of life of affected patients and serve as a basis for future clinical interventions.

4.- Antecedentes

4.1.- Generales

La esclerosis tuberosa, fue descrita por Bourneville en 1880; él describió en estudios post mortem, con pacientes que sufrían de convulsiones y retraso mental, logrando identificar características patológicas típicas de la enfermedad. El nombre Esclerosis Tuberosa se compone de la palabra latina tuber (crecimiento en forma de raíz) y la palabra griega skleros (duro), para referirse a las lesiones gruesas y firmes llamadas túberes. (1)

La prevalencia de esta condición varía entre uno por cada 6,000 y uno por cada 170,000 recién nacidos vivos. Puede afectar a individuos de cualquier raza y sexo, siendo de origen congénito o presentándose durante la infancia. A nivel mundial, se estima que afecta aproximadamente a 2 millones de personas. (2)

Es el segundo síndrome neurocutáneo más frecuente y su prevalencia oscila entre 1-6 individuos por cada 100.000. Se estima que hay un millón de individuos afectados en el mundo. Se sabe que afecta por igual a todos los grupos étnicos y que su distribución es similar en ambos sexos. Tiene una herencia autosómica dominante, cerca de 30% de los casos son heredados, mientras que 70% son secundarios a procesos de mutación espontánea. (3)

Resulta de mutaciones en el gen TSC1 o en el gen TSC2. El gen TSC1, que se asigna al cromosoma 9q34, abarca 50 kb de ADN genómico y contiene 23 exones. Codifica una proteína de 130 kDa llamada hamartina, que se expresa ampliamente en tejidos normales. Hamartin forma un complejo con la proteína tuberina que está codificada por el gen TSC2. El gen TSC2, que se asigna al cromosoma 16p13.3, abarca 45 kB de ADN genómico y contiene 42 exones. El gen se expresa de forma ubicua en todos los tejidos adultos normales y codifica una proteína de 200 kDa, la tuberina. (4)

No hay diferencia en la prevalencia entre hombres y mujeres. Algunos informes encontraron que la contribución de las variantes TSC1 y TSC2 es similar en los casos

genéticos hereditarios, mientras que las mutaciones de TSC2 son de cuatro a cinco veces más comunes en los casos esporádicos. Las variantes patogénicas del gen TSC1 o del gen TSC2 provocan una pérdida del efecto inhibitor de la vía mTOR, que media el crecimiento celular y el metabolismo en respuesta a alteraciones en los factores de crecimiento, la energía celular y el estado de los nutrientes. Los tumores asociados a esclerosis tuberosa, incluidos hamartomas, angiofibromas y linfangioleiomiomas, se caracterizan por la pérdida de heterocigosidad. Da como resultado una activación constitutiva de mTOR con la posterior producción de células basales epidérmicas a un ritmo más rápido que el desprendimiento de las células muertas. (4)

La pérdida de heterocigosidad es responsable de los hamartomas, de los tumores renales y cardíacos observados en el complejo; de forma global, las mutaciones pueden identificarse en el 85% de los pacientes que presentan signos clínicos de TSC, siendo más severo el compromiso fenotípico en quienes tienen alteraciones del TSC2. En casos familiares, existe igual probabilidad de encontrar mutaciones en TSC1 y 2, mientras en los esporádicos, menos del 25% tienen cambios en TSC1, y se asocian a un menor compromiso respecto de los casos esporádicos (5)

En el 60-89% de los enfermos que cumplen los criterios de diagnóstico para esclerosis tuberosa se identifica una mutación causante de la enfermedad, siendo que se estima que alrededor del 50% corresponden a mutaciones en TSC2 y el 17% a mutaciones en TSC1 (6)

Los principales hallazgos clínicos descritos en orden de frecuencia son: lesiones dérmicas con más del 90%, lesiones cerebrales 90%, anormalidades renales 70-90%, hamartomas retinianos 50%, y rabdomiomas en aproximadamente 40-60% de los pacientes. (7)

El diagnóstico de esclerosis tuberosa se basa en un conjunto de criterios clínicos (de Gómez) propuestos desde 1998, siendo reevaluados en la convención internacional de 2012, complementados con hallazgos imagenológicos, biopsias y pruebas genéticas. No obstante, el consenso internacional de 2012 estableció que su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos.

Cabe destacar que el diagnóstico precoz se ha relacionado con una mejor calidad de vida, permitiendo enfocar tratamientos específicos, reduciendo ampliamente incidencias de morbi-mortalidades, siendo la población infantil la más beneficiada. (7)

Los criterios para el diagnóstico consisten en la presencia de manifestaciones clínicas mayores y menores, se consideran definitivos cuando están presentes dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores; por su lado se consideran de diagnóstico probable al estar presentes un criterio mayor y uno menor y de diagnóstico posible si están presentes más de dos menores o un criterio mayor. (7)

I. CRITERIOS CLÍNICOS MAYORES
1. Máculas hipocrómicas
2. Angiofibromas
3. Fibromas en lecho ungueal
4. Placa de Chagrin
5. Hamartomas retinianos múltiples
6. Displasias corticales
7. Nódulos subependimario
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes.
9. Rabdomioma cardíaco,
10. Linfangiomatosis única o múltiple
11. Angiomiolipoma renal

II. CRITERIOS CLÍNICOS MENORES
1. Lesiones cutáneas tipo confeti
2. Defectos del esmalte dental
3. Fibromas intra-orales.
4. Lesiones acrómicas en retina.
5. Anomalías de la migración en sustancia blanca del SNC.
6. Hamartomas no renales.

Cuadro No.1. Criterios diagnósticos del CET del 2014, adaptado de Haddad L, Rosemberg S.

Los hallazgos en la piel son muy variados, pero las placas hipomelanóticas son las lesiones más frecuentes hasta en el 90% de los pacientes mayores de cinco años, y junto con los angiofibromas, constituyen las primeras manifestaciones en la infancia temprana. (8)

El espectro clínico comprende una serie de entidades dermatológicas que pueden llegar a ser muy específicas y que se consideran criterios diagnósticos mayores y menores. (9)

Máculas hipomelanóticas: Clínicamente suelen ser múltiples y de morfología lanceolada lo que ha llevado al uso del término máculas “en hoja de fresno”. De tamaño

variable, son hipopigmentadas y no acrómicas como las lesiones del vitíligo, por lo que la luz de Wood puede ser útil para una mejor visualización en pacientes con fototipos bajos. Aunque se localizan preferentemente en tronco y nalgas, pueden aparecer en extremidades u otras zonas. La presencia de 3 o más máculas hipomelanóticas se considera un criterio mayor de Esclerosis Tuberosa.(9)

Otro tipo de lesiones hipopigmentadas que pueden aparecer son las denominadas máculas “en confeti”, consideradas criterio menor de la enfermedad. Aparecen en región distal de brazos y piernas en forma de múltiples máculas hipocromas de pequeño tamaño (2-3 mm). (9)

Angiofibromas faciales: Son tumoraciones hamartomatosas que representan uno de los criterios mayores para el diagnóstico de la enfermedad. (9)

Los angiofibromas faciales se observan en alrededor del 75%. Aparecen a los 3-5 años. Se trata de lesiones nodulares de color rosa o rojo en el tercio medio de la cara, simétricas, que ocupan los surcos nasogenianos, las mejillas y a veces la frente o los párpados. Miden de uno a varios milímetros. Su número varía de algunas lesiones poco visibles a decenas de gran tamaño con un perjuicio estético considerable. Aumentan de número y tamaño con la edad, sobre todo en la pubertad o durante el embarazo. Rara vez pueden ser unilaterales. (7)

En la población general pueden observarse angiofibromas aislados de forma esporádica. Se considera un criterio mayor del diagnóstico cuando su número es superior a tres. (7)

Boggarapu y colaboradores en el 2022 realizaron un estudio retrospectivo, con un total de 2.057 pacientes con esclerosis tuberosa, 1.329 (64,6%) pacientes tenían angiofibroma facial. La mayoría de los pacientes con angiofibroma facial (62,0%) tenían entre 18 y 45 años grupo de edad, mientras que la mayoría de los pacientes sin tratamiento facial angiofibroma (33,7%) estaban en el grupo de edad de 11 a 17 años. La eliminación física del

angiofibroma facial mediante terapia con láser se observó en el 17,1% de los pacientes y terapia abrasiva. se observó en el 2,6% de los pacientes. (10)

