



Cochrane
Biblioteca

Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas

Rapamicina y rapálogos para el complejo de esclerosis tuberosa (Revisión)

Sasongko TH, Kademane K, Chai Soon Hou S, Jocelyn TXY, Zabidi-Hussin ZAMH

Sasongko TH, Kademane K, Chai Soon Hou S, Jocelyn TX, Zabidi-Hussin Z.

Rapamicina y rapálogos para el complejo de esclerosis tuberosa.

Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2023, Número 7. Núm. de art.: CD011272.

DOI: [10.1002/14651858.CD011272.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011272.pub3).

www.cochranelibrary.com

TABLA DE CONTENIDO

ABSTRACTO.....	1
RESUMEN EN LENGUAJE SENCILLO	2
RESUMEN DE LOS RESULTADOS.....	4
FONDO.....	10
OBJETIVOS.....	13
MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
Figura 1.....	16
Figura 2.....	18
Figura 3.....	19
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES	27
EXPRESIONES DE GRATITUD.....	27
REFERENCIAS.....	28
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	42
DATOS Y ANÁLISIS.....	61
Análisis 1.1. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 1: Respuesta al tumor. tamaño (reducción del 50% respecto al valor inicial).....	62
Análisis 1.2. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 2: Respuesta cutánea. lesiones.....	63
Análisis 1.3. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 3: Aumento de la creatinina. niveles.....	63
Análisis 1.4. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 4: Reducción de las convulsiones. frecuencia.....	64
Análisis 1.5. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 5: Cambio en la atención. y función ejecutiva - Stockings of Cambridge (CANTAB).....	64
Análisis 1.6. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo, Resultado 6: Socialización y comportamiento (Cognición Social - SRS).....	64
Análisis 1.7. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 7:	65
Análisis 2.1. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 1: Mejoría en la piel. lesiones.....	67
Análisis 2.2. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 2: Deterioro de la piel. lesiones.....	67
Análisis 2.3. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos frente a placebo. Resultado 3: Media general Mejoría del angiofibroma facial a las 12 semanas.....	68
Análisis 2.4. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos versus placebo, Resultado 4: Cambio en la calidad de vida (DLQI y CDLQI combinados).....	68
Análisis 2.5. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos frente a placebo. Resultado 5: Media de participantes. Satisfacción a las 12 semanas.....	69
Análisis 2.6. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 6:	69
TABLAS ADICIONALES	69
APÉNDICES.....	71
QUÉ HAY DE NUEVO.....	72
HISTORIA.....	73
CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES.....	73
DECLARACIONES DE INTERÉS.....	73
FUENTES DE APOYO.....	73
DIFERENCIAS ENTRE PROTOCOLO Y REVISIÓN.....	73
TÉRMINOS DEL ÍNDICE	74

[Revisión de la intervención]

Rapamicina y rapálogos para el complejo de esclerosis tuberosa

Teguh Haryo Sasongko^{1,2}, Kumaraswamy Kademane³, Stanley Chai Soon Hou⁴, Tan Xin Yi Jocelyn⁴, ZAMH Zabidi-Hussin⁵

1 Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Médica Internacional, Kuala Lumpur, Malasia. 2 Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación, Universidad Médica Internacional, Kuala Lumpur, Malasia. 3 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Hospital de Arunai, Tiruvannamalai, Tamilnadu, India. 4 Universidad Perdana - Facultad de Medicina del Real Colegio de Cirujanos de Irlanda (RCSI), Kuala Lumpur, Malasia. 5 Facultad de Medicina, Universidad de Cyberjaya, Selangor, Malasia

Contacto: Teguh Haryo Sasongko, tghsasongko@gmail.com.

Grupo editorial: Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Trastornos Genéticos.

Estado y fecha de publicación: Nueva búsqueda de estudios y contenido actualizado (conclusiones modificadas), publicado en el número 7, 2023.

Cita: Sasongko TH, Kademane K, Chai Soon Hou S, Jocelyn TX, Zabidi-Hussin Z. Rapamicina y rapálogos para el complejo de esclerosis tuberosa. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, 2023, Número 7. N.º de art.: CD011272. DOI: [10.1002/14651858.CD011272.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011272.pub3).

Copyright © 2023 La Colaboración Cochrane. Publicado por John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACTO

Fondo

Se han demostrado los posibles beneficios de la rapamicina o los rapálogos para el tratamiento de personas con complejo de esclerosis tuberosa (CET). Actualmente, el everolimus (un rapálogo) solo está aprobado para el angiomiolipoma renal asociado a CET y el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA), pero no para otras manifestaciones de CET. Se necesita una revisión sistemática para establecer evidencia sobre el uso de la rapamicina o los rapálogos para diversas manifestaciones de CET. Esta es una revisión actualizada.

Objetivos

Determinar la efectividad de la rapamicina o los rapálogos en personas con CET para disminuir el tamaño del tumor y otras manifestaciones y evaluar la seguridad de la rapamicina o los rapálogos en relación con sus efectos adversos.

Métodos de búsqueda

Se identificaron estudios relevantes del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), Ovid MEDLINE y registros de ensayos en curso sin restricciones de idioma. Se realizaron búsquedas en actas y libros de resúmenes de congresos.

Fecha de las últimas búsquedas: 15 de julio de 2022.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios (ECA) o cuasialeatorios de rapamicina o rapálogos en personas con CET.

Recopilación y análisis de datos

Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente y evaluaron el riesgo de sesgo de cada estudio; un tercer revisor verificó los datos extraídos y las decisiones sobre el riesgo de sesgo. La certeza de la evidencia se evaluó mediante GRADE.

Resultados principales

La actualización actual agregó siete ECA, lo que eleva el número total a 10 ECA (con 1008 participantes de entre 3 meses y 65 años; 484 varones). Todos los diagnósticos de CET se realizaron según criterios de consenso como mínimo. En estudios paralelos, 645 participantes recibieron intervenciones activas y 340 placebo. La certeza de la evidencia es de baja a alta y la calidad de los estudios es mixta; el riesgo de sesgo en los dominios es generalmente bajo, pero un estudio presentó un alto riesgo de sesgo de ejecución (falta de cegamiento) y tres estudios un alto riesgo de sesgo de deserción. Los fabricantes de los productos en investigación financiaron ocho estudios.

Administración sistémica

Rapamicina y rapálogos para el complejo de esclerosis tuberosa (Revisión)

Copyright © 2023 La Colaboración Cochrane. Publicado por John Wiley & Sons, Ltd.

