



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIENCIAS MÉDICAS

**CARACTERIZACIÓN DE VARIANTES PATOGENICAS EN EL GEN *PIK3CA* EN
ANOMALÍAS VASCULARES COMPLEJAS**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
DRA. ALEJANDRA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

TUTORA:
DRA. MARÍA TERESA GARCÍA ROMERO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. ABRIL 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y al Instituto Nacional de Pediatría por el apoyo recibido y por fomentar la investigación en México.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mi tutora Dra. María Teresa García Romero, gracias por guiarme en el camino de la investigación, por su firme compromiso en mi formación y por ser un ejemplo de profesionalismo.

A mis co-tutores Dra. Carola Durán Mc Kinster, Dra. Consuelo Salas Labadia y Dr. Silvestre García de la Puente, gracias por su apoyo invaluable para la realización de este estudio, por su paciencia, dedicación y constancia.

A mis maestros en la dermatología, Dra. María de la Luz Orozco Covarrubias, Dra. Carolina Palacios López, Dra. María del Mar Sáez de Ocariz, Dr. Jorge Cazarín Barrientos y Dra. Carola Durán Mc Kinster, gracias por ser grandes pilares en mi formación, gracias a su profesionalismo, compromiso y gran vocación es que me inspiro a ser un mejor médico.

A mi madre, hermana y familia, gracias por su apoyo incondicional y por siempre creer en mí.

Gracias a los pacientes del INP, son mi fuente de inspiración para continuar preparándome.



Dra. Alejandra Hernández Hernández
Alumna



Dra. María Teresa García Romero
Tutora



Dr. Silvestre García de la Puente
Responsable de la entidad académica

Índice

1. <u>Resumen</u>	1
2. <u>Antecedentes</u>	3
2.1. Generalidades.....	3
2.2. Clasificación.....	4
2.3. Patogenia.....	6
2.4. Vía PI3K/AKT/mTOR.....	6
2.5. Espectro de sobrecrecimiento relacionado a <i>PIK3CA</i>	8
2.6. Diagnóstico molecular.....	9
2.7. Tratamiento.....	12
2.8. Inhibidores de mTOR.....	13
2.9. Sirolimus.....	13
2.10. Calidad de vida.....	15
3. <u>Planteamiento del problema</u>	16
4. <u>Justificación</u>	17
5. <u>Pregunta de investigación</u>	18
6. <u>Hipótesis</u>	18
7. <u>Objetivos</u>	18
7.1. Objetivo general.....	18
7.2. Objetivos específicos.....	18
7.3. Objetivos secundarios.....	19
8. <u>Metodología</u>	19
9. <u>Diseño del estudio</u>	23
10. <u>Población de estudio</u>	23
11. <u>Criterios de selección</u>	23
11.1. Criterios de inclusión.....	23
11.2. Criterios de exclusión.....	24
11.3. Criterios de eliminación.....	24
12. <u>Definiciones de las variables</u>	25
13. <u>Definiciones operacionales</u>	30
14. <u>Tamaño de muestra</u>	33
15. <u>Análisis estadístico</u>	33
16. <u>Recursos materiales y humanos</u>	34
17. <u>Factibilidad</u>	35
18. <u>Conflictos de interés</u>	35
19. <u>Consideraciones éticas</u>	35
20. <u>Consideraciones de bioseguridad</u>	36

21. <u>Presupuesto</u>	40
22. <u>Resultados</u>	41
23. <u>Discusión</u>	47
24. <u>Conclusiones</u>	50
25. <u>Cronograma de actividades</u>	51
26. <u>Referencias bibliográficas</u>	52
27. <u>Anexos</u>	
Anexo 1. Hoja de recolección de datos. Valoración de primera vez...	55
Anexo 2. Hoja de recolección de datos. Valoración subsecuente.....	58
Anexo 3. Carta de consentimiento informado.....	60
Anexo 3. Carta de asentimiento informado para pacientes mayores de 12 años.....	65
Anexo 3. Carta de asentimiento informado para pacientes menores de 12 años.....	68
Anexo 4. Aviso de privacidad.....	71
Anexo 5. Ficha técnica sirolimus.....	73
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida niños de 1 a 12 meses (reporte de los padres).....	78
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida niños de 13 a 24 meses (reporte de los padres).....	81
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida niños de 2 a 4 años (reporte de los padres).....	84
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida niños de 5 a 7 años (reporte de los padres).....	86
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida niños de 5 a 7 años (reporte para niños).....	88
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida niños de 8 a 12 años (reporte para padres).....	91
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida niños de 8 a 12 años (reporte para niños).....	93
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida de adolescentes de 13 a 18 años (reporte para padres).....	95
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida de adolescentes de 13 a 18 años (reporte para adolescente).....	97

1. Resumen

Antecedentes: Las anomalías vasculares (AV) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por un crecimiento y/o desarrollo anormal de vasos sanguíneos y/o linfáticos. Se clasifican en dos grupos: tumores y malformaciones vasculares (MV). Estas a su vez se clasifican en 4 grupos: malformaciones simples, malformaciones combinadas, malformaciones de los principales vasos afectados y malformaciones asociadas con otras anomalías.

Las AV son causadas por mutaciones somáticas en mosaico que activan al menos una de las dos principales vías de señalización intracelular: la vía de proteínas quinasas activadas por mitógenos RAS/MAPK/ERK o la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/ proteína quinasa B (AKT)/ vía blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR).

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, desempeña un papel importante en procesos celulares normales, como proliferación, crecimiento, angiogénesis, supervivencia celular y metabolismo. Las variantes patogénicas del gen *PIK3CA* post-cigóticas se asocian con mayor frecuencia a malformaciones vasculares complejas que incluyen un grupo de trastornos denominados colectivamente espectro de Sobrecrecimiento Relacionado con *PIK3CA* (PROS, por sus siglas en inglés: *PIK3CA* Related Overgrowth Syndrome).

El diagnóstico molecular de variantes patogénicas en estas enfermedades se ha vuelto factible con la secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés Next Generation Sequencing), realizado principalmente sobre DNA obtenido de una muestra de piel afectada por la malformación.

La plataforma TruSight One Expanded, está dirigida a la búsqueda de variantes patogénicas en el gen *PIK3CA* y otros genes en la misma vía de señalización implicados en la patogenia de anomalías vasculares complejas (*mTOR*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *GNAQ*, *PIK3R2*, *RAS*, *KRAS*, *BRAF* y *MAPK2*).

Siegel y cols. reportaron la frecuencia de variantes patogénicas en anomalías vasculares complejas: en el gen *PIK3CA* se presentó en el 55.5%, *GNA11* en 13.3%, *GNAQ* en 13.3%, *BRAF* en 2.2%, *KRAS* en 4.4%, *MAP2K1* en 2.2%, *mTOR* en 2.2%, *NRAS* en 2.2%, *RASA1* en 2.2% y *PIK3R1* en 2.2%

El tratamiento de las anomalías vasculares es muy complejo y se basa en diversos procedimientos: embolización, escleroterapia, resección quirúrgica y terapia con láser, sin embargo, en muchas ocasiones requieren de la combinación de varios de ellos y/o la respuesta es parcial. Para esos casos, el uso de inhibidores de mTOR en el tratamiento de pacientes con anomalías vasculares complejas, se ha implementado en la última década con buenos resultados. La respuesta al tratamiento con sirolimus en anomalías vasculares complejas se ha reportado en 83% de mejoría a los 6 meses y 85% a los 12 meses, la cual se valoró de acuerdo a la respuesta clínica y/o radiológica y mejoría en la calidad de vida.

Objetivo general: Caracterizar las variantes patogénicas en *PIK3CA* y describir su frecuencia en las anomalías vasculares complejas de pacientes pediátricos en la Clínica de Anomalías Vasculares del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos secundarios

- Describir la respuesta al tratamiento con sirolimus evaluando la respuesta clínica, radiológica y calidad de vida de los pacientes.
- Caracterizar las variantes patogénicas en otros genes relacionados a anomalías vasculares complejas.

Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, ambilectivo.

Métodos: En todos los pacientes se tomará una biopsia de piel afectada por la anomalía vascular para el análisis genético de variantes patogénicas en *PIK3CA* utilizando NGS. En el subgrupo de pacientes con antecedente de haber recibido o que se encuentre en tratamiento con sirolimus, se describirá la respuesta terapéutica al medicamento.

Análisis de resultados: Se realizará un análisis de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada y para establecer el tipo de distribución de cada variable, tratándose de variables cuantitativas se reportarán como mediana, valor mínimo y valor máximo.

Para las variables cualitativas se analizará la proporción registrada en cada categoría y se reportará como frecuencias y porcentajes.

Las variantes patogénicas en *PIK3CA* se describirán y se categorizará a los pacientes por grupos dependiendo del tipo de anomalía vascular y la variante patogénica encontrada.

En caso de encontrar variantes patogénicas en otros genes se describirán anotando el tipo de anomalía vascular compleja y la variante patogénica del gen.

2. Antecedentes

2.1. Generalidades

Las anomalías vasculares (AV) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por un crecimiento y/ o desarrollo anormal de vasos sanguíneos y/o linfáticos durante la embriogénesis.¹

El diagnóstico preciso de las AV representa un desafío debido a la heterogeneidad del fenotipo, el tamaño y topografía de la malformación, así como por la superposición de síntomas. Para llevar a cabo un abordaje y estudio adecuados es importante utilizar una misma terminología que describa que tipo de vasos están malformados lo que permitirá un mejor tratamiento de esta patología.¹

El diagnóstico de las MV se ha visto favorecido en gran medida por la clasificación y la terminología iniciadas por Mulliken y Glowacki² y posteriormente por la creación de la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA por sus siglas en inglés: International Society for the Study of Vascular Anomalies)) quién la adoptó y modificó en 1996. De acuerdo con las características clínicas e histológicas, las anomalías vasculares se dividen en tumores y malformaciones vasculares. Desde ese momento, la ISSVA revisa la clasificación y ha incorporado nuevas entidades clínicas, gracias a los estudios genéticos. La última actualización se llevó a cabo en el año 2018.³

La base de esta clasificación es la división de las AV en tumores y malformaciones vasculares (Tabla 1). Los tumores vasculares se caracterizan por la proliferación anormal de células endoteliales y vasos sanguíneos. Se dividen en 3 grupos: tumores benignos, localmente agresivos, limítrofes y malignos.⁴

La mayoría de los tumores vasculares son benignos. El hemangioma infantil (HI) es el más frecuente, ocurre en 95% de casos. Éstos son tumores vasculares benignos y autolimitados, son los tumores más frecuentes de la infancia, afectan al 10% de los recién nacidos a término y tienen hasta un 20% de incidencia en la prematuridad; no suelen estar presentes al nacer, aunque puede haber una marca roja premonitoria sutil. Se hacen evidentes por primera vez alrededor de las 2 semanas de vida y cursan con un ciclo de tres etapas (proliferación, meseta e involución). En la última década, el tratamiento del hemangioma infantil ha sido revolucionado por el descubrimiento del propranolol como un medicamento altamente eficaz para lograr la involución de este tumor.⁵

El Hemangioendoteliooma kaposiforme ocupa el 2º lugar en frecuencia; es un tumor vascular localmente agresivo que se caracteriza por un rápido crecimiento y extensión, en la primera semana de vida, aunque es posible una presentación posterior. Se caracteriza por ser una neoformación tumoral de color violáceo-purpúrico y la piel lisa. Se puede acompañar de dolor, ulceración e infiltración de tejidos blandos, su consistencia es muy firme el borde difuso. Una complicación frecuente es la presencia de trombocitopenia severa y riesgo de hemorragia sistémica, conocida como fenómeno

de Kasabach Merritt. La frecuencia de complicaciones sistémicas es alta, con una tasa de mortalidad asociada del 5%.⁵

El Hemangioendotelioma Kaposiforme suele ser resistente al tratamiento con esteroides y en casos graves, se requieren agentes quimioterapéuticos o embolización.

2.2. Clasificación

Las MV son causadas por errores innatos de la morfogénesis vascular y consisten en redes de vasos sanguíneos y/o linfáticos anormales con una proliferación ausente o débil de células endoteliales. Éstas a su vez se dividen en 4 grupos: malformaciones simples, combinadas, de acuerdo al nombre de los principales vasos afectados y asociadas con otras anomalías.⁴

Malformaciones vasculares simples. Se componen principalmente de un solo tipo de vaso afectado y pueden ser: malformaciones capilares (MC), malformaciones linfáticas (ML) o malformación venosa (MV), con la excepción de la malformación arteriovenosa (MAV) que contiene arterias, venas y capilares.

Malformaciones vasculares combinadas. Se asocian 2 vasos malformados en una lesión.⁴

Malformaciones vasculares de acuerdo al nombre de los principales vasos afectados. Estas malformaciones afectan venas, arterias o vasos linfáticos, de gran calibre, que con frecuencia son vasos axiales o conductores. Consisten en anomalías en el origen, curso, número, longitud, diámetro (aplasia, hipoplasia, ectasia/aneurisma) o sus válvulas. Las fístulas arteriovenosas congénitas y la persistencia de vasos embrionarios también se incluyen en este grupo de malformaciones (Tabla 1).^{4,6}

Tabla 1. Anomalías vasculares				
Tumores vasculares	Malformaciones vasculares			
	Simple	Combinadas	De acuerdo al nombre de los principales vasos afectados	Asociadas con otras anomalías
Benignos				
Limítrofes o localmente agresivos	Capilares	MVC, MLC	Tipo canal o troncal	
	Venosas	MVL, MVLC		
	Linfáticas	MAVC		
Malignos	Arteriovenosas	Otras		
	Fistula arteriovenosa			

MVC: malformación veno-capilar. MLC: malformación linfático-capilar, malformación veno-linfática. MVLC: Malformación veno-linfática-capilar. MAVC: Malformación arterio-venosa-capilar.

Malformaciones vasculares asociadas con otras anomalías o sindrómicas. Las malformaciones vasculares pueden asociarse con anomalías de huesos, tejidos blandos

o vísceras, y/o hipertrofia de tejidos blandos y/o hueso. La mayoría de estas anomalías son síndromes con epónimos; se han descrito diversos genes causales en la mayoría de las entidades. (Tabla 2).^{4,6}

Tabla 2. Malformaciones vasculares asociadas a otras anomalías	Gen causal
Síndrome de Klippel-Trenaunay (SKT)	<i>PIK3CA</i>
Síndrome de Parkes Weber	<i>RASA1</i>
Síndrome de Servelle-Martorell	
Síndrome de Sturge-Weber	<i>GNAQ</i>
MC de las extremidades + sobrecrecimiento congénito no progresivo de las extremidades	<i>GNA11</i>
Síndrome de Maffucci	<i>IDH1/IDH2</i>
Macrocefalia - MC (M-MC / MCAP)	<i>PIK3CA</i>
Microcefalia - MC (MICCAP)	<i>STAMPB</i>
Síndrome de CLOVES	<i>PIK3CA</i>
Síndrome de Proteus:	<i>AKT1</i>
Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba	<i>PTEN</i>
Síndrome CLAPO:	<i>PIK3CA</i>

MC: Mancha capilar. MCAP: Síndrome de megalencefalia-malformación capilar-polimicrogiria. MICCAP: síndrome de microcefalia-malformación capilar. CLOVES: Sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevo epidérmico, escoliosis/anomalías esqueléticas y espinales. CLAPO: MC labio inferior + ML cara y cuello + asimetría y sobrecrecimiento parcial/generalizado.

Se desconoce la verdadera prevalencia general de las AV. Se estima que las malformaciones vasculares ocurren en aproximadamente 0.3 a 0.5% de la población en general.⁷ Las malformaciones venosas (MV) son las malformaciones vasculares más frecuentes, la incidencia global se estima en 1/5000¹. La incidencia de malformaciones linfáticas se estima en 1.2 a 2.8 por cada 1000 nacimientos⁸. Las malformaciones capilares se presentan en 3 de cada 1000 recién nacidos, sin predominio de género.⁷

La clínica de Anomalías Vasculares (CAV) del Instituto Nacional de Pediatría (INP) se formó en el año 2012, para la atención de pacientes pediátricos con AV y está conformado por un equipo interdisciplinario. Recientemente se realizó una tesis de investigación⁹ que fue un estudio retrospectivo de las características clínicas y epidemiológicas de 200 pacientes con malformaciones vasculares en un periodo de 4 años. Se encontró distribución de género equitativa, y una edad promedio de 1 año 5 meses (DE +/-2.8). Las malformaciones más frecuentes fueron las linfáticas en 72 pacientes (36%), seguidas por las malformaciones mixtas de bajo flujo (MVL) en 36 pacientes (18%) y malformaciones venosas en 29 pacientes (14.5%). En cuanto a las malformaciones vasculares sindrómicas o asociadas a otras anomalías el síndrome de Klippel Trenaunay se encontró en 7 pacientes (3.5%), síndrome de Maffuci en 1 (5%) y síndrome de Servelle-Martorell en 1 paciente (5%).⁹

2.3. Patogenia

En las últimas décadas se han reportado numerosas descripciones sobre el defecto genético y mecanismo fisiopatológico de las anomalías vasculares. En la actualidad, se considera que son causadas principalmente por señales anormales dentro de las células endoteliales vasculares. Este conocimiento se origina con el descubrimiento de las anomalías genéticas estudiadas en algunas de las raras entidades familiares. Otros estudios demostraron una participación adicional de variantes patogénicas somáticas específicas de tejido, lo que llevó a la hipótesis de que un mecanismo similar podría ser responsable de los casos esporádicos más comunes.¹⁰

Los pacientes afectados por las formas hereditarias suelen tener pequeñas lesiones multifocales, que aumentan en número con el tiempo. Se transmiten de forma autosómica dominante y la penetrancia fenotípica, la edad de aparición y la gravedad varía entre los portadores de las mutaciones. Actualmente se ha establecido que la mayoría de las malformaciones vasculares son causadas por variantes patogénicas somáticas en mosaico que activan al menos una de las dos principales vías de señalización intracelular: la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos RAS/MAPK/ERK o la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) / proteína quinasa B (AKT) / vía del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) por sus siglas en inglés: mammalian Target Of Rapamycin.¹⁰

Las cascadas de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) son vías de señalización clave que regulan una amplia variedad de procesos celulares, incluida la proliferación, diferenciación, apoptosis y respuestas al estrés. La vía MAPK incluye tres quinasas principales, MAPK quinasa, MAPK quinasa y MAPK, que activan y fosforilan proteínas posteriores. Las quinasas extracelulares reguladas por señal ERK1 y ERK2 son serina-treonina quinasas ubicuas conservadas evolutivamente que regulan la señalización celular tanto en condiciones normales como patológicas. La expresión de ERK es fundamental para el desarrollo y su hiperactivación juega un papel importante en el desarrollo y la progresión del cáncer. La vía RAS/ MAPK/ERK es la cascada de señalización más importante entre todas las vías de transducción de señales MAPK y juega un papel crucial en la supervivencia y el desarrollo de las células tumorales.¹¹

2.4. Vía PI3K/AKT/mTOR

Se han descrito múltiples fenotipos y genotipos en asociación con alteraciones en la vía de crecimiento PI3K/AKT/mTOR que conducen a un espectro de síndromes de malformaciones vasculares con sobrecrecimiento segmentario. Estos síndromes incluyen el síndrome de Proteus y otros trastornos relacionados con *AKT*, el espectro del síndrome de sobrecrecimiento relacionado con *PIK3CA* (PROS) y los trastornos relacionados con *MTOR*.¹

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, desempeña un papel importante en los procesos celulares de la célula normal, como la proliferación, crecimiento, angiogénesis, supervivencia celular y el metabolismo. Los componentes de esta vía interactúan con

muchas otras vías, incluida la vía Ras/MAPK (familia Ras de pequeñas proteínas GTPasa /proteína quinasas activadas por mitógenos). La sobre activación de la vía PI3K/AKT/mTOR da como resultado una significativa desregulación de las funciones celulares normales, lo que a su vez conduce a un aumento metabólico y angiogénesis.¹

Es la vía de señalización canónica utilizada por el receptor de tirosina quinasa de las células endoteliales (TIE2) y, por lo tanto, está involucrada en el desarrollo de malformaciones vasculares. TIE2 (codificada por el gen *TEK*) es un receptor de tirosina quinasa que se expresa específicamente en las células endoteliales. Tras la unión de la angiopoyetina-1, el reclutamiento y la activación de PI3K, la fosforilación y activación de AKT, y mTORC1 y 2 se ponen en movimiento, lo que da como resultado la proliferación de células endoteliales.¹

Las 3-quinzasas de fosfatidilinositol (PI3K) son quinasas de lípido que fosforilan el grupo 3-hidroxilo de los fosfoinosítidos. PI3K convierte el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) en fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), que interactúa con AKT en la membrana celular donde se fosforila y activa. Un importante regulador negativo de PI3K es el homólogo de fosfatasa y tensina supresora de tumores (PTEN), que des fosforila PIP3. AKT cumple una variedad de funciones celulares con efectos sobre el metabolismo y la supervivencia celular, y mediante la activación indirecta de mTOR controla la proliferación celular, la traducción de proteínas y la autofagia. mTOR es una serina/treonina quinasa que funciona como un efector corriente abajo de la vía de señalización PI3K/AKT. mTOR existe como dos complejos de múltiples proteínas, mTORC1 y mTORC2, que difieren en composición, sensibilidad al sirolimus (rapamicina) y actividad. mTORC2 se encuentra corriente arriba y activa AKT, mientras que mTORC1 se encuentra corriente abajo de AKT y se activa mediante la inhibición mediada por AKT del complejo de esclerosis tuberosa 1 y 2 (TSC1 y TSC2) y el sustrato de AKT rico en prolina 40 (AKT1S1) [PRAS40]. La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR es muy compleja con múltiples niveles de inhibición por retroalimentación, y además exhibe una intercomunicación significativa con la vía RAS/MAPK.¹²

PIK3CA se expresa en todas las células y codifica la subunidad catalítica alfa p110 de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que se encuentra corriente abajo de los receptores asociados al crecimiento, incluidos los receptores de insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). PI3K se subdivide en tres clases diferentes según la preferencia y composición del sustrato; PI3K de clase I están bien caracterizadas y comprenden una subunidad reguladora y catalítica y fosforilan PIP2 a PIP3, mientras que las PI3K de clase II y III poseen sólo una subunidad catalítica y fosforilan el fosfatidilinositol PI a fosfatidilinositol 4-fosfato (PIP). Las PI3K de clase IA participan predominantemente en la carcinogénesis y comprenden una subunidad reguladora p85 y una subunidad catalítica p110. Hay cuatro isoformas de p110 (clase IA; p110 α , β y δ y clase IB; p110 γ), de las cuales α (PI3KCA) y β (PI3KCB) se han asociado más estrechamente con la oncogénesis. Estas isoformas, así como la clase IB (γ), tienen funciones en enfermedades inflamatorias y autoinmunes, trombosis y malignidad.