Los tratamientos invasivos para angiofibromas faciales se recomiendan para lesiones que no responden, son más protuberantes o requieren intervención inmediata. El Consenso Internacional de esclerosis tuberosa no recomienda la terapia sistémica para el tratamiento exclusivo del angiofibroma facial debido al riesgo de efectos secundarios sistémicos (10)

4.2.- Específicos

Sirolimus, también conocido como rapamicina, es un macrólido producido por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*, que fue aislada de una muestra de suelo de la Isla de Pascua (Rapa Nui). Inicialmente descubierto como un agente antifúngico, se encontró que sirolimus tiene propiedades inmunosupresoras y antitumorales significativas. (11)

El sirolimus, conocido también como rapamicina, es un fármaco inmunosupresor que se utiliza principalmente para prevenir el rechazo en trasplantes de órganos. Fue descubierto en 1972 y ha jugado un papel crucial en la medicina trasplantológica y oncológica desde entonces. (12)

El Sirolimus actúa mediante la inhibición de la proteína mTOR, que es fundamental en la regulación del crecimiento celular, la proliferación y la supervivencia. Este mecanismo de acción permite a Sirolimus reducir la actividad de linfocitos T y B, lo que contribuye a su efecto inmunosupresor. (13)

Su actividad antitumoral se basa en la normalización de la señalización de la vía mTOR y en la actividad antiangiogénica, al disminuir los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular. La rapamicina forma un complejo con FKBP12 (proteína de unión-12 a FK506 o inmunofilina) y provoca la inhibición de la activación de la serina/treonina cinasas de los complejos mTORC1 y mTORC2. Esta inhibición bloquea la fosforilación y activación de subunidades ribosómicas, dando lugar a la reducción de la síntesis de proteínas. Asimismo, la rapamicina inhibe la actividad del complejo E cinasa dependiente de ciclina, lo que resulta en el bloqueo de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. De ese modo, induce apoptosis, inhibición de la migración e invasión celular y reduce la expresión del VEGF. (14)

Uno de los usos más destacados de Sirolimus es en la prevención del rechazo en trasplantes de órganos. Se ha utilizado especialmente en trasplantes renales, donde ha mostrado eficacia en la reducción de la tasa de rechazo agudo y crónico (14)

Sirolimus tiene propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas, lo que sugiere su potencial en el tratamiento del cáncer, aunque su uso en cáncer de mama avanzado ha mostrado resultados mixtos. (15)

En el contexto de los tumores neuroendocrinos (NETs), aunque sirolimus no es el tratamiento estándar, su análogo everolimus ha mostrado eficacia en mejorar la supervivencia libre de progresión en NETs avanzados. (16)

Sirolimus ha mostrado eficacia en citopenias autoinmunes refractarias, como el síndrome linfoproliferativo autoinmune y el lupus eritematoso sistémico, proporcionando respuestas duraderas y permitiendo la reducción de corticosteroides. (17) (18)

La American Thoracic Society respalda el uso de sirolimus para tratar la Linfangioleiomiomatosis, ya que inhibe la vía mTOR, mejorando la función pulmonar y reduciendo las colecciones de fluidos quilosos. (19)

En liposarcoma, un estudio de fase II evaluó la combinación de sirolimus y ciclofosfamida en sarcomas avanzados, mostrando que aproximadamente el 20% de los pacientes mantuvieron la enfermedad estable durante al menos 6 meses, aunque las respuestas objetivas fueron infrecuentes. Esto sugiere un efecto citostático más que citotóxico, lo que puede ser útil en el manejo de ciertos sarcomas. (20)

El uso de sirolimus tópico ha mostrado mejoras significativas en el tamaño y el enrojecimiento de los angiofibromas en pacientes con esclerosis tuberosa, con una buena tolerancia y sin eventos adversos graves. (21)

Además, sirolimus también ha sido efectivo en el tratamiento de rabdomiomas cardíacos asociados con la esclerosis tuberosa. Un estudio mostró que sirolimus puede aumentar la tasa de desaparición de estos tumores, especialmente en pacientes más jóvenes y en mujeres. (22)

Cuando se aplica de forma tópica, el sirolimus puede afectar la proliferación de queratinocitos y la función de las células dendríticas en la piel. Esto contribuye a su efecto en la reducción de la inflamación y la inhibición de tumores cutáneos. (23)

Sirolimus tópico ha demostrado ser efectivo en la reducción de angiofibromas faciales en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, ofreciendo una opción menos invasiva en comparación con tratamientos como la cirugía o el láser. (24)

Aunque el sirolimus tópico se considera generalmente seguro, puede causar efectos secundarios locales como dermatitis de contacto, prurito o eritema en el sitio de aplicación. Estos efectos suelen ser manejables y desaparecen con la reducción de la frecuencia de aplicación o la suspensión temporal del tratamiento. (25)

Se ha sugerido que las vías por las que la rapamicina disminuye el número y el tamaño de los tumores en esclerosis tuberosa sean la inhibición de la angiogénesis. En todos los pacientes se ha descrito franca mejoría del cuadro, con disminución marcada o incluso desaparición completa de las lesiones, así como mejoría en el eritema facial después de pocos meses de tratamiento. (26)

Hatano, Japón en 2020, investigaron un total de 33 pacientes que recibieron tratamiento con gel de sirolimus para angiofibromas faciales asociada con esclerosis tuberosa y evaluó los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud. Se realizaron encuestas antes y después de 3 meses de tratamiento. Las condiciones de los pacientes después de usar el gel de sirolimus se clasificaron en las tres categorías siguientes: "mejorado", "sin cambios" y "agravado". Después de 3 meses de gel de sirolimus tratamiento, se evaluaron tres puntuaciones de la encuesta de salud del formulario breve de 36 ítems del estudio (SF-36), vitalidad (VT), función social (SF) y salud mental (MH). Mejoró significativamente en comparación con antes del tratamiento.

Clasificación	Tamaño	Color
Mejorado	Reducido en 50% de las lesiones	Mejoró en > 50% de las lesiones
Sin alterar	No ha cambiado	No mejoro
Agravado	Pápulas aumentadas de o de nueva formación en >50% de las lesiones	Agravado por enrojecimiento en >50% de las lesiones

Cuadro 2. Criterios para evaluar la mejoría de angiofibromas facial desde el inicio. Adaptado de Hatano, 2020

Los angiofibromas influyen en el estado mental de los pacientes con esclerosis tuberosa y sus familias. Dado que suelen causar desfiguración, la personalidad de los pacientes puede volverse introvertida, con una sociabilidad reducida. Por lo tanto, el tratamiento de los angiofibromas podría mejorar no sólo las lesiones cutáneas, sino también la salud mental. (27)

Debido a que no existen métodos de medida validados para evaluar la severidad y la respuesta a tratamiento de los angiofibromas faciales, la Universidad de Córdoba; Madrid en 2016 diseñó la escala cuantitativa The Facial Angiofibroma Severity Index (FASI) que evalúa el eritema, tamaño y extensión de los angiofibromas faciales, asignando valores entre 0 y 9. Se catalogan como leves a aquellos cuya puntuación del FASI era ≤ 5 , como moderados a aquellos con puntuaciones entre 6 y 7 y severos cuando eran ≥ 8 . (9)



Figura 1. Imágenes que componen el Angiofibroma Severity Index. Adaptada de Vallejo, 2016.

5.- Planteamiento del problema

Los angiofibromas faciales son una entidad relativamente infrecuente, se estima entre 1/6000 y 1/10000 recién nacidos por año. Hasta el momento no se cuenta con la prevalencia en México, un estudio en de síndromes neurocutáneos en el Hospital del centro sur en un periodo de 21 años (2000-2021) el total de casos estudiados fueron 12 casos con diagnóstico de esclerosis tuberosa de los cuales el 58.33% fueron hombres y 41.66% mujeres.

A pesar de ser tumoraciones benignas los angiofibromas faciales tienen una importante repercusión psicológica, la principal preocupación es el impacto cosmético.

Dentro de los tratamientos con mayor frecuencia se encuentra la electrocoagulación, crioterapia, ablación con radiofrecuencia y láser; sin embargo, puede conducir a hiperpigmentación, cicatrices y recurrencia. Además, es posible que se requieran varias sesiones para lograr resultados favorables. A pesar de haber varias opciones de tratamiento, por el momento no se cuenta con el tratamiento ideal.