Seis estudios (703 participantes) administraron everolimus (rapalog) por vía oral. Más participantes en el brazo de intervención redujeron el tamaño del angiomiolipoma renal en un 50% (riesgo relativo [RR] 24,69, intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,51 a 173,41; $P = 0,001$; 2 estudios, 162 participantes, evidencia de certeza alta). En el brazo de intervención, más participantes en el brazo de intervención redujeron el tamaño del tumor SEGA en un 50% (RR 27,85, IC del 95%: 1,74 a 444,82; $P = 0,02$; 1 estudio; 117 participantes; evidencia de certeza moderada) y notificaron más respuestas cutáneas (RR 5,78, IC del 95%: 2,30 a 14,52; $P = 0,0002$; 2 estudios; 224 participantes; evidencia de certeza alta). En un estudio de 18 semanas (366 participantes), la intervención produjo un 25% menos de convulsiones (RR 1,63; IC del 95%: 1,27 a 2,09; $P = 0,0001$) o un 50% menos de convulsiones (RR 2,28; IC del 95%: 1,44 a 3,60; $P = 0,0004$); pero no hubo diferencias en el número de personas libres de convulsiones (RR 5,30; IC del 95%: 0,69 a 40,57; $P = 0,11$) (evidencia de certeza moderada). Un estudio (42 participantes) no mostró diferencias en el desarrollo neurocognitivo, neuropsiquiátrico, conductual, sensorial y motor (evidencia de certeza baja).

El total de eventos adversos (EA) no difirió entre los grupos (RR 1,09; IC del 95 %: 0,97 a 1,22; $P = 0,16$; 5 estudios; 680 participantes; evidencia de certeza alta). Sin embargo, el grupo de intervención experimentó más EA que resultaron en retirada, interrupción del tratamiento o reducción de la dosis (RR 2,61; IC del 95 %: 1,58 a 4,33; $P = 0,0002$; 4 estudios; 633 participantes; evidencia de certeza alta) y también notificó EA más graves (RR 2,35; IC del 95 %: 0,99 a 5,58; $P = 0,05$; 2 estudios; 413 participantes; evidencia de certeza alta).

Administración tópica (cutánea)

Cuatro estudios (305 participantes) administraron rapamicina tópicamente. Más participantes en el brazo de intervención mostraron una respuesta a las lesiones cutáneas (RR 2,72, IC del 95%: 1,76 a 4,18; $P < 0,00001$; 2 estudios; 187 participantes; evidencia de certeza alta) y más participantes en el brazo placebo informaron un deterioro de las lesiones cutáneas (RR 0,27, IC del 95%: 0,15 a 0,49; 1 estudio; 164 participantes; evidencia de certeza alta). Más participantes en el brazo de intervención respondieron al angiofibroma facial entre uno y tres meses (RR 28,74, IC del 95%: 1,78 a 463,19; $P = 0,02$) y entre tres y seis meses (RR 39,39, IC del 95%: 2,48 a 626,00; $P = 0,009$; evidencia de certeza baja). Se observaron resultados similares para las placas cefálicas entre uno y tres meses (RR: 10,93; IC del 95 %: 0,64 a 186,08; $p = 0,10$) y entre tres y seis meses (RR: 7,38; IC del 95 %: 1,01 a 53,83; $p = 0,05$; evidencia de certeza baja). Un mayor número de participantes que recibieron placebo mostró un deterioro de las lesiones cutáneas (RR: 0,27; IC del 95 %: 0,15 a 0,49; $p < 0,0001$; un estudio; 164 participantes; evidencia de certeza moderada). El grupo de intervención informó una puntuación de mejoría general más alta (DM -1,01; IC del 95 %: -1,68 a -0,34; $P < 0,0001$), pero ninguna diferencia específicamente en el subgrupo de adultos (DM -0,75; IC del 95 %: -1,58 a 0,08; $P = 0,08$; 1 estudio; 36 participantes; evidencia de certeza moderada). Los participantes en el grupo de intervención informaron una mayor satisfacción que con placebo (DM -0,92; IC del 95 %: -1,79 a -0,05; $P = 0,04$; 1 estudio; 36 participantes; evidencia de certeza baja), aunque nuevamente sin diferencias entre los adultos (DM -0,25; IC del 95 %: -1,52 a 1,02; $P = 0,70$; 1 estudio; 18 participantes; evidencia de certeza baja). Los grupos no difirieron en el cambio en la calidad de vida a los seis meses (DM 0,30; IC del 95 %: -1,01 a 1,61; $P = 0,65$; 1 estudio; 62 participantes; evidencia de certeza baja).

El tratamiento condujo a un mayor riesgo de cualquier EA en comparación con placebo (RR 1,72; IC del 95 %: 1,10 a 2,67; $P = 0,02$; 3 estudios; 277 participantes; evidencia de certeza moderada); pero no hubo diferencias entre los grupos en EA graves (RR 0,78; IC del 95 %: 0,19 a 3,15; $P = 0,73$; 1 estudio; 179 participantes; evidencia de certeza moderada).

Conclusiones de los autores

El everolimus oral reduce el tamaño del SEGA y del angiomiolipoma renal en un 50%, reduce la frecuencia de convulsiones en un 25% y un 50% y produce efectos beneficiosos sobre las lesiones cutáneas sin diferencias en el número total de EA en comparación con el placebo; sin embargo, más participantes en el grupo de tratamiento requirieron una reducción de dosis, interrupción o retiro y experimentaron marginalmente más EA graves en comparación con el placebo.

La rapamicina tópica aumenta la respuesta a las lesiones cutáneas y al angiofibroma facial, la puntuación de mejoría, la satisfacción y el riesgo de cualquier EA, pero no los eventos adversos graves.

Con precaución respecto al riesgo de EA graves, esta revisión apoya el uso de everolimus oral para el angiomiolipoma renal, SEGA, convulsiones y lesiones cutáneas, y la rapamicina tópica para el angiofibroma facial.

RESUMEN EN LENGUAJE SENCILLO

Medicamentos que tienen como objetivo aliviar los síntomas clínicos del complejo de esclerosis tuberosa

Pregunta de revisión

¿Pueden la rapamicina o los rapálogos reducir la gravedad de los síntomas clínicos en personas con complejo de esclerosis tuberosa?