PIK3CA comprende cinco dominios: dominios de unión de adaptador (ABD), unión de ras (RBD), C2, helicoidal y quinasa.¹³

Aunque se han informado decenas de variantes patogénicas activadoras de *PIK3CA* en tumores, tres puntos calientes mutacionales con fuerte actividad oncogénica (que codifican p.Glu542Lys, p.Glu545Lys y p.His1047Arg), representan aproximadamente el 80% de todas estas variantes en *PIK3CA*. La mayoría han sido identificadas en pacientes con PROS, y también se han identificado en muestras de cáncer. Específicamente, las tres variantes reportadas en los mencionados puntos calientes en cáncer se han encontrado en la mayoría de los pacientes con CLOVES, SKT, FAO y macrodactilia. Se ha informado de un espectro más amplio de variantes de *PIK3CA* raras (y posiblemente más leves) en pacientes con MCAP, junto con algunos casos de mutaciones de novo en la línea germinal.¹³

2.5. Espectro del síndrome de sobrecrecimiento relacionado a *PIK3CA*

Un grupo heterogéneo de enfermedades con sobrecrecimiento y malformaciones vasculares son causadas por variantes patogénicas post-cigóticas, que dan como resultado un mosaicismo segmentario y dan lugar a un sobrecrecimiento neuronal, cutáneo y/o lipomatoso. Estas variantes surgen en vías que promueven el crecimiento, más comúnmente la vía PI3K/AKT/MTOR, lo que conduce a la proliferación celular y al agrandamiento de los tejidos que surgen del linaje celular afectado. Este grupo de malformaciones complejas cursan con sobrecrecimiento y están asociadas a cambios somáticos.¹⁴

Las variantes patogénicas de *PIK3CA* post-cigóticas se asocian con síndromes de mosaico adicionales y hallazgos aislados, ahora denominados colectivamente espectro de sobrecrecimiento relacionado con *PIK3CA* (PROS).¹²

Este espectro, se caracteriza por un crecimiento excesivo de piel y tejidos blandos, así como óseos; la ocurrencia es esporádica y la distribución en mosaico. Otros hallazgos característicos pueden incluir: polidactilia, sindactilia, anomalías renales y del tracto urinario (agenesia, hidronefrosis, uréter duplicado, quistes) y anomalías de los ovarios (quistes) y testículos (hidroceles). La presentación clínica es muy variable en las diferentes entidades clínicas y puede depender del momento en el que la variante se presentó durante la embriogénesis, el tipo de tejido afectado y potencialmente el genotipo *PIK3CA*. El sobrecrecimiento segmentario suele ser de inicio congénito, pero generalmente se observa hacia el año con un sobrecrecimiento progresivo de tejidos que persiste en algunos casos hasta la edad adulta. Los pacientes afectados pueden sufrir un deterioro funcional grave, sangrados de lesiones de piel (angioqueratomas), así como tromboembolismo localizado; pueden asociar epilepsia y retraso en el desarrollo. En muchas ocasiones el único tratamiento establecido es la cirugía cito reductora en serie, la amputación o las técnicas de intervención. El riesgo de tumorigénesis y desarrollo de neoplasias es una preocupación teórica porque *PIK3CA* está mutado a nivel somático o

sobre expresado en muchos cánceres, incluidos carcinomas colorrectales, de ovario, de mama, hepatocelulares y en glioblastomas.¹²

En la clasificación de la ISSVA se incluye un apartado de las anomalías vasculares complejas, que se han identificado por formar parte del grupo PROS (Tabla 3).^{4,12}

Tabla 3. Espectro de sobrecrecimiento relacionado con <i>PIK3CA</i>
<p>El espectro de sobrecrecimiento relacionado con <i>PIK3CA</i> (PROS) agrupa las lesiones con fenotipos heterogéneos de sobrecrecimiento segmentario, con o sin anomalías vasculares - debido a variantes patogénicas que activan PI3K.</p> <p>Este espectro incluye:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hiperplasia fibroadiposa o sobrecrecimiento (FAO)- Lipomatosis múltiple por hemihiperplasia (HHML)- Síndrome CLOVES (Sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevo epidérmico, escoliosis/ anomalías esqueléticas y espinales)- Macroductilia- Lipomatosis infiltrante de fibroadiposa / Lipomatosis infiltrante facial- Megalencefalia-Malformación Capilar (MCAP o M-CM)- Megalencefalia displásica (DMEG)- Síndrome de Klippel-Trenaunay- Malformación linfática- Malformación venosa

2.6. Diagnóstico molecular

La alta frecuencia de variantes activadoras en los genes de la vía PI3K/AKT/mTOR que se encuentran en las malformaciones vasculares complejas y síndromes de sobrecrecimiento sugiere un papel causal de estas variantes, y han sido de utilidad para posibles terapéuticas dirigidas específicamente. Sin embargo, debido a su naturaleza en mosaico, estas variantes a menudo no se pueden identificar en la sangre y pueden no ser detectables en los tejidos afectados utilizando la secuenciación de Sanger convencional.¹⁵

El descubrimiento de estos cambios somáticos se ha visto facilitado por la secuenciación de nueva generación (NGS), que puede detectar un mosaicismo de nivel extremadamente bajo que no podría haber sido identificado por métodos de secuenciación tradicionales o ensayos basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR).¹¹ Esta tecnología permite secuenciar de miles a millones de objetivos simultáneamente, lo que permite la detección de múltiples alteraciones genéticas al mismo tiempo. Entre las tecnologías NGS, la estrategia de secuenciación dirigida ofrece la ventaja de centrarse en regiones genómicas específicas de interés, lo que conduce a una cobertura más profunda, mayor sensibilidad, manejo de datos más fácil, tiempo de respuesta más corto y menor costo en comparación con la secuenciación del exoma completo (WES) o la secuenciación del genoma completo (WGS).¹⁵

Lalonde y col. Reportaron en 2019 la experiencia del diagnóstico molecular de 80 pacientes con PROS. Se realizó una secuenciación ultra profunda de 25 exones en

variantes patogénicas conocidas, de 8 genes en diferentes tipos de tejidos. Para 7 pacientes que resultaron negativos, pero con fuerte sospecha de PROS, se evaluó un panel ampliado que incluía la secuencia de codificación completa de *PIK3CA*.¹⁶

El panel de sobrecrecimiento somático (OVG) utilizó un enfoque dirigido de 10.2 kb que comprenden 25 exones y secuencias intrónicas flanqueantes en 8 genes asociados con el crecimiento excesivo en *PIK3CA* (NM_006218.2), *MTOR* (NM_004958.3), *PIK3R2* (NM_005027.2), *AKT1* (NM_005163.2), *AKT2* (NM_001626.3), *AKT3* (NM_005465.4), *GNAQ* (NM_002072.4), y *CDKN1C* (NM_000076.2).¹⁶

La prueba específica de *PIK3CA* cubrió 8.0 kb, incluidos los 20 exones codificantes del gen, así como todas las regiones intrónicas flanqueantes (20 bps). El exón 1 no traducido no fue cubierto por el panel. Es de destacar que la prueba NGS específica de *PIK3CA* cubrió 11 exones no cubiertos por el panel OVG, lo que corresponde a un aumento de 2,2 kb de cobertura de secuencia adicional para el gen.¹⁶

Se aplicó el panel de OVG a 166 muestras de 80 individuos sospechosos de tener una condición de crecimiento excesivo en el contexto de tener una anomalía vascular asociada; se identificaron variantes patogénicas (P) o probablemente patogénicas (LP) en 36 individuos y 4 individuos con variantes de significado incierto (VUS), con una tasa de diagnóstico general del 45% (36/80). De las variantes patogénicas o probablemente patogénicas (variantes P / LP) identificadas en los 36 pacientes positivos, la gran mayoría (34/38) estaban en *PIK3CA*, dos en *GNAQ* y uno en *AKT3*. Las indicaciones de prueba más comunes fueron crecimiento excesivo asimétrico de miembros, malformaciones capilares o vasculares y macrodactilia.¹⁶

Debido a que son variantes post-cigóticas, se consideró importante utilizar tejidos afectados para detectar frecuencia de alelos variantes (VAF). El tipo de muestra más común fue sangre (n = 62), seguido de piel (n = 60) y tumores o masas (n = 10). La frecuencia de la variante alélica observada en los 36 pacientes positivos osciló entre el 0,7% y el 48,5%, de acuerdo con las variantes del mosaico. Los tejidos con la VAF más alta fueron tumores u otras masas benignas, malformaciones capilares y un subconjunto de muestras de piel, incluidos algunos fibroblastos cultivados y algunas muestras de piel afectada, como malformaciones capilares.¹⁶

Las variantes patogénicas en *PIK3CA* se encontraron en 34 de las 38 (89%) variantes de P / LP identificadas en el estudio, lo que dio como resultado PROS. Las variantes de P / LP identificadas incluían tanto variantes conocidas como raras.¹⁶

El diagnóstico molecular de los síndromes de sobrecrecimiento somático ha sido históricamente un desafío debido a la heterogeneidad genética, la especificidad del tejido y las variantes en mosaico P / LP de bajo nivel.⁷ Con la llegada de NGS, el diagnóstico molecular eficiente de estas condiciones se ha vuelto factible y las pruebas genéticas están disponibles en los laboratorios clínicos. Sin embargo, NGS no aborda completamente el desafío de la heterogeneidad tisular. El beneficio adicional de utilizar pruebas de panel dirigidas en comparación con WES y WGS incluye una entrada de DNA

mucho menor, un tiempo de respuesta más corto y un costo significativamente menor. Por tanto, el panel de NGS dirigido debe ser el método de elección para el diagnóstico molecular de este grupo de trastornos.¹⁵

Debido a que las variantes en mosaico surgen post-cigóticamente, solo los tejidos afectados contendrán estas variantes con una VAF significativa detectable por NGS. El análisis de muestras de sangre limita gravemente la eficacia del diagnóstico. Kuentz y cols., sugirieron que se debe preferir el tejido cutáneo fresco a los fibroblastos cultivados, mientras que Chang y cols., encontraron que el cultivo de fibroblastos aumenta la VAF y, por lo tanto, la capacidad de detectar la variante asociada a la enfermedad.^{13,15}

Chang y cols. Realizaron una revisión de 50 casos clínicos sospechosos de sobrecrecimiento en mosaico utilizando un panel NGS diseñado a medida (panel OG). Los tipos de muestras para análisis incluyeron sangre, tejidos afectados y no afectados, líquido amniótico y líquido amniótico cultivado. El panel de OG de diseño personalizado cubrió todas las variantes patogénicas que se sabe están asociadas con los síndromes de sobrecrecimiento en mosaico en seis genes, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *PIK3R2*, *MTOR* y *PIK3CA*. Se incluyeron variantes patogénicas específicas en los primeros cinco genes, sin embargo, el panel incluyó todos los exones codificantes y secuencias flanqueantes de 10 pb de *PIK3CA*. El panel incluyó también cuatro variantes patogénicas somáticas recurrentes asociadas con el síndrome de McCune-Albright en *GNAS* y el gen *PTEN* completo para fines de diagnóstico diferencial. Entre 50 casos clínicos consecutivos probados con el panel OG, se identificó una variante patogénica somática en 28 casos (56%). De las 28 variantes, 25 (89%) estaban en *PIK3CA*, dos en *PIK3R2* y una en *AKT1* con VAF que variaban del 1.0% al 49.2%. Aunque las variantes se dispersaron en la mayoría de los exones, se ubicaron predominantemente en los dominios helicoidales y quinasa del gen *PIK3CA*. Se encontraron variantes somáticas recurrentes (puntos calientes) en el exón 10 (E542K y E545K) y el exón 21 (H1047R y H1047L) que se asemejan mucho a la distribución en diferentes cánceres. Se identificaron variantes patogénicas en otros genes, incluidos *AKT1* y *PIK3R2*. Las variantes solo se identificaron en los tejidos afectados en la mayoría de los casos.¹⁵

Siegel y col. realizaron un estudio que incluyó 16 instituciones para determinar el rango de variantes genéticas asociadas con un espectro de anomalías vasculares con sobrecrecimiento. El setenta y cinco por ciento (43/57) albergaba variantes patogénicas o probablemente patogénicas en 10 genes. De los sujetos que tenían variantes patogénicas detectadas, dos presentaban variantes en dos loci diferentes. Las proporciones de variantes patogénicas son las siguientes en el gen *PIK3CA* en 25 (55.5%), *GNA11* en 6 (13.3%) , *GNAQ* en 6 (13.3%), *BRAF* en 1 (2.2%), *KRAS* en 2 (4.4%), *MAP2K1* en 1 (2.2%), *mTOR* en 1 (2.2%), *NRAS* en 1 (2.2%), *RASA1* en 1 (2.2%), *PIK3R1* en 1 (2.2%). Todas las variantes patogénicas se identificaron con una frecuencia alélica baja compatible con la etiología de mosaico somático.

Es importante mencionar, que en general, los genes que participan en la vía PI3K/AKT/mTOR se ven afectados con mayor frecuencia en el grupo de anomalías

vasculares como se refleja en este estudio. El fenotipo de los individuos con variantes patogénicas en *PIK3CA* correspondía a anomalías vasculares complejas con sobrecrecimiento no proporcional; los 6 individuos con variantes patogénicas en *GNA11*, se asociaron con malformación capilar reticular difusa con sobrecrecimiento leve, y de los individuos con variantes en *GNAQ*, cinco presentaban malformaciones capilares con sobrecrecimiento leve y uno presentó malformación capilar con megalencefalia. En un paciente se encontró una variante patogénica en *PIK3R1* que se asoció con un fenotipo de malformación capilar y linfática con sobrecrecimiento leve de una extremidad. Por último, se detectó una variante en el gen *mTOR* en un individuo con macrodactilia y malformación venosa bilateral de las extremidades inferiores.¹⁷

En las anomalías vasculares, es menos frecuente la presencia de variantes patogénicas en genes de la vía RAS/MAPK/ERK. En este estudio se identificó una variante patogénica en *MAP2K1* en un individuo con malformación arteriovenosa. Además, se identificó una variante somática en *RASA1*, en un individuo con manchas rojas multifocales, una gran malformación arteriovenosa y un crecimiento excesivo proporcional de la extremidad inferior.¹⁷

Las variantes patogénicas en *NRAS*, *KRAS* y *BRAF* se han identificado previamente en granulomas piógenos.¹³ En el estudio de Siegel y col. dos individuos tenían variantes patogénicas de *KRAS*, sin embargo, a diferencia de lo reportado previamente, en uno de ellos se observó macrocefalia, malformación capilar, malformación linfática del cuello y área supraclavicular derecha, clavícula izquierda, fémur próxima derecho y bazo, nevo epidérmico y sobrecrecimiento no proporcional y el otro individuo tenía una malformación venosa de la pierna con sobrecrecimiento leve. Se observó un caso con un granuloma piógeno que surgió en una malformación capilar con una variante en *NRAS*.¹⁷

Todos estos hallazgos junto con informes anteriores indican que la mayoría de las anomalías vasculares son causadas por variantes somáticas post-cigóticas en las vías de crecimiento de la señalización celular¹⁷ y deja de manifiesto que el diagnóstico molecular de una condición de sobrecrecimiento somático puede ayudar a guiar el manejo del paciente, ayudar en la planificación familiar y puede ofrecer oportunidades terapéuticas. Para los pacientes con una variante de P/LP en la vía PI3K/AKT/mTOR, los inhibidores de mTOR y los inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen a AKT o PI3K, inicialmente desarrollados con fines oncológicos, ahora se muestran prometedores en ensayos clínicos y modelos preclínicos para el tratamiento de condiciones de sobrecrecimiento somático.¹⁵

2.7. Tratamiento

Las AV simples en general tienen un curso benigno, sin embargo, las anomalías complejas con mucha frecuencia causan desfiguración, dolor crónico y disfunción orgánica con morbilidad y mortalidad significativas. La atención óptima de estos padecimientos raros y complicados requiere la experiencia de múltiples especialidades médicas, que incluyen dermatología, cirugía, radiología intervencionista, , hematología-

oncología y patología, así como de especialistas de acuerdo a la topografía de la lesión, como son oftalmología, neurocirugía, ortopedia, cirugía maxilofacial, entre otras.¹

El tratamiento de las AV ha sido tradicionalmente mediante diversos procedimientos. Inicialmente la resección quirúrgica era considerada de 1ª línea, sin embargo, la recidiva y secuelas han demostrado utilidad de otras técnicas como la embolización, la escleroterapia y la terapia con láser endovascular. En muchas ocasiones los resultados son parciales o recurrentes. El descubrimiento de variantes patogénicas tanto de la línea germinal como somáticas en las AV ha dado lugar a nuevas terapias moleculares dirigidas para estos pacientes, mejorando los resultados de la enfermedad.³ Esto ha dado lugar a que se combine la terapia molecular, con la cual disminuye el tamaño de la lesión vascular, seguida de una resección quirúrgica más accesible.

2.8. Inhibidores de mTOR

Los inhibidores alostéricos de mTOR incluyen sirolimus (rapamicina), everolimus, ridaforolimus, temsirolimus y son terapias autorizadas para una variedad de afecciones, desde la supresión del trasplante hasta la terapia del cáncer. Los inhibidores alostéricos de mTOR actúan uniéndose a una inmunofilina FKBP12 (proteína de unión a FK de 12 kDa), y forman un complejo denominado FKBP12-rapamicina. Este complejo, a su vez, se une al dominio de unión a rapamicina FKBP12 (FRB) de mTORC1. Después de unirse al dominio FRB de la proteína mTOR, el complejo FKBP12-rapamicina inhibe de forma potente la actividad de mTORC1 al bloquear la unión de mTORC1 a sus sustratos. En particular, los efectos de los inhibidores alostéricos de mTOR se logran mediante el bloqueo de la progresión de la fase G1 a la S del ciclo celular. La inhibición de mTORC2 es más variable y específica de tejido; se cree que el mecanismo es el agotamiento de la disponibilidad de mTOR a través de la formación del complejo FKBP12-rapamicina, que evita el ensamblaje de los complejos mTORC2.¹⁰

2.9. Sirolimus

El sirolimus se descubrió por primera vez como un fármaco antimicótico, producido por *Streptomyces hygroscopicus* en la década de 1970. Es un inhibidor directo de mTOR, y bloquea la señalización corriente abajo y la síntesis de proteínas, lo que produce efectos antitumorales y anti angiogénicos. Su uso clínico inicial implicó la inmunosupresión para prevenir el rechazo del trasplante renal y ha sido ampliamente estudiado en este contexto. Recibió la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos en 1999 y 2001, respectivamente, para esta indicación. Tienen otras indicaciones en una amplia gama de enfermedades como sarcoma de tejidos blandos y huesos, linfoma, tumores neuroendocrinos y esclerosis tuberosa.¹

El primer informe de una respuesta clínica significativa de sirolimus en malformaciones vasculares incluyó la descripción en el 2011 de seis pacientes con anomalías vasculares complejas potencialmente mortales en los que se administró sirolimus en un entorno de uso compasivo. Esto se realizó en un paciente con diagnóstico de Hemangioendotelioma

Kaposiforme y fenómeno de Kasabach-Merritt con coagulopatía grave e insuficiencia cardíaca de alto gasto que se resolvió después del tratamiento. Otro paciente, tenía una malformación veno-linfática y capilar, en quien el inicio de sirolimus permitió la extracción del drenaje después de un drenaje prolongado posoperatorio de un procedimiento de reducción de volumen. Cuatro pacientes que presentaban malformaciones linfáticas micro quísticas difusas, de los cuales todos tenían derrames pleurales quilosos antes de la terapia con sirolimus, presentaron disminución sustancial en un período corto de tiempo, de modo que a todos ellos se les pudo extraer los tubos torácicos. Además, la adición de sirolimus permitió reducir gradualmente el uso de otras terapias (vincristina y/o esteroides) de modo que todos los pacientes excepto uno, se mantuvieron durante la mayor parte del ciclo de tratamiento con sirolimus como agente único.¹⁹ Desde entonces, varias series retrospectivas e informes de casos han confirmado estos hallazgos. En el Hemangioendotelioma Kaposiforme mTOR-positivo, la inhibición farmacológica de esta vía por sirolimus ha demostrado ser beneficiosa en un número creciente de casos.¹¹

El estudio prospectivo más grande publicado hasta la fecha informa sobre un ensayo de fase II que reclutó a 61 pacientes con anomalías vasculares complejas y al menos una complicación como coagulopatía, dolor crónico, celulitis recurrente, ulceración, compromiso visceral y/o óseo o disfunción cardíaca. Cincuenta y siete pacientes fueron evaluables para el resultado clínico y mostraron un 83% de pacientes con respuesta parcial después de 6 meses y un 85% de pacientes con respuesta parcial después de 12 meses de tratamiento. En general, estos pacientes tuvieron mejoras significativas en las mediciones de la calidad de vida.²⁰

En otra serie de casos que incluyó a 41 pacientes con tumores vasculares, malformaciones arteriovenosas, malformaciones linfáticas, malformaciones venosas y malformaciones vasculares desconocidas; la tasa de respuesta exitosa global fue del 80,4% (33/41) de los casos, presentando una mejoría en las imágenes radiológicas y una reducción de los síntomas en una mediana de tiempo de 10 (1-16) semanas.²¹

Hammer y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo de la eficacia de sirolimus en el tratamiento de malformaciones vasculares extensas y/o complejas de bajo flujo, donde el criterio de valoración principal fue la eficacia y seguridad de sirolimus a los 12 meses. La eficacia de la medicación se evaluó en función de la respuesta física (tamaño clínico, color y consistencia de la lesión), funcional (disfunción orgánica, restricción de la movilidad, dolor, sangrado, supuración, infecciones repetitivas), biológica (medición de los parámetros de coagulación) y radiológica, así como sobre el cuestionario de calidad de vida (CdV). La respuesta se definió como completa (RC), respuesta parcial (RP), ausencia de respuesta (AR) o enfermedad progresiva y estabilidad de la enfermedad. Después de 12 meses de seguimiento, 16 pacientes estuvieron disponibles para la evaluación de la eficacia y seguridad: todos tuvieron una mejora significativa y rápida de sus síntomas y calidad de vida. En 2 pacientes, el tratamiento con sirolimus permitió escleroterapia y cirugía, inicialmente evaluados como inviables. Sirolimus fue bien

tolerado, siendo la mucositis el evento adverso de grado 3 más común (10% de los pacientes).²²

No se ha establecido la escala de medición óptima para poder determinar la respuesta a sirolimus en pacientes con anomalías vasculares complejas. En los estudios referidos la eficacia de sirolimus se determinó mediante una valoración que incluía 3 rubros, la evaluación radiológica, la evaluación del deterioro funciona a través de la medición clínica de la enfermedad y la calidad de vida relacionada con la salud.²⁰

La mayoría de los estudios proponen una dosis inicial de sirolimus de 2 mg al día para adultos y 0.8 mg/m² SC dos veces al día para niños. Posteriormente, las dosis se guían por la farmacocinética y se adaptan en función de las concentraciones sanguíneas de sirolimus destinadas de 5 a 15 ng/ml en la mayoría de las series retrospectivas y de 10 a 15 ng/ml en la mayoría de las series prospectivas.¹

Este nivel de fármaco objetivo se basó en el uso de sirolimus en pacientes pediátricos con trasplante renal. Sin embargo, niveles más bajos de sirolimus han sido eficaces en pacientes con AV. Los efectos secundarios tienden a depender de la dosis y más comúnmente incluyen estomatitis y úlceras bucales, malestar gastrointestinal (náuseas y diarrea), cefalea, hiperlipidemia, supresión de la médula ósea y alteraciones metabólicas. Ver ficha técnica Anexo 5.

2.10. Calidad de vida

Diversos estudios han evaluado la eficacia y seguridad de sirolimus en el tratamiento de anomalías vasculares.²⁰ De los parámetros utilizados se ha evaluado la calidad de vida (CV), ya que los individuos con estas enfermedades experimentan síntomas clínicos progresivos con empeoramiento de la calidad de vida.