Por lo tanto, la terapia tópica ofrece un tratamiento novedoso para el tratamiento facial angiofibromas. Eso nos lleva a generar la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de Sirolimus tópico como tratamiento de angiofibromas faciales múltiples en los pacientes pediátricos con esclerosis tuberosa?

6.- Justificación

Al tratarse de una enfermedad con tan baja prevalencia, la realización de ensayos clínicos o estudios de gran tamaño muestral para evaluar posibles tratamientos de los angiofibromas faciales se hace muy complejo.

La utilidad de este trabajo permitirá establecer la pauta terapéutica y eficacia a largo plazo, ya que sirolimus está considerándose como una alternativa para el tratamiento de estos pacientes, por su ventaja de administración.

La respuesta al tratamiento ayudará a mejorar el aspecto físico por consiguiente el impacto psicológico que presentan estos pacientes.

Este trabajo de investigación tiene como propósito determinar la efectividad de Sirolimus en pacientes con angiofibromas faciales múltiples secundario a esclerosis tuberosa en población pediátrica en pacientes del Hospital para el Niño Poblano.

Hipótesis: Sirolimus aplicado de forma tópica será una alternativa terapéutica efectiva y segura en la práctica clínica habitual para el tratamiento de los angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos.

Hipótesis nula: Sirolimus aplicado de forma tópica no será una alternativa terapéutica en la práctica clínica habitual para el tratamiento de los angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos.

7.- Objetivos

7.1.- General

- Evaluar la efectividad y seguridad de sirolimus tópico en el tratamiento de angiofibromas faciales múltiples asociados a esclerosis tuberosa en el periodo octubre 2023 a julio 2024.

7.2.- Específicos

- Determinar la distribución de los pacientes con angiofibromas faciales por edad y sexo.
- Describir la severidad de las lesiones faciales mediante la escala FASI antes y después del tratamiento con sirolimus.
- Conocer la mejoría clínica subjetiva por la escala adaptada de Hatano.
- Determinar el tiempo de respuesta al tratamiento con sirolimus tópico al 0.01%
- Medir la seguridad del sirolimus tópico al 0.01% evaluando la presencia de efectos secundarios con los pacientes tratados.

8.- Material y métodos

8.1.- Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio clínico experimental, prospectivo, doble ciego y aleatorizado, con intervención en pacientes en angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa tratados con sirolimus tópico 0.01% en pomada, aplicándose una dosis diaria.

8.2.- Diseño de estudio

El diseño del estudio fue experimental, prospectivo, doble ciego y aleatorizado.

8.3.- Población

La población estuvo conformada por pacientes del Hospital para el Niño Poblano, específicamente aquellos con diagnóstico de esclerosis tuberosa que presentaban angiofibromas faciales múltiples y bilaterales, que acudieron a la consulta externa de Dermatología.

8.4.- Muestra de estudio

Se obtuvo por conveniencia.

8.5.- Criterios

- Inclusión:

- Pacientes de cualquier sexo.
- Pacientes entre los 1 y 18 años.
- Diagnóstico de esclerosis tuberosa que presentaron angiofibromas faciales establecido por dermatología.
- Padres y niños que aceptaron participar en el estudio.

- Exclusión:

- Pacientes con otra dermatosis asociada en la zona afectada.
- Pacientes en tratamiento de angiofibromas faciales con algún otro tipo de terapia tópica.
- Pacientes con angiofibromas faciales no asociados a esclerosis tuberosa.

- Eliminación:

- Incapacidad del paciente y su familia para cumplir el protocolo del estudio.
- Pacientes que abandonaron el estudio en cualquier momento, por cualquier motivo.
- Pacientes que no mantuvieron el seguimiento en la consulta externa de dermatología.

8.6.- Estrategia de trabajo

Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de octubre de 2023 a julio de 2024, en el Hospital para el Niño Poblano, previa autorización por el Comité Ético Hospitalario. Se procedió a la elaboración del protocolo de investigación:

Se comenzó con la búsqueda de pacientes en el expediente electrónico del hospital con el diagnóstico de esclerosis tuberosa. Se aplicaron los criterios de inclusión, de exclusión y de eliminación para seleccionar a los participantes.

Una vez obtenida la muestra, se asignaron citas para consulta externa de dermatología, donde se proporcionó la información necesaria sobre la enfermedad y el uso del medicamento. Con el consentimiento informado de los familiares y asentimiento por parte de los pacientes, se procedió a la asignación aleatoria del tratamiento. Para ello, se utilizó un sistema de tómbola con diez distintivos de papel numerados 1 y 2, que fueron tomados al azar, de manera que los familiares no pudieran visualizar la asignación.

Los códigos de asignación se proporcionaron según el orden de registro de captura de datos, y el investigador fue responsable de asignar el medicamento correspondiente a cada

paciente de acuerdo con dicho código. Ni los pacientes ni los investigadores conocían la asignación del tratamiento hasta la finalización del estudio.

El doble ciego fue mantenido por el servicio de farmacia del hospital, que preparó los frascos con crema emoliente, los cuales contenían ya sea el medicamento en estudio (sirolimus tópico al 0.01%) o placebo. Ambos frascos fueron etiquetados de manera similar para garantizar el doble ciego tanto para el paciente como para el médico.

Con el siguiente método específico:

1. Se utilizaron envases color ámbar de 20 g, previamente esterilizados.
2. La preparación se realizó en una campana de flujo laminar vertical.
3. Las pastillas de rapamicina se pulverizaron hasta obtener un polvo fino (1.88 g).
4. El polvo de rapamicina se mezcló con crema emoliente hasta formar una pasta fluida y homogénea.
5. La crema emoliente se añadió de manera gradual, mezclando bien después de cada adición.
6. La mezcla se conservó en refrigeración, a una temperatura entre 2°C y 8°C.

A cada paciente se le indicó aplicar la crema, utilizando guantes protectores, de manera uniforme sobre las lesiones una vez al día, por la noche.

Todos los pacientes fueron evaluados al inicio del tratamiento (valor basal), y posteriormente se realizaron cinco revisiones a lo largo de nueve meses. En cada visita, los pacientes fueron examinados clínicamente y sus lesiones faciales fueron fotografiadas utilizando la misma cámara digital.

Se empleó el Facial Angiofibroma Severity Index como escala cuantitativa para evaluar la severidad de las lesiones, y se definieron los criterios para evaluar la mejoría de las lesiones de angiofibroma facial.

Los resultados fueron recolectados y analizados utilizando la aplicación JASP.

8.7.- Ubicación espaciotemporal del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital para el Niño Poblano, sen San Andrés Cholula, Puebla, durante el período comprendido entre enero de 2023 y julio de 2024.

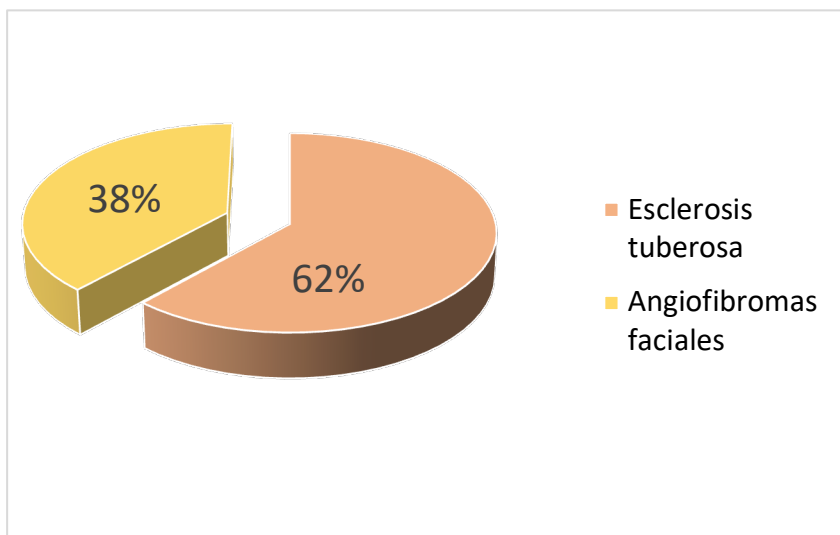
9.- Aspectos éticos

Título Segundo, Capítulo III De la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

Cuando se realice investigación en seres humanos sobre nuevos (o se modifiquen) recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o rehabilitación, además deberán solicitar autorización de la Secretaría presentando documentación requerida (ver Ley).

