

Experiencia del tratamiento médico con sirolimus en rabdomiomas cardiacos en niños. Serie de casos

Experience with medical treatment using sirolimus for cardiac rhabdomyomas in children. A case series

Erica V. Stelmaszewski^{*}, María E. Olivetti, Fernando Diez-Mori y Gladys Salgado

Servicio de Cardiología, Hospital Pediátrico J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético autosómico dominante que se caracteriza por la formación de hamartomas en múltiples órganos, como la piel, el sistema nervioso central, el corazón, los riñones y los pulmones. Su prevalencia se estima entre 1/6000 y 1/10,000 nacimientos vivos^{1,2}. Este trastorno está causado por mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*, que codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente, fundamentales en la regulación de la vía de señalización de la cinasa mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Las mutaciones conducen a una activación desregulada de mTOR, lo que favorece un crecimiento y una proliferación celular anómalos, incluyendo el desarrollo de tumores benignos³.

Entre los tumores asociados al CET, los rabdomiomas cardiacos son los más frecuentes en la infancia¹. Aproximadamente el 60-80% de los rabdomiomas se asocian a CET, lo que convierte a estos tumores en un criterio diagnóstico mayor para este síndrome². Estos tumores, que suelen desarrollarse durante la vida intrauterina, son detectados frecuentemente por ecografía prenatal o en los primeros meses de vida⁴. Si bien en la mayoría de los casos los rabdomiomas son asintomáticos y tienden a una regresión espontánea durante los primeros 2 años de vida, algunos pacientes pueden presentar síntomas graves como insuficiencia

cardiaca, arritmias, obstrucción al flujo sanguíneo intracardiaco o muerte súbita³⁻⁵.

El manejo de los pacientes sintomáticos incluye tratamiento médico de soporte, como diuréticos, inotrópicos intravenosos y antiarrítmicos. En los casos graves se considera la resección quirúrgica, aunque esta opción puede ser complicada debido a la localización multifocal o infiltrativa de los tumores⁵⁻⁷. En los últimos años, el uso de inhibidores de mTOR, como el sirolimus, ha demostrado ser efectivo para reducir el tamaño tumoral y mejorar los síntomas asociados a los rabdomiomas. El sirolimus está aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de otras manifestaciones del CET, como el astrocitoma subependimario de células gigantes y el angiomiolipoma renal, y su uso en rabdomiomas está respaldado por reportes que indican un perfil de seguridad adecuado en niños menores de 2 años⁷⁻⁹.

En esta serie de casos presentamos nuestra experiencia con el uso de sirolimus en lactantes con rabdomiomas cardiacos, destacando su impacto clínico y las implicancias terapéuticas frente a las opciones tradicionales.

Método

Estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes menores de 1 año con diagnóstico de rabdomiomas

*Correspondencia:

Erica V. Stelmaszewski
E-mail: erylavictoria@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 11-02-2025

Fecha de aceptación: 01-07-2025

DOI: 10.24875/ACM.25000035

Disponible en internet: 31-07-2025

Arch Cardiol Mex. 2025;95(4):384-389

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2025 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

cardiacos mediante ecocardiografía, tratados con sirolimus en el Hospital Garrahan entre 2014 y 2024. Se incluyeron cuatro pacientes varones con síntomas graves: insuficiencia cardiaca, obstrucción al flujo intracardiaco o arritmias refractarias.

El sirolimus se administró a dosis de 0.5 mg/m²/día en dos tomas diarias, ajustando para mantener unas concentraciones séricas de 5-15 ng/ml. Los datos ecocardiográficos se analizaron de manera seriada y retrospectivamente.

Resultados

Se incluyeron cuatro pacientes pediátricos con rabdomiomas tratados con sirolimus. Todos eran de sexo masculino y tuvieron diagnóstico prenatal de las tumores cardiacas. La mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 40 días (rango: 3-240). El diagnóstico de esclerosis tuberosa estaba presente en tres de los cuatro pacientes. En cuanto al tipo de rabdomioma, tres pacientes presentaron tumores únicos y uno tenía múltiples. La mediana del tamaño tumoral inicial fue de 41 mm (rango: 20-47). Las características principales de los pacientes se resumen en la [tabla 1](#).

Todos los pacientes tuvieron controles con ecocardiogramas seriados durante todo el tratamiento y seguimiento, con una frecuencia mínima mensual durante los primeros 3 meses y luego cada 2-3 meses, según la evolución clínica.