Fondo

El complejo de esclerosis tuberosa es una enfermedad genética causada por mutaciones en los genes TSC1 o TSC2 que afecta a varios órganos como el cerebro, los riñones, el corazón, los pulmones y la piel. La incidencia es de uno en aproximadamente 6000. Estudios previos han demostrado beneficios potenciales de la rapamicina o los rapálogos para tratar a las personas con complejo de esclerosis tuberosa. Aunque everolimus (un rapálogo) está actualmente aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) para tumores asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (angiomiolipoma renal y astrocitoma subependimario de células gigantes), aún no se ha establecido el uso de estos medicamentos para tratar otros síntomas de la afección. Esta revisión tiene como objetivo reunir ensayos clínicos en esta área para establecer el valor clínico de la rapamicina y los rapálogos para varios síntomas del complejo de esclerosis tuberosa.

Fecha de búsqueda

Rapamicina y rapálogos para el complejo de esclerosis tuberosa (Revisión)

Copyright © 2023 La Colaboración Cochrane. Publicado por John Wiley & Sons, Ltd.

La evidencia está actualizada al: 15 de julio de 2022.

Características del estudio

La revisión incluyó 10 estudios con 1008 personas con complejo de esclerosis tuberosa, con edades comprendidas entre los tres meses y los 65 años. Sin embargo, un estudio incluyó a cinco personas con linfangioleiomiomatosis esporádica (sin complejo de esclerosis tuberosa), a quienes no se pudo excluir del análisis. Los estudios compararon rapamicina o rapálogos con placebo (sin principio activo) y se seleccionó aleatoriamente a las personas para un tratamiento u otro. La duración de los estudios fue variable. Dos estudios fueron financiados por Novartis Pharmaceuticals.

Resultados clave

El everolimus oral (rapalog) aumentó el número de personas que lograron una reducción del 50 % en el tamaño del astrocitoma subependimario de células gigantes y del angiomiolipoma renal, así como una reducción del 25 % y del 50 % en la frecuencia de las convulsiones. El everolimus oral también mostró beneficios en la respuesta a las lesiones cutáneas. Sin embargo, quienes recibieron el tratamiento sistémico probablemente tuvieron un mayor riesgo de experimentar efectos adversos en comparación con quienes no recibieron tratamiento. Un mayor número de personas que recibieron el tratamiento sistémico presentaron efectos adversos graves y eventos adversos que obligaron a retirarse del ensayo, suspender temporalmente el tratamiento o reducir la dosis, en comparación con quienes recibieron placebo.

La rapamicina tópica aumentó la proporción de personas que informaron respuesta a cualquier lesión cutánea y probablemente angiofibroma facial.

La ausencia de rapamicina tópica aumentó la proporción de personas que reportaron deterioro de alguna lesión cutánea. La rapamicina tópica también demostró aumentar la puntuación de mejoría y la satisfacción. Sin embargo, quienes recibieron el tratamiento tópico probablemente tuvieron un mayor riesgo de experimentar efectos adversos, aunque no graves, en comparación con quienes no recibieron el tratamiento.

Certeza de la evidencia

Todos los estudios incluidos mostraron, en general, un bajo riesgo de sesgo en el diseño. Cuatro de estos estudios mostraron un alto riesgo de sesgo en algunas áreas del diseño, como si los participantes sabían si recibían el tratamiento o placebo, y datos incompletos en los análisis finales. En ocho estudios, necesitamos información importante de los autores en varias áreas del diseño para poder emitir juicios de calidad sobre ellas, como si las personas sabían en qué grupo serían asignadas, si los participantes sabían si recibían el tratamiento o placebo, si el personal de investigación sabía si los participantes recibían el tratamiento o placebo, si la persona que evalúa el efecto de la intervención sabía si los participantes recibían el tratamiento o placebo, y datos incompletos en los análisis finales. En ocho estudios, algunos autores, empleados, accionistas, consultores o que recibieron subvenciones de los fabricantes de los productos en investigación, participaron en el diseño, la discusión, la investigación, la supervisión de la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos. Estos estudios también contaron con el apoyo de los fabricantes de los productos en investigación.

La evidencia de estudios con administración sistémica mostró niveles de certeza variables. Se encontró evidencia de certeza alta para una reducción del 50 % en el tamaño del angiomiolipoma renal, la respuesta a las lesiones cutáneas y los eventos adversos. Los resultados relacionados con la reducción del 50 % en el tamaño del SEGA, la frecuencia de las convulsiones y el número de participantes con niveles elevados de creatinina se consideraron de certeza moderada. Los resultados relacionados con el bienestar de los participantes presentaron evidencia de certeza baja.

La evidencia de estudios con administración tópica también mostró niveles de certeza dispares. Se encontró evidencia de certeza alta para la mejora de cualquier lesión cutánea. Se encontró evidencia de certeza moderada para los eventos adversos. Los resultados sobre la respuesta al angiofibroma facial, la placa cefálica y el bienestar de los participantes presentaron evidencia de certeza baja.

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Resumen de los hallazgos 1. Resumen de los hallazgos de la administración sistémica de rapálogos

Everolimus oral (rapalog) comparado con placebo para personas con CET							
Paciente o población: personas con CET							
Ajustes: ambulatorio							
Intervención: everolimus oral (rapalog)							
Comparación: placebo							
Resultados		Riesgos comparativos ilustrativos* (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (CALIFICACIÓN)	Comentarios
		Riesgo asumido Correspondiente riesgo					
		Placebo	Oral everolimus (ra-palog)				
Reducción del 50% del tamaño del tumor	Angiomio-olipoma renal (seguimiento: mixto - 12 a 48 semanas)	Ver comentario 450 por 1000 (ver comentario)		RR 24,7 (IC del 95%: 3,5 a 173,4)	162 (2)	alto c	P = 0,001 0/53 participantes en el grupo placebo y 49/109 participantes en el grupo rapalog experimentaron una reducción del 50% en el tamaño del tumor. El riesgo asumido y correspondiente se calcula como las tasas de eventos en cada grupo.
	SEGA (seguimiento: 12 semanas)	Ver comentario 346 por 1000 (ver comentario)		RR 27,9 (IC del 95 %: 1,7 a 444,8)	117 (1)	moderado c,e	P = 0,02 0/39 participantes en el grupo placebo y 27/78 participantes en el grupo rapalog experimentaron una reducción del 50% en el tamaño del tumor. El riesgo asumido y correspondiente se calcula como las tasas de eventos en cada grupo.
Respuesta a las lesiones cutáneasb	Seguimiento: 6 meses	53 por 1000	307 por 1000 (122 a 769 por 1000)	RR 5,8 (IC del 95%: 2,3 a 14,5)	224 (2)	alto c	P = 0,0002