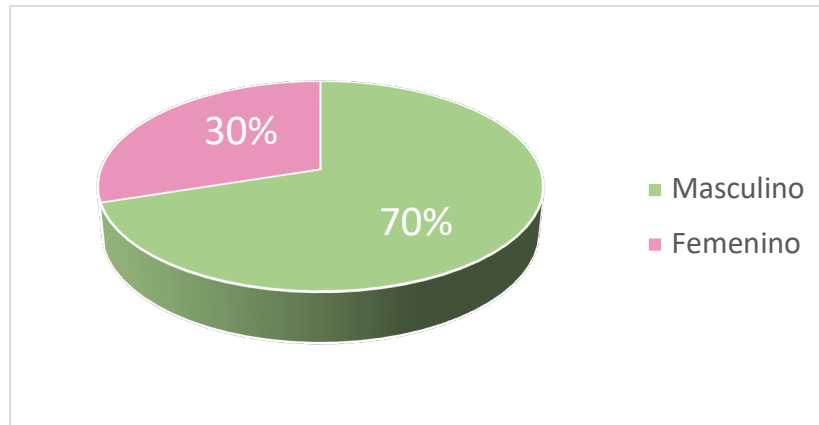
10.- Resultados

Se incluyeron un total de 53 pacientes con el diagnóstico de esclerosis tuberosa, de los cuales 62% (n=33) de los pacientes tenían angiofibromas faciales. (Grafica 1). La distribución por sexo con esclerosis tuberosa corresponde al 51% (n=27) en hombres y mujeres 49% (n=26). Del total de pacientes con angiofibromas (n=33) se incluyeron (n=10) al estudio.



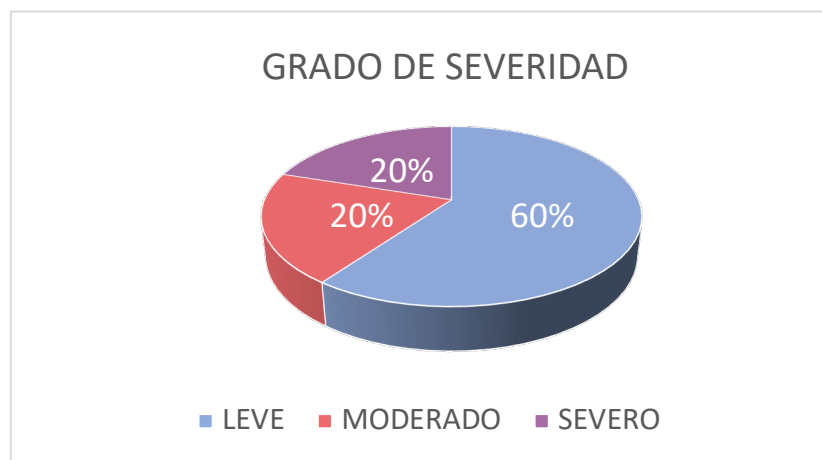
Grafica 1. Relación esclerosis tuberosa con angiofibromas faciales

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, encontramos una mayor frecuencia en hombres del 70% (n=7) que de mujeres 30% (n=3). (grafica 2) La edad media fue 9 años con una desviación estándar de +/- 5 años, con un rango que oscila entre 2 y 18 años.



Grafica 2. Distribución de sexo.

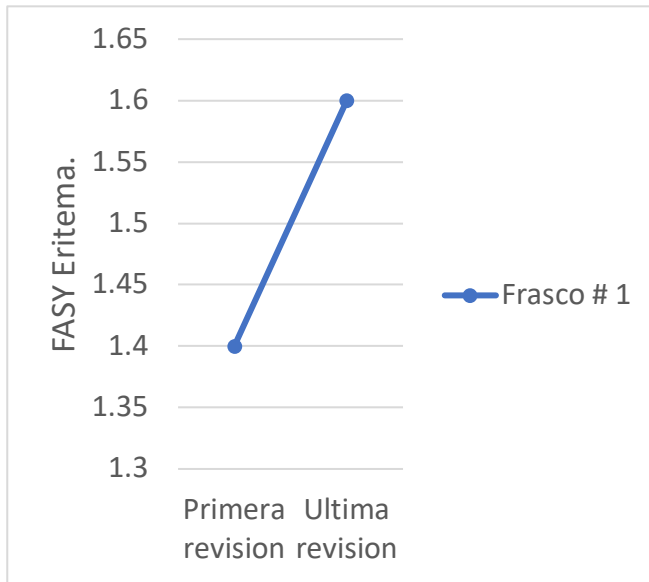
Para medir la severidad inicial de los angiofibromas de los pacientes se utilizó la escala FASI en la primera consulta. El 60% (n=6) de los pacientes se clasificaron como afectación leve, el 20% (n=2) grado moderado y 20% (n=2) restante severo (Grafica 3)



Grafica 3. Clasificación en grado de severidad

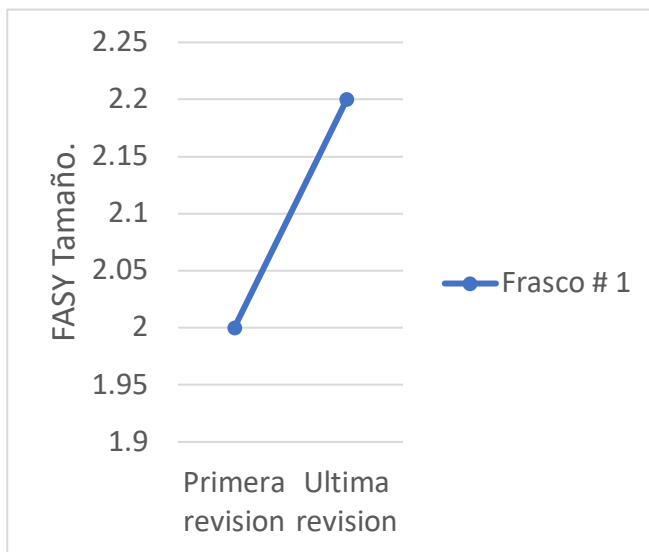
El estudio se realizó con dos grupos aleatorios, el grupo control (placebo) y el grupo experimental (sirolimus al 0.01%). En ambos grupos se analizaron las mismas variables en la primera revisión y la última.

En el grupo placebo (frasco no.1), la prueba de Wilcoxon reveló un valor de p de 1.0, lo que indica que no existen diferencias significativas en el eritema entre las distintas revisiones (gráfica 4).



Grafica 4. Relación eritema de primera consulta vs última revisión. (frasco no.1)

El tamaño en la primera y la última revisión de los pacientes con placebo. Demostraron con una T de Wilcoxon un valor de p de 1.0, lo que indica que no hubo diferencias significativas del eritema entre las revisiones. (grafica 5)

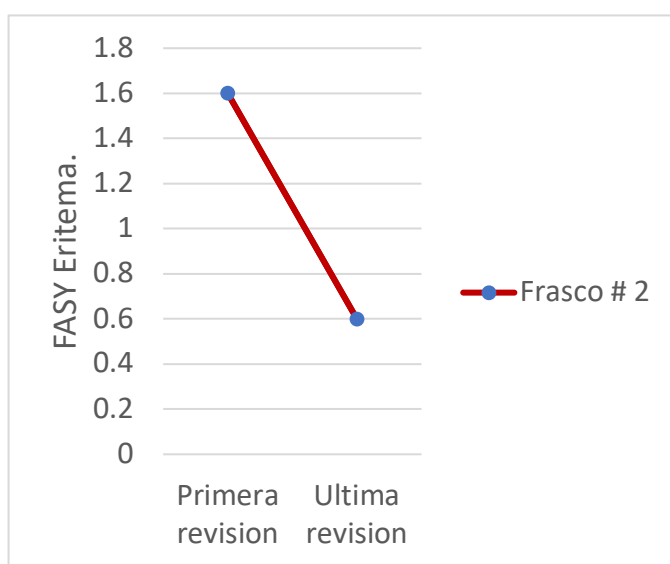


Grafica 5. Relación tamaño de primera consulta vs última revisión (frasco no.1)

La extensión en el frasco no 1 no se puede calcular porque la varianza es cero. Indicando que no hubo ninguna diferencia clínica.