Indicación del tratamiento

Incluyó derrame pericárdico grave, arritmias, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y disfunción ventricular grave. Los pacientes 1 y 4 se encontraban internados en terapia neonatal y cardiovascular con infusión de inotrópicos y prostaglandinas al momento de iniciar el tratamiento, debido a la gravedad del cuadro con bajo gasto y disfunción ventricular. El paciente 2 se encontraba internado en la sala y el paciente 3 fue de manejo ambulatorio.

Dosis y duración del tratamiento

Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 0.5 mg/m²/día. En los pacientes internados en terapia cardiovascular o neonatal, el tratamiento se indicó por sonda nasogástrica y en los pacientes estables se indicó la vía oral. La duración del tratamiento tuvo una mediana de 9 meses (rango: 7-13). El paciente número 4 continúa en tratamiento hasta la fecha.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con sirolimus

Paciente n.º	Edad (días) al inicio de tratamiento	Rabdomioma	Esclerosis tuberosa	Indicación del sirolimus	Dosis inicial	Duración del tratamiento (meses)	Tamaño inicial del tumor (mm)	Tiempo de reducción del 50% del tumor (meses)	Recidiva tras suspensión	Efectos adversos
1	20	Único	Sí	Derrame pericárdico grave	0.5 mg/m ² /día	10	47,6 × 26,8	3	No	No
2	60	Múltiples	Sí	Arritmias	0.5 mg/m ² /día	13	20 × 15 (el mayor)	1	Sí	Interacción farmacológica con anticonvulsivante (fuera de rango)
3	240	Único	No	Obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo	0.5 mg/m ² /día	8	35 × 30	2	No	Neutropenia
4	3	Único	Sí	Disfunción ventricular grave/bajo gasto	0.5 mg/m ² /día	7 (continúa)	47 × 38	1	No	No

Reducción tumoral (Figs. 1 y 2)

El tiempo para alcanzar una reducción del 50% del tamaño tumoral tuvo una mediana de 1.75 meses (rango: 1-3). Un paciente experimentó recurrencia tras 8 meses de suspensión del tratamiento.

Efectos adversos

Se presentó interacción farmacológica con anticonvulsivantes en un paciente que presentaba múltiples episodios convulsivos diarios, lo que priorizó la continuidad del tratamiento anticonvulsivante. La interacción resultó en niveles elevados de sirolimus en varios controles y hubo que suspender su administración debido al riesgo asociado.

Un paciente desarrolló neutropenia transitoria, con una rápida recuperación tras suspender el sirolimus durante 72 horas. En los otros dos pacientes no se reportaron efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Seguimiento clínico y ecocardiográfico

Todos los pacientes recibieron controles clínicos y por imagen durante el tratamiento, con una frecuencia mensual durante los primeros 3 meses, periodo en el cual suele observarse la mayor tasa de reducción tumoral, según la literatura^{10,11}. Posteriormente, se continuó con evaluaciones cada 2-3 meses, siempre ajustadas a la evolución clínica de cada paciente.

El seguimiento incluyó evaluación ecocardiográfica seriada, con ecocardiografía transtorácica como método principal de seguimiento no invasivo. En cada control se documentaron el tamaño de los rabdomiomas, el número de lesiones, la localización anatómica, los efectos hemodinámicos (compresión de cavidades, obstrucción de tractos de salida), la fracción de eyección y la presencia de derrame pericárdico. Se realizaron mediciones bidimensionales y, cuando fue necesario, imágenes en modo Doppler color para evaluar el flujo intracardiaco. Como monitoreo clínico y de seguridad, se realizaron evaluaciones periódicas de signos vitales, síntomas cardiovasculares y parámetros de perfusión sistémica, sobre todo en los pacientes internados en unidades de terapia intensiva neonatal o cardiovascular. Se ajustó la dosis de sirolimus en función de los niveles séricos, manteniéndose en un rango terapéutico de 5-15 ng/ml, evaluados inicialmente de forma semanal, luego quincenal y después mensual. Se llevó un control riguroso de posibles efectos

adversos: una neutropenia transitoria que se resolvió con la suspensión temporal del fármaco, y niveles tóxicos de sirolimus por interacción farmacológica con anticonvulsivantes, que requirió ajustes y suspensión transitoria. Como parte del diagnóstico integral del CET, los pacientes también fueron evaluados por neurología pediátrica, debido al alto riesgo de epilepsia, retraso del desarrollo y otros signos asociados al síndrome.