Frecuencia de convulsiones	Número de participantes con una reducción del 100% en la frecuencia de convulsiones	8 por 1000	42 por 1000 (6 a 325 por 1000)	RR 5,30 (IC del 95%: 0,69 - 40,57).	366 (1)	c moderada ,y	Estos resultados se analizaron en solo uno de cada tres estudios que informaron la frecuencia de las convulsiones (Francia 2016 (EXIST 3)). No pudimos analizar los datos de Overwater 2016 que utilizó un diseño cruzado hasta que obtuvimos los datos del primer período anterior al cruce del N ni pudimos brazos . analizar los datos de Franz 2013 (EXIST 1) que solo informó el cambio medio en la frecuencia de las convulsiones y donde una gran proporción de participantes no experimentó convulsiones al inicio.
Seguimiento: 18 semanas	Número de participantes con una reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones	151 por 1000	344 por 1000 (217 a 544)	RR 2,28 (IC del 95%: 1,44 a 3,60)	366 (1)	moderado y	
	Número de participantes con reducción del 25% en frecuencia de convulsiones	378 por 1000	616 por 1000 (480 a 790)	RR 1,63 (IC del 95%: 1,27 a 2,09)	366 (1)	moderado y	
Número de participantes con un nivel de creatinina mayor al normal		77 por 1000	949 por 1000 (2 a 118)	RR 0,16 (IC del 95%: 0,02 - 1,53).	118 (1)	moderado y	
Seguimiento: 6 meses							
VEF1 ₁ / Relación CVF		Este resultado no fue informado.					
Resultados relevantes para el bienestar de los participantes	Cambio de atención y función ejecutiva: cambio medio en Puntuación DOG TA B (seguimiento: 6 meses)	Puntuación media cambio en el placebo El grupo era -0,58 (DE 1,11)	Puntuación media El cambio en el análisis terapéutico tenía 1 año . aumentó 2,6 puntos (de 2,03 a 0,49)	ESO	42 (1)	d baja	P = 0,001. Los participantes que recibieron placebo mostraron un menor deterioro de la atención y la función ejecutiva. . Una puntuación más alta es mejor. El resultado se informó como una diferencia en el cambio de puntuación media.
	Socialización y comportamiento (SRS): puntuación media (seguimiento: 6 meses)	La puntuación media en el grupo placebo fue 81,15 (DE 18,86).	La puntuación media en el grupo rapalog fue 4,98 puntos menor (17,34 menos a 7,38 más)	ESO	42 (1)	d baja	P = 0 . 4 3 . Se informó que una puntuación . El exterior - más alta es mejor para mí como diferencia en la media puntaje .
Adverso eventos	Cualquier evento adverso	793 por 1000	892 por 1000	RR 1,09 (0,97-1,22)	680 (5)	alto	P = 0,16 180/227 del grupo placebo y 4 0 4 / 4 5 3 del grupo de tratamiento experimentaron algún evento adverso.
Seguimiento: mixto (12 a 4 8 semanas)							

Eventos adversos que conduce a la reducción, interrupción o retirada de la dosis	76 por 1000	207 por 1000	RR 2,61 (IC del 95%: 1,58 a 4,33)	633 (4)	alto	P = 0,0002 16/212 del grupo placebo y 87/421 experimentaron eventos adversos que llevaron a una reducción de la dosis, interrupción o retiro.
Efectos adversos graves eventos	105 por 1000	233 por 1000	RR 2,35 (IC del 95%: 0,99 a 5,58)	413 (2)	alto	P = 0,05 14/134 del grupo placebo y 65/279 del grupo de tratamiento experimentaron eventos adversos graves.

*El riesgo asumido se basó en la tasa de eventos en el grupo placebo, a menos que se indique lo contrario en los comentarios. El riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; RR: razón de riesgos; SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes; TSC: complejo de esclerosis tuberosa.

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo GRADE

- Alta certeza: estamos muy seguros de que el efecto real se sitúa próximo al de la estimación del efecto.
- Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
- Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Este resumen de la tabla de hallazgos se generó en base a los análisis de dos de los estudios incluidos ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#), [Franz 2013 \(EXIST 1\)](#)) que utilizaron la administración oral (sistémica) de everolimus (rapalog). A cinco de los participantes del estudio de Bissler se les diagnosticó linfangioleiomiomatosis esporádica (sin TSC) que no pudimos separar del análisis actual (intentaremos hacerlo para una futura actualización de la revisión) ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#)). a. La respuesta al tamaño del tumor se define como una reducción de al menos el 50% desde el inicio en la suma de los volúmenes del tumor diana en el participante. b. La definición de "respuesta" a las lesiones cutáneas no se mencionó en los dos estudios analizados ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#); [Franz 2013 \(EXIST 1\)](#)). c. No se redujo la calificación de la evidencia: los niveles de certeza no se redujeron, aunque existen IC amplios. El número de participantes es relativamente grande para una enfermedad rara, por lo que la evaluación de la certeza de la evidencia (en particular, la precisión) puede basarse en el efecto absoluto. Salvo otra razón para la reducción, la calificación de certeza se consideró "alta" porque el resultado se evaluó adecuadamente. d. Se redujo dos veces a "baja" debido a (1) la imprecisión causada por el pequeño número de participantes y (2) la indirección, ya que el resultado provino de un solo estudio, lo que dificultó la generalización. e. Se redujo una vez a "moderada" debido a la indirección, ya que el resultado provino de un solo estudio, lo que dificultó la generalización.

Resumen de los hallazgos 2. Resumen de los hallazgos de la administración tópica de rapamicina

Rapamicina tópica comparada con placebo para personas con CET

Paciente o población: personas con CET



Ajustes: ambulatorio
Intervención: rapamicina tópica
Comparación: placebo

Resultados		Riesgos comparativos ilustrativos* (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (CALIFICACIÓN)	Comentarios
		Riesgo asumido Riesgo correspondiente					
		Placebo	Ra-pamicina tópica				
Reducción del 50% en el tamaño del tumor		Este resultado no fue reportado					
Respuesta a la lesión cutánea	Mejora de cualquier lesión cutánea. (seguimiento: 6 meses)	250 por 1000	730 por 1000	RR 2.72 (IC del 95%: 1,76 a 4,18)	187 (2)	alto	P < 0,00001 16/59 del grupo placebo y 94/128 del grupo de tratamiento experimentaron respuesta a cualquier lesión cutánea. De manera similar, el número de participantes con empeoramiento de la lesión cutánea también se informó en 1 estudio (164 participantes) como RR 0,27 (IC del 95 %: 0,15 a 0,49).
	Facial an- giofibroma (seguimiento: 3 a 6 meses)	Ver comentario 600 por 1000		RR 39.39 (IC del 95%: 2,48 a 626,00)	62 (1)	cerrar	0/32 del grupo placebo y 18/30 del grupo de tratamiento experimentaron respuesta al angiofibroma facial entre los 3 y 6 meses; de manera similar, entre 1 y 3 meses de seguimiento, RR 28,74 (IC del 95 %: 1,78 a 463,19).
	Placa cefálica (seguimiento: 3 a 6 meses)	60 por 1000	460 por 1000	RR 7.38 (IC del 95%: 1,01 a 53,83)	29 (1)	cerrar	1/16 en el grupo placebo y 6/13 en el grupo de tratamiento experimentaron respuesta a la placa cefálica entre los 3 y 6 meses; también se informó entre 1 y 3 meses, RR 10,93 (IC del 95 %: 0,64 a 186,08).
Frecuencia de las convulsiones		No se informó de este resultado.					
nivel de creatinina		No se informó de este resultado.					