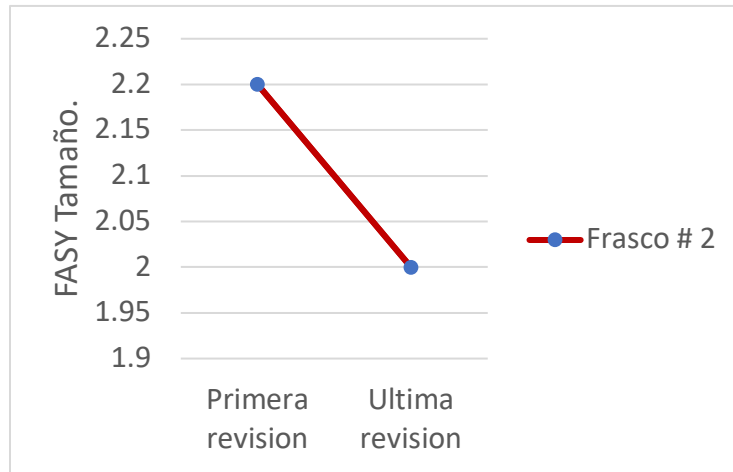
En el grupo experimental utilizados con sirolimus al 0.01% 2 con clasificación de tamaño y color subjetiva en la primera revisión. Todos los pacientes demostraron no tener cambios en los angiofibromas.

En relación con el eritema, se observaron cambios significativos, evidenciados por una prueba T de Student que arrojó un valor de p de 0.034. Esto sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa en la evaluación al comparar los resultados de la primera consulta con los de la última (gráfica 6)



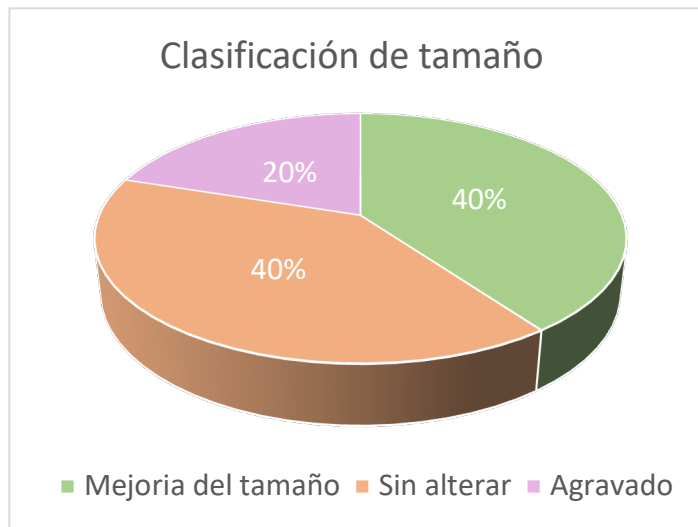
Grafica 6. Relación eritema de primera consulta vs última revisión. (frasco no.2)

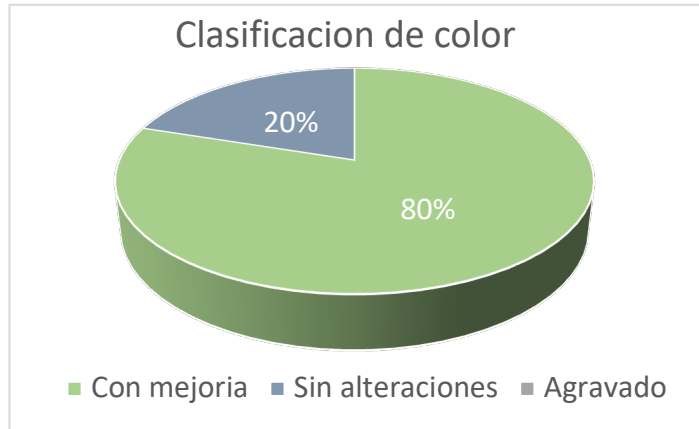
En relación con el tamaño en pacientes tratados con sirolimus al 0.01%, se empleó una prueba T de Student. Se observó una disminución, aunque sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa, como se refleja en el valor de p de 0.62. (grafica 7)



Grafica 7. Relación tamaño de primera consulta vs última revisión (frasco no.2)

En la última revisión en la clasificación de tamaño se demostró que el 40% (n=2) con mejoría del tamaño, 40% (n=2) sin alterar y el 20% (n=1) con agravamiento del tamaño. Conforme la clasificación de color en la última revisión se demostró que el 80% (n=4) con mejoría, 20% (n=1) sin alteraciones y ningún paciente presento agravamiento. (grafica 8 y 9)



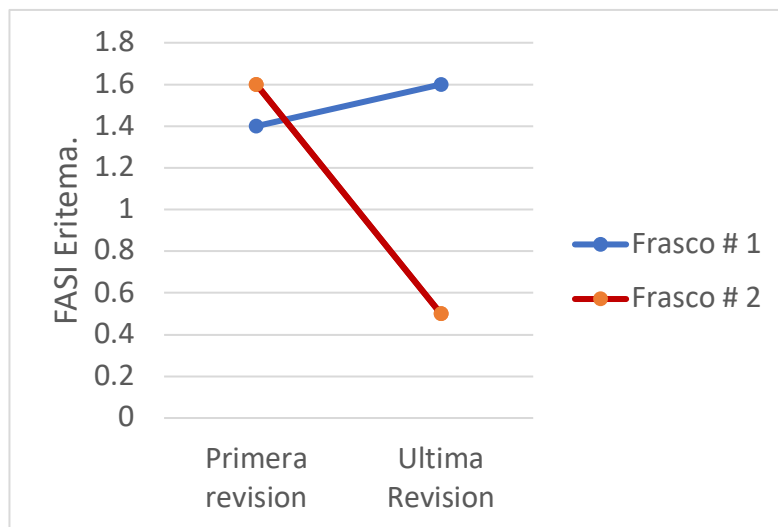


Grafica 8 y 9. Clasificación del tamaño y color

En este estudio se utilizó la prueba de Chi-cuadrada para analizar la relación entre el tamaño en la primera y la última consulta de los pacientes; los resultados demostraron un valor de p de 0.2, lo que sugiere que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño evaluado en ambas consultas.

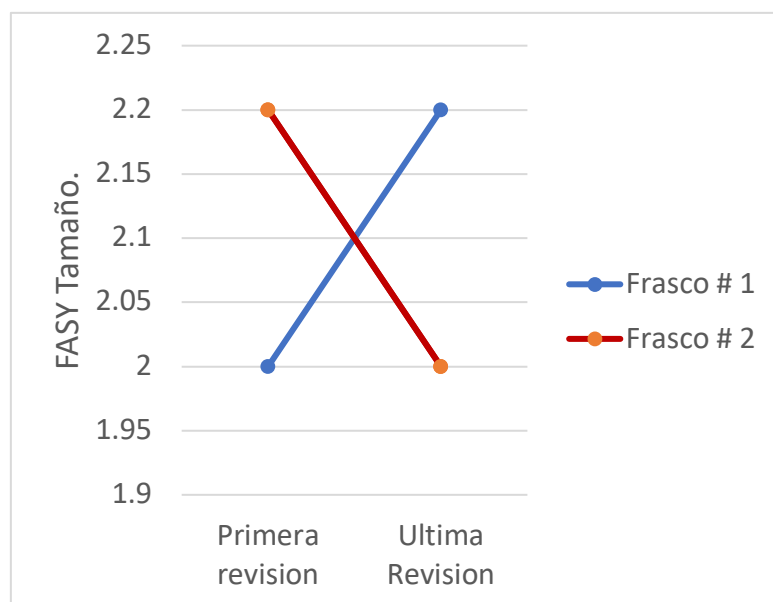
Para analizar la relación entre el color en la primera y la última consulta de los pacientes se utilizó la prueba de Chi-cuadrada; los resultados demostraron un valor de p de 0.033, lo que indica una asociación estadísticamente significativa en la variación del color entre ambas consultas.