Se documentó el seguimiento del compromiso multisistémico, incluyendo imágenes cerebrales (resonancia magnética) y ecografías renales para detección de otras manifestaciones del CET (como astrocitomas subependimarios de células gigantes o angiomiolipomas), aunque estos no fueron el foco principal del estudio.

La duración del tratamiento con sirolimus osciló entre 7 y 13 meses, con una mediana de 9 meses.

El paciente 4 continúa en tratamiento al momento de la redacción de este informe, con controles ecocardiográficos regulares y buena evolución clínica.

Discusión

Los resultados de nuestra serie de casos respaldan la utilidad del sirolimus como una opción terapéutica en lactantes con rabdomiomas cardiacos asociados al CET, especialmente en aquellos con síntomas clínicos graves como insuficiencia cardiaca, arritmias refractarias y obstrucción al flujo intracardiaco. La rápida regresión tumoral observada, con una mediana de tiempo de 1.75 meses para alcanzar una reducción del 50% del tamaño, es concordante con reportes previos que describen una respuesta significativa al tratamiento con inhibidores de mTOR en este contexto clínico¹⁰⁻¹².

Un hallazgo relevante en nuestra serie es la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y de la respuesta terapéutica en pacientes con rabdomiomas. Tres de los cuatro casos tenían diagnóstico confirmado de CET, subrayando el fuerte vínculo entre esta patología genética y los tumores cardiacos. Este hallazgo es congruente con otros estudios que indican que el 60-80% de los rabdomiomas se asocian a CET, consolidándolos como un criterio diagnóstico mayor^{2,10}.

La reducción tumoral observada en nuestra serie tras el uso de sirolimus está en línea con estudios recientes, como el de Yildirim et al.¹⁰ realizado en 2023, quienes documentaron una rápida disminución del tamaño tumoral en pacientes tratados con everolimus, otro inhibidor de mTOR. En su cohorte también se observó una mejora