Hammer y cols. valoraron la eficacia y seguridad de sirolimus, mediante la respuesta física (tamaño clínico, color y consistencia de la lesión, la respuesta funcional (disfunción orgánica, restricción de la movilidad, dolor, sangrado, supuración, infecciones repetitivas), respuesta biológica (medición de los parámetros de coagulación) y radiológica, así como datos obtenidos con el cuestionario de calidad de vida.²²

La calidad de vida se basó en un cuestionario modificado del formulario corto de 36 elementos del Estudio de Resultados Médicos (MOS SF-36) para adultos. Se utilizaron cuestionarios específicos del "Inventario de calidad de vida pediátrica" (PedsQL) para niños de 5 a 7 años, 8 a 12 años y 13 a 18 años, y un cuestionario correspondiente para sus respectivos padres. Además, se registró un porcentaje de autoevaluación global (0%= sin cambios a 100% = sin síntomas; la mejoría se consideró como débil entre 0 y 20%, moderada entre 20 y 50% y fuerte cuando superior al 50%) se registró para cada paciente y/o padres en cada consulta. Se considero que había respuesta completa a la normalización de la calidad de vida y parcial a la mejoría de los síntomas.²²

Después de 3 meses de tratamiento, se observó una mejora moderada (20-50%) o buena (> 50%) de la calidad de vida en 6 y 10 pacientes, respectivamente. Esta mejoría continuó

a los 6 y 12 meses para todos los pacientes y después de 1 año de tratamiento con sirolimus, la calidad de vida mejoró en todos los pacientes (n = 16/16).²²

Los instrumentos de CV deben consistir como mínimo en las dimensiones de salud física, mental y social delineadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El modelo de medición PedsQL (Inventario de calidad de vida pediátrica) integra escalas centrales genéricas y módulos específicos de enfermedades en un sistema de medición. El PedsQL 4.0 se basa en el desarrollo de instrumentos programáticos comenzando con la medición del dolor y el estado funcional. El PedsQL 1.0, 2.0, derivado de una base de datos de cáncer fue diseñado como un instrumento genérico para ser utilizado de forma no categorial en poblaciones pediátricas. El PedsQL 2.0 y 3.0 incluyeron construcciones y elementos adicionales, un rango de escala más sensible y un rango de edad más amplio. El PedsQL 4.0 es el resultado de este proceso iterativo y se diseñó para medir las dimensiones básicas de salud delineadas por la OMS, incluido el funcionamiento escolar.²³

El cuestionario PedsQL 4.0 se desarrolló originalmente en idioma inglés y posteriormente se tradujo al español en diferentes países. El Módulo Genérico evalúa cuatro dimensiones: funcionamiento físico (8 ítems), funcionamiento emocional (5 ítems), funcionamiento social (5 ítems) y funcionamiento escolar (5 ítems). La escala de medición para los 23 ítems es del tipo Likert, con cinco categorías de respuesta, y las puntuaciones más altas indican mejor CV. La escala cuenta con seis versiones acordes con la edad del niño: lactantes entre 1 y 12 meses, lactantes entre 13 y 24 meses, 2-4 años (preescolares), 5-7 años (niños pequeños), 8-12 años (niños) y 13-18 años (adolescentes). Del mismo modo, para los niños entre el mes y los 18 años, existe una versión que sus padres o cuidadores pueden contestar. Su aplicación toma entre 10 y 15 min.²⁴

3. Planteamiento del problema

Las anomalías vasculares son causadas por señales anormales activadas por mutaciones las cuales causan hiperactivación de dos vías de señalización celular principales: la vía RAS/MAPK/ERK y PI3K/AKT/mTOR.

En general se ha encontrado que los pacientes con anomalías vasculares complejas tienen variantes patogénicas en el gen *PIK3CA*. El fenotipo de malformaciones capilares aisladas y sobrecimiento leve es más probable en las variantes patogénicas en *GNAQ* y *GNAQ11*. Los individuos con variantes patogénicas en los genes *RAS*, *KRAS*, *BRAF* y *MAPK2* se han identificado en granulomas piógenos y en malformaciones arteriovenosas.¹⁸

Las anomalías vasculares complejas representan un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con desfiguración, dolor crónico y disfunción orgánica con morbilidad y mortalidad significativas, cuyo tratamiento es difícil y desafiante.

El descubrimiento de los cambios somáticos en los genes implicados en la patogenia de las anomalías vasculares se ha visto facilitado por la secuenciación de nueva generación (NGS) que puede detectar mosaicismos de nivel extremadamente bajo que no se puede identificar por métodos de secuenciación tradicionales o ensayos basados en reacción en cadena de la polimerasa.¹⁵

Las variantes patogénicas en *PIK3CA* son las que con mayor frecuencia se han reportado en estudios donde se realizó búsqueda de variantes patogénicas con NGS en pacientes con anomalías vasculares complejas y PROS. Las variantes reportadas en otros genes en una menor frecuencia son *mTOR*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *GNAQ*, *PIK3R2*, *CDKN1C*.¹⁸

En el estudio de Siegel y col. las proporciones de variantes patogénicas en anomalías vasculares complejas fue de *PIK3CA* fue de 55.5%, *GNA11* en 13.3%, *GNAQ* en 13.3%, *BRAF* en 2.2%, *KRAS* en 4.4%, *MAP2K1* en 2.2%, *mTOR* en 2.2%, *NRAS* en 2.2%, *RASA1* en 2.2% y *PIK3R1* en 2.2%.¹⁷

En el estudio de Lalonde y col. en 80 individuos sospechosos de tener una condición de crecimiento excesivo, se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en 45% (36/80). De las cuales la mayoría (34/38) estaban en *PIK3CA*, dos en *GNAQ* y uno en *AKT3*. En los 36 pacientes con variantes patogénicas en mosaico, la frecuencia alélica observada estaba entre el 0.7% y el 48.5%.¹⁶

La respuesta al sirolimus en anomalías vasculares complejas se ha reportado en 83% de mejoría a los 6 meses y 85% a los 12 meses. En general estos pacientes tuvieron mejoras significativas en las mediciones de calidad de vida.²⁰

En México no se han reportado las variantes patogénicas en Anomalías Vasculares Complejas, por lo que se decidió practicar este estudio.

4. Justificación

Las anomalías vasculares comprenden un grupo heterogéneo de trastornos, de difícil diagnóstico y tratamiento. En las anomalías vasculares complejas, los tratamientos convencionales pueden resultar ineficaces. El crecimiento y expansión de estos trastornos llevan a desfiguración, dolor crónico, infecciones recurrentes y disminución en la calidad de vida del individuo.

El Instituto Nacional de Pediatría al ser centro de referencia y contar con una importante clínica de Anomalías Vasculares, se enfrenta al difícil manejo de estos pacientes. En ellos, el diagnóstico es complicado y se realiza de acuerdo al fenotipo observado. Los avances en la secuenciación NSG para la detección de variantes patogénicas que afectan a este grupo de pacientes permitirán el análisis integral del genotipo y su asociación con el fenotipo, lo cual ayudara a mejorar la clasificación diagnóstica y ofrecer una mejor asesoría a los pacientes.

El gen que se ha visto afectado con más frecuencia en estos pacientes es *PIK3CA*, sin embargo, el uso de paneles de NSG permite el análisis de múltiples genes tanto de la vía RAS/MAPK/ERK y PI3K/AKT/mTOR.

Se ha descrito el uso de paneles de NSG hechos a medida para la secuenciación de un solo gen sin embargo, debido a los costos resulta factible en nuestro medio el uso de paneles ya diseñados como el de la plataforma Novo PM 1.0 el cual está dirigido a la búsqueda de variantes patogénicas en 548 genes incluidos exón SNV/INDEL/CNV y genes de fusión; del gen *PIK3CA* y otros genes implicados en la patogenia de anomalías vasculares complejas (*mTOR*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *GNAQ*, *PIK3R2*, *RAS*, *KRAS*, *BRAF* y *MAPK2*), lo cual permite caracterizar otros genes asociados a la patogenia de anomalías vasculares complejas.

Es de particular interés el estudio del gen *PIK3CA* ya que los pacientes que representan la población de la CAV con anomalías vasculares complejas y que frecuentemente son refractarios a tratamientos convencionales corresponden al fenotipo asociado a variantes patogénicas en este gen.

El uso de sirolimus en el tratamiento de pacientes con anomalías vasculares complejas, se ha reportado en series de casos como un tratamiento eficaz.

En los pacientes de la CAV que son refractarios a tratamiento convencional, desde el 2017 se ha empezado a utilizar sirolimus con buena respuesta clínica. Por lo cual, como objetivo secundario se pretende describir la respuesta a sirolimus en los pacientes con anomalías vasculares complejas atendidos en la CAV.

5. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las variantes patogénicas en *PIK3CA* y su frecuencia en las anomalías vasculares complejas en los pacientes pediátricos atendidos en la clínica de Anomalías Vasculares del Instituto Nacional de Pediatría?

6. Hipótesis

La frecuencia de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en *PIK3CA* en los pacientes con anomalías vasculares complejas será del 55.5%.

7. Objetivos

7.1. Objetivo general

- Caracterizar las variantes patogénicas en *PIK3CA* y describir su frecuencia en las anomalías vasculares complejas de pacientes pediátricos en la Clínica de Anomalías Vasculares del Instituto Nacional de Pediatría.

7.2. Objetivos específicos

En pacientes pediátricos de la clínica de Anomalías Vasculares:

- Caracterizar las variantes patogénicas en *PIK3CA* en anomalías vasculares complejas.
- Describir la frecuencia de variantes patogénicas en *PIK3CA* en anomalías vasculares complejas.

7.3. Objetivos secundarios

- Describir la respuesta al tratamiento con sirolimus evaluando la respuesta clínica, radiológica y calidad de vida.
- Caracterizar las variantes patogénicas en otros genes relacionados a anomalías vasculares complejas.

8. Metodología

Descripción de la metodología

- Se realizará un estudio descriptivo donde se incluirán a todos los pacientes con anomalías vasculares complejas en seguimiento por la CAV y a pacientes que acuden a valoración de primera vez en el periodo de enero a diciembre de 2022. . El objetivo primario es la caracterización de las variantes patogénicas en el gen *PIK3CA*. El objetivo secundario será describir la respuesta a sirolimus en el subgrupo de pacientes con anomalías vasculares complejas que tomen el medicamento.
- Se revisarán los expedientes de los pacientes en seguimiento en la Clínica de anomalías vasculares (CAV), que tengan diagnóstico de anomalía vascular compleja con o sin tratamiento con sirolimus, desde enero de 2017 a diciembre de 2021. En la agenda de citas de la CAV, se revisará la fecha de cita de seguimiento de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. A los pacientes que tengan cita en el periodo de enero a diciembre de 2022, se les invitará a participar en el estudio.
- Se incluirá también en el estudio a los pacientes que acudan por primera vez a la CAV y en quienes se realice el diagnóstico de anomalía vascular compleja y que cumpla los criterios de inclusión desde enero a diciembre de 2022.
- En la primera visita se invitará a los pacientes y sus padres a participar en el estudio, previa explicación extensa. En caso de aceptar, se obtendrá el consentimiento informado para participar en el estudio (anexo 3), así como el asentimiento informado a los mayores de 8 años y el aviso de privacidad (anexo 4). Tanto en el consentimiento como en el asentimiento informado se puso la opción de aceptar que parte de la biopsia se utilice para siembra de fibroblastos que puedan preservarse y posteriormente utilizarse para realizar estudios in vivo; puede aceptarse o no de forma independiente a la aceptación del protocolo. Se llenará la hoja de recolección de datos (anexo 1) con los datos clínicos de la exploración e interrogatorio al paciente y/o su expediente clínico que incluye las siguientes variables: número de expediente,

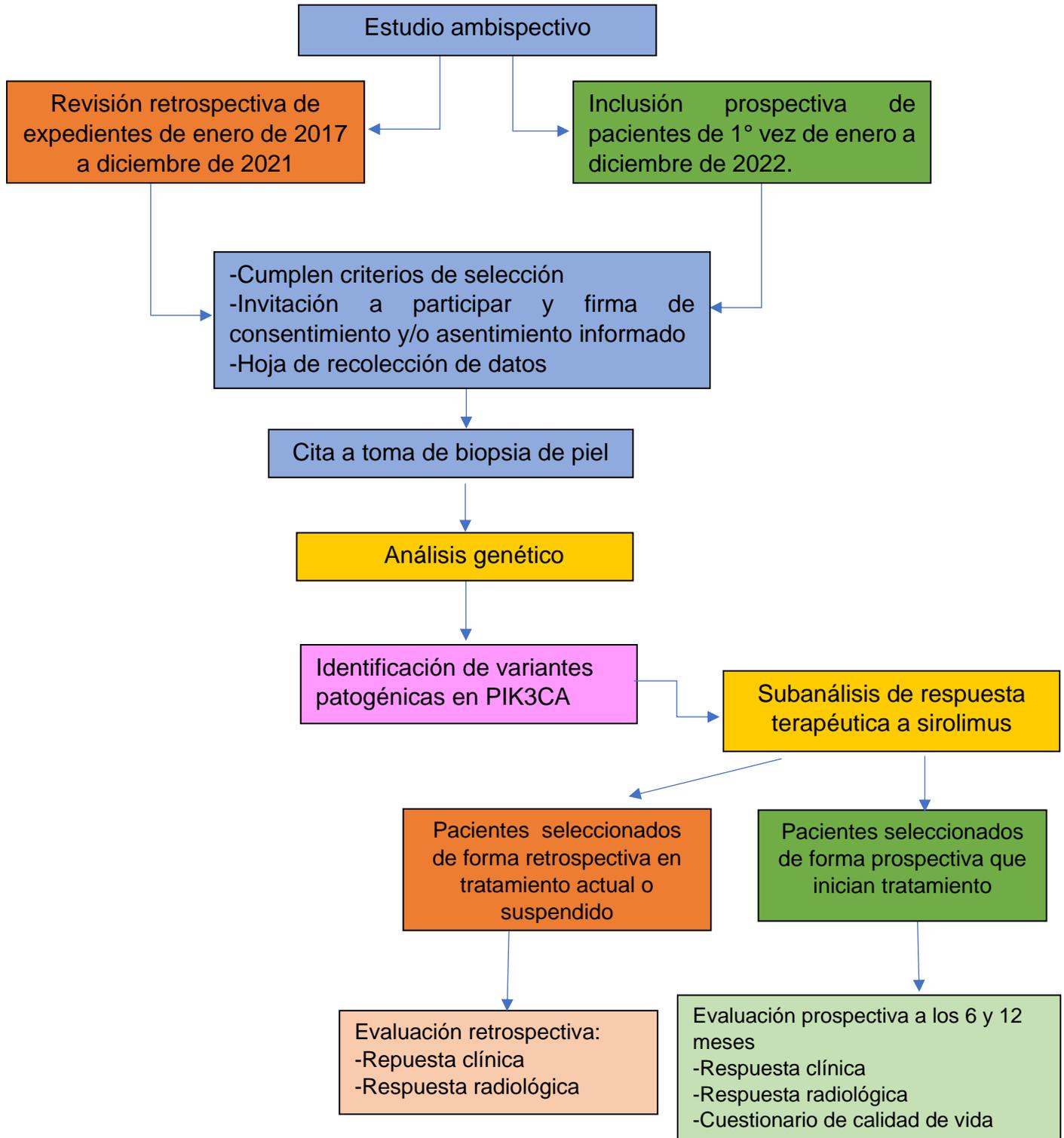
sexo, edad al diagnóstico, edad actual, diagnóstico, tipo de lesión (topografía, tamaño, morfología), síntomas acompañantes (dolor, restricción de la movilidad, sangrado, supuración o exudado, infecciones de repetición), tratamientos previos, tratamiento con sirolimus (fecha de inicio, dosis, duración y efectos adversos), estudios de imagen (resonancia magnética, tomografía axial computarizada, angioresonancia o ultrasonografía Doppler) y cuestionario de calidad de vida (CCV) (anexo 6). A su vez, se creará una base de datos electrónica donde se vaciarán los datos recolectados en la hoja. A todos los pacientes con anomalías vasculares complejas que decidan participar en el estudio con o sin tratamiento con sirolimus se les realizará una biopsia de piel; no se esperan cambios en los resultados de la biopsia asociados al tratamiento.

- Se agendará cita para toma de biopsia de piel. En 10 pacientes se tomará una biopsia de piel afectada por el padecimiento y de piel no afectada por el padecimiento para corroborar si la detección del mosaicismo es adecuada, así como conocer si la alteración está presente solo en la piel afectada, o en ambas con diferente proporción de células afectadas.
- Procedimiento de toma de biopsia. Previa asepsia y antisepsia se tomará biopsia de piel por sacabocados de 4 mm haciendo hemostasia y cierre primario de herida con una sutura nylon 4-0 y colocación de un parche estéril. La biopsia se almacenará en medio basal de transporte (Medio RPMI 1640 basal) y se llevará al Laboratorio de Genética y Cáncer para la extracción de DNA de tejido en fresco, mediante un kit comercial (Blood & cell culture DNA Mini Kit, QIAGEN). El DNA se cuantificará mediante espectrofotometría y se determinarán los cocientes A260/280 y A230/260 para conocer la pureza de la muestra. Se realizará un gel de agarosa al 1% en buffer TBE, se teñirá con red gel (10,000X en DMSO) y se observará en una cámara con luz UV para valorar integridad.
- NOTA: A los pacientes se les citará en 15 días para retiro de puntos y revisión de la herida sin costo alguno. Se explicarán los riesgos relacionados a la toma de biopsia y se indicarán datos de alarma. Si el paciente requiriera una revisión previa, esta se ofrecerá sin ningún costo.
- En el Laboratorio de Genética y Cáncer, se realizará análisis de secuenciación NGS utilizando la plataforma TruSight One Expanded de la empresa Genos Médica dirigida a la búsqueda de variantes patogénicas de 6794 genes incluidos el gen *PIK3CA* y otros también de interés para el grupo de pacientes a estudiar (*mTOR*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *GNAQ*, *PIK3R2*, *CDKN1C*, *RAS*, *KRAS*, *BRAF* y *MAPK2*). Con esta plataforma se podrá detectar mutaciones, CNVs y variantes estructurales de los genes a los que está dirigida. Los casos positivos para la variante podrán ser corroborados mediante secuenciación Sanger o sondas Taqman (considerando la presencia de mutaciones en mosaico bajo). Las variantes patogénicas encontradas después del análisis

bioinformático serán reportadas en una tabla de frecuencias para cada paciente y cada gen analizado.

- Del subgrupo de pacientes con anomalías vasculares complejas con antecedente o en tratamiento con sirolimus, se describirá la respuesta terapéutica al medicamento de la siguiente manera:
 - La revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de aquellos pacientes que cumplen los criterios de selección y que iniciaron tratamiento con sirolimus en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2021, registrándose los datos en el anexo 1 y 2. Los cuales incluyen respuesta clínica y radiológica.
 - La evaluación prospectiva de la respuesta clínica al medicamento en los meses 6 y 12 de seguimiento de acuerdo con los datos solicitados en el anexo 1 y 2 a los pacientes que inicien tratamiento con sirolimus de enero a diciembre de 2022. Además de un cuestionario de calidad basal, a los 6 y 12 meses (anexo 6). El periodo de inclusión finalizará en diciembre de 2022 sin embargo, para poder llevar a cabo la descripción de la respuesta a sirolimus a los 6 y 12 meses se dará seguimiento a los pacientes que corresponda hasta diciembre de 2023.
 - Nota: El inicio de sirolimus en los pacientes incluidos en la evaluación prospectiva, queda a cargo del criterio de los médicos encargados de la CAV, así como la indicación de estudios de imagen y laboratorio.
- Al contar con el análisis genético, se dará a los padres o responsable legal del paciente los resultados del análisis genético en caso de así desearlo.

Figura 1. Diagrama de metodología



9. Diseño de estudio

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, ambilectivo.

10. Población de estudio

Población objetivo:

- Pacientes pediátricos con anomalías vasculares complejas.

Población elegible:

- Pacientes atendidos en la clínica de anomalías vasculares del INP con diagnóstico de anomalía vascular compleja con o sin tratamiento con sirolimus desde enero de 2017 a diciembre de 2021
- Pacientes que acudan por primera vez a la clínica de anomalías vasculares con diagnóstico de anomalía vascular compleja con o sin tratamiento con sirolimus de enero a diciembre de 2022.

11. Criterios de selección

11.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes de cualquier sexo.
3. Diagnóstico de anomalía vascular compleja especificado en el cuadro 1 con o sin tratamiento con sirolimus.
4. Que acepten participar en el estudio y firmen la carta de Consentimiento Informado y Asentimiento

Tipos de anomalías vasculares a incluir:	
Tumores vasculares limítrofes o localmente agresivos	-Hemangioendotelioma Kaposiforme
Malformaciones vasculares	-Malformación linfática extensas y/o complicadas y/o que afecte múltiples compartimientos. -Malformación venosa extensas y/o complicadas y/o que afecten múltiples compartimientos. -Malformación vascular combinada extensa y/o complicada, que afecte múltiples compartimientos. -Anomalía linfática generalizada -Linfangiomas Kaposiforme

	<p>-Síndrome de Klippel-Trenaunay: MC + MV+/- ML + sobrecrecimiento de extremidad</p> <p>-Megalencefalia – Malformación capilar (MCAP O M-CM)</p> <p>-Síndrome de CLOVES: Sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevo epidérmico, escoliosis/ anomalías esqueléticas y espinales</p> <p>-Síndrome CLAPO: MC labio inferior + ML cara y cuello + asimetría y sobrecrecimiento parcial/generalizado</p> <p>-FAVA anomalía vascular fibroadiposa</p>
Espectro de sobrecrecimiento relacionado con <i>PIK3CA</i>	<p>-Hiperplasia fibroadiposa o sobrecrecimiento (FAO)</p> <p>-Lipomatosis múltiple por hemihiperplasia (HHML)</p> <p>- Macroductilia</p> <p>-Lipomatosis infiltrante de fibroadiposa / Lipomatosis infiltrante facial</p> <p>-Megalencefalia- Malformación Capilar (MCAP o M-CM)</p> <p>-Megalencefalia displásica (DMEG)</p>

11.2. Criterios de exclusión

1. Expediente incompleto, menor del 75% de las variables que se recolectarán

11.3. Criterios eliminación

1. Pacientes que dedican retirarse del estudio
2. Pacientes que no regresen a sus citas de control

NOTA. Los pacientes eliminados serán analizados hasta el momento de su eliminación y se consignará la causa de esta.