Relación FEV1/FVC		No se informó de este resultado.				
Resultados relevantes para el bienestar de los participantes	Cambio medio en la calidad de vida (DLQI y CDLQI combinados)	El cambio medio (DE) en la puntuación de calidad de vida en el grupo placebo fue de -0,5 (2,3).	El cambio medio en la puntuación de calidad de vida en el grupo de intervención fue 0,30 puntos mayor (1,01 menor a 1,61 mayor).	62	cerrar	
	Seguimiento: 6 meses			(1)		
	Puntuación media de satisfacción de los participantes	Puntuación media (DE) del grupo de niños en el grupo placebo El grupo fue de 3,67 (1,37).	Puntuación media en la El grupo de intervención tuvo una puntuación de 1,5 puntos inferior (de 2,69 a 0,31 inferior).	18	cerrar	Una puntuación de 1 muestra una satisfacción extrema y una puntuación de 5 muestra una insatisfacción extrema, de modo que una disminución en los valores numéricos muestra una mayor satisfacción.
	Seguimiento: 12 semanas			(1)		
		Puntuación media (DE) del grupo de adultos en el El grupo placebo fue de 3,17 (1,33).	Puntuación media en la El grupo de intervención tuvo una puntuación de 0,25 puntos inferior (1,52 inferior a 1,02 superior).	18	cerrar	
				(1)		
Eventos adversos	Cualquier efecto adverso eventos	426 por 1000	733 por 1000	RR 1,72	277	P = 0,02
Seguimiento: 4 a 6 meses			(469 a 1000)	(IC del 95%: 1,10 a 2,67)	(3)	moderado
	Adversidad severa eventos de verso	53 por 1000	41 por 1000	RR 0,78	179	P = 0,73
			(10 a 167)	(IC del 95%: 0,19 a 3,15)	(1)	moderado

*La base del riesgo asumido se proporciona en las notas a pie de página. El riesgo correspondiente (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: intervalo de confianza; CDLQI: índice de calidad de vida en dermatología infantil; DLQI: índice de calidad de vida en dermatología; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; ITT: intención de tratar; QoL: calidad de vida; RR: razón de riesgos; TSC: complejo de esclerosis tuberosa.

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo GRADE

Alta certeza: estamos muy seguros de que el efecto real se sitúa próximo al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.



¿Qué es la protección? Evidencia confiable.
Decisiones informadas.
Mejor salud.
Biblioteca



a. El estudio solo reportó los porcentajes, y a partir de ellos inferimos el número absoluto de respondedores en cada grupo de tratamiento. Si bien hubo 5 abandonos, no se dispone de información sobre el grupo de tratamiento al que pertenecían. El principio ITT se aplica al análisis, asumiendo que todos los participantes completaron el protocolo. b. Se redujo la calificación a moderada en una ocasión debido a la imprecisión causada por una heterogeneidad sustancial. c. Se redujo la calificación a baja en dos ocasiones debido a (1) la imprecisión causada por el bajo número de participantes y (2) la indirección, ya que el resultado provino de un solo estudio, lo que dificultó la generalización. d. Se redujo la calificación a moderada en una ocasión debido a la indirección, ya que el resultado provino de un solo estudio, lo que dificultó la generalización.

FONDO

Descripción de la condición

Esclerosis tuberosa o complejo de esclerosis tuberosa (TSC)

(OMIM#191100; OMIM#613254) es una enfermedad genética que afecta a varios órganos, como el cerebro, los riñones, el corazón, los pulmones y la piel (NINDS 2013). Su principal manifestación es el crecimiento de tumores benignos en los diversos sistemas descritos. Se ha reportado una incidencia de aproximadamente uno por cada 6000 personas (Osborne 1991). Sin embargo, se desconoce su verdadera incidencia debido a la cantidad de casos no diagnosticados, que consisten principalmente en individuos con afectación leve o asintomáticos (Osborne 1991).

Se han identificado dos genes causantes de enfermedades mediante clonación posicional: TSC1 (van Slegtenhorst 1997) y TSC2 (ECTSC 1993).

El gen TSC1 se encuentra en el cromosoma 9q34 y codifica la proteína hamartina (130 kDa, 1164 aminoácidos) (van Slegtenhorst, 1997). El gen TSC2 se encuentra en el cromosoma 16p13.3 y codifica otra proteína, la tuberina (180 kDa, 1807 aminoácidos).

(ECTSC 1993). Sin embargo, entre el 10% y el 25% de las personas con CET no mostraron ninguna mutación en TSC1/TSC2 identificada mediante pruebas genéticas convencionales (Northrup 2013). Un informe de 53 personas con CET sin mutación identificada informó que se observó mosaicismo en la mayoría (58%), seguido de mutaciones intrónicas, que se observaron en el 40% de la población del estudio. Incluso se identificaron dos mutaciones solo en biopsias de tumores cutáneos, que no se observaron con una frecuencia apreciable en el ADN de sangre o saliva (Tyburczy 2015). Estas anomalías genéticas generalmente se heredan de forma autosómica dominante. Sin embargo, en más del 60% de los casos se sabe que ocurren mutaciones esporádicas (van Slegtenhorst 1999).

La producción defectuosa de hamartina se debe a mutaciones en el gen TSC1 (NINDS, 2013). Las mutaciones en el gen TSC2 provocan la producción defectuosa de otra proteína, la tuberina, y suelen estar relacionadas con manifestaciones más graves (Dabora, 2001). Tanto el TSC1 como el TSC2 son genes supresores de tumores, cuyo defecto provoca una proliferación descontrolada de tumores benignos denominados tubérculos o hamartomas en diversas localizaciones (Gao, 2001). Las personas con TSC presentan diversas manifestaciones clínicas a diferentes edades.