Se utilizó un análisis ANOVA de medidas repetidas, para comparar los dos grupos de eritema, tamaño y expansión de la escala de FASI en el tiempo. Los resultados demostraron en la variable eritema un valor de p de 0.012, lo que indica diferencia estadísticamente significativa entre los grupos evaluados. (grafica 10)



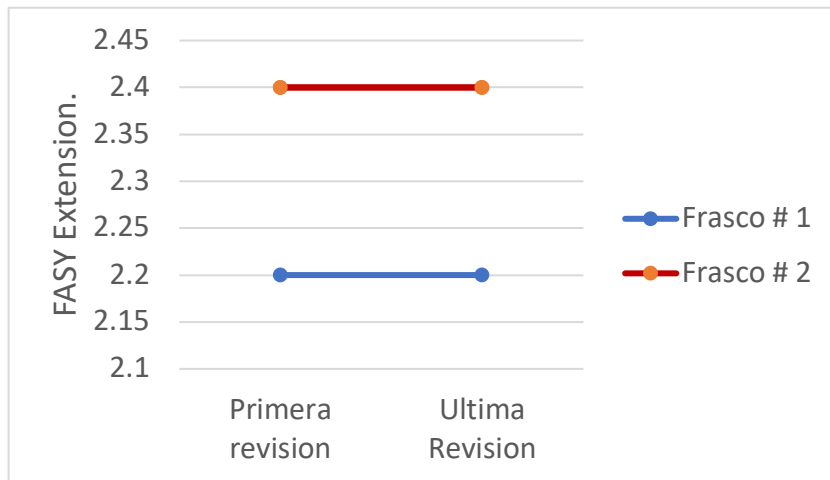
Grafica 10. Comparación de eritema con escala FASI entre número de frasco.

Los resultados en el tamaño con un valor de p de 0.0889, lo que proyecta que no hubo diferencias significativas en la clasificación entre los grupos comparados. (grafica 11)



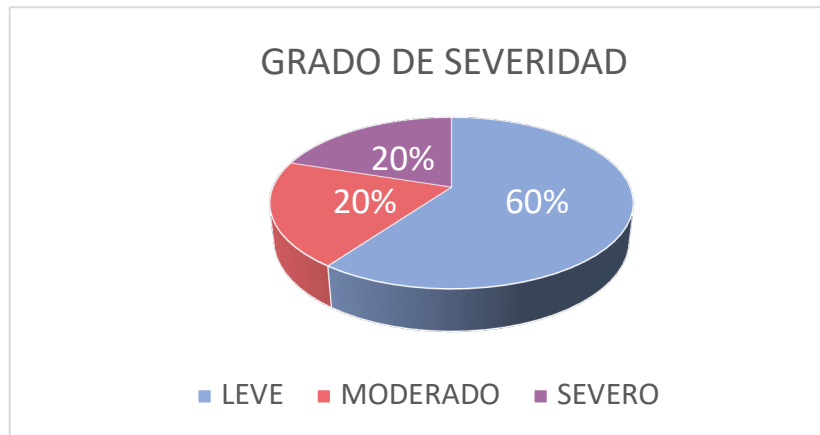
Grafica 11. Comparación de tamaño con escala FASI entre número de frasco.

Los resultados en la extensión de los angiofibromas mostraron un valor de p de 0.252, lo que demuestra que no hubo diferencias significativas en la clasificación entre los grupos comparados. (grafica 12)



Grafica 12. Comparación de extensión con escala FASI entre número de frasco.

Para medir la severidad final de los angiofibromas de los pacientes se utilizó la escala FASI. El 60% (n=6) de los pacientes se clasificaron como afectación leve, el 20% (n=2) grado moderado y 20% (n=2) restante severo (grafica 13)

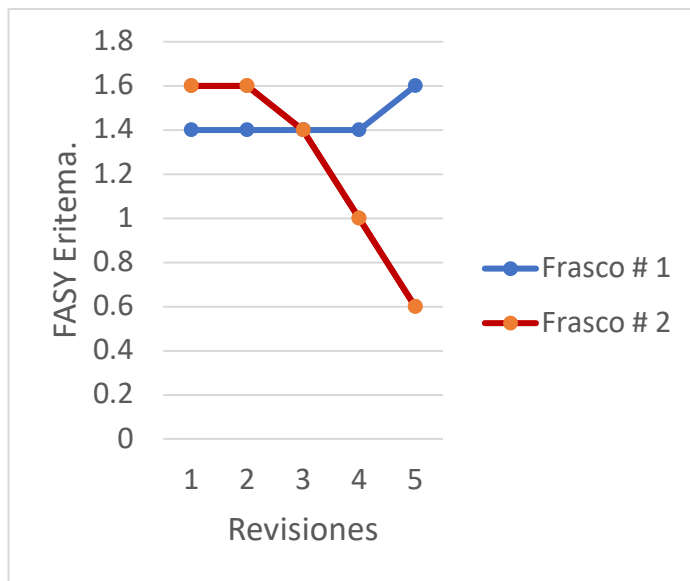


Grafica 13. Clasificación en grado de severidad

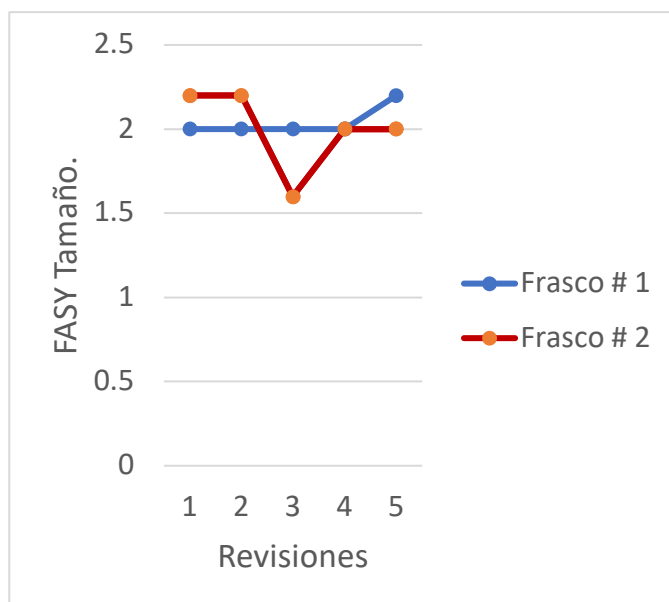
El respuesta

inicio de la al tratamiento

en la clasificación de eritema y tamaño comenzó a percibirse a partir de la tercera consulta en los pacientes con uso de sirolimus tópico al 0.01% que conforman 4 meses y fue experimentándose una reducción progresiva en comparación con el grupo placebo que continua con la evolución natural de la enfermedad. (grafica 14 y 15)



Grafica 14. Presencia de eritema a través del inicio del tratamiento.



Grafica 15. Presencia de tamaño a través del inicio del tratamiento

En lo que respecta a los efectos secundarios observados en el grupo control (n=10), se reportó que únicamente el 1% de los pacientes (n=1) presentó un efecto adverso. El efecto secundario observado fue resequedad en la piel y no requirió la interrupción del tratamiento.



Figura 2. Respuesta al tratamiento con sirolimus tópico al 0.01% en pacientes con distintos grados de severidad de angiofibromas faciales tras 15 semanas de tratamiento. El primer paciente presentaba una afectación severa (a), logrando una mejora hasta una afectación moderada. El segundo paciente presentaba una afectación moderada, con una reducción a leve (b).

11.- Discusión

En nuestro estudio, se incluyó a 53 pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa, de los cuales el 62% presentaba angiofibromas faciales. Sin embargo, solo el 30% de estos pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron finalmente incluidos en el estudio. La diferencia en la distribución por sexo (70% hombres frente a 30% mujeres en el grupo de estudio) podría reflejar una mayor prevalencia de angiofibromas faciales en hombres con esclerosis tuberosa.

Hasta el momento no se cuenta con la prevalencia en México. Un estudio de síndromes neurocutáneos en el hospital del centro sur en un periodo de 21 años 2000-2021, reportó mayor incidencia en hombres del 58.33 % y 41.66% en mujeres (Lopez, 2023).

El artículo Lloyd et al. (2015) muestra la prevalencia de esclerosis tuberosa es homogénea entre hombres y mujeres, con una proporción cercana al 1:1. Sin embargo, existen algunas evidencias que sugieren que la manifestación clínica podría diferir entre géneros. Por ejemplo, Koehler et al. (2013) encontraron que los hombres con esclerosis tuberosa tienden a tener una mayor carga de lesiones cutáneas y neurológicas en comparación con las mujeres. Estos hallazgos sugieren que, aunque la incidencia de la enfermedad sea similar entre géneros, las características clínicas podrían variar.