12. Definición de las variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de un individuo	Cualitativa nominal Dicotómica	0.Masculino 1.Femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo desde el nacimiento del paciente al diagnóstico de AV	Cuantitativa discreta	Años
Edad actual	Tiempo desde el nacimiento del paciente al momento del registro	Cuantitativa discreta	Años
Diagnóstico	Tipo de anomalía vascular	Cualitativa nominal Politómica	0.Malformación linfática 1.Malformación venosa 2.Malformaciones vasculares combinadas 3.Síndrome de Klippel-Trenaunay 4.Megalencefalia-Malformación capilar (MCAP o M-CM) 5.Síndrome de CLOVES 6.Síndrome CLAPO 7.FAVA 8.PROS
Topografía de la lesión	Sitio anatómico donde se presenta la lesión	Cualitativa nominal Politómica	0.Cabeza y cuello 1.Tronco 2.Extremidad superior derecha 3.Extremidad superior izquierda

			4.Extremidad inferior derecha 5.Extremidad inferior izquierda
Tamaño de la lesión	Extensión de la lesión en su eje mayor	Cuantitativa continua	Centímetros
Superficie corporal afectada	Extensión de la lesión en relación a la superficie corporal del paciente	Cuantitativa continua	Porcentaje (0-100%)
Morfología de la lesión	Lesiones elementales y secundarias de la piel que constituyen la lesión	Cualitativa nominal Politómica	0.Mácula 1.Pápula 2.Vesícula 3.Placa 4.Neoformación vascular 5. Aumento de volumen 6. Venas ectásicas 5.Otra
Consistencia de la lesión	Estado de la lesión que se identifica al tacto	Cualitativa nominal Politómica	1. Blanda 2. Dura 3. Renitente 4. Otra
Síntomas asociados	Manifestaciones clínicas asociadas a la anomalía vascular	Cualitativa nominal Politómica	0.Dolor 1.Restricción de la movilidad 2.Sangrado 3.Supuración o exudado 4.Infecciones repetitivas 5. Otro
Tratamientos previos	Conjunto de medidas terapéutica, cuya finalidad es la curación	Cualitativa nominal	0. Escleroterapia 1. Embolización

	o el alivio de las lesiones	Politómica	2. Cirugía 3. Láser 4.Otros
Tratamiento con sirolimus	Administración oral de sirolimus	Cualitativa nominal Dicotómica	0. Si 1. No
Variante patogénica	Clasificación de acuerdo al Colegio Americano de Medicina Genética y Genómica	Cualitativa nominal Politómica	0.Variantes de Significado Incierto (VUS) 1.Probablemente patogénicas 2.Patogénicas 3.Probablemente benignas 4.Benignas
Variantes patogénicas <i>PIK3CA</i>	Variantes patogénicas en el gen que codifica para la subunidad catalítica de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa)	Cualitativa nominal Politómica	0. c.241G>A 1. c.263G>A 2. c.1090G>A 3. c.1093G>A 4. c.1133G>A 5.c.1359_1361del(AGAA>A) 6.c.2176G>A 7.c.2740G>A 8.c.3062A>G 9.c.3073A>G 10.c.3104C>T 11.c.3129G>T 12.c.3139C>T 13.c.3145G>A 14.c.344G>C

			<p>15.c.3140A>G</p> <p>16.c.1258T>C</p> <p>17.c.1624G>A</p> <p>18.c.3140A>T</p> <p>19.c.1633G>A</p>
Variantes patogénicas <i>AKT</i>	Variantes patogénicas en el gen que codifica para proteína quinasa B	Cualitativa nominal Politómica	<p>c.49G>A</p> <p>c.686A>G</p> <p>c.1393C>T</p>
Variantes patogénicas en <i>GNAS</i>	Variantes patogénicas en el gen que codifica para la proteína reguladora G	Cualitativa nominal Politómica	<p>c.601C>T</p> <p>c.602G>A</p> <p>c.601C>A</p>
Respuesta terapéutica a sirolimus	<p>Proporción de pacientes con mejoría global en la</p> <p>-Repuesta clínica y/o radiológica en base al porcentaje de reducción del tamaño de la lesión.</p> <p>-Mejoría de los síntomas y en la calidad de vida</p> <p>Se evaluará a los 6 y 12 meses de seguimiento</p>	Cualitativa ordinal	<p>0. Sin respuesta</p> <p>-Sin disminución del tamaño de la lesión, clínica y/o radiológica</p> <p>-Sin mejoría de los síntomas</p> <p>-Sin mejoría de la calidad de vida</p> <p>1. Respuesta leve</p> <p>- Reducción de <30% en el tamaño de la lesión, clínica y/o radiológica más 1 de los siguientes 2</p> <p>- Mejoría clínica en al menos 1 síntoma</p> <p>- Mejoría en la calidad de vida de ≥ 20</p> <p>2. Moderada Repuesta</p> <p>-Reducción de 30 a <60% en el tamaño de la lesión, clínica y/o radiológica más 1 de los siguientes 2:</p>

			<p>-Mejoría clínica en al menos 1 síntoma o,</p> <p>-Mejoría en la calidad de vida de $\geq 20\%$.</p> <p>3. Buena Respuesta</p> <p>-Reducción $\geq 60\%$ en el tamaño de la lesión, clínica y/o radiológica más 1 de los siguientes 2:</p> <p>-Mejoría en al menos 1 síntoma o,</p> <p>-Mejoría en la calidad de vida de $\geq 20\%$.</p>
Respuesta radiológica	Proporción de pacientes con mejoría en los estudios de imagen	Cualitativa ordinal	<p>0. Sin respuesta: sin disminución del tamaño de la lesión.</p> <p>1. Leve o poca respuesta: reducción del $<30\%$ en el tamaño de la lesión.</p> <p>2. Moderada repuesta: Reducción de 30 a 60% en el tamaño de la lesión.</p> <p>3. Buena respuesta: Reducción $\geq 60\%$ en el tamaño de la lesión.</p>
Respuesta clínica	Proporción de pacientes con mejoría en los síntomas	Cualitativa ordinal	<p>0. Sin respuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin disminución del tamaño de la lesión, sin mejoría de los síntomas <p>1. Leve o poca respuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción del 1 a $<30\%$ en el tamaño de la lesión y mejoría en al menos 1 síntoma

			<p>2.Moderada Repuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de 30 a <60% en el tamaño de la lesión y mejoría en al menos 1 síntoma <p>3.Buena Respuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción $\geq 60\%$ en el tamaño de la lesión y mejoría en al menos 1 síntoma.
Respuesta de acuerdo a la calidad de vida	Incremento en la puntuación de calidad de vida con el instrumento PedsQL 4.0	Cualitativa nominal Dicotómica	<p>0. Sin mejoría</p> <ul style="list-style-type: none"> • <19% de mejoría en el puntaje respecto al cuestionario basal <p>1. Mejoría</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20\%$ de mejoría en el puntaje respecto al cuestionario basal
Efectos adversos	Efecto no deseado al sirolimus que se produce a dosis utilizadas habitualmente para tratar anomalías vasculares complejas.	Cualitativa nominal Politómica	<p>0.Ulceras orales</p> <p>1.Diarrea</p> <p>2.Náuseas</p> <p>3.Dolor abdominal</p> <p>4.Hiperlipidemia</p> <p>5.Hipercolesterolemia</p> <p>6.Otros</p>

13. Definiciones operacionales

Variantes patogénicas

Cada variante encontrada como resultado del proceso de secuenciación se clasificará de acuerdo con los criterios del colegio Americano de Medicina Genética y Genómica (ACMG) en:

0. Variantes de Significado Incierto (VUS)

1. Probablemente patogénicas
2. Patogénicas
3. Probablemente benignas
4. Benignas

Posteriormente se asignará a cada una de ellas un valor para discernir si la variante descrita es moderada o fuertemente patogénica/benigna (valores ya establecidos en los lineamientos del ACMG).²⁵ A la par y para comprobar si ha sido o no reportada previamente como asociada con algún fenotipo específico, se realizará una búsqueda en bases de datos poblacionales (dbNSP, Ensemble, Varsome, ClinVar, DECIPHER). Por último, se utilizarán las bases de datos PubMed y OMIM para revisar las publicaciones donde se mencionan dichas variantes en los genes de interés.

Respuesta terapéutica a sirolimus

Se establecerá mediante cambios en al menos 1 parámetro de los siguientes criterios:

- Respuesta clínica y/o radiológica en base al porcentaje de reducción del tamaño de la lesión.
- Mejoría de los síntomas y en la calidad de vida

La respuesta global se evaluará de la siguiente manera:

Buena Respuesta

- Reducción $\geq 60\%$ en el tamaño de la lesión, clínica y/o radiológica más 1 de los siguientes 2:
- Mejoría en al menos 1 síntoma.
- Mejoría en la calidad de vida de $\geq 20\%$.

Moderada Respuesta

- Reducción de 30 a $<60\%$ en el tamaño de la lesión, clínica y/o radiológica más 1 de los siguientes 2:
- Mejoría clínica en al menos 1 síntoma.
- Mejoría en la calidad de vida de $\geq 20\%$.

Leve o poca respuesta

- Reducción del $<30\%$ en el tamaño de la lesión, clínica y/o radiológica más 1 de los siguientes 2:
- Mejoría clínica en al menos 1 síntoma.
- Mejoría en la calidad de vida de $\geq 20\%$.

Sin respuesta

- Sin disminución del tamaño de la lesión, clínica y/o radiológica
- Sin mejoría de los síntomas

- Sin mejoría de la calidad de vida

Respuesta radiológica

Para la evaluación radiológica es necesario que el paciente cuente con alguno de los siguientes estudios de imagen:

- Resonancia magnética (RM)
- Tomografía axial computarizada (TAC)
- Angioresonancia (ATM)
- Ultrasonografía Doppler (USG)
- El radiólogo intervencionista asignado a la CAV (Adolfo Lizardo) evaluará el estudio de imagen basal comparará con el estudio de seguimiento a los 6 y 12 meses de tratamiento, reportándose la disminución del volumen de la lesión de la siguiente manera:

Buena Respuesta

- Reducción $\geq 60\%$ en el tamaño de la lesión.

Moderada Respuesta

- Reducción de 30 a $<60\%$ en el tamaño de la lesión.

Leve o poca respuesta

- Reducción del $<30\%$ en el tamaño de la lesión.

Sin respuesta

- Sin disminución del tamaño de la lesión.

Respuesta clínica

La respuesta clínica de la enfermedad se evaluará en función de la disminución del tamaño de la lesión y la respuesta de acuerdo con los síntomas. Con respecto a la disminución del tamaño de la lesión se considerarán los siguientes parámetros.

Buena Respuesta

- Reducción $\geq 60\%$ en el tamaño de la lesión.

Moderada Respuesta

Reducción de 30 a $<60\%$ en el tamaño de la lesión.

Leve o poca respuesta

- Reducción del 1 a $<30\%$ en el tamaño de la lesión.

Sin respuesta

- Sin disminución del tamaño de la lesión.

Respuesta de acuerdo a los síntomas

Se evaluará al presentar mejoría de al menos un síntoma, en una escala referida como leve, moderado o severo que incluirá:

- Restricción del movimiento
- Dolor
- Sangrado
- Supuración
- Infecciones repetitivas

Respuesta de acuerdo a la calidad de vida

- Se realizará evaluando la mejoría en las puntuaciones de calidad de vida, utilizando el inventario de calidad de vida pediátrica (PedsQL) 4.0, utilizando la escala genérica.
- El cuestionario consta de 23 ítems, los cuales se responden por el paciente en 5 opciones del 0 al 4, estos se califican en una escala del 0 al 100 (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0) y para obtener el puntaje global se suman la puntuación de todos los ítems sobre el número de ítems respondidos. En una escala del 0 al 100 entre mayor es la puntuación mayor es la calidad de vida.
- Si falta más del 50% de los elementos no se deben calcular las puntuaciones.
- Se considerará mejoría en la calidad de vida con una mejoría en el puntaje de $\geq 20\%$ con respecto al cuestionario basal.

14. Tamaño de la muestra

De acuerdo a los estudios previos donde se ha encontrado una probabilidad de 45% de encontrar variantes patogénicas en el gen *PIK3CA*. Se calcula que para una p de 0.45 con una confianza del 95% y con un error permitido en la estimación del IC de 0.15 se necesitaría una muestra de 43 pacientes.

Fórmula para estudios descriptivos: $n = p * q * (z_{1-\alpha/2})^2 / \text{error}^2$

p: 0.55 q: 0.45

IC 95% $z_{1-\alpha/2} = 1.96$ Z: 0.975 Z: 1.96 error: 0.15

N: $((0.55 * 0.45) * 1.96^2) / 0.15^2 = 42.25$

15. Análisis estadístico

La información será capturada en una base de datos y se realizará el análisis en el programa estadístico SPSS IBM 25.

Se realizará un análisis de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada y para establecer el tipo de distribución de cada variable,

tratándose de variables cuantitativas se reportarán como mediana, valor mínimo y valor máximo (edad al inicio diagnóstico, edad actual, tamaño de la lesión).

Para las variables cualitativas (sexo, diagnóstico, topografía de la lesión, morfología de la lesión, tratamientos previos, tratamiento con sirolimus, variante patogénica en *PIK3CA*, respuesta terapéutica a sirolimus, efectos adversos) se analizará la proporción registrada en cada categoría y se reportará como frecuencias y porcentajes.

Las variantes patogénicas en *PIK3CA* se describirán y se categorizará a los pacientes por grupos dependiendo del tipo de anomalía vascular y la variante patogénica encontrada.

En caso de encontrar variantes patogénicas en otros genes se describirán anotando el tipo de anomalía vascular compleja y la variante patogénica del gen.

16. Recursos materiales y humanos

Recursos materiales

- Se concursó en la Convocatoria 2021 de Adjudicación de Recursos Fiscales para la Investigación en la categoría B, siendo aprobado para financiamiento en noviembre de 2021.

Recursos humanos

-Dra. Alejandra Hernández Hernández (alumna de maestría). Encargada de realizar el protocolo de investigación, toma de muestras y análisis de datos.

-Dra. María Teresa García Romero (tutora). Coordina y supervisa la realización del protocolo de investigación, toma de muestras y presentación del protocolo a los comités del Instituto. Convoca las reuniones de los investigadores.

-Dra. Carola Duran McKinster (Investigador asociado) Colabora en el diseño del protocolo, supervisa las citas de primera vez y subsecuentes, encargada de dar seguimiento a los pacientes en tratamiento con sirolimus, participa en el análisis de datos.

-Dra. Consuelo Salas Labadía (investigador asociado): Participa en el diseño del protocolo, supervisa procesamiento de muestras para diagnóstico molecular y análisis de mutaciones.

-Dr. Silvestre García de la Puente (investigador asociado): Participa en el diseño del protocolo y análisis estadístico

-Dr. Adolfo Enrique Lizardo Rodríguez (investigador asociado): Realiza la evaluación de los estudios radiológicos.

-Dra. Mónica Krysteel González González (investigador asociado): Ayuda en la captura de formatos y toma de biopsia de piel.

-M. En C. Ulises Juárez Figueroa (investigador asociado): Ayuda en procesamiento de muestras para diagnóstico molecular y análisis de mutaciones.

-Andrea González Orsuna (investigador asociado): Ayuda en procesamiento de muestras para diagnóstico molecular y análisis de mutaciones.

17. Factibilidad

La Clínica de Anomalías Vasculares del Instituto Nacional de Pediatría cuenta con un registro completo del diagnóstico de pacientes y de tratamiento previo y actual con sirolimus, así como de las citas de seguimiento de los pacientes. Es un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con anomalías vasculares, por lo cual se estima un tamaño de la muestra de 43 pacientes para el análisis genético.

Se cuenta con los medios para el procesamiento de las biopsias de piel, extracción de DNA y procesamiento de la muestra. Se cuenta con los recursos humanos para realizar el estudio.

Debido a que el diagnóstico molecular contribuiría a realizar un tratamiento dirigido de dichos padecimientos y al ser el Instituto de los pocos centros multidisciplinario para el manejo de los pacientes pediátricos con este grupo de enfermedades, resulta factible solicitar recursos financieros para la realización de este estudio.

18. Conflicto de intereses

Los participantes en este protocolo de estudio declaran no tener conflicto de interés.

19. Consideraciones éticas

Todas las actividades relacionadas con este protocolo se regularán con lo establecido en los artículos comprendidos en el Capítulo 1 del Reglamento de la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987, además de que todos los procedimientos se regirán por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en el artículo 17 se considera una investigación con riesgo mínimo.

Los datos obtenidos se manejarán de forma anónima y confidencial, mediante los siguientes mecanismos de seguridad.

- Se informará a los padres del estudio a realizar y se solicitará la autorización mediante la firma del Consentimiento/ Asentimiento informado (anexo 3) y Aviso de Privacidad (anexo 4).
- Los datos de identidad de los pacientes se mantendrán en confidencialidad y solo podrán ser identificados por los investigadores.
- Las biopsias de piel y DNA se mantendrán en resguardo en el Laboratorio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría por la Dra. Consuelo Salas Labadía.

- Solamente se utilizarán los resultados genéticos para el presente estudio.
- La información registrada se archivará por un plazo de 5 años, por los investigadores en el Servicio de Dermatología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.
- Se pondrá a disposición del comité de investigación y jefe de servicio la información requerida.
- No se cobrará por ningún procedimiento.

20. Consideraciones de bioseguridad

El riesgo biológico de este protocolo de acuerdo a la clasificación de la OMS es 2. Se requiere la toma de muestras biológicas de origen humano, mediante una biopsia de piel por sacabocados. Se obtendrá ADN genómico para lo cual el Laboratorio de Genética y cáncer cuenta con las instalaciones, infraestructura y equipo de seguridad necesario.

Se emplearán reactivos y se generarán residuos CRETÍ, contando el Laboratorio de Genética y Cáncer con las hojas de seguridad de los reactivos, así como el equipo y medidas de seguridad para su uso y disposición final.

Para realizar el análisis genético en búsqueda de variantes patogénicas en *PIK3CA* se tomará una muestra de piel, mediante una biopsia la cual se realizará en el consultorio de dermatología bajo la supervisión de la Dra. María Teresa García Romero; por las Dra. Alejandra Hernández Hernández y Dra. Mónica Krysteel González González. El personal responsable de la toma de biopsia utilizará equipo de seguridad que incluye bata, guantes, cubrebocas, gafas o careta. Se utilizará material estéril. El método de obtención es el siguiente: previa asepsia y antisepsia se colocará xilocaína por inyección subcutánea en el sitio a biopsiar. Se utilizará un sacabocado para extirpar la biopsia de piel, se realizará hemostasia y se colocará un punto nylon 3-0 o 4-0. Por último, se realizará aseo de la zona y se cubrirá con gasa y parche.

La muestra de piel se colocará en un frasco de vidrio con tapa de rosca estéril con medio basal RPMI 1640. El cual será etiquetado con el código personal del paciente y será trasladado en un contenedor de unicel al Laboratorio de Genética y Cáncer. La caja tendrá una etiqueta que indique el contenido, título del proyecto, nombre del servicio que envía y que recibe, nombre del investigador responsable, nombre de las personas que envían las muestras y la que las recibe. El medio basal RPMI no contiene sustancias que en la concentración en la que se presentan, se consideren peligrosas para la salud. En caso de derrame accidental, se recomienda absorber con material absorbente inerte.

Los materiales empleados en la toma de la biopsia que no son desechables (material quirúrgico) se entrega a CEYE para su esterilización, lo cual se realiza inmediatamente después de tomar la biopsia. En cuanto a la disposición de los residuos generados en la toma de biopsia; los materiales desechables como gasas, torundas sucias se desechan en el bote de residuos biológicos para RPBI (rojo) y los punzocortantes en los contenedores rígidos para desechos punzocortantes.

Las muestras serán trasladadas de forma interna al Laboratorio de Genética y Cáncer por la Dra. Alejandra Hernández Hernández y Dra. Mónica Krysteel González González y serán recibidas por la Dra. Consuelo Salas Labadía.

Una vez en el laboratorio de Genética y Cáncer se realizará la extracción de DNA, del tejido en fresco obtenido de la biopsia de piel, mediante el procedimiento antes descrito.

El procesamiento de las muestras estará a cargo de personal capacitado. Todos los procedimientos se realizarán bajo estrictas medidas de higiene y bioseguridad. Las áreas de trabajo se limpiarán y desinfectarán con etanol al 70% antes y después de cada procedimiento. Se utilizará material estéril y desechable. El personal usará bata, guantes, cubrebocas, gafas de seguridad o careta.

Los materiales de cristal utilizados para el procesamiento de las muestras se colocarán en un recipiente con cloro al 1% para inactivar por 30 min, posteriormente el líquido se desechará en la tarja y plásticos en la bolsa roja. Todos los materiales (microtubos, puntas de micropipeta, gasas, guantes y cubrebocas) se desecharán como RPBI. Los desechos serán retirados del laboratorio por el personal capacitado (martes y jueves).

El ADN se almacenará en tubos eppendorf dentro de una caja de plástico a 4°C en el refrigerador del laboratorio. Las cajas serán etiquetadas con el tipo de material que contienen, clave del proyecto y nombre del responsable del resguardado (Dra. Salas). El ADN será guardado por el tiempo que dure el proyecto. Después de la secuenciación, las muestras de DNA se almacenarán en tubos eppendorf dentro de una caja de plástico a 4°C en el refrigerador del laboratorio. Las cajas serán etiquetadas con el tipo de material que contienen, la clave del proyecto y el nombre del responsable (Dra. Salas). En caso de que los pacientes decidan retirarse del estudio, al DNA se le adicionará DNAsa para degradar el material genético y se desechará como basura municipal.

El envío de muestras para la secuenciación se realizará cuando se cuente con ADN del grupo total de pacientes a analizar (un solo envío para realizar el análisis en todos los pacientes). Serán enviadas por la Dra. Consuelo Salas Labadía. El embalaje será en tubos eppendorf de plástico de 2 ml sellados con Parafilm y etiquetados con marcador indeleble, conteniendo la siguiente información: código del paciente, fecha de envío y concentración y cantidad de la muestra. La empresa encargada del transporte será la establecida por el laboratorio encargado de la secuenciación de las muestras.

El manejo de residuos y productos peligrosos se realizará de acuerdo al Programa de Manejo de Sustancias Químicas y Residuos Hospitalarios del Instituto Nacional de Pediatría 2018.

El procesamiento de la muestra requiere el uso de los siguientes reactivos CRETÍ:

- Etanol absoluto. Irritante e inflamable, para su manejo se utilizará bata, guantes y gafas de seguridad y el desecho es en frasco de vidrio etiquetado como desecho de extracción de ADN, el cual será entregado en el almacén de CRETÍ del INP cada 15 días.

- Proteínasa K. Irritante, para su manejo se utilizará bata, guantes y gafas de seguridad y el desecho es en frasco de vidrio etiquetado como desecho de extracción de ADN, el cual será entregado en el almacén de CRETI del INP cada 15 días.
- Buffer AL. Irritante, para su manejo se utilizará bata, guantes y gafas de seguridad y el desecho es en frasco de vidrio etiquetado como desecho de extracción de ADN, el cual será entregado en el almacén de CRETI del INP cada 15 días.
- Buffer AW1. Irritante, para su manejo se utilizará bata, guantes y gafas de seguridad y el desecho es en frasco de vidrio etiquetado como desecho de extracción de ADN, el cual será entregado en el almacén de CRETI del INP cada 15 días.
- Buffer AW2. Ligeramente irritante, para su manejo se utilizará bata, guantes y gafas de seguridad y el desecho es en frasco de vidrio etiquetado como desecho de extracción de ADN, el cual será entregado en el almacén de CRETI del INP cada 15 días.
- Buffer AE. Ligeramente irritante, para su manejo se utilizará bata, guantes y gafas de seguridad y el desecho es en frasco de vidrio etiquetado como desecho de extracción de ADN, el cual será entregado en el almacén de CRETI del INP cada 15 días.
- Etanol al 70%. Irritante e inflamable, para su manejo se utilizará bata, guantes y gafas de seguridad y el desecho es en frasco de vidrio etiquetado como desecho de extracción de ADN, el cual será entregado en el almacén de CRETI del INP cada 15 días.
- GelRed de agarosa. Irritante, para su manejo se utilizará bata, guantes y gafas de seguridad, contenido en geles de agarosa que se desecharán en un envase de plástico etiquetado como desechos, el cual será entregado en el almacén de CRETI del INP cada 15 días.
- Geles de agarosa teñidos. Inflamable, para su manejo se utilizarán bata y guantes y el desecho es en envase de plástico etiquetado como desechos de agarosa, el cual será entregado en el almacén de CRETI del INP cada 15 días.
- Buffer TBE 1x. Ligeramente tóxico e irritante, para su manejo se utilizarán bata y guantes y su desecho es en frasco de vidrio, el cual será entregado en el almacén de CRETI del INP cada 15 días.

Los residuos CRETI, serán almacenados en los contenedores referidos y se mantendrán en almacenamiento temporal en un área designada, exclusiva y lejos de fuentes de ignición dentro del laboratorio de Genética y Cáncer, donde permanecerán guardados máximo 15 días, hasta ser entregados al almacén de CRETI del INP por el Químico, Alejandro Zúñiga López.