Los síntomas de presentación más comunes incluyen lesiones cutáneas, convulsiones, dificultades de aprendizaje o manifestaciones de tumores que afectan órganos como el cerebro, el corazón, los ojos o los riñones (Napolioni, 2008). La enfermedad se puede diagnosticar clínicamente evaluando a los individuos según criterios mayores o menores, según los signos y síntomas presentes (Northrup, 2021).

La investigación de mutaciones somáticas en diversos hamartomas de TSC respalda la clasificación de TSC1 y TSC2 como genes supresores de tumores (Cheadle, 2000). La interacción entre la hamartina y la tuberina presenta una estequiometría de 1:1 y es estable; se ha dilucidado una estrecha interacción de unión entre la tuberina y la hamartina, que forma un heterodímero supresor de tumores (Kwiatkowski, 2003). Este complejo inhibe la diana mamífera de la rapamicina (mTOR), un regulador clave en la vía de señalización de la proliferación celular y el tamaño de los órganos (Kwiatkowski, 2003). Se ha descrito que el complejo hamartina-tuberina regula mTOR mediante la hidrólisis de Rheb-GTP en su estado inactivo unido a GDP, Rheb-GDP (Rosner, 2004; Tee, 2003).

Los criterios de diagnóstico para la TSC se actualizaron recientemente (Northrup 2021) a partir de sus consensos de 2013 (Northrup 2013) y 1998 (Roach 1998).

La enfermedad se diagnostica genética o clínicamente (Northrup 2021). Los criterios de diagnóstico genético incluyen la identificación de una mutación patogénica TSC1 o TSC2 en el ADN del tejido normal. Una mutación patogénica se define como una mutación que inactiva claramente la función de las proteínas TSC1 o TSC2 (p. ej., indel fuera de marco o mutación sin sentido), impide la síntesis de proteínas (p. ej., delección genómica grande) o es una mutación sin sentido cuyo efecto sobre la función de la proteína se ha establecido mediante evaluación funcional (Hoogeveen-Westerveld 2012; Hoogeveen-Westerveld 2013; LOVD TSC1; LOVD TSC2). Los criterios de diagnóstico clínico incluyen las características clínicas mayores y menores que permiten a los médicos diagnosticar clínicamente la TSC (Northrup 2021). El consenso de 2013 (Northrup 2013) presentó "displasia cortical" como reemplazo de "tubérculos corticales" en los criterios de diagnóstico de 1998 (Roach 1998). El consenso más reciente (Northrup 2021) especificó "múltiples tubérculos corticales y/o líneas de migración radial" para reemplazar el término más general "displasias corticales".

El nuevo consenso para los criterios de diagnóstico clínico de TSC define solo el diagnóstico posible y definitivo (Northrup 2013; Northrup 2021) sin un diagnóstico probable como se definió en el antiguo consenso (Roach 1998). Se puede hacer un diagnóstico definitivo cuando hay dos características principales o una característica principal con dos o más características menores. Se puede hacer un diagnóstico posible cuando hay una característica principal o dos o más características menores (Northrup 2013; Northrup 2021). Las características principales en el consenso más reciente incluyen máculas hipomelanóticas (tres o más, al menos 5 mm de diámetro), angiofibromas (tres o más) o placa cefálica fibrosa, fibromas ungueales (dos o más), parche de piel de tiburón, hamartomas retinianos múltiples, tubérculos corticales múltiples y/o línea de migración radial, nódulos subependimarios, astrocitoma subependimario de células gigantes, rabdomioma cardíaco, linfangioleiomiomatosis (LAM) y angiomiolipomas (dos o más). Sin embargo, cabe destacar que los hallazgos sobre la combinación de LAM y angiomiolipomas aún requieren otra característica para un diagnóstico definitivo (Northrup 2021).

Las características menores incluyen lesiones cutáneas en "confeti", fosas en el esmalte dental (más de tres), fibromas intraorales (dos o más), parche acrómico retiniano, múltiples quistes renales, hamartomas no renales y lesiones óseas escleróticas (Northrup 2021).

Los tumores que requieren mayor atención clínica incluyen aquellos que afectan el corazón, el cerebro, el riñón y el pulmón. Generalmente, las manifestaciones tumorales del CET ocurren más tarde en la vida, con la excepción de los rabdomiomas cardíacos. Estudios estiman que entre el 70 % y el 90 % de los niños con rabdomiomas presentan CET, y al menos el 50 % de los niños con CET presentan rabdomiomas. Casi el 100 % de los fetos con múltiples rabdomiomas presentan CET, lo que subraya la importancia práctica de identificar tumores adicionales durante la evaluación fetal para el diagnóstico y el pronóstico (Hinton, 2014).

Hay tres tipos de lesiones cerebrales en el TSC: displasia cortical (tubérculos corticales y líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral), nódulos subependimarios (SEN; formados en las paredes de los ventrículos) y astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA; se desarrolla a partir de SEN y crece de tal manera que puede bloquear el flujo de líquido dentro del cerebro, lo que causa una acumulación de líquido y presión y da lugar a dolores de cabeza y visión borrosa) (NINDS 2013).

En esta línea, las convulsiones son síntomas prevalentes entre individuos con CET, afectando hasta al 85% (Chu-Shore 2010; Curatolo 2015a).

De hecho, alrededor del 66 % de las personas con CET experimentan convulsiones durante su primer año de vida, generalmente como espasmos infantiles o convulsiones focales (Chu-Shore 2010; Curatolo 2015a). Cabe destacar la aparición temprana

La epilepsia sin tratamiento se asocia con una mayor probabilidad de presentar alteraciones del desarrollo neurológico, como discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista (Curatolo, 2015a). Las convulsiones asociadas con la CET pueden ser focales, multifocales o generalizadas, y suelen ser difíciles de controlar (Curatolo, 2015b).

Los problemas renales en la CET, incluyendo los angiomiolipomas (que se presentan en el 80% de las personas con CET) y los quistes renales múltiples, constituyen la segunda causa principal de muerte prematura después de la discapacidad intelectual grave (Shepherd, 1991). En personas con CET, la LAM se asocia con la expansión intersticial del pulmón, con células musculares lisas de aspecto benigno que infiltran todas las estructuras pulmonares (Johnson, 2010; McCormack, 2010).