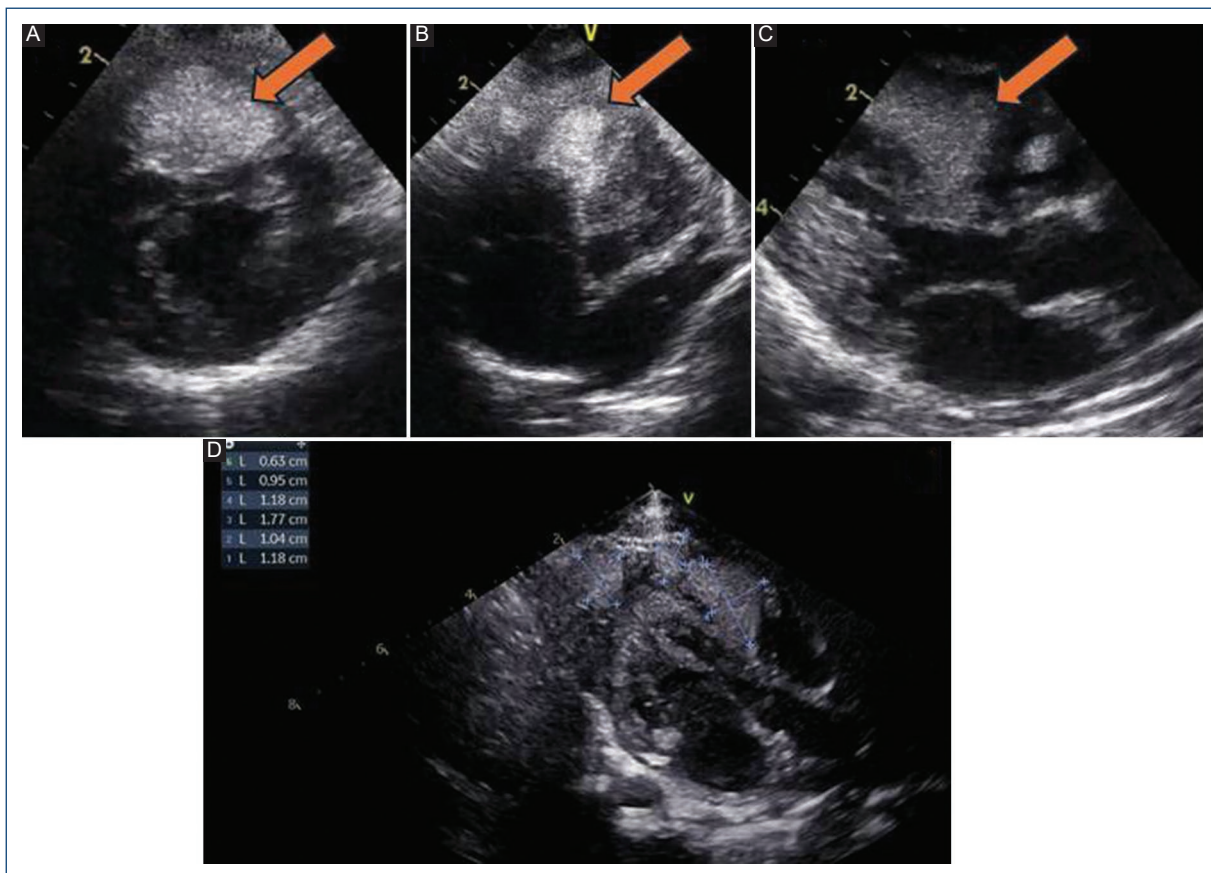


Figura 1. Ecocardiograma del paciente 2 previo al inicio del tratamiento. **A:** eje corto paraesternal, se observa un rabdomioma sobre el septo interventricular (flecha). **B:** eje apical de cuatro cámaras, la flecha señala un gran rabdomioma sobre el ventrículo derecho. **C:** eje largo paraesternal, la flecha señala un rabdomioma que ocupa gran parte del ventrículo derecho. **D:** eje largo paraesternal, se observan las medidas de los múltiples rabdomiomas sobre el ventrículo derecho y la punta del ventrículo izquierdo.

en los síntomas asociados, como arritmias y obstrucción al flujo intracardiaco. Este paralelismo resalta el potencial terapéutico de esta clase de fármacos, especialmente en pacientes con manifestaciones sintomáticas graves.

Además, un caso en nuestra serie experimentó recurrencia tumoral tras la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que, si bien los inhibidores de mTOR pueden ser efectivos para inducir la regresión tumoral, en algunos pacientes podría ser necesario su uso a largo plazo para prevenir la progresión o la recurrencia de los rabdomiomas. Este hallazgo resalta la necesidad de establecer protocolos claros sobre la duración óptima del tratamiento y el seguimiento tras su suspensión.

En cuanto a los efectos adversos, observamos neutropenia transitoria en un paciente y concentraciones séricas elevadas de sirolimus en otro; ambos problemas fueron manejados adecuadamente sin complicaciones a largo plazo. Estos efectos coinciden con los

reportados en la literatura, destacando la importancia de un monitoreo riguroso durante el tratamiento^{12,13}.

Desde una perspectiva clínica, nuestros resultados también subrayan el beneficio del uso de sirolimus como una alternativa menos invasiva frente a la cirugía. Tradicionalmente, la resección quirúrgica de los rabdomiomas se ha considerado en casos con compromiso hemodinámico grave, aunque su implementación puede ser limitada por la localización multifocal o infiltrativa de los tumores. En este sentido, los inhibidores de mTOR representan un avance terapéutico significativo, sobre todo para neonatos y lactantes, en quienes las opciones quirúrgicas son técnicamente desafiantes. La ecografía prenatal desempeña un papel fundamental en la identificación precoz de estas lesiones, permitiendo un monitoreo más estrecho y unas decisiones terapéuticas oportunas, como se evidencia en nuestra serie, en la que todos los casos tuvieron diagnóstico prenatal.