En cuanto a las medidas en caso de accidente o incidente, al momento de la toma de muestra; cuando ocurre un accidente durante la toma de biopsia se suspende inmediatamente la actividad, se exprime la herida para que sangre, se hace aseo

prolongado del área punzada y se notifica al área de epidemiología y medicina preventiva correspondiente.

Las muestras están selladas en el medio basal durante el transporte interno. Durante el transporte o procesamiento de estas, se atenderán cualquier incidente o accidente y en caso necesario se recurrirá al servicio de urgencias. Se aplicarán los primeros auxilios como: lavado de manos u ojos con agua corriente en abundancia, asepsia o curación de heridas no graves.

En cuanto a derrame de desechos RPBI. En caso de derrame del medio basal (derrames líquidos) o del material de la biopsia (sólido) deben colocarse EPP, ser absorbidos con un sólido absorbente adecuado (líquidos) o levantar los residuos con recogedor, o equipo compatible con la sustancia derramada. El área debe ser descontaminada de acuerdo a las instrucciones dadas por personal capacitado (solución de hipoclorito de sodio al 0.5%), y los residuos deben ser dispuestos de acuerdo a las instrucciones dadas en las Hojas de Seguridad. En este caso se llamaría al personal de Protección Civil y de recolección de RPBI para que realicen las acciones descritas en el Programa de manejo de sustancias peligrosas de nuestra institución, páginas 53-56.

Se desecharán adecuadamente los desechos RPBI (gasas, apósitos) en los botes de biológicos RPBI color rojo. Se realizará limpieza del área con cloro una vez, y otra como segundo paso de desinfección, además de que se vuelve a esterilizar el material no desechable por parte del servicio CEYE.

Al momento del procesamiento de la muestra, si hay derrames sobre superficies, se rociará el área con etanol al 70%, se limpiará con gasas y se cambiará de guantes. Si las micropipetas y gradillas se contaminan, se limpiarán con etanol al 70% y se esterilizarán con luz ultravioleta en la campana de seguridad de PCR por 10 min. Todo el material de plástico contaminado se desechará como RPBI al igual que los guantes y gasas.

En caso de derrames de líquidos, se limpiará con detergente de laboratorio adecuado y agua. Si el compuesto es inflamable o reactivo, se recogerá con un producto absorbente inerte (por ejemplo, arena, silicagel, aglutinante de ácidos, aglutinante universal, aserrín) y se guardará en contenedores apropiados y cerrados para su eliminación. Para cada reactivo se seguirán los lineamientos de las hojas de seguridad de cada reactivo, las cuales se tienen en el Laboratorio de Genética y Cáncer agrupadas de acuerdo a la metodología establecida

Se registra el accidente o incidente en los formatos que se encuentran en el Programa de Manejo de Sustancias Químicas y Residuos Hospitalarios del INP 2018, pág. 101. y se reporta al área de Protección Civil respectiva. Todo accidente o incidente se reportará además a la responsable del protocolo, Dra. María Teresa García Romero ext. 2034. Se dará aviso además de acuerdo al lugar del evento al personal de Protección Civil. Encargado de la consulta externa Dr. José de Jesús Mejía extensión 1680. Encargado de laboratorio de Genética y Cáncer EBC. Lina Teresa Romero Guzmán, extensión 1681.

21. Presupuesto

Rubro Aportación del Total Justificación INP			
Material/Servicio	Cantidad	Costo	Detalle del servicio
Salarios de los investigadores	\$15741 x 1 investigador x 3% tiempo = 472.23 x 7 investigadores = \$3,305.61 x 12 meses = \$39,667.32	\$39,667.32	Disponer de una parte del tiempo de los investigadores permitirá realizar el protocolo de investigación.
Gastos generales (gas, luz), de mantenimiento y administración	\$100 x 12 meses = \$1200	\$1200.00	Es necesario utilizar espacios del INP para otorgar la consulta a los pacientes.
Fotocopias y papel	\$6 x 500 copias = \$3,000	\$3,000.00	Para las hojas de captura de datos y consentimientos informados.
Secuenciación genética	Novo PM 1.0 US \$500 x 50 unidades = US \$25 000	\$500,000.00	Panel de secuenciación genético Novo PM 1.0.
Viáticos	\$10000 x 2 personas = \$20 000	\$20,000.00	Este servicio consiste en el pago de viáticos para la presentación de resultados del proyecto en congreso nacional o internacional.
Pasajes	\$10000 x 2 personas = \$20 000	\$20,000.00	El pago de pasajes se requerirá para la asistencia a congreso nacional o internacional para la presentación de resultados.
Traducciones		\$20,000.00	La obtención de resultados generara la escritura y difusión de estos en revistas del área de dermatología, genética o anomalías vasculares por lo que se necesita el servicio de traducción.
Pago publicaciones		\$20,000.00	El dinero se destinará para el pago referente a cualquier publicación generada del proyecto.
Total		\$623,867.32	

22. Resultados

Se reclutaron para el estudio y toma de biopsia de piel 45 pacientes. Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de pacientes con anomalías vasculares complejas en seguimiento por la CAV de enero de 2017 a diciembre de 2021 y se incluyó a 30 pacientes (66.7%). Se incluyó de forma prospectiva a 15 pacientes (33.3%) que acudieron por primera vez a la CAV en el periodo de enero a diciembre de 2022.

La media de edad al momento del reclutamiento fue de 9.15 años ($DE \pm 5.45$); 23 (51.1%) pacientes son del género masculino y 22 (48.9%) femenino (Tabla 1). La Ciudad de México fue el principal lugar de procedencia de los pacientes en 13 (38.9%) casos. (Tabla 2).

Tabla 1. Datos clínicos basales

Variable	Media	DE
Edad al reclutamiento	9.15	5.45
Edad al diagnóstico	3.98	4.24

*DE: Desviación estándar

Tabla 2. Lugar de procedencia

Estado de residencia	Frecuencias	Porcentajes
Ciudad de México	13	28.9
Estado de México	10	22.2
Puebla	4	8.9
Chiapas	3	6.7
Guerrero	2	4.4
Querétaro	2	4.4
Jalisco	2	4.4
Michoacán	2	4.4
Oaxaca	2	4.4
Zacatecas	2	4.4
Otros estados	3	6.6

Los diagnósticos más frecuentes fueron malformación linfática en 10 (22.2%) casos, seguido de malformación mixta en 9 (20%) casos, el Síndrome de Klippel-Trenaunay fue la entidad sindromática más frecuente en 8 (17.8%) casos (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico específico de las anomalías vasculares

Diagnóstico	Frecuencias	Porcentajes
Malformación linfática	10	22.2
Malformación mixta*	9	20.0
Síndrome de Klippel-Trenaunay	8	17.8
Síndrome de sobrecrecimiento	8	17.8
Angiomatosis cutánea-intestinal	4	8.9
Anomalía vascular fibroadiposa	3	6.7
Síndrome de CLOVES**	1	2.2
Otro	2	4.4

* Mixta: más de un vaso afectado: arteria-venosa, venosa, linfática o capilar

**CLOVES: Sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevo epidérmico, escoliosis/ anomalías esqueléticas y espinales.

La distribución corporal de las anomalías vasculares afectó 2 o más regiones corporales en 25 (55.6%) pacientes, seguida de la afección de una sola región corporal en 20 (44.4%) pacientes. En pacientes con lesiones localizadas a una región corporal, lo más frecuente fue la afección de la extremidad inferior en 11 (24.4%) casos (Tabla 4).

Tabla 4. Topografía de la lesión

Topografía de la lesión	Frecuencias	Porcentajes
Cabeza y cuello	1	2.2
Extremidad superior	2	4.4
Tronco	6	13.3
Tronco y extremidad superior	3	6.7
Tronco y extremidad inferior	14	31.2
Extremidad inferior	11	24.4
Todos los segmentos	6	13.3
Cabeza y extremidad superior	1	2.2
Tronco, extremidad superior e inferior	1	2.2

La morfología de la lesión reportada con mayor frecuencia fue aumento de volumen de partes blandas en 28 pacientes (62.2%) y neoformación vascular en 17 (37.8%).

El tamaño de las lesiones tuvo una mediana de 20 cm (valor mínimo de 1.5 y valor máximo de 60) y el porcentaje de superficie corporal afectada tuvo una mediana de 9.25 (valor mínimo de 1 y valor máximo de 51).

Se presentaron signos y síntomas en 29 (64.4%) de los pacientes; se refirió un síntoma en 19 (65.5%), dos síntomas en 7 (24.1%) y tres síntomas en 3 (10.3%) pacientes. El síntoma más frecuente fue el dolor en 25 (55.6%) pacientes; el cual tuvo una mediana

de 7 (valor mínimo de 6 y valor máximo de 8) referido en una escala del 1 al 10 (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Signo y síntoma principal

Signo y síntoma	Frecuencias	Porcentajes
Asintomático	16	35.6
Dolor	17	37.8
Sangrado	6	13.3
Infecciones de repetición	3	6.7
Restricción del movimiento	3	6.7

Tabla 6. Presencia de dolor

Dolor	Frecuencias	Porcentajes
No	20	44.4
Si	25	55.6

En 35 pacientes (77.8%) hubo estudios de imagen disponibles para la evaluación inicial, la resonancia magnética fue la más frecuente en 27 (60%) (Tabla 7).

Tabla 7. Estudios de imagen

Estudio de imagen	Frecuencias	Porcentajes
Ninguno	10	22.2
Resonancia magnética	27	60.0
Ultrasonido Doppler	6	13.3
Angiotomografía	1	2.2
Flebografía	1	2.2

Los tratamientos previos a la valoración inicial de los pacientes incluidos en este estudio fueron escleroterapia en 17 (37.8%), cirugía en 6 (13.3%), electrocauterización en 3 (6.7%), laser endovascular en 1 (2.2%) y propanolol en 1 (2.2%) paciente; 17 (37.8%) pacientes no tenían antecedente de tratamientos previos. El número de tratamientos previos tuvo una mediana de 1; valor mínimo de 0 y valor máximo de 9.

Análisis de tratamiento con sirolimus

De 45 pacientes, 34 (75.6%) tienen antecedente o tratamiento activo con sirolimus, 17 (50 %) son del género masculino y 17 (50 %) femenino. La edad de inicio del tratamiento con sirolimus tuvo una media de 7.87 años ($DE \pm 4.94$).

La dosis de inicio de sirolimus tuvo un valor mínimo de 0.8 y máximo de 1.6 mg/m²SC/día, con mediana de 1.45 mg/m²SC/día. Actualmente 33 (97.1%) pacientes están en tratamiento activo, 2 lo suspendieron y reiniciaron y 1 paciente (2.9%) lo suspendió.

Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes en tratamiento con sirolimus fueron malformación linfática en 10 (29.4%) casos y Síndrome de Klippel-Trenaunay en 8 (23.5%) casos (Tabla 8).

Tabla 8. Diagnóstico específico de pacientes en tratamiento con sirolimus

Diagnóstico	Frecuencias	Porcentajes
Malformación linfática	10	29.4
Síndrome de Klippel-Trenaunay	8	23.5
Malformación mixta*	7	20.6
Angiomatosis cutánea-intestinal	4	11.8
Anomalía vascular fibroadiposa	3	8.8
Otro	2	5.9

*Mixta: más de un vaso afectado: arteria-venosa, venosa, linfática o capilar

En la valoración inicial de los pacientes que iniciaron tratamiento con sirolimus, la morfología de la lesión reportada con mayor frecuencia fue aumento de volumen de partes blandas en 19 pacientes (55.9%) y neoformación vascular en 15 (44.1%).

El tamaño de las lesiones tuvo una mediana de 10 cm (valor mínimo de 1.5 y valor máximo de 25).

Los signos y síntomas se presentaron en 27 (79.4%) pacientes; con una mediana de 1 y un máximo de 3 signos y síntomas. El síntoma más frecuente fue dolor en 23 (67.6%) pacientes (Tabla 9 y 10).

Tabla 9. Signo y síntoma principal en valoración inicial en pacientes con sirolimus

Signo o síntoma	Frecuencias	Porcentajes
Asintomático	7	20.6
Dolor	15	44.1
Sangrado	6	17.6
Infecciones de repetición	3	8.8
Restricción del movimiento	3	8.8

Tabla 10. Presencia de dolor en valoración inicial en pacientes con sirolimus

Dolor	Frecuencias	Porcentajes
Si	23	67.6
No	11	32.4

Los estudios de imagen disponibles al inicio del tratamiento con sirolimus fueron: resonancia magnética en 22 (64.7%) pacientes, ultrasonido Doppler en 5 (14.7%) pacientes, angiotomografía en 1 (2.9%) paciente y flebografía en 1 (2.9%) paciente, 5 pacientes (14.7%) no tenían estudio de imagen.

El cuestionario de calidad de vida se aplicó a 3 de los pacientes que se reclutaron de manera prospectiva e iniciaron sirolimus. Todos los pacientes evaluados contestaron la totalidad de los ítems, la calificación mediana en el reporte de los padres fue de 79.9 y del reporte del paciente de 75, está pendiente el cuestionario de calidad de vida a los 6 y 12 meses de tratamiento.

La primer valoración subsecuente se realizó en 30 pacientes (88.2%), con mediana de tiempo con tratamiento de 7 meses, valor mínimo de 4 y máximo de 9 meses

El tamaño de las lesiones tuvo una mediana de 15 cm (valor mínimo de 1.5 y valor máximo de 27.5). El cambio respecto al tamaño previo al tratamiento fue de 5 cm (basal de 10 cm) en la mediana, no hubo cambios en el valor mínimo y en el máximo hubo un incremento de 2.5 cm (basal de 25 cm).

Signos y síntomas se presentaron en 12 (40%) pacientes; siendo el más frecuente dolor en 11 (66.7%). Hubo mejoría clínica en al menos un síntoma en 28 (93.3%) pacientes y 2 (6.7%) permanecen con síntomas (Tabla 11).

Tabla 11. Signos y síntomas en primera valoración subsecuente

Signo o síntoma	Frecuencias	Porcentajes
Asintomático	18	60
Dolor	11	36.7
Restricción del movimiento	1	3.3

Los estudios de imagen disponibles en la primer valoración subsecuente fueron ninguno en 27 pacientes (90%), 2 con resonancia magnética (6.7%) y 1 con USG Doppler (3.3%). La disminución en tamaño por evaluación radiológica fue en promedio 10% (DE± 17.32).

Los efectos adversos reportados en la primer valoración subsecuente se presentaron en 10 pacientes y son los siguientes: diarrea en 3 (10%), hiperlipidemia en 3 (10%), úlceras orales en 1 (3.3%), elevación de transaminasas en 1 (3.3%), cefalea en 1 (3.3%), y náusea en 1 (3.3%); 20 (66.7%) pacientes no han presentado efectos adversos.

Se realizó una segunda valoración subsecuente en 25 pacientes (73.5%), con mediana de tiempo con tratamiento de 13 meses, valor mínimo de 12 y máximo de 18

El tamaño de las lesiones tuvo una mediana de 15 cm (valor mínimo de 5 y valor máximo de 30).

Se presentaron signos y síntomas en 7 (28%) pacientes; siendo el más frecuente dolor en 6 (24%) pacientes. Hubo mejoría clínica en al menos un síntoma en 23 (92%) pacientes y 2 (8%) permanecen con síntomas (Tabla 12).

Tabla 12. Signos y síntomas en segunda valoración subsecuente

Signo o síntoma	Frecuencias	Porcentajes
Asintomático	18	72
Dolor	6	24
Restricción del movimiento	1	4

Estudios de imagen disponibles en la segunda valoración subsecuente: ninguno en 16 pacientes (16%), 8 con resonancia magnética (32%) y 1 (4%) con USG Doppler. Porcentaje de disminución radiológica con media de 18.75 (DE± 27.9).

Los efectos adversos reportados en la segunda valoración subsecuente se reportaron en 5 pacientes y son los siguientes: diarrea en 2 (8%), hiperlipidemia en 2 (8%) y náusea en 1 (4%); 20 (80%) pacientes no han presentado efectos adversos.

Resultados pruebas analíticas

Para comparar el promedio del número de signos y síntomas referidos en la valoración inicial, primera valoración subsecuente y segunda valoración subsecuente se utilizó prueba de Friedman.

Tabla 14. Media de síntomas

	Media
Numero de síntomas basal	1.18
Numero de síntomas en primera subsecuente	0.40
Numero de síntomas en segunda subsecuente	0.28

El chi-cuadrado de Friedman tuvo un valor de 27 y un valor de $p < 0.0001$.

Se realizó prueba de Cochran para comparar la proporción de pacientes con dolor en la valoración inicial, primera valoración subsecuente y segunda valoración subsecuente.

Tabla 15. Frecuencias

	Valor	
	0	1
Dolor basal	7	18
Dolor en primera subsecuente	16	9
Dolor en segunda subsecuente	19	6

La Q de Cochran tuvo un valor de 16.71 y un valor de $p < 0.0001$.

23. Discusión

Este estudio ambispectivo es el más grande realizado en pacientes con anomalías vasculares complejas en niños mexicanos y permitió demostrar la eficacia clínica del sirolimus en la mejoría del dolor y de los síntomas en general. Adicionalmente es el único estudio en esta población que busca obtener caracterización genética.

Se desconoce la prevalencia general de las anomalías vasculares, pero se estima que ocurren en aproximadamente 0.3 a 0.5% de la población en general.¹ En el Instituto Nacional de Pediatría la prevalencia de anomalías vasculares complejas en la consulta de dermatología fue de 0.132 en el 2022.

En una revisión retrospectiva previa de las características epidemiológicas de 200 pacientes con malformaciones vasculares en el INP, se reportó que la edad promedio de los pacientes era de 1.5 años (DE \pm 2.8)⁹, en este estudio se encontró una edad al diagnóstico de anomalía vascular compleja de 3.98 años con una DE \pm 4.24. El diagnóstico a una edad mayor en las formas complejas puede deberse a que los fenotipos son muy diversos, dificultando el diagnóstico clínico. La distribución de género es 1:1 al igual que en la revisión retrospectiva anteriormente referida⁹ y a lo reportado en la literatura donde no se ha reportado predominio de género.⁷

El diagnóstico de anomalía vascular compleja más frecuente en este estudio fue malformaciones linfáticas en 22% de los casos, seguido de malformaciones mixtas (ven linfática o linfática, venosa y capilar) en 20%, síndrome de Klippel-Trenaunay en 17.8%, hiperplasia fibroadiposa o síndrome de sobrecrecimiento en 17.8%, anomalía vascular fibroadiposa en 6.7% y síndrome de CLOVES en 2.2%; entidades que se encuentran en el espectro de PROS. En estudios de secuenciación en pacientes con PROS se ha reportado una detección de variantes patogénicas en *PIK3CA* entre el 45% y 55.5% de los casos.^{15-17.}

Se reclutaron además 4 pacientes (8.9%) con angiomatosis cutánea-intestinal o síndrome de Bean o nevos azules ahulados, la cual es una malformación venosa multifocal que afecta piel, tejidos blandos y tracto gastrointestinal.²⁷ Es una entidad poco frecuente cuya incidencia es desconocida, con alrededor de 500 casos reportados en la literatura²⁸. El reporte retrospectivo en la literatura más grande es de 8 pacientes en un periodo de 12 años.²⁹

Los diagnósticos y características de las lesiones de 32 pacientes (71.1%) pacientes reclutados en este estudio corresponden a los criterios para el diagnóstico clínico de PROS propuestos por los Institutos Nacionales de Salud. Los criterios consideran dos fenotipos, el Fenotipo A con un espectro de mosaico diverso que involucra 2 o más de las siguientes características: crecimiento excesivo adiposo, muscular, nervioso y esquelético, malformación vascular capilar, venosa, arteriovenosa, o linfática y nevo epidérmico. Esto corresponde a los pacientes con síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de sobrecrecimiento el cual estaba asociado a malformación capilar, anomalía vascular fibroadiposa y síndrome de CLOVES.

El fenotipo B considera una característica aislada y más específica del tejido, entre las que se incluyen: malformación linfática aislada extensa, macrodactilia aislada o pies/manos demasiado grandes, extremidades demasiado grandes o crecimiento excesivo de tejido adiposo troncal, hemimegalencefalia bilateral, megalencefalia displásica, displasia cortical focal. Este fenotipo lo presentan los pacientes con malformación linfática extensa, siendo el principal diagnóstico de este estudio.³⁰

Las anomalías vasculares complejas cursan frecuentemente con dolor crónico¹, en este estudio se encontró dolor en el 55.6% de los casos, otros signos y síntomas referidos fueron sangrado en 13.3%, infecciones de repetición en 6.7% y restricción del movimiento en 6.7% de los casos.

La escleroterapia es el tratamiento de primera línea en las anomalías vasculares,³ sin embargo, las complejas con frecuencia son refractarias a este tratamiento. En este estudio un 62.2% de los casos tenían antecedente de un tratamiento previo, siendo la escleroterapia el más frecuente en 37.8% con un valor máximo de tratamientos de 9; lo cual es similar a lo reportado en un estudio retrospectivo donde se evaluó el uso de sirolimus en 6 niños con anomalías vasculares complicadas y todos tenían tratamientos previos que incluían procedimientos de escleroterapia y embolización con un rango de intervenciones de 2 a 5.¹⁹

El inhibidor alostérico de mTOR sirolimus se utiliza como una terapia molecular en anomalías vasculares con variantes patogénicas en genes implicados en la vía MTOR ya que es un inhibidor directo de la vía, bloqueando la señalización corriente abajo y la síntesis de proteínas, con efectos antitumorales y anti angiogénicos.¹⁰ El 75.6% de los pacientes de este estudio están recibiendo tratamiento con sirolimus de los cuales 1 paciente lo suspendió a los 8 meses por falta de respuesta clínica.

En un estudio prospectivo de eficacia y seguridad de sirolimus se encontró que la media de edad al inicio de tratamiento era de 8.1 años y había un predominio en pacientes del género femenino con un 58%.²⁰ En este estudio la edad de inicio del tratamiento con sirolimus tuvo una media de 7.87 años ($DE \pm 4.94$) y no hubo predominio de género. La dosis mediana fue de 1.45 mg/m²SC/día, la cual esta ligeramente por debajo a la dosis recomendada en los niños de 1.6 mg/m²SC/día.¹

El diagnóstico más frecuentes en los pacientes en tratamiento con sirolimus fue malformación linfática extensa y/o complicada con compromiso visceral y/o óseo en 29.4% casos. El 67.6% de los casos tenían dolor crónico, otros síntomas eran sangrado, infecciones de repetición y restricción del movimiento, lo cual es similar a un estudio de eficacia y seguridad de sirolimus donde los criterios de inclusión incluían, dolor crónico, celulitis recurrente, ulceración, visceral y/o afectación ósea.²⁰

El seguimiento del tratamiento con sirolimus se realizó en dos valoraciones subsecuentes. La primera después de 7 meses de tratamiento y la segunda a los 13 meses.

La primera y segunda valoración subsecuente se ha realizado en 88.2% y 73.5% de los casos, el resto de las pacientes se encuentran pendientes de evaluar al cumplir al menos 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente. Tanto la mejoría clínica evaluada como la disminución en al menos un síntoma como la disminución del dolor fueron altamente significativas (<0.0001).