La morbilidad a largo plazo que requiere atención institucional de por vida también es preocupante en la CET. Las mejores estimaciones de poblaciones epidemiológicas sugieren que alrededor del 45% de las personas con CET presentan discapacidad intelectual (Joinson, 2003). Las tasas de autolesión y agresión en niños con CET fueron del 27% y el 50%, respectivamente. Estas tasas son altas, pero no difieren significativamente de las de los niños con síndrome de Down u otros grupos de síndromes (Eden, 2014). Además, 30 de 45 mujeres diagnosticadas con CET en la edad adulta cumplieron los criterios clínicos de CET en la infancia. Si bien estas mujeres presentaron una morbilidad mínima durante la infancia, presentaron riesgo de presentar manifestaciones pulmonares y renales potencialmente mortales (Seibert, 2011).

Una vez establecido el diagnóstico de CET y completadas las evaluaciones diagnósticas iniciales, es necesario un seguimiento continuo para monitorear la progresión de los problemas o lesiones conocidos y la aparición de nuevos. Si bien algunas manifestaciones que aparecen durante la infancia no causan problemas significativos en la edad adulta, y viceversa, otras pueden estar presentes a lo largo de toda la vida, como la epilepsia y los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET (TAND) (Krueger, 2013).

Las recomendaciones recientes para la prestación de atención coordinada de personas con esclerosis múltiple de la tiroides (ETS) especificaron que, para permitir que las clínicas de ETS cumplan una función pluripotente, necesitan ofrecer o tener acceso a una variedad de servicios básicos, que incluyen pruebas genéticas y asesoramiento genético, neurología y neuroimágenes, nefrología, urología, servicios de radiología general e intervencionista, psicología clínica, psiquiatría y pediatría del desarrollo, colaboración con organizaciones de pacientes y familiares, y colaboración con el médico comunitario del individuo (médico general) (Annear 2019).

Descripción de la intervención

La rapamicina (sirolimus) y los rapálogos (análogos de la rapamicina) son inhibidores de primera generación de mTOR. Esta es una proteína quinasa que controla el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular. A menudo, la señalización de mTOR se sobreexpresa en el cáncer, y existe un gran interés en desarrollar fármacos dirigidos a esta enzima. Hasta hace poco, la sensibilidad a la rapamicina era el principal criterio utilizado para identificar los efectos controlados por mTOR (Ballou, 2008).

Durante la década de 1980, se descubrió que la rapamicina (sirolimus) presentaba actividad anticancerígena (Faivre, 2006). Sin embargo, debido a sus propiedades farmacocinéticas desfavorables, el desarrollo de la rapamicina para el tratamiento del cáncer no tuvo éxito en ese momento (Yuan, 2009). Posteriormente, se descubrieron análogos de la rapamicina (rapálogos) con propiedades farmacocinéticas más favorables y efectos inmunosupresores reducidos (Faivre, 2006). Estos

Entre los fármacos que se utilizan se incluyen el temsirolimus (CCI-779), el everolimus (RAD001), el biolimus A9 y el zotarolimus (ABT-578) (Falotico 2005; Brachmann 2009). Tanto el biolimus como el zotarolimus son stents coronarios liberadores de fármacos para la prevención de la reestenosis coronaria.

La rapamicina (C51H79NO13) es un compuesto macrólido aislado en 1975 del *Streptomyces hygroscopicus*, hallado en una muestra de suelo de la Isla de Pascua. Previene la activación de los linfocitos T y B al inhibir su respuesta a la interleucina-2 (IL-2). Es un fármaco aprobado por la FDA para la inmunosupresión después del trasplante de órganos. La rapamicina también posee propiedades antifúngicas y antineoplásicas. Se administra por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, en forma de comprimidos o solución, con una dosis máxima diaria de 40 mg (RxList 2015a). Las reacciones adversas más comunes (al menos 30%) observadas con rapamicina en estudios clínicos son edema periférico, hipertrigliceridemia, hipertensión, hipercolesterolemia, aumento de creatinina, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, fiebre, infección del tracto urinario, anemia, náuseas, artralgia, dolor y trombocitopenia (RxList 2015a).

La rapamicina tópica se ha utilizado para el tratamiento de angiofibromas faciales en personas con CET (Haemel 2010; Mutizwa 2011). Se han reportado diversas preparaciones de rapamicina tópica con concentraciones que oscilan entre el 0,1 % y el 1 % (Madke 2013). El efecto secundario más común tras la administración tópica de rapamicina es la irritación y el ardor. Se debe prescribir a los pacientes una crema tópica de hidrocortisona al 0,1 % o una loción de desonida al 0,05 %, junto con emolientes abundantes para contrarrestar la irritación y asegurar el cumplimiento terapéutico. Resulta práctico utilizar la solución oral de rapamicina (1 mg/ml) disponible comercialmente como formulación tópica, ya que las farmacias especializadas no siempre son fácilmente accesibles y no se puede garantizar la estabilidad ni la eficacia de la preparación magistral (Madke 2013).

El temsirolimus (C56H87NO16) tiene un peso molecular de 1030,30 y no es higroscópico. Es insoluble en agua y soluble en alcohol. Carece de grupos funcionales ionizables y su solubilidad es independiente del pH. Estudios in vitro con líneas celulares de carcinoma renal revelaron que el temsirolimus inhibió la actividad de mTOR y redujo los niveles de los factores inducibles por hipoxia HIF-1 y HIF-2 alfa, así como del factor de crecimiento endotelial vascular. Está indicado para el tratamiento del carcinoma renal avanzado con una dosis recomendada de 25 mg en infusión durante un periodo de 30 a 60 minutos una vez a la semana. Las reacciones adversas más frecuentes (al menos el 30 %) son exantema, astenia, mucositis, náuseas, edema y anorexia.

Las anomalías de laboratorio más frecuentes (al menos el 30 %) son anemia, hiperglucemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, linfopenia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina sérica, hipofosfatemia, trombocitopenia, elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y leucopenia. El temsirolimus está contraindicado en personas con niveles de bilirrubina superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal (RxList 2015b).

Everolimus (C53H83NO14) tiene un peso molecular de 958,2.

Se ha indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, adultos con tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (TNEP), adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado, adultos con angiomiolipoma renal, SEGA y CET. Sin embargo, aún se requiere un seguimiento adicional de las personas con CET para determinar los resultados a largo plazo.

La dosis de everolimus en comprimidos es de 10 mg, que se administra una vez al día a la misma hora todos los días. Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia de al menos el 30 %) fueron estomatitis, infecciones, erupción cutánea, fatiga, diarrea y disminución del apetito. Las anomalías de laboratorio más frecuentes (con una incidencia de al menos el 50 %) fueron hipercolesterolemia, hiperglucemia, aumento de AST, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, aumento de la alanina transaminasa (ALT) e hipertrigliceridemia ([RxList 2016](#)).