Al evaluar la severidad inicial de los angiofibromas utilizando la escala FASI, observamos que la mayoría de los pacientes presentaban afectación leve (60%), mientras que el resto se distribuía entre grados moderado (20%) y severo (20%). Aunque estos porcentajes al final del estudio fueron iguales a los porcentajes iniciales, la interpretación de estos resultados requiere una consideración más detallada.

El hecho de que la proporción de severidad final fuera similar a la inicial en términos porcentuales puede ser atribuido a la progresión natural de la enfermedad en el grupo placebo, esto contribuyó al aumento en la proporción de pacientes clasificados en grados leves a moderados en la evaluación final. Que contrasta con el tratamiento activo con sirolimus, el

cual demostro cambios de severo a moderado y de moderado a leve. Aunque estadisticamente no mostró cambios en la grafica de severidad, sí pudo haber influido en otros aspectos como la reducción del eritema. Esto subraya la importancia de considerar la evolución natural de la enfermedad al interpretar los resultados del tratamiento.

En cuanto a la seguridad del sirolimus tópico al 0.01% utilizado en nuestro estudio, es relevante mencionar que solo uno de los diez pacientes tratados experimentó efectos secundarios. Este paciente presentó resequedad en la piel, un efecto adverso que se considera leve y que no requirió la suspensión del tratamiento. Cleveland y Mischel (2020) en su revisión exhaustiva de la seguridad y eficacia del sirolimus tópico destacan que la resequedad y el eritema son efectos secundarios comunes asociados con el uso de este medicamento en diversas condiciones dermatológicas. De manera similar, Miller y Anselmo (2018) también identifican la resequedad como uno de los efectos adversos más prevalentes del sirolimus tópico, subrayando que este efecto puede ser manejado con medidas adecuadas y es generalmente leve.

Nuestros resultados coinciden con estos estudios, confirmando que la resequedad es un efecto secundario esperado y que se alinea con las observaciones previas en la literatura. La baja incidencia de efectos secundarios en nuestro estudio es alentadora y sugiere que el sirolimus tópico al 0.01% tiene un perfil de seguridad favorable para su uso en pacientes pediátricos con esclerosis tuberosa. La ausencia de efectos secundarios graves y la capacidad de manejar el único efecto adverso observado sin necesidad de interrumpir el tratamiento refuerzan la viabilidad del sirolimus tópico como una opción terapéutica en esta población.

En nuestra investigación, se observaron diferencias significativas en la evaluación del eritema en el grupo tratado con sirolimus tópico, mostrando una mejora estadísticamente significativa tras el tratamiento. Por otro lado, la evaluación del tamaño de los angiofibromas no reveló una diferencia estadísticamente significativa, y la extensión de los mismos tampoco presentó cambios relevantes entre las consultas. No obstante, se evidenció una mejora progresiva tanto en el eritema como en el tamaño de los angiofibromas a partir de la tercera consulta, lo que sugiere una respuesta favorable al tratamiento.

Knöpfel. (2014) describió un caso de un adolescente que experimentó una reducción del número de angiofibromas faciales y una buena tolerancia al sirolimus tópico al 0.2%, sin efectos adversos significativos. En nuestro estudio, el grupo tratado con sirolimus al 0.01% mostró una tendencia hacia la mejora del eritema, pero no se observaron diferencias significativas en el tamaño o la extensión de las lesiones. Esto podría indicar que mientras el sirolimus tópico es eficaz para reducir el eritema, la reducción en el tamaño de los angiofibromas puede requerir un tratamiento de mayor concentración o un período más prolongado.

A pesar de que nuestro estudio no mostró una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño de las lesiones, la mejora en el eritema es consistente con los resultados de la eficacia del sirolimus en estudios previos como Wataya Kaneda. (2018) que realizó un ensayo clínico en el que se observó una tasa de respuesta del 60% en la mejora de los angiofibromas faciales con el gel de sirolimus, en comparación con el grupo placebo. Este estudio resalta la eficacia del sirolimus en la reducción de angiofibromas, aunque la concentración del gel en su estudio era mayor que la utilizada en nuestro ensayo.

En nuestro estudio, la respuesta al tratamiento con sirolimus tópico al 0.01% en términos de eritema y tamaño de los angiofibromas comenzó a ser perceptible a partir de la tercera consulta, es decir, después de aproximadamente cuatro meses de tratamiento. Esta reducción progresiva en comparación con el grupo placebo, que continuó con la evolución natural de la enfermedad, sugiere una eficacia clínica significativa del sirolimus tópico en la mejora de los síntomas.

Valerón Almazán (2012) reportó que en su estudio, tras tres meses de tratamiento con sirolimus tópico, se observó una mejora clínica evidente en el número de lesiones y el eritema en una paciente con esclerosis tuberosa. Esta mejoría temprana en la respuesta al tratamiento es consistente con nuestros hallazgos de que la mejoría en el eritema y el tamaño se percibió después de aproximadamente tres meses de tratamiento.

En un estudio prospectivo de Malissen et al. (2017) reportaron una reducción progresiva de las lesiones en pacientes tratados con sirolimus tópico al 1% durante nueve meses. Aunque la respuesta en su estudio se observó a lo largo de un período más prolongado, la tendencia hacia la mejoría gradual es consistente con los resultados de nuestro estudio, que muestra una reducción progresiva del eritema y el tamaño de los angiofibromas con sirolimus tópico al 0.01%.

12.- Conclusión

En esta investigación se pudo evaluar la eficacia y seguridad del sirolimus tópico al 0.01% en el tratamiento de angiofibromas faciales en pacientes pediátricos con esclerosis tuberosa.

El tratamiento con sirolimus tópico al 0.01% mostró una mejora clínica notable en la reducción del eritema, confirmada por los estudios estadísticos realizados. Esta evidencia respalda la efectividad del sirolimus tópico en la disminución del enrojecimiento asociado con los angiofibromas faciales, lo cual concuerda con los resultados de investigaciones previas que han documentado su eficacia del sirolimus en la mejora del eritema.

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño y la extensión se observó una tendencia hacia una reducción progresiva. Esta mejoría progresiva, aunque no significativa a nivel estadístico, sugiere que el sirolimus tópico puede tener un impacto positivo en la reducción de la carga de las lesiones con el tiempo.

La baja incidencia de efectos adversos graves refuerza la viabilidad del sirolimus tópico como una opción segura para pacientes pediátricos con esclerosis tuberosa.

Nuestros hallazgos se alinean con estudios previos que han mostrado la eficacia del sirolimus en la mejora de angiofibromas faciales, aunque con concentraciones más altas. Aunque el sirolimus tópico al 0.01% demostró ser una opción prometedora para el tratamiento de angiofibromas faciales, se recomienda llevar a cabo estudios adicionales para explorar diferentes concentraciones del medicamento y períodos de tratamiento más prolongados. Esto permitirá optimizar la eficacia del tratamiento y evaluar su impacto a largo plazo en la reducción de angiofibromas y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

En conclusión, el sirolimus tópico al 0.01% representa una alternativa terapéutica válida para el manejo de angiofibromas faciales en pacientes con esclerosis tuberosa, ofreciendo una reducción significativa del eritema y un buen perfil de seguridad. La falta de

diferencias significativas en el tamaño y la extensión de las lesiones sugiere la necesidad de más investigaciones para determinar la concentración óptima y la duración del tratamiento para maximizar los beneficios clínicos.