La disminución del tamaño de las lesiones mediante evaluación radiológica fue una media de 10% a los 7 meses de tratamiento. En la segunda valoración subsecuente la disminución fue de 18.75% en promedio. Esto es similar a lo reportado en un estudio de eficacia y seguridad de sirolimus donde se dio seguimiento a los 6 y 12 ciclos de tratamiento con sirolimus (cada ciclo de 28 días). Los autores encontraron que 35% y 52% de los pacientes, respectivamente, tuvo disminución parcial del tamaño de la lesión radiológica definida como reducción $\geq 20\%$, ninguno tuvo reducción completa definida como no evidencia de la lesión radiológica y 63 y 48% tenían enfermedad estable.²⁰

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, en el cuestionario PedsQL basal la mediana de puntaje fue de 79.9 puntos del cuestionario del padre y de 75 en el cuestionario del paciente. Esto es similar a lo reportado para enfermedades crónicas mayores, de acuerdo a un estudio donde se estableció un puntaje de corte de 77 para identificar condiciones crónicas mayores.³¹ En un estudio donde se evalúa el impacto de la terapia con sirolimus en pacientes con anomalías linfáticas usando el cuestionario PedsQL después de 6 meses de tratamiento, la mediana de puntuación pretratamiento fue de 58.1 puntos, reflejando una menor calidad de vida antes del tratamiento que la reportado por los pacientes en nuestro estudio.³² Desgraciadamente no se pudo hacer una valoración comparativa de la mejoría en la calidad de vida ya que los pacientes que cumplían criterios para esa evaluación no han cumplido 6 y 12 meses de tratamiento.

Se presentaron efectos adversos en la primera y segunda valoración subsecuente en el 33.3% y 20% de los pacientes, siendo el más frecuente diarrea en 10% y 8% de los casos. Otros efectos adversos reportados fueron hiperlipidemia, úlceras orales, elevación de transaminasas, cefalea y náusea. Los efectos disminuyeron o desaparecieron al reducir la dosis, ninguno de los pacientes requirió suspensión del medicamento. Los efectos coinciden con los encontrados en un estudio prospectivo de seguridad y eficacia en el cual el efecto adverso más común fue la mucositis en 10% de los pacientes.²²

La principal limitación de este estudio es que no se cuenta con los datos suficientes para la evaluación de la respuesta a sirolimus, al ser el análisis de ésta retrospectivo en el 66.7% de los casos. Debido al reducido número de datos en los estudios radiológicos y calidad de vida no se pudo realizar un análisis comparativo de estos rubros. Otra limitación es que están pendientes los resultados de secuenciación por retraso en la liberación del presupuesto otorgado para su realización.

Sin embargo, este estudio representa la cohorte más grande de pacientes pediátricos mexicanos con anomalías vasculares complejas tanto descriptiva como para búsqueda

de variantes patogénicas en el gen *PIK3CA* y otros de interés. Encontramos evidencia de que el tratamiento con sirolimus en estos pacientes se asocia a una buena respuesta clínica en cuanto a la disminución de síntomas y dolor.

24. Conclusiones

En este estudio ambispectivo se reclutaron 45 pacientes con anomalías vasculares complejas, las cuales clínica y radiológicamente se sospecha son causadas por mutaciones somáticas en mosaico activadas por variantes patogénicas en el gen *PIK3CA* y otros genes en la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR. Se obtuvo muestra de piel afectada por la lesión en la totalidad de los pacientes para diagnóstico molecular por secuenciación de próxima generación, los resultados están pendientes. En el grupo de pacientes en tratamiento con sirolimus la respuesta clínica considerada como la disminución en el número de síntomas a los 6 y 12 meses de tratamiento fue altamente significativa (<0.0001) al igual que la disminución del dolor (<0.0001).

25. Cronograma de actividades

Actividad	Semestres							
	1		2		3		4	
	Meses							
	Febrero-abril 2021	Mayo-julio 2021	Agosto-octubre 2021	Noviembre 2021-enero 2022	Febrero-abril 2022	Mayo-julio 2022	Agosto-octubre 2022	Noviembre - enero 2023
1.Elaboración de protocolo de investigación								
2.Sometimiento de enmienda de proyecto de investigación								
3.Planteamiento operativo								
4.Revisión de pacientes y toma de muestras								
5.Recolección de datos								
6.Análisis de datos								
7.Redacción de tesis								
8.Entrega de tesis								

26. Referencias bibliográficas

1. Van Damme A, Seront E, Dekeuleneer V, Boon LM, Vikkula M. New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):657-68.
2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(3):412-22.
3. Adams DM, Ricci KW. Vascular anomalies: diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019;33(3):455–70.
4. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):203-14.
5. Gokani VJ, Kangesu L, Vascular anomalies, *Surgery*. 2015;22(7):345-52.
6. ISSVA Classification of Vascular Anomalies. 2021 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Disponible en: issva.org/classification. Acceso Febrero de 2020.
7. Huang JT, Liang MG. Vascular malformations. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(5):1091-110.
8. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(4):330-39.
9. Vargas FY. Anomalías Vasculares en Pacientes Pediátricos de la Clínica de Anomalías Vasculares del Instituto Nacional de Pediatría. Estudio Retrospectivo Epidemiológico de 5 años. [tesis de posgrado]. Ciudad de México (México): Universidad Nacional Autónoma de México. 2018. 50 p.
10. Nguyen HL, Boon LM, Vikkula M. Vascular anomalies caused by abnormal signaling within endothelial cells: targets for novel therapies. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(3):233–38.
11. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, Shen ZF, Xu Y, Hu LL. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1997-07.
12. Keppler-Noreuil KM, Parke VE, Darling TN, Martinez-Agosto JA. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):402-21
13. Kuentz P, St-Onge J, Duffourd Y, Courcet JB, Carmignac V, Jouan T, et al. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing. *Genet Med*. 2017;19(9):989-97.
14. Akgumus G, Chang F, Li MM. Overgrowth Syndromes Caused by Somatic Variants in the Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT/Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *J Mol Diagn*. 2017;19(4):487-97.
15. Chang F, Liu L, Fang E, Zhang G, Chen T, Cao K, et al. Molecular Diagnosis of Mosaic Overgrowth Syndromes Using a Custom-Designed Next-Generation Sequencing Panel. *J Mol Diagn*. 2017;19(4):613-24.

16. Lalonde E, Ebrahimzadeh J, Rafferty K, Richards-Yutz J, Grant R, Toorens E, et al. Molecular diagnosis of somatic overgrowth conditions: A single-center experience. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(3):e536-47.
17. Siegel DH, Cottrell CE, Streicher JL, Schilter KF, Basel DG, Baselga E, et al. Analyzing the Genetic Spectrum of Vascular Anomalies with Overgrowth via Cancer Genomics. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):957-67.
18. Groesser L, Peterhof E, Evert M, Landthaler M, Berneburg M, Hafner C. BRAF and RAS Mutations in Sporadic and Secondary Pyogenic Granuloma. *J Invest Dermatol*. 2016;136(2):481-86.
19. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):1018-24.
20. 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.
21. 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.
22. Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):191-03.
23. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39(8):800-12.
24. Vélez CM, Villada Ramírez AC, Arias AC, Eslava-Schmalbach JH. Validación por modelo de Rasch del Cuestionario de Calidad de Vida (PedsQL 4.0) en niños y adolescentes colombianos. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45(3):186-93.
25. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
26. Larson A, Covington T, Anderson K, Tollefson M, Lanzino G, Brinjikji W. Spinal Neurovascular Malformations in Klippel-Trenaunay Syndrome: A Single Center Study. *Neurosurgery*. 2021;88(3):515-22.
27. Ramírez M, López Gutiérrez JC, Diaz M, Soto C, Miguel M, de la Torre Ramos CA, Barrena S, et al. Bean or blue rubber blue nevus syndrome. Presentation of 6 patients. *Cir Pediatr*. 2010;23(4):241-44.
28. Zhou J, Zhao Z, Sun T, Liu W, Yu Z, Liu J, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus for Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):1044-52.
29. Xia H, Wu J, Huang Y. Blue rubber bleb nevus syndrome: a single-center case series in 12 years. *Transl Pediatr*. 2021;10(11):2960-71.

30. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):287-95.
31. Huang IC, Thompson LA, Chi YY, Knapp CA, Revicki DA, Seid M, Shenkman EA. The linkage between pediatric quality of life and health conditions: establishing clinically meaningful cutoff scores for the PedsQL. *Value Health*. 2009;12(5):773-81.
32. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):141.

27. ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Numero de paciente: _____ No de expediente: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad actual: _____ Edad al diagnóstico: _____
(mes/año)

Sexo: Femenino _____ Masculino: _____

1. Diagnóstico: Marque el diagnóstico y en caso necesario especifique.

Anomalía vascular	Especificaciones
Malformación linfática	
Malformación venosa	
Malformación mixta	
Síndrome de Klippel-Trenaunay: MC + MV+/- ML + sobrecrecimiento de extremidad	
Megalencefalia – Malformación capilar (MCAP O M-CM)	
Síndrome de CLOVES: Sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevo epidérmico, escoliosis/ anomalías esqueléticas y espinales	
Síndrome CLAPO: MC labio inferior + ML cara y cuello + asimetría y sobrecrecimiento parcial/generalizado	
FAVA anomalía vascular fibroadiposa	
Hiperplasia fibroadiposa o sobrecrecimiento (FAO)	
Lipomatosis múltiple por hemihiperplasia (HHML)	
Macroductilia	
Lipomatosis infiltrante de fibroadiposa / Lipomatosis infiltrante facial	
Megalencefalia displásica (DMEG)	

Observaciones:

VALORACIÓN DE PRIMERA VEZ

Fecha: _____

Edad: _____

1. Exploración Física. Marque con una x las casillas que correspondan

Topografía de la lesión	Marque con una X	Especifique:
Cabeza y cuello		
Tronco		
Extremidad superior derecha		
Extremidad superior izquierda		
Extremidad inferior derecha		
Extremidad inferior izquierda		

Tamaño de la lesión	Diámetro mayor longitudinal Diámetro mayor transversal
Superficie corporal	

Morfología de la lesión	Marque con una X	Especifique
Mácula		
Pápula		
Vesícula		
Placa		
Neoformación vascular		
Aumento de volumen		
Venas ectásicas		
Otra		

2. Síntomas y signos: Marque con una x las casillas que correspondan

Síntomas	Marque con una X	Especifique :
Dolor		Escala del 1 al 10 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Restricción del movimiento		Leve Moderado Severo
Sangrado		Leve Moderado Severo
Supuración o exudado		Leve Moderado Severo
Infecciones de repetición		
Otro		

3. Estudios de imagen: Marque con una X el tipo de estudio

Fecha del estudio	Tipo de estudio				
	RM	TAC	USG	Angi resonancia	Otro Especifique:

Describe las características radiológicas y tamaño de la lesión:

4. Tratamientos previos: Marque con una x e indique el número de procedimientos realizados

Escleroterapia: _____ Embolización: _____ Cirugía: _____ Láser: _____ Otros: _____

Observaciones:

5. Tratamiento con sirolimus

Fecha de inicio:

Dosis:

Eventos adversos:

Úlceras orales: _____ Diarrea: _____ Náuseas: _____

Dolor abdominal: _____ Hiperlipidemia: _____ Hipercolesterolemia: _____

Otros:

Observaciones:

6. Cita para toma de biopsia:

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. VALORACIÓN SUBSECUENTE

Fecha: _____

Edad: _____

1. Exploración Física. Marque con una x las casillas que correspondan

Topografía de la lesión	Marque con una X	Especifique:
Cabeza y cuello		
Tronco		
Extremidad superior derecha		
Extremidad superior izquierda		
Extremidad inferior derecha		
Extremidad inferior izquierda		

Tamaño de la lesión	Diámetro mayor longitudinal Diámetro mayor transversal
Superficie corporal	

Morfología de la lesión	Marque con una X	Especifique
Mácula		
Pápula		
Vesícula		
Placa		
Neoformación vascular		
Aumento de volumen		
Venas ectásicas		
Otra		

2. Síntomas y signos: Marque con una x las casillas que correspondan

Síntomas	Marque con una X	Especifique :										
Dolor		Escala del 1 al 10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Restricción del movimiento		Leve	Moderado			Severo						
Sangrado		Leve	Moderado			Severo						
Supuración o exudado		Leve	Moderado			Severo						
Infecciones de repetición												
Otro												

3. Estudios de imagen: Marque con una X el tipo de estudio

Fecha del estudio	Tipo de estudio				
	RM	TAC	USG	Angi resonancia	Otro Especifique:

Describa las características radiológicas y tamaño de la lesión:

4. Otros tratamientos: Marque con una x e indique el número de procedimientos realizados

Escleroterapia: _____ Embolización: _____ Cirugía: _____ Láser: _____ Otros: _____

Observaciones:

5. Tratamiento con sirolimus

Dosis actual:

Dosis mínima:

Dosis máxima:

Fecha de término:

Efectos adversos:

Úlceras orales: _____ Diarrea: _____ Náuseas: _____

Dolor abdominal: _____ Hiperlipidemia: _____ Hipercolesterolemia: _____

Otros:

Observaciones:

ANEXO 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICO

Investigador Principal: Dra. María Teresa García Romero

Documento de consentimiento informado para padres o tutores de menores participantes en el estudio: Caracterización de variantes patogénicas en el gen PIK3CA en Anomalías Vasculares Complejas. Versión 3 (3 de marzo de 2022).

PARTE I. Información

Introducción: Mi Nombre es María Teresa García Romero, dermatóloga pediatra adscrita al servicio de dermatología, del Instituto Nacional de Pediatría con las Doctoras Alejandra Hernández Hernández, Carola Durán McKinster, Consuelo Salas Labadía, Mónica Krysteel González y los Doctores Silvestre García de la Puente y Adolfo Enrique Lizardo Rodríguez, invitamos a su hijo(a) a participar en un estudio de investigación, que incluye a niños con anomalías vasculares. Antes de decidir participar o no en este estudio, puede hacer todas las preguntas que desee, hasta que comprenda completamente este documento. Lea cuidadosamente.

Propósito: En este estudio se tomarán datos importantes del expediente de su hijo(a) y se realizarán algunas preguntas acerca de su anomalía vascular. El propósito es aprender más características de anomalías vasculares, y tener mayores conocimientos que nos ayudarán en un futuro a comprender mejor la enfermedad para así poder mejorar nuestros tratamientos y así poder ayudarle a su hijo(a) y otros niños en el futuro.

Tipo de intervención de la investigación: Durante este estudio se le realizan a usted y a su hijo(a) preguntas acerca de su anomalía vascular, se les pedirá que contesten un cuestionario sobre algunas actividades y síntomas relacionados con su anomalía vascular. Se revisará su expediente para obtener datos importantes de su anomalía vascular y tratamiento.

Se le realizará a su hijo (a) una biopsia de piel, que consiste en tomar una pequeña muestra de piel (4 milímetros) que se usará para extracción de DNA. Es un procedimiento que se realizara con anestesia local en el consultorio y tiene riesgos mínimos.

En este estudio participan médicos de la clínica de Anomalías Vasculares, dermatólogos, radiólogo, así como médicos del área de investigación y genética.

Selección de los participantes: En este estudio pueden participar pacientes con diagnóstico de anomalías o malformaciones vasculares que se consideran complejas. También pueden participar pacientes que tengan malformaciones vasculares complejas y que han tenido o tienen actualmente tratamiento con sirolimus.

Participación voluntaria: La participación es voluntaria, usted decide si quiere que su hijo(a) o familiar participe. Si no desean participar, de cualquier forma, su hijo(a) seguirá recibiendo el mismo trato y atención.

Procedimientos y Protocolo: A todos los pacientes que acuden a consulta en la clínica de anomalías vasculares y que quieran participar en el estudio, se les revisará como en todas las consultas, se revisarán datos de su expediente clínico y se les pedirá que contesten un cuestionario acerca de los síntomas de su anomalía vascular y de las actividades que hacen regularmente como caminar, correr, jugar y hacer sus tareas, contestar este cuestionario lleva de 10 a 15 minutos.

Se les pedirá que acudan a una cita para tomar una biopsia de piel, es un procedimiento que se hace regularmente en la consulta de dermatología. Para tomar la biopsia deben acudir al consultorio de dermatología en el día indicado (no deben acudir en ayuno), se aplicará una inyección de anestesia que molesta durante unos segundos solamente y se tomará con un instrumento que se llama sacabocado una muestra de piel de donde tenga la anomalía vascular, es una muestra de 4 milímetros, requerirá de 1 o 2 puntos de sutura. Se cubrirá la herida con una gasa y los cuidados que debe tener son mantener el parche por 3 días, posteriormente lavar con agua y jabón, en caso de dolor le indicaremos qué medicamento puede tomar. Deberá acudir a la consulta de dermatología 10 días después al retiro de puntos y revisión de la herida. Les daremos una receta con todas las indicaciones que debe seguir y la fecha en que debe acudir.

Esa muestra de piel se estudiará y se realizará extracción de DNA para buscar si existe un gen que se llama PIK3CA y que se ha estudiado puede estar en las malformaciones vasculares como las que tiene su hijo(a). Además, en la búsqueda de este gen se utiliza un panel que incluye otros genes algunos de los cuales también se asocian a anomalías vasculares entre estos: *mTOR*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *GNAQ*, *PIK3R2*, *CDKN1C*.

Además, si usted lo autoriza, un fragmento de la piel de su hijo(a) se utilizará para sembrar células y congelarse con el objetivo de preservar material viable para realización de futuros proyectos y que no sea necesario volver a tomar una biopsia de piel.

Si su hijo(a) ha recibido tratamiento con sirolimus, se revisará cuánto y cómo lo ha tomado, si ha tenido molestias y si ha mejorado, esto revisando sus estudios de imagen (ultrasonido, tomografía, resonancia magnética) o cualquier estudio que se le haya pedido y haciéndole algunas preguntas.

Se le pedirá que acuda a sus citas de seguimiento en la Clínica de Anomalías Vasculares y cada vez que acuda se revisará a su hijo(a) como en cada consulta y se le pedirá que vuelva a llenar el cuestionario, esto nos ayuda a saber cómo se ha sentido y si ha tenido molestias. Debe acudir a sus citas por lo menos cada 6 meses o como se lo indique el médico encargado de la Clínica de Anomalías Vasculares.

Este estudio requiere que acuda a la consulta de toma de biopsia, a su consulta de retiro de puntos y a dos consultas más de seguimiento por lo menos cada 6 meses. Sin embargo, usted debe seguir acudiendo a sus consultas posteriores como se lo indique el médico encargado.

Beneficios: Conocer si existe alguna variante patógena (alteración genética) que

interviene en la causa de la anomalía vascular de su hijo(a). Además de ayudar a generar conocimiento acerca de las causas de la enfermedad y mejorar el tratamiento de otros niños con anomalías vasculares.

Riesgos: Los riesgos son los relacionados con las complicaciones al realizar la toma de biopsia de piel, son poco frecuentes, y son: alergia a la anestesia, dolor, sangrado o infección de la herida. Los cuidados que le explicaremos y que le daremos por escrito son para disminuir el riesgo de cualquier complicación.

Incentivos: No se proporcionará ningún tipo de remuneración o incentivo por participar en el estudio.

Costos: La participación de su hijo(a) en el estudio no tiene ningún costo, la biopsia y análisis de la muestra serán cubiertas por el proyecto de investigación. El costo de las consultas, análisis de laboratorio y estudios de radiología, que normalmente se solicitan en las consultas de primera vez y subsecuentes serán pagadas por los padres o personas responsables del paciente.

Confidencialidad: Sólo los investigadores tendrán acceso a los datos utilizados en el proyecto de investigación. Los resultados publicados no incluirán información que identifique a los pacientes. Las muestras de piel serán procesadas para extracción de DNA y se resguardarán en el laboratorio de Genética Médica y Cáncer, durante el tiempo de duración del estudio. Las muestras de DNA se identificarán por número consecutivo y solo podrán ser compartidos con los investigadores participantes en el estudio. El material genético se utilizará exclusivamente para el análisis de la variante patógena y en caso de utilizarlo para obtener nueva información se le informará y se solicitará su autorización en una nueva carta de consentimiento informado.

Entrega y divulgación de resultados: Si usted así lo requiere al final de estudio, se le podrá entregar los resultados de DNA, si usted no desea conocer los resultados no está obligado a hacerlo. La información médica y epidemiológica que se genere será compartida en congresos y publicaciones, con la finalidad de ampliar el conocimiento acerca de las anomalías vasculares, en esta información no se incluirá el nombre ni la identidad de los pacientes.

Derecho a negarse y/o retirarse: La participación es voluntaria, usted y su hijo(a) pueden desde el inicio del estudio negarse a participar o bien retirarse en el momento que lo deseen. Los investigadores también pueden retirar al paciente del estudio, en caso de que no cubra los requisitos de participación (no acudir a las consultas y toma de biopsia).

A quien contactar: En caso de tener dudas sobre este estudio puede contactar a la Dra. María Teresa García Romero, Dra. Carola Durán McKinster y Dra. Alejandra Hernández del servicio de Dermatología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el número de teléfono 55 1084 0900, extensión 1338. El número celular es 5551981712.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por los comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Pediatría, cuya tarea es asegurarle que se protegerá de daños a los participantes en la investigación. Si usted desea averiguar más sobre este comité puede contactar al Dr. Alberto Olaya Vargas, presidente del Comité de Ética en Investigación al teléfono 55 1084 0900 extensión 1581.

Deseo recibir los resultados del estudio genético

Si _____ No _____

Autorizo el resguardo de las muestras de DNA en los términos descritos en este documento para su utilización en estudios futuros afines al presente, previa firma de nuevo consentimiento informado.

Si _____ No _____

Nota: No se realizará clonación, el tiempo de resguardo de las muestras será el tiempo que dure el proyecto

Autorizo que un fragmento de la muestra de piel de mi hijo(a) se utilice para cultivo y congelación de células viables que puedan utilizarse para futuros estudios.

Si _____ No _____

PARTE 2. Formulario de Consentimiento

Al firmar a continuación, acepto que:

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria. Entiendo que tengo el derecho de que mi hijo(a) deje de participar en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera el cuidado médico.

Nombre del niño o niña participante: _____

Nombre del padre o tutor: _____

Relación con el paciente: _____

Firma del padre o tutor: _____

Nombre de la madre o tutor: _____

Relación con el paciente: _____

Firma de la madre o tutor: _____

Fecha: _____

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo 1: _____
Firma del testigo: _____
Dirección: _____
Relación con el participante: _____
Fecha: _____

Nombre del testigo 2: _____
Firma del testigo: _____
Dirección: _____
Relación con el participante: _____
Fecha: _____

Nombre del investigador o quien recoge el consentimiento informado:

Firma: _____
Fecha: _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado

ANEXO 3. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICO

Investigador Principal: Dra. María Teresa García Romero

Documento de asentimiento informado para niños(as) mayores de 12 años: Caracterización de variantes patogénicas en el gen PIK3CA en Anomalías Vasculares Complejas. Versión 3 (3 de marzo de 2022).

PARTE I Información

Introducción

Yo, la Dra. María Teresa García Romero, Dermatóloga Pediatra, adscrita al servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, con las Doctoras Alejandra Hernández Hernández, Carola Durán McKinster, Consuelo Salas Lavaría, Mónica Krysteel González y los Doctores Silvestre García de la Puente y Adolfo Enrique Lizardo Rodríguez, te invitamos a participar en un estudio de investigación. Es necesario que tu decidas si participarías o no en este estudio. Lee este formato y pregunta a cualquier médico del estudio si tienes dudas.

¿Para qué se realizará este estudio?

El propósito de este estudio es aprender más características de las anomalías vasculares, que la causa y tratamiento y así ayudarte a ti y a otros niños en un futuro.

¿En qué consiste el estudio?

Revisaremos tu expediente, te preguntaremos a ti y tus padres o tutor acerca de tu anomalía vascular. Te pediremos que contestes un cuestionario en cada consulta a la que acudas. Te realizaremos una biopsia de piel, que es una muestra pequeña de piel.