Aunque los ensayos no aleatorizados demostraron que la rapamicina o los rapálogos reducen el tamaño de los tumores asociados a TSC en humanos, como el angiomiolipoma, LAM y SEGA, la regresión tumoral no ocurre en todos los casos y, por lo general, se observa recrecimiento tumoral al suspender el tratamiento ([Bissler, 2008](#); [Cardamone, 2014](#); [Franz, 2006](#)). Además, la evidencia sobre el efecto de la rapamicina ([Canpolat, 2014](#); [Cardamone, 2014](#)) o los rapálogos ([Krueger, 2013](#); [Muncy, 2009](#)) en la mejora de la epilepsia no está exenta de oposición ([Overwater, 2014](#); [Wiemer-Kruel, 2014](#)). La rapamicina o los rapálogos también se han probado en otras manifestaciones de la CET con resultados mayormente prometedores, aunque con un grado variable de evidencia. Los informes describieron una mejoría en el angiofibroma facial ([Foster 2012](#); [Truchuelo 2012](#); [Wataya-Kaneda 2012](#); [Wheless 2013](#)), el rabdomioma cardíaco ([Tiberio 2011](#)) y el carcinoma de células renales ([Pressey 2010](#)), pero no en el tumor del nervio óptico ([Sparagana 2010](#)) en personas con CET. Un estudio abierto de 10 personas con angiofibroma facial asociado a CET informó una mejoría sostenida del eritema y del tamaño y la extensión de las lesiones. Los niveles plasmáticos de rapamicina se mantuvieron por debajo de los límites de detección (0,3 ng/mL) en todos los casos. La fórmula fue bien tolerada sin efectos adversos locales ni sistémicos ([Salido 2012](#)). Si bien los resultados de respuesta en los primeros ensayos en humanos son alentadores, existe evidencia contradictoria, y es posible que el uso a largo plazo de la rapamicina sea más efectivo. La identificación de otros fármacos activos también es de interés para mejorar la tasa de respuesta, su durabilidad o ambas ([Lee, 2009](#)).

La rapamicina o los rapálogos se metabolizan extensamente por O-desmetilación o hidroxilación (o ambas) en la pared intestinal y el hígado, y experimentan contratransporte desde los enterocitos del intestino delgado hasta la luz intestinal. Siete metabolitos principales, incluyendo hidroxí, demetil e hidroxidesmetil, se identifican en sangre completa. Algunos de estos metabolitos también se detectan en muestras de plasma, heces y orina ([RxList 2015a](#); [RxList 2015b](#); [RxList 2016](#)).

En el hígado humano y de rata, la rapamicina o los rapálogos se metabolizan principalmente por el citocromo P-450 3A4 (CYP3A4). ([Sattler 1992](#)). La rapamicina o los rapálogos son sustratos tanto del CYP3A4 como de la P-glicoproteína 1 (P-gp). Los inductores del CYP3A4 y la P-gp pueden disminuir las concentraciones de rapamicina o rapálogos, mientras que los inhibidores del CYP3A4 y la P-gp pueden aumentarlas. Entre los fármacos y agentes que podrían aumentar la concentración de rapamicina o rapálogos en sangre se incluyen ciclosporina, bromocriptina, cimetidina, cisaprida, clotrimazol, danazol, diltiazem, fluconazol, inhibidores de la proteasa (p. ej., para el VIH y la hepatitis C, que incluyen fármacos como ritonavir, indinavir, boceprevir y telaprevir), metoclopramida, nicardipina, troleandomicina, verapamilo, pomelo ([RxList 2015a](#)), naranjas de Sevilla, limas y pomelos ([Tanzi 2013](#)). Los medicamentos y agentes que podrían disminuir las concentraciones de rapamicina o rapálogos incluyen carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifapentina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Además, la concentración de verapamilo podría aumentar cuando se administra con rapamicina o rapálogos. Los inmunosupresores pueden afectar

Respuesta a la vacunación. Por lo tanto, durante el tratamiento con rapamicina o rapálogos, la vacunación puede ser menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas vivas, incluyendo, entre otras, las vacunas contra el sarampión, las paperas, la rubéola, la poliomielitis oral, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), la fiebre amarilla, la varicela y la fiebre tifoidea TY21a ([RxList 2015a](#)).

Lamentablemente, la muerte es una condición importante en la administración de everolimus. Un metaanálisis con 2997 personas con cáncer que recibieron everolimus informó que hubo un aumento pequeño pero significativo en la probabilidad de eventos fatales relacionados con el tratamiento ([Wesolowski, 2014](#)).

Cómo podría funcionar la intervención

La alteración de la señalización de mTOR es fundamental en la fisiopatología de la esclerosis tuberosa. Dicha alteración provoca manifestaciones relacionadas con la CET, como tumores (hamartomas), epilepsia y trastornos neuropsiquiátricos.

Dado que la proliferación incontrolada de tumores benignos en diversos órganos forma parte de la fisiopatología, debido a la pérdida de genes supresores de tumores, la inhibición de dichos procesos constituye un paso lógico en la supresión tumoral. La función de crecimiento y proliferación celular está regulada en gran medida en su vía final por un conjunto de procesos que involucran a una proteína reguladora común, mTOR. Esta proteína regula los procesos vitales de crecimiento celular y recibe señales externas de factores de crecimiento, hormonas y proteínas. Posteriormente, emite las señales de activación o desactivación para que la célula crezca y se divida. En circunstancias normales, mTOR se combina con otros componentes celulares para formar dos complejos distintos, denominados mTORC1 y mTORC2 ([Bhaskar, 2007](#)).

Se pensaba que inhibir la quinasa mTOR era un enfoque útil para la terapia sistémica para TSC o LAM (o ambos) porque se había demostrado que la rapamicina normalizaba la señalización mTOR desregulada en células que carecen de hamartina o tuberina normales ([Gao 2001](#); [Goncharova 2002](#); [Inoki 2002](#); [Kwiatkowski 2002](#); [Manning 2002](#); [Potter 2002](#)).

La activación excesiva de mTOR produce neuronas displásicas de tamaño anormal, altera la formación de dendritas y axones, aumenta las corrientes sinápticas excitatorias, reduce la mielinización y altera la estructura laminar cortical ([Feliciano, 2013](#); [McMahon, 2012](#); [Meikle, 2008](#); [Talos, 2008](#); [Weston, 2012](#); [Zeng, 2008](#)). Las mutaciones en los genes de la vía anterior de mTOR, como STRADA, DEPDC5 y PI3