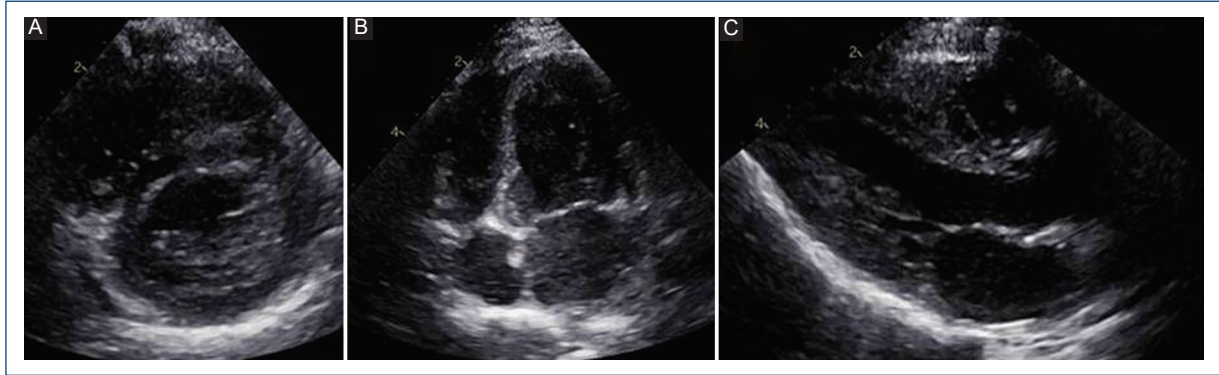


Figura 2. Ecocardiograma del paciente 2 posterior al tratamiento. **A:** eje corto paraesternal. **B:** eje apical de cuatro cámaras. **C:** eje largo paraesternal. No se observan imágenes tumorales.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y a la pequeña muestra, lo que restringe la generalización de los hallazgos. La ausencia de un grupo control impide realizar comparaciones directas que puedan fortalecer las conclusiones sobre la eficacia y la seguridad del sirolimus. Sin embargo, estos resultados iniciales son un aporte significativo para futuras investigaciones y refuerzan la necesidad de estudios prospectivos, como el protocolo ORACLE, que busca evaluar sistemáticamente el impacto del everolimus en el manejo de los rabdomiomas cardíacos¹⁴.

Conclusiones

Nuestro estudio respalda la eficacia y la seguridad del sirolimus como una alternativa terapéutica prometedora en pacientes pediátricos con rabdomiomas cardíacos asociados al CET.

Contribución de los autores

E.V. Stelmaszewski participó en la concepción del estudio, diseñó la metodología de análisis y supervisó la ejecución del proyecto, contribuyó a la redacción inicial del texto y revisó críticamente su contenido. M.E. Olivetti fue responsable de recolectar y organizar los datos clínicos, contribuyó al análisis de los resultados, participó activamente en la revisión crítica del texto y aprobó la versión final. F. Diez-Mori realizó el análisis estadístico de los datos e interpretó los resultados, y revisó y aprobó el texto final, asegurando la integridad de los datos presentados. G. Salgado supervisó el proyecto en todas sus etapas, realizó revisiones sustanciales del texto, especialmente en

la discusión y la conclusión, y garantizó que todas las partes del manuscrito fueran investigadas a fondo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los tutores de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16035.
2. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler JJ, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50-66.
3. Curatolo P, Moavero R, Roberto D, Graziola F. Genotype and phenotype correlations in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22:259-73.
4. Peng L, Youchun C, Jianhang W, Wen L, Qiumei W, Shan G et al. Prenatal diagnosis and clinical management of cardiac rhabdomyoma: a single-center study. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1340271.
5. Stelmaszewski EV, Irman JE, Rosental CF, Pibernus J, Martin A, Capelli H. Giant neonatal cardiac tumor: unusual presentation and natural history. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:184.
6. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:817-24.
7. Saffari A, Brösse I, Wiemer-Kruel A, Wilken B, Haberlandt E, Janssen B, et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age—a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:1-13.
8. Castro-Monsalve J, Alvarado-Socarras J, Mantilla K, Forero L, Moreno A, Prada C. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr*. 2018;192:264.
9. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:125-32.
10. Yıldırım S, Aypar E, Aydın B, Akyüz C, Aykan H, Ertuğrul I, et al. Cardiac rhabdomyomas: clinical progression, efficacy and safety of everolimus treatment. *Turk J Pediatr*. 2023;65:479-88.
11. Chen XQ, Wang YY, Zhang MN, Lu Q, Pang LY, Liu LY, 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;233:150-5.e4.
12. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49:255-65.
13. Kingswood JC, Belousova E, Benedik M, Budde K, Carter T, Cottin V, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) post-authorisation safety study of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex. *Front Neurol*. 2021;12:630378.
14. Stelmaszewski EV, Parente DB, Farina A, Stein A, Gutierrez A, Raquel-Menegassio A, et al. Everolimus for cardiac rhabdomyomas in children with tuberous sclerosis. The ORACLE study protocol (everolimus for cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis): a randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind phase II trial. *Cardiol Young*. 2020;30:337-45.