¿Quiénes pueden participar en este estudio?

En este estudio puede participar cualquier paciente con diagnóstico de anomalías vasculares complejas, ya sea que tomen o no sirolimus como tratamiento.

¿Puedo negarme a participar en este estudio?

Estás en toda la libertad de decidir si quieres o no participar en este estudio, si no deseas participar, de todas formas, se te dará la atención médica necesaria.

¿Qué se me pedirá que haga durante el estudio ?

Tienes que acudir a tus consultas y en cada una de ellas te revisaremos. Te pediremos que contestes un cuestionario acerca de las actividades que realices como correr, jugar y hacer tareas. Te realizaremos una biopsia de piel, que es tomar una pequeña muestra de 4 milímetros de piel, con un instrumento que se llama sacabocado. Este procedimiento se realizará con anestesia, aplicándote una pequeña inyección, después de tomar la

muestra, te colocaremos 1 o 2 puntos de sutura. Esto se realiza en el consultorio, necesitas venir desayunado y no requieres quedarte en el hospital.

¿Cuáles son los riesgos al participar en el estudio?

Puede haber riesgos al realizar la biopsia de piel, sangrado, infección y que se abran los puntos.

¿Cuáles son los beneficios del estudio?

Conocer cuáles son algunas de las causas de la enfermedad y así poder conocer más acerca de los tratamientos.

¿Puedo dejar de participar en el estudio en cualquier momento?

Puedes dejar de participar en el estudio en el momento en que lo desees y seguirás siendo atendido en este hospital.

¿Quiénes tendrán acceso a mis datos?

Sólo los investigadores encargados del estudio tendrán acceso a los datos utilizados en el proyecto, la información es confidencial y los resultados publicados no tendrán información que te identifique.

¿Qué se va a hacer con las muestras de piel y muestras de DNA?

La muestra de piel se utiliza para hacer un análisis genético y se quedará en resguardo en el laboratorio de genética. Si tú aceptas, un fragmento de esa muestra de piel se mantendrá congelada para en un futuro poderse usar para otros proyectos de investigación.

Acepto

Si _____ No _____

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

Si lo desees al final del estudio, puedes solicitar el resultado del análisis genético.

¿Quién más puede conocer los resultados?

La información médica puede utilizarse en congresos y publicaciones, con la finalidad de ampliar el conocimiento acerca de las anomalías vasculares, en esta información no se incluirá tu nombre ni datos que te identifiquen.

¿Puedo negarme a participar o retirarme del estudio?

Puedes negarte a participar desde el inicio o en el momento que lo desees. Si no acudes a tus consultas y toma de biopsia los investigadores pueden retirarte del estudio.

¿A quién debo buscar si tengo preguntas?

En caso de tener dudas sobre este estudio puede contactar a la Dra. María Teresa García Romero, Dra. Carola Durán McKinster y Dra. Alejandra Hernández Hernández del servicio de Dermatología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el número de teléfono 55 1084 0900, extensión 1338. El número celular es 5551981712.

También puedes contactar al Dr. Alberto Olaya Vargas, presidente del Comité de Ética en Investigación al teléfono 55 1084 0900 extensión 1581. (en caso de tener duda sobre los derechos de los participantes)

PARTE 2. Formulario de Consentimiento

Al firmar a continuación acepto que:

1. He leído este formato de asentimiento
2. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y estas han sido contestadas
3. Mi participación en estudio es voluntaria
4. Acepto formar parte del estudio con los procedimientos indicados
5. Sé que puedo negarme a participar y retirarme cuando yo quiera
6. Si no sigo las indicaciones de mi médico, me pueden retirar del estudio, sin que esto afecta la atención médica que necesite.

Nombre del niño(a) participante _____

Fecha _____

Nombre y firma del testigo 1 _____

Fecha _____

Relación con el voluntario _____

(No deben ser los padres, familiares del niño o Investigadores del estudio)

Dirección _____

Nombre y firma del testigo 2 _____

Fecha _____

Relación con el voluntario _____

(No deben ser los padres, familiares del niño o Investigadores del estudio)

Dirección _____

Nombre y firma del Investigador que toma el Asentimiento

Fecha _____

ANEXO 3. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES MENORES DE 12 AÑOS



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA “CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 12 AÑOS”

Título del proyecto: Caracterización de variantes patogénicas en el gen PIK3CA en Anomalías Vasculares Complejas. Versión 3 (3 de marzo de 2022).

Investigador Principal: Dra. María Teresa García Romero.

Los médicos del Instituto Nacional de Pediatría están haciendo una investigación que se llama: Mutaciones en el Gen PIK3CA en anomalías vasculares y respuesta terapéutica a Sirolimus.

Para poder saber las características de las malformaciones vasculares complejas, que las causa y tratamiento.
Para ayudar a otros niños en el futuro

Y por eso te invitamos para ver si quieres participar en el estudio. Todo esto ya lo hemos platicado con tus papás y están de acuerdo en que participes, ahora queremos preguntarte si tú estás de acuerdo en participar.



Tu participación no te costará nada ni a ti ni a tus papás. La doctora encargada de este estudio se hará cargo de todos los gastos.

Ella. se llama María Teresa García Romero.



Para que decidas si participas o no, te queremos explicar, quienes pueden participar, todo lo que queremos hacer y en qué cosas tú puedes ayudarnos si decides participar.



- ❖ Pueden participar los niños de 0 a 18 años con diagnóstico de malformación vascular compleja que sean atendidos en la Clínica de Anomalías Vasculares
- ❖ También los niños que hayan tomado o estén tomando sirolimus como tratamiento

Si decides participar lo que queremos que hagas es:



- ❖ Revisaremos tu expediente, te preguntaremos a ti y tus padres o tutor acerca de tu enfermedad.
- ❖ Te revisaremos y te pediremos que contestes un cuestionario en tus dos siguientes consultas.
- ❖ Te realizaremos una biopsia de piel, que es tomar una pequeña muestra de piel, te colocaremos anestesia y dos puntos de sutura.
- ❖ Te explicaremos a ti y tus papas como cuidar tu herida y te revisaremos 2 semanas después.

¿Cuáles son los beneficios y riesgos?



- * No sabemos si participar te ayudará con tu anomalía vascular, esperamos que sí, pero la verdad es que en este momento no lo sabemos.
- * El riesgo es en caso de alguna complicación al tomar la muestra de piel, casi no se presentan y te explicaremos como disminuir los riesgos, te vamos a revisar si lo necesitas antes de quitarte los puntos de sutura.

Tú puedes escoger con toda libertad si quieres participar o si no quieres. Si tienes dudas y no te puedes decidir puedes preguntarles a tus papás o a la persona que tú quieras para que te ayuden a decidir y si tienes cualquier duda o si alguna cosa no entiendes se la puedes preguntar a la Dra. María Teresa García Romero la Investigadora responsable o a los otros médicos que participan en la investigación, para que te expliquen hasta que tú entiendas.

Si decides participar y durante el estudio tienes alguna duda también puedes preguntarles.

Es importante que sepas que, si en cualquier momento ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema, nadie se enojará contigo y te podrán seguir atendiendo.



La información que se obtenga en el estudio es confidencial, por lo que no le diremos a nadie tus respuestas y tu información, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio.

El estudio se realiza tomando en cuenta y respetando los Derechos de los Niños y el derecho a la salud de la niñez.

Si aceptas participar por favor marca con una X en el cuadrado de abajo que dice “Sí quiero participar” y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, por favor marca con una X en el cuadrado de abajo que dice “No quiero participar” y escribe tu nombre.

❖ Sí quiero participar

❖ No quiero participar

Además, si tú aceptas, un pedazo de la muestra de piel se congelará para poder realizar futuros estudios.

❖ Sí acepto

❖ No acepto

Nombre y apellidos: _____

Fecha: _____

Nombre, apellidos y firma del testigo 1: _____

Dirección: _____ Fecha: _____

Nombre, apellidos y firma del testigo 2: _____

Dirección: _____ Fecha: _____

Nombre, apellidos y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

_____ Fecha: _____



AVISO DE PRIVACIDAD

La Dra. María Teresa García Romero con Cédula Profesional 6926251, legalmente acreditado para brindar servicios de salud en población infantil y como trabajador adscrito al Instituto Nacional de Pediatría, con domicilio en Insurgentes Sur 3700c Colonia Insurgentes Cuicuilco, Código Postal 04530, Delegación Coyoacán en México D.F., es el responsable de recabar sus datos personales, el uso que se les dé a los mismos y su protección. Versión 3 (3 de marzo de 2022).

Sus datos personales serán utilizados con fines que deriven exclusivamente del proyecto de investigación “Caracterización de variantes patogénicas en el gen PIK3CA en Anomalías Vasculares Complejas”, en el que usted voluntariamente aceptó participar. Para los fines antes mencionados podemos recabar sus datos personales cuando usted nos los proporcione directamente.

Los datos que recabaremos de manera directa serán entre otros:

- 1) Hoja de recolección de datos que incluirá edad, sexo y número de expediente del paciente.
- 2) Historia Clínica mediante un cuestionario y recolección de datos de su expediente cada visita a la Clínica de Anomalías Vasculares.
- 3) Cuestionario de calidad de vida en las visitas subsecuentes a la Clínica de Anomalías Vasculares.

Le informamos que, para cumplir con las finalidades previstas en este aviso de privacidad, serán recabados y captados como datos personales sensibles, relacionados con datos generales (nombre, edad, género) y antecedentes médicos. Nos comprometemos a que los mismos serán tratados bajo las más estrictas medidas de seguridad que garanticen su confidencialidad. Usted tiene derecho a acceder a sus datos personales que poseemos y a los detalles del tratamiento de estos, así como a rectificarlos en caso de estar inexactos o incompletos. Podrá cancelarlos cuando:

- Considere que no se requieren para alguna de las finalidades señaladas en el presente aviso de privacidad.
- A su juicio, estén siendo utilizados para finalidades no consentidas.
- Decida finalizar su participación en el protocolo.

En caso de cancelarlos usted deberá de manifestarlo por escrito y especificar el fin que desea para sus datos. Esta carta deberá de ser entregada personalmente a la Dra. María Teresa García Romero del servicio de Dermatología, del Instituto Nacional de Pediatría.

Sus datos personales serán almacenados en una base electrónica diseñada exprofeso para tal fin, y bajo resguardo del personal que labora en este proyecto. Nos

comprometemos a no transferir su información a otros terceros fuera del protocolo de investigación sin su consentimiento, salvo las excepciones previstas en el artículo 37 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, así como a realizar esta transferencia en los términos que fija la ley.

Nos reservamos el derecho de efectuar en cualquier momento modificaciones o actualizaciones al presente aviso de privacidad, para la atención de novedades legislativas, políticas internas o nuevos requerimientos para la prestación u ofrecimiento de nuestro servicio.

Si Usted considera que su derecho de protección de datos ha sido lesionado por alguna conducta de nuestro personal o nuestras actuaciones o respuestas, presume que en el tratamiento de sus datos personales existe alguna violación a las disposiciones previstas en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, podrá interponer queja o denuncia correspondiente ante el IFAI, para mayor información visite www.ifai.org.mx

De conformidad con lo que establece el artículo 9 de la Ley en cita, requerimos de su consentimiento expreso para el tratamiento de sus datos personales sensibles, por lo que solicitamos que indique si acepta o no el tratamiento.

_____Consiento que mis datos personales sensibles sean tratados conforme a los términos y condiciones del presente aviso de privacidad.

NOMBRE

FIRMA

FECHA

ANEXO 5. FICHA TÉCNICA SIROLIMUS

RAPAMUNE 1 MG 60 TABLETAS | RAPAMUNE 1 MG/ML 1 FRASCO 60 ML SOLUCIÓN ORAL

Clasificaciones:

- Neoplasias e inmunosupresión
- Inmunosupresores
- Inhibidor de quinasa mTOR

Descripción:

Sirolimus (rapamicina) es un inmunosupresor. El sirolimus es un macrólido producido por *Streptomyces hydroscopicus*, un estreptomiceto que se aisló de una muestra de suelo de la Isla de Pascua. Sirolimus tiene actividades antifúngicas, antitumorales e inmunosupresoras. Aunque el sirolimus es un análogo estructural del tacrolimus, el sirolimus tiene un mecanismo de acción y un perfil de efectos secundarios únicos, que no incluye toxicidad en los órganos terminales. Sirolimus fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la linfangioleiomiomatosis en mayo de 2015.

Mecanismos de acción:

Sirolimus inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T en respuesta a la estimulación antigénica y de citocinas e inhibe la producción de anticuerpos. Su mecanismo difiere de otros inmunosupresores. Sirolimus se une a FKBP-12, una proteína intracelular, para formar un complejo inmunosupresor que inhibe la quinasa reguladora mTOR (diana mecanicista de la rapamicina). Esta inhibición suprime la proliferación de células T mediada por citocinas, deteniendo la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Inhibe el rechazo agudo de aloinjertos y prolonga la supervivencia del injerto.

En la linfangioleiomiomatosis, la vía de señalización de mTOR se activa a través de la pérdida de la función del gen del complejo de esclerosis tuberosa (TSC) (lo que da como resultado la proliferación celular y la liberación de factores de crecimiento linfangiogénicos). Al inhibir la vía mTOR, sirolimus previene la proliferación de células de linfangioleiomiomatosis.

Farmacocinética:

Sirolimus se administra por vía oral en forma de tableta o solución oral. Es insoluble en medios acuosos y la solución oral está formulada a base de aceite. Sirolimus es un sustrato e inhibidor de la glicoproteína P (P-gp), una bomba de eflujo de fármaco dependiente de la energía ubicada en el epitelio intestinal y la barrera hematoencefálica. Parece haber una superposición entre los inhibidores y / o sustratos del citocromo P450 (CYP) 3A4 y P-gp. La salida de P-gp de sirolimus desde las células intestinales hacia la luz intestinal permite el metabolismo del CYP3A4 antes de la absorción, lo que limita la

disponibilidad de sirolimus. Cuando se administra con inhibidores de CYP3A4 y P-gp (p. Ej., Diltiazem, eritromicina o ketoconazol), el aumento de la biodisponibilidad de sirolimus conduce a un aumento de las concentraciones. Las concentraciones mínimas parecen estar relacionadas con los efectos inmunosupresores y la toxicidad del fármaco, y deben monitorizarse en todos los pacientes, especialmente en pacientes con probabilidad de tener alteraciones del metabolismo del fármaco, pacientes que pesan <40 kg, pacientes con insuficiencia hepática, durante la administración de dosis fuertes. Inductores o inhibidores de CYP3A4, y/o si la dosis de ciclosporina se reduce o se suspende notablemente.

Sirolimus se distribuye ampliamente en los eritrocitos con una proporción de sangre a plasma de 36 en pacientes con trasplante renal estable. La distribución entre los componentes celulares es de glóbulos rojos 95%, plasma 3%, linfocitos 1% y granulocitos 1%. La alta unión de sirolimus dentro de los eritrocitos puede deberse a los altos niveles intracelulares de FKBP12. En el hombre, sirolimus se une aproximadamente en un 92% a las proteínas plasmáticas. Sirolimus es un sustrato de CYP3A4. Se metaboliza extensamente por O-desmetilación y / o hidroxilación. Se identifican siete metabolitos principales en sangre total, incluidos los metabolitos hidroxilo, desmetil e hidroxidodesmetilo. Estos metabolitos son un pequeño componente de las concentraciones en sangre total y contribuyen <10% a la actividad inmunosupresora. La vida media de eliminación media en pacientes con trasplante renal estable parece ser de aproximadamente 62 +/- 16 horas. La principal vía de excreción parece ser a través de las heces, con solo el 2,2% de la dosis excretada en la orina.

Dosificación Pediátrica

Trasplante renal, profilaxis del rechazo de órganos (riesgo inmunológico de bajo a moderado): Oral:

Conversión de tacrolimus en pacientes con función estable del injerto: Niños y adolescentes: Datos limitados disponibles: Dosis de mantenimiento inicial: 3 mg / m² / día divididos cada 12 horas; ajustar la dosis para lograr la concentración mínima sérica objetivo de sirolimus.

Adolescentes:

Peso <40 kg: Dosis de carga: 3 mg / m² el día 1; dosis de mantenimiento inicial: 1 mg / m² / día dividido cada 12 horas o una vez al día; ajustar la dosis para alcanzar el objetivo de sirolimus a través de la concentración sanguínea mínima

Peso ≥40 kg: Dosis de carga: 6 mg el día 1; mantenimiento: 2 mg una vez al día; ajustar la dosis para alcanzar la concentración mínima en sangre de sirolimus objetivo.

Ajuste de la dosis: las dosis de sirolimus deben ajustarse para mantener las concentraciones mínimas dentro del rango deseado según el riesgo y la terapia concomitante; dosis máxima diaria: 40 mg / día. La dosis debe ajustarse a intervalos de 7-14 días para tener en cuenta la vida media prolongada del sirolimus; en niños que

reciben dosis dos veces al día, las concentraciones séricas deben controlarse antes debido a diferencias farmacocinéticas.

Anomalías / tumores vasculares (p. Ej., Hemangioendotelioma kaposiforme); refractario: datos disponibles muy limitados: lactantes ≥ 7 meses, niños y adolescentes ≤ 14 años: oral: solución oral: inicial: 0,8 mg / m² dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas); titular a una concentración mínima en suero de 10-15 ng / mL; dosificación basada en una serie de casos piloto (n = 6), el tiempo medio de respuesta fue de 25 días (rango: 8 a 65 días).

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan del etiquetado del producto, a menos que se especifique lo contrario. La incidencia de muchos efectos adversos está relacionada con la dosis. Eventos notificados exclusivos para pacientes con trasplante renal a menos que se indique lo contrario. Frecuencia no siempre definida.

Cardiovascular: edema periférico ($\geq 20\%$ a 58%, LAM y trasplantes renales), hipertensión (49%), edema (18% a 20%), dolor torácico (LAM), trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, taquicardia.

Sistema nervioso central: cefalea ($\geq 20\%$ a 34%, LAM y trasplantes renales), dolor (29% a 33%), mareos (LAM)

Dermatológico: acné vulgar ($\geq 20\%$ a 22%, LAM y trasplantes renales), erupción cutánea (10% a 20%)

Endocrino y metabólico: hipertrigliceridemia (45% a 57%), hipercolesterolemia ($\geq 20\%$ a 46%, LAM y trasplantes renales), amenorrea, diabetes mellitus, hipermenorrea, hipervolemia, hipopotasemia, aumento de lactato deshidrogenasa, enfermedad menstrual, quiste ovárico.

Gastrointestinal: estreñimiento (36% a 38%), dolor abdominal ($\geq 20\%$ a 36%, LAM y trasplantes renales), diarrea ($\geq 20\%$ a 35%, LAM y trasplantes renales), náuseas ($\geq 20\%$ a 31% , MELA y trasplantes renales), estomatitis (3% a > 20%)

Genitourinario: Infección del tracto urinario (33%)

Hematológicos y oncológicos: anemia (23% a 33%), trombocitopenia (14% a 30%), trastorno linfoproliferativo ($\leq 3\%$; incluyendo linfoma), carcinoma de piel ($\leq 3\%$; incluye carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma), síndrome hemolítico-urémico, leucopenia, linfocite, púrpura trombocitopénica trombótica

Infección: infección por herpes simple, herpes zóster, sepsis

Neuromuscular y esquelético: artralgia (25% a 31%), mialgia (LAM), osteonecrosis

Renal: aumento de la creatinina sérica (39% a 40%), pielonefritis

Respiratorio: nasofaringitis (LAM), epistaxis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior (LAM)

Varios: deterioro de la cicatrización de heridas

<3%, poscomercialización y/o informes de casos: pruebas de función hepática anormales, reacción anafilactoide, anafilaxia, angioedema, ascitis, azoospermia, taponamiento cardíaco, citomegalovirus, dehiscencia (fascial), infección de Epstein-Barr, dermatitis exfoliativa, retención de líquidos, glomeruloesclerosis segmentaria, hiperplasia gingival, necrosis hepática, hepatotoxicidad, hiperglucemia, angéitís por hipersensibilidad, reacción de hipersensibilidad, hipofosfatemia, aumento de ALT sérica, aumento de AST sérico, mayor susceptibilidad a infecciones (incluidas las oportunistas), enfermedad pulmonar intersticial (relacionada con la dosis; incluye neumonitis, fibrosis pulmonar y bronquiolitis obliterante organizando neumonía sin etiología infecciosa identificada), trastornos articulares, linfedema, carcinoma de células de Merkel, infección por micobacterias, síndrome nefrótico, neutropenia, pancreatitis, pancitopenia, derrame pericárdico, derrame pleural, neumonía por *Pneumocystis carinii*, leucoencefalopatía multifocal progresiva, proteinuria, colitis pseudomembranosa, alveolitis pulmonar, hemorragia pulmonar, enfermedad renal (asociada al virus BK), síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, tuberculosis, pérdida de peso, dehiscencia de la herida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al sirolimus o cualquier componente de la formulación.

Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

- Reacciones anafilácticas/de hipersensibilidad: se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad.
- Angioedema: se ha informado; el riesgo aumenta en pacientes con niveles elevados de sirolimus y / o uso concomitante con otros fármacos que se sabe que causan angioedema (p. ej., inhibidores de la ECA). El angioedema se resolvió tras la interrupción o reducción de la dosis en algunos casos.
- Infecciones: Los agentes inmunosupresores, incluido el sirolimus, aumentan el riesgo de infección. La inmunosupresión también puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas, incluida la activación de infecciones virales latentes (incluida la nefropatía asociada al virus BK), infecciones mortales y sepsis. El tratamiento profiláctico para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) debe administrarse durante 1 año después del trasplante; se debe tomar profilaxis para citomegalovirus (CMV) durante 3 meses después del trasplante en pacientes con riesgo de CMV. Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección oportunista del SNC causada

por la reactivación del virus JC, en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, incluido sirolimus. Los hallazgos clínicos de la LMP incluyen apatía, ataxia, deficiencia cognitiva, confusión y hemiparesia; evaluar de inmediato a cualquier paciente que presente cambios neurológicos; considerar la posibilidad de disminuir el grado de inmunosupresión teniendo en cuenta el riesgo de rechazo de órganos en pacientes trasplantados.

- Enfermedad pulmonar intersticial: se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (p. Ej., Neumonitis, bronquiolitis obliterante, neumonía organizada, fibrosis pulmonar) (algunos mortales); puede estar asociado con hipertensión pulmonar (incluida la hipertensión arterial pulmonar) y el riesgo puede aumentar con niveles mínimos más altos.

- Hiperlipidemia: puede aumentar los lípidos séricos (colesterol y triglicéridos). Usar con precaución en pacientes con hiperlipidemia. Controle el colesterol / lípidos; si se produce hiperlipidemia, siga las pautas actuales de tratamiento (dieta, ejercicio, agentes para reducir los lípidos). La terapia antihiperlipidémica puede no ser efectiva para normalizar los niveles.

- Linfocite /acumulación de líquido: el uso se ha asociado con un mayor riesgo de acumulación de líquido y linfocite. Se notificaron edema periférico, linfedema, ascitis y derrames pleurales y pericárdicos (incluidos derrames importantes y taponamiento); Úselo con precaución en pacientes en los que la acumulación de líquido puede ser mal tolerada, como en las enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca o hipertensión) y las enfermedades pulmonares.

Referencias:

- Hymes LC, Warshaw BL. Five-year experience using sirolimus-based calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2011;15:437-441.
- Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et.al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:1018-1024.
- Rapamune (sirolimus) [prescribing information]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals LLC; August 2019.