13.- Referencias

1. Gómez Cerdas MT, Vargas Morales JA. Esclerosis tuberosa. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2019 Mar 1;4(3):21–37.
2. Morales-González VA, Gloria GS, Lara-Guevara MR, Cortés-López PN, Arenas y. R. Sclerosis tuberosa (Bourneville-Pringle disease).
3. Hernández AU-CAB-L. Caracterización de la población pediátrica costarricense con esclerosis tuberosa y descripción del comportamiento de la epilepsia asociada. Rev Neurol. 2013;57 (11): 489-494.
4. Lin YT, Yu CL, Tu YK, Chi CC. Efficacy and Safety of Topical Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitors for Facial Angiofibromas in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Vol. 10, Biomedicines. MDPI; 2022.
5. Carlos Medina-Malo, Orlando Carreño, Alberto Vélez, Luis Arturo Lizcano, León Darío Ortiz, Henry Becerra, Andrés Felipe Cardona. Tuberous sclerosis complex. Acta Neurol Colomb Vol 28 No 1. marzo de 2012;1–23.
6. Monteiro T, Garrido C, Pina S, Chorão R, Carrilho I, Figueiroa S, et al. Esclerosis tuberosa: caracterización clínica e intento de correlación fenotipo/genotipo. An Pediatr (Engl Ed). 2014;81(5):289–96.
7. Ledón GJ. Revista Mexicana de Neurociencia. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2016;17(4):86–95. Available from: www.revmexneuroci.com
8. Zully Johanna Ballesteros Zárata 1. Andrea Estefanía Pardo Heredia2 y. Juan Sebastián Martínez Martínez. Tuberous Sclerosis Complex, Main Characteristics and Cutaneous

Manifestations. A Pediatric Case. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*
Volumen 17 / Número 3. julio-septiembre 2019

9. Vallejo RS. Sirolimus tópico en el tratamiento de angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa. [España]: Universidad de Córdoba, Departamento de Medicina Área Dermatología; Córdoba 2016.
10. Boggarapu S, Roberds SL, Nakagawa JA, Beresford E. Characterization and management of facial angiofibroma related to tuberous sclerosis complex in the United States: retrospective analysis of the natural history database. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Dec 1;17(1).
11. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* 2003;35(3 Suppl):7S-14S.
12. Dumont, F., Schreiber, S. L., & Michalak, D. (2013). The discovery of rapamycin: a “wonder drug” for the therapy of transplantation and cancer. *Nature Reviews*
13. Batalla A, Flórez Á, Dávila-Pousa C, de la Torre C. Utilidad de la rapamicina tópica en dermatología pediátrica. *Piel.* 2016 Dec 1;31(10):715–20.
14. Saxton RA, Sabatini DM. MTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell.* 2017;168(6):960–76.
15. Yi Z, Liu B, Sun X, Rong G, Wang W, Li H, et al. Safety and efficacy of sirolimus combined with endocrine therapy in patients with advanced hormone receptor-positive breast cancer and the exploration of biomarkers. *Breast* 2020;52:17–22.
16. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2015;387(10022):968–77.

17. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, Lambert MP, Bleasing JJ, Seif AE, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*. 2015;127(1):17–28.
18. Eriksson P, Wallin P, Sjöwall C. Clinical experience of sirolimus regarding efficacy and safety in systemic lupus erythematosus. *Front Pharmacol*. 2019;10:82.
19. Feemster LC, Lyons PG, Chatterjee RS, Kidambi P, McCormack FX, Moss J, et al. Summary for clinicians: Lymphangiomyomatosis diagnosis and management clinical practice guideline. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(7):1073–5.
20. Schuetze SM, Zhao L, Chugh R, Thomas DG, Lucas DR, Metko G, et al. Results of a phase II study of sirolimus and cyclophosphamide in patients with advanced sarcoma. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1347–53.
21. Dao D-PD, Pixley JN, Akkurt ZM, Feldman SR. A review of topical sirolimus for the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2023;58(4):428–33.
22. Chen X-Q, Wang Y-Y, Zhang M-N, Lu Q, Pang L-Y, Liu L-Y, et al. Sirolimus can increase the disappearance rate of cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis: A prospective cohort and self-controlled case series study. *J Pediatr*. 2021;233:150-155.e4.
23. Sato, T., & Nakayama, J. (2016). Mechanism of action of sirolimus and its effects on skin cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(2), 365-372. DOI: 10.1016/j.jid.2015.08.045.
24. Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, et al. Sirolimus gel treatment vs placebo for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2018;154(7):781–8.

25. Pereira, R. M., & Mendez, M. (2020). Safety and efficacy of topical sirolimus in dermatology. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 13, 37-45. DOI: 10.2147/CCID.S228835.
26. Ledo Dunipe E. Esclerosis tuberosa de Bourneville. *Actas Dermosifiliogr.* 1957 Mar;48(3):172–5.
27. Valerón-Almazán P, Vitiello M, Abuchar A, Kerdel FA. Utilización de solución de rapamicina tópica para el tratamiento de múltiples angiofibromas faciales en una paciente con esclerosis tuberosa. Vol. 103, *Actas Dermo-Sifiliograficas.* 2012. p. 165–6.

14.- ANEXOS

14.1 Carta de consentimiento informado para participación en estudio de investigación.

Anexos

Carta de consentimiento informado para participación en estudio de investigación.

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

"EFECTIVIDAD DEL USO DE SIROLIMUS TOPICO EN ANGIOFIBROMAS
FACIALES EN PACIENTES PEDIATRICO CON ESCLEROSIS TUBEROSA"

El estudio que se realiza tiene como finalidad determinar la efectividad de las lesiones de angiofibromas faciales en pacientes pediátricos con esclerosis tuberosa como una terapia coadyuvante esperando que las lesiones faciales disminuyan de tamaño o incluso su resolución completa sea de manera favorable evitando complicaciones.

Se me ha notificado que la participación en el trabajo de investigación consiste en la aplicación de sirolimus tópico al 0.01%, el cual es un fármaco anticanceroso que inhibe la angiogénesis que al ser administrados en cantidades adecuadas promueven la disminución en número y el tamaño de tumores.

Se me ha notificado que se tiene que tomar medidas de las lesiones y fotografías de cada una de ellas a mi hijo (a) las cuales pueden ocasionar cierta molestia. Dichos resultados con la finalidad de cumplir el objetivo del trabajo de investigación.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mi hijo (a) en el estudio.

La participación de mi hijo(a) no constituye un riesgo ya que se evaluará la evolución de las lesiones tras la aplicación de sirolimus tópico en los angiofibromas faciales.

Debo aplicar sirolimos al 0.01% sobre las lesiones, una vez al día por 9 meses, después de un adecuado lavado de manos, el paciente no debe aplicarse ningún producto en cara previamente y mantener una adecuada limpieza facial para asegura efecto del medicamento.

La participación de mi hijo (a) en el estudio tendrá como beneficio el uso de sirolimos al 1% sobre las lesiones, una vez al día por 9 meses sin ningún costo además de instrucciones de higiene facial adecuadas para él/ella y orientación sobre tratamiento facial, que requiera de ser así.

Mi participación contribuirá en la recopilación de información que servirá en un futuro para poder desarrollar y aplicar nuevos y mejores programas de salud orientados a ayudar a personas con angiofibromas faciales.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna que pudiera ser benéfica para la salud de mi hijo(a) así como a responder cualquier pregunta y

aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo (a) del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención que recibe en el Hospital para el Niño Poblano.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se identificará a mi hijo (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia de mi representado (a) en el mismo.

EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO PODRÁ DIRIGIRSE AL INVESTIGADOR PRINCIPAL: RESIDENTE DE PEDIATRÍA DRA. JAINA QUIRARTE RODRÍGUEZ

ME PODRE DIRIGIR AL TELEFONO: 22 24 92 34 33

He recibido información suficiente y se han resuelto todas mis dudas, dejándome la posibilidad de externarlas en cualquier momento.

Paciente Nombre y firma	Médico Nombre y firma
Testigo 1 Nombre y firma	Testigo 2 Nombre y firma

14.2 Carta de asentimiento informado para participación en estudio de investigación.

Carta de asentimiento informado para participación en estudio de investigación
BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

"EFECTIVIDAD DEL USO DE SIROLIMUS TOPICO EN ANGIOFIBROMAS
FACIALES EN PACIENTES PEDIATRICOS"

Lugar y fecha:

Hospital para el Niño Poblano, Cholula Puebla. Periodo de Octubre 2023- Julio 2024.

Hola, Soy el Dra. Jaina Quirarte Rodríguez, soy Residente de Pediatría del Hospital para el Niño Poblano.

Te invito a participar conmigo en una investigación en la cual pondremos una crema en tu cara para ayudarte a que las lesiones en tu cara mejoren y puedan hacerse pequeñas, si aceptas nos podrás ayudar para que más niños tengan una cara sin lesiones o puedan ser más pequeñas.

Marca la palomita verde si aceptas o la equis roja si no aceptas.

¡Esperamos muy felices tu ayuda!