ANEXO 6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA NIÑOS DE 1 A 12 MESES
(REPORTE DE LOS PADRES)

Número de identificación: _____

Fecha: _____

PedsQL™

Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica

Cuestionario para bebés

Spanish (Mexico)

REPORTE para PADRES DE BEBÉS (de entre 1 y 12 meses)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para su **hijo(a)**. Por favor díganos **cuánto problema** ha sido ésto para **su hijo(a)** en **el MES PASADO (un mes)**. Por favor encierre en un círculo la respuesta:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **algunas veces** es un problema
- 3** si **con frecuencia** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si Ud. no entiende una pregunta, por favor pida ayuda.

En el MES PASADO (un mes), cuánto problema ha tenido su hijo(a) con ...

FUNCIONAMIENTO FÍSICO (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Nivel de energía bajo	0	1	2	3	4
2. Dificultad para participar en juegos activos	0	1	2	3	4
3. Tener dolores o molestias	0	1	2	3	4
4. Sentirse cansado(a)	0	1	2	3	4
5. Estar desganado(a)	0	1	2	3	4
6. Descansar mucho	0	1	2	3	4

SÍNTOMAS FÍSICOS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Tener gases	0	1	2	3	4
2. Tener reflujo después de comer	0	1	2	3	4
3. Dificultad para respirar	0	1	2	3	4
4. Sentirse mal del estómago	0	1	2	3	4
5. Dificultad para tragar	0	1	2	3	4
6. Estar constipado(a)	0	1	2	3	4
7. Tener un sarpullido	0	1	2	3	4
8. Tener diarrea	0	1	2	3	4
9. Tener silbidos en el pecho	0	1	2	3	4
10. Vomitar	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO EMOCIONAL (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Sentirse asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse enojado(a)	0	1	2	3	4
3. Llorar o quejarse cuando lo(la) dejan solo(a)	0	1	2	3	4
4. Dificultad para calmarse cuando está molesto(a)	0	1	2	3	4
5. Dificultad para quedarse dormido(a)	0	1	2	3	4
6. Llorar o quejarse cuando lo(la) acurrucan	0	1	2	3	4
7. Sentirse triste	0	1	2	3	4
8. Dificultad para ser calmado(a) cuando lo(la) levantan o lo(la) sostienen	0	1	2	3	4
9. Dificultad para dormir la mayor parte de la noche	0	1	2	3	4
10. Llorar mucho	0	1	2	3	4
11. Sentirse malhumorado(a)	0	1	2	3	4
12. Dificultad para dormir siestas durante el día	0	1	2	3	4

En el MES PASADO (un mes), cuánto problema ha tenido su hijo(a) con ...

FUNCIONAMIENTO SOCIAL (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. No sonreírle a otras personas	0	1	2	3	4
2. No reírse cuando le hacen cosquillas	0	1	2	3	4
3. No mirar a la persona que lo(la) cuida a los ojos	0	1	2	3	4
4. No reírse cuando lo(la) acurrucan	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO COGNITIVO (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. No imitar las acciones de la persona que lo(la) cuida	0	1	2	3	4
2. No imitar las expresiones faciales de la persona que lo(la) cuida	0	1	2	3	4
3. No imitar los sonidos de la persona que lo(la) cuida	0	1	2	3	4
4. No poder fijar su atención en objetos	0	1	2	3	4

ANEXO 6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA NIÑOS DE 13 A 24 MESES
(REPORTE DE LOS PADRES)

Número de identificación: _____
Fecha: _____

PedsQLTM
Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica
Cuestionario para bebés

Spanish (Mexico)

REPORTE PARA PADRES de BEBÉS (de entre 13 y 24 meses)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para su **hijo(a)**. Por favor díganos **cuánto problema** ha sido esto para **su hijo(a)** en el **MES PASADO (un mes)**. Por favor encierre en un círculo la respuesta:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **algunas veces** es un problema
- 3** si **con frecuencia** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si Ud. no entiende una pregunta, por favor pida ayuda.

En el MES PASADO (un mes), cuánto problema ha tenido su hijo(a) con ...

FUNCIONAMIENTO FÍSICO (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Nivel de energía bajo	0	1	2	3	4
2. Dificultad para participar en juegos activos	0	1	2	3	4
3. Tener dolores o molestias	0	1	2	3	4
4. Sentirse cansado(a)	0	1	2	3	4
5. Estar desganado(a)	0	1	2	3	4
6. Descansar mucho	0	1	2	3	4
7. Sentirse muy cansado(a) para jugar	0	1	2	3	4
8. Dificultad para caminar	0	1	2	3	4
9. Dificultad para correr una distancia corta sin caerse	0	1	2	3	4

SÍNTOMAS FÍSICOS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Tener gases	0	1	2	3	4
2. Tener reflujo después de comer	0	1	2	3	4
3. Dificultad para respirar	0	1	2	3	4
4. Sentirse mal del estómago	0	1	2	3	4
5. Dificultad para tragar	0	1	2	3	4
6. Estar constipado(a)	0	1	2	3	4
7. Tener un sarpullido	0	1	2	3	4
8. Tener diarrea	0	1	2	3	4
9. Tener silbidos en el pecho	0	1	2	3	4
10. Vomitar	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO EMOCIONAL (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Sentirse asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse enojado(a)	0	1	2	3	4
3. Llorar o quejarse cuando lo(la) dejan solo(a)	0	1	2	3	4
4. Dificultad para calmarse cuando está molesto(a)	0	1	2	3	4
5. Dificultad para quedarse dormido(a)	0	1	2	3	4
6. Llorar o quejarse cuando lo(la) acurrucan	0	1	2	3	4
7. Sentirse triste	0	1	2	3	4
8. Dificultad para ser calmado(a) cuando lo(la) levantan o lo(la) sostienen	0	1	2	3	4
9. Dificultad para dormir la mayor parte de la noche	0	1	2	3	4
10. Llorar mucho	0	1	2	3	4
11. Sentirse malhumorado(a)	0	1	2	3	4
12. Dificultad para dormir siestas durante el día	0	1	2	3	4

En el **MES PASADO (un mes)**, cuánto **problema** ha tenido su hijo(a) con ...

FUNCIONAMIENTO SOCIAL (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. No sonreírle a otras personas	0	1	2	3	4
2. No reírse cuando le hacen cosquillas	0	1	2	3	4
3. No mirar a la persona que lo(la) cuida a los ojos	0	1	2	3	4
4. No reírse cuando lo(la) acurrucan	0	1	2	3	4
5. Estar incómodo(a) con otros niños	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO COGNITIVO (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. No imitar las acciones de la persona que lo(la) cuida	0	1	2	3	4
2. No imitar las expresiones faciales de la persona que lo(la) cuida	0	1	2	3	4
3. No imitar los sonidos de la persona que lo(la) cuida	0	1	2	3	4
4. No poder fijar su atención en objetos	0	1	2	3	4
5. No imitar el habla de la persona que lo(la) cuida	0	1	2	3	4
6. Dificultad para señalar partes de su cuerpo cuando se lo piden	0	1	2	3	4
7. Dificultad para nombrar objetos conocidos	0	1	2	3	4
8. Dificultad para repetir palabras	0	1	2	3	4
9. Dificultad para mantener la atención en las cosas	0	1	2	3	4

**ANEXO 6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA NIÑOS DE 2 A 4 AÑOS
(REPORTE DE LOS PADRES)**

Número de identificación: _____
Fecha: _____

PedsQLTM
Cuestionario
Sobre Calidad de Vida Pediátrica

Version 4.0 - Spanish (Mexico)

REPORTE de los PADRES de NIÑOS MUY PEQUEÑOS (edades 2 a 4)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para **su hijo(a)**.

Por favor díganos **cuánto problema** ha sido esto para **su hijo(a)** en el **MES PASADO (un mes)**. Por favor encierre en un círculo la respuesta:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **algunas veces** es un problema
- 3** si **con frecuencia** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si usted no entiende una pregunta, por favor pida ayuda.

En el **MES PASADO (un mes)**, cuánto **problema** ha tenido su hijo(a) con

FUNCIONAMIENTO FÍSICO (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Caminar	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar en juegos activamente o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Levantar algo pesado	0	1	2	3	4
5. Bañarse	0	1	2	3	4
6. Ayudar a recoger sus juguetes	0	1	2	3	4
7. Tener dolores	0	1	2	3	4
8. Sentirse cansado(a)	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO EMOCIONAL (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Sentirse asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse triste	0	1	2	3	4
3. Sentirse enojado(a)	0	1	2	3	4
4. Tener dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Preocuparse	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO SOCIAL (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Jugar con otros niños	0	1	2	3	4
2. Otros niños no quieren jugar con él o ella	0	1	2	3	4
3. Otros niños se burlan de él o ella	0	1	2	3	4
4. No poder hacer cosas que otros niños de su edad pueden hacer	0	1	2	3	4
5. Poder mantenerse igual que otros niños cuando juega	0	1	2	3	4

*** Por favor llene esta sección si su niño(a) asiste a la escuela o a la guardería**

FUNCIONAMIENTO ESCOLAR (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Hacer las mismas actividades preescolares que sus compañeros	0	1	2	3	4
2. Faltar a la escuela/guardería porque no se siente bien	0	1	2	3	4
3. Faltar a la escuela/guardería para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4

**ANEXO 6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA NIÑOS DE 5 A 7 AÑOS
(REPORTE DE LOS PADRES)**

Número de identificación: _____

Fecha: _____

PedsQLTM
Cuestionario
Sobre Calidad de Vida Pediátrica

Version 4.0 - Spanish (Mexico)

REPORTE de los PADRES de NIÑOS PEQUEÑOS (edades 5 a 7)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para **su hijo(a)**.

Por favor díganos **cuánto problema** ha sido esto para **su hijo(a)** en el **MES PASADO (un mes)**. Por favor encierre en un círculo la respuesta:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **algunas veces** es un problema
- 3** si **con frecuencia** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.

Si usted no entiende una pregunta, por favor pida ayuda.

En el **MES PASADO (un mes)**, cuánto **problema** ha tenido su hijo(a) con

FUNCIONAMIENTO FÍSICO (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar en actividades deportivas o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Levantar algo pesado	0	1	2	3	4
5. Bañarse solo(a)	0	1	2	3	4
6. Hacer tareas como recoger sus juguetes	0	1	2	3	4
7. Tener dolores	0	1	2	3	4
8. Sentirse cansado(a)	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO EMOCIONAL (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Sentirse asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse triste	0	1	2	3	4
3. Sentirse enojado(a)	0	1	2	3	4
4. Tener dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Preocuparse por lo que le vaya a pasar	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO SOCIAL (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Llevarse bien con otros niños	0	1	2	3	4
2. Otros niños no quieren ser sus amigos	0	1	2	3	4
3. Otros niños se burlan de él o ella	0	1	2	3	4
4. No poder hacer cosas que otros niños de su edad pueden hacer	0	1	2	3	4
5. Poder mantenerse igual que otros niños cuando juega	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO ESCOLAR (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Poner atención en clase	0	1	2	3	4
2. Olvidar cosas	0	1	2	3	4
3. Terminar las actividades escolares/preescolares	0	1	2	3	4
4. Faltar a la escuela porque no se siente bien	0	1	2	3	4
5. Faltar a la escuela para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4

**ANEXO 6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA NIÑOS DE 5 A 7 AÑOS
(REPORTE PARA NIÑOS)**

Número de identificación: _____
Fecha: _____

PedsQL™
Cuestionario Sobre
Calidad de Vida Pediátrica

Versión 4.0 – Español para México

REPORTE para NIÑOS (edades 5-7)

Instrucciones para el entrevistador:

Te voy a hacer unas preguntas acerca de cosas que pueden ser un problema para algunos(as) niños(as). Quisiera saber qué tanto problema pudieran ser estas cosas para tí.

Muéstrele al niño la escala de caritas y señale las respuestas mientras las lee.

Si ésto nunca es un problema para tí, señala la carita sonriente

Si ésto algunas veces es un problema para tí, señala la carita de enmedio

Si ésto casi siempre es un problema para tí, señala la carita enojada

Te voy a leer cada pregunta. Señala las figuras para enseñarme qué tanto problema es ésto para tí. Vamos a practicar primero.

	Nunca	Algunas veces	Casi siempre
¿Se te hace difícil tronar los dedos ?			

Pídale al/la niño(a) que truene los dedos para saber si la pregunta fue contestada correctamente o no. Repita la pregunta si el/la niño(a) muestra una respuesta diferente a su acción.

Piensa en cómo te ha ido en las últimas semanas. Por favor escucha cuidadosamente cada oración y dime cuánto problema es esto para tí.

Después de leer cada oración, muestre las caritas. Si el/la niño(a) duda o no parece entender cómo contestar, lea las opciones de respuesta mientras le muestra las caritas.

FUNCIONAMIENTO FÍSICO (problemas con)	Nunca	Algunas veces	Casi siempre
1. ¿Se te hace difícil caminar?	0	2	4
2. ¿Se te hace difícil correr?	0	2	4
3. ¿Se te hace difícil practicar deportes o hacer ejercicio?	0	2	4
4. ¿Se te hace difícil levantar cosas grandes?	0	2	4
5. ¿Se te hace difícil bañarte en tina o regadera?	0	2	4
6. ¿Se te hace difícil hacer quehaceres? (como recoger juguetes)	0	2	4
7. ¿Tienes dolores? (¿Dónde? _____)	0	2	4
8. ¿Te sientes alguna vez demasiado cansado(a) para jugar?	0	2	4

Recuerda, dime qué tanto problema ha sido esto para tí en las últimas semanas.

FUNCIONAMIENTO EMOCIONAL (problemas con)	Nunca	Algunas veces	Casi siempre
1. ¿Te sientes asustado(a)?	0	2	4
2. ¿Te sientes triste?	0	2	4
3. ¿Te sientes enojado(a)?	0	2	4
4. ¿Tienes dificultad para dormir?	0	2	4
5. ¿Te preocupas por lo que te vaya a pasar?	0	2	4

FUNCIONAMIENTO SOCIAL (problemas con)	Nunca	Algunas veces	Casi siempre
1. ¿Se te hace difícil llevarte bien con otros niños?	0	2	4
2. ¿Te dicen otros niños que no quieren jugar contigo?	0	2	4
3. ¿Se burlan de tí otros niños?	0	2	4
4. ¿Pueden otros niños hacer cosas que tú no puedes?	0	2	4
5. ¿Se te hace difícil mantenerte físicamente igual que otros niños cuando juegas con ellos?	0	2	4

FUNCIONAMIENTO ESCOLAR (problemas con)	Nunca	Algunas veces	Casi siempre
1. ¿Se te hace difícil poner atención en la escuela?	0	2	4
2. ¿Se te olvidan las cosas?	0	2	4
3. ¿Se te hace difícil estar al corriente con las tareas y las actividades en las clases?	0	2	4
4. ¿Faltas a la escuela por no sentarte bien?	0	2	4
5. ¿Faltas a la escuela para ir al doctor o al hospital?	0	2	4

¿Cuánto problema es ésto para tí?

Nunca



Algunas veces



Casi siempre



**ANEXO 6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA NIÑOS DE 8 A 12 AÑOS
(REPORTE PARA PADRES)**

Número de identificación: _____
Fecha: _____

PedsQLTM
Cuestionario
Sobre Calidad de Vida Pediátrica

Version 4.0 - Spanish (Mexico)

REPORTE de los PADRES de NIÑOS (edades 8 a 12)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para **su hijo(a)**.

Por favor díganos **cuánto problema** ha sido esto para **su hijo(a)** en el **MES PASADO (un mes)**. Por favor encierre en un círculo la respuesta:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **algunas veces** es un problema
- 3** si **con frecuencia** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.

Si usted no entiende una pregunta, por favor pida ayuda.

En el **MES PASADO (un mes)**, cuánto **problema** ha tenido su hijo(a) con

FUNCIONAMIENTO FÍSICO (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar en actividades deportivas o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Levantar algo pesado	0	1	2	3	4
5. Bañarse solo(a)	0	1	2	3	4
6. Hacer quehaceres en la casa	0	1	2	3	4
7. Tener dolores	0	1	2	3	4
8. Sentirse cansado(a)	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO EMOCIONAL (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Sentirse asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse triste	0	1	2	3	4
3. Sentirse enojado(a)	0	1	2	3	4
4. Tener dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Preocuparse por lo que le vaya a pasar	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO SOCIAL (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Llevarse bien con otros niños	0	1	2	3	4
2. Otros niños no quieren ser sus amigos	0	1	2	3	4
3. Otros niños se burlan de él o ella	0	1	2	3	4
4. No poder hacer cosas que otros niños de su edad pueden hacer	0	1	2	3	4
5. Poder mantenerse igual que otros niños cuando juega	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO ESCOLAR (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Poner atención en clase	0	1	2	3	4
2. Olvidar cosas	0	1	2	3	4
3. Terminar los trabajos escolares	0	1	2	3	4
4. Faltar a la escuela porque no se siente bien	0	1	2	3	4
5. Faltar a la escuela para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4

**ANEXO 6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA NIÑOS DE 8 A 12 AÑOS
(REPORTE PARA NIÑOS)**

Número de identificación: _____

Fecha: _____

PedsQL™
Cuestionario Sobre
Calidad de Vida Pediátrica

Versión 4.0 – Español para México

REPORTE para NIÑOS (edades 8-12)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para tí. Por favor dinos **cuánto problema** ha sido ésto para tí en el **MES PASADO (un mes)**. Por favor encierra en un círculo la respuesta:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **algunas veces** es un problema
- 3** si **con frecuencia** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si no entiendes una pregunta, por favor pide ayuda.

En el **MES PASADO** (un mes), cuánto **problema** ha sido ésto para tí

SOBRE MI SALUD Y ACTIVIDADES (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Se me hace difícil caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
2. Se me hace difícil correr	0	1	2	3	4
3. Se me hace difícil practicar deportes o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Se me hace difícil levantar algo pesado	0	1	2	3	4
5. Se me hace difícil bañarme solo(a) en tina o regadera	0	1	2	3	4
6. Tengo dificultad para hacer quehaceres en la casa	0	1	2	3	4
7. Siento dolores	0	1	2	3	4
8. Me siento cansado(a)	0	1	2	3	4

SOBRE MIS EMOCIONES (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Me siento asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Me siento triste	0	1	2	3	4
3. Me siento enojado(a)	0	1	2	3	4
4. Tengo dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Me preocupo por lo que me vaya a pasar	0	1	2	3	4

CÓMO ME LLEVO CON LOS DEMÁS (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Tengo dificultad para llevarme bien con otros niños	0	1	2	3	4
2. No quieren ser mis amigos otros niños	0	1	2	3	4
3. Se burlan de mí otros niños	0	1	2	3	4
4. No puedo hacer cosas que otros niños de mi edad pueden hacer	0	1	2	3	4
5. Se me hace difícil mantenerme físicamente igual que otros niños cuando juego con ellos	0	1	2	3	4

SOBRE LA ESCUELA (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Se me hace difícil poner atención en clase	0	1	2	3	4
2. Se me olvidan las cosas	0	1	2	3	4
3. Se me hace difícil estar al corriente con las tareas y las actividades en las clases	0	1	2	3	4
4. Falto a la escuela por no sentirme bien	0	1	2	3	4
5. Falto a la escuela para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4

ANEXO 6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA DE ADOLESCENTES DE 13 A 18 AÑOS (REPORTE PARA PADRES)

Número de identificación: _____

Fecha: _____

PedsQL™
Cuestionario
Sobre Calidad de Vida Pediátrica

Version 4.0 - Spanish (Mexico)

REPORTE de los PADRES de ADOLESCENTES (edades 13 a 18)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para **su hijo(a) adolescente**. Por favor díganos **cuánto problema** ha sido esto para **su hijo(a) adolescente** en el **MES PASADO (un mes)**. Por favor encierre en un círculo la respuesta:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **algunas veces** es un problema
- 3** si **con frecuencia** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si usted no entiende una pregunta, por favor pida ayuda.

En el MES PASADO (un mes), cuánto problema ha tenido su adolescente con

FUNCIONAMIENTO FÍSICO (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar en actividades deportivas o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Levantar algo pesado	0	1	2	3	4
5. Bañarse solo(a)	0	1	2	3	4
6. Hacer quehaceres en la casa	0	1	2	3	4
7. Tener dolores	0	1	2	3	4
8. Sentirse cansado(a)	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO EMOCIONAL (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Sentirse asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse triste	0	1	2	3	4
3. Sentirse enojado(a)	0	1	2	3	4
4. Tener dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Preocuparse por lo que le vaya a pasar	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO SOCIAL (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Llevarse bien con otros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Otros adolescentes no quieren ser sus amigos	0	1	2	3	4
3. Otros adolescentes se burlan de él o ella	0	1	2	3	4
4. No poder hacer cosas que otros adolescentes de su edad pueden hacer	0	1	2	3	4
5. Poder mantenerse igual que otros adolescentes	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO ESCOLAR (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Poner atención en clase	0	1	2	3	4
2. Olvidar cosas	0	1	2	3	4
3. Terminar los trabajos escolares	0	1	2	3	4
4. Faltar a la escuela porque no se siente bien	0	1	2	3	4
5. Faltar a la escuela para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4

ANEXO 6. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA DE ADOLESCENTES DE 13 A 18 AÑOS (REPORTE PARA ADOLESCENTE)

Número de identificación: _____
Fecha: _____

PedsQL™
Cuestionario Sobre
Calidad de Vida Pediátrica

Versión 4.0 – Español para México

REPORTE para ADOLESCENTES (edades 13-18)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para tí. Por favor dinos **cuánto problema** ha sido ésto para tí en el **MES PASADO (un mes)**. Por favor encierra en un círculo la respuesta:

- 0 si **nunca** es un problema
- 1 si **casi nunca** es un problema
- 2 si **algunas veces** es un problema
- 3 si **con frecuencia** es un problema
- 4 si **casi siempre** es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si no entiendes una pregunta, por favor pide ayuda.

En el **MES PASADO** (un mes), cuánto problema ha sido ésto para ti

SOBRE MI SALUD Y ACTIVIDADES (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Se me hace difícil caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
2. Se me hace difícil correr	0	1	2	3	4
3. Se me hace difícil practicar deportes o hacer	0	1	2	3	4
4. Se me hace difícil levantar algo pesado	0	1	2	3	4
5. Se me hace difícil bañarme solo(a) en tina o regadera	0	1	2	3	4
6. Tengo dificultad para hacer quehaceres en la casa	0	1	2	3	4
7. Siento dolores	0	1	2	3	4
8. Me siento cansado(a)	0	1	2	3	4

SOBRE MIS EMOCIONES (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Me siento asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Me siento triste	0	1	2	3	4
3. Me siento enojado(a)	0	1	2	3	4
4. Tengo dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Me preocupo por lo que me vaya a pasar	0	1	2	3	4

COMO ME LLEVO CON LOS DEMAS (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Tengo problemas para llevarme bien con otros adolescentes	0	1	2	3	4
2. No quieren ser mis amigos otros adolescentes	0	1	2	3	4
3. Se burlan de mí otros adolescentes	0	1	2	3	4
4. No puedo hacer cosas que otros adolescentes de mi edad pueden hacer	0	1	2	3	4
5. Se me hace difícil mantenerme físicamente igual que otros adolescentes de mi edad	0	1	2	3	4

SOBRE LA ESCUELA (problemas con)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Se me hace difícil poner atención en clase	0	1	2	3	4
2. Se me olvidan las cosas	0	1	2	3	4
3. Se me hace difícil estar al corriente con las tareas y las actividades en las clases	0	1	2	3	4
4. Falto a la escuela por no sentirme bien	0	1	2	3	4
5. Falto a la escuela para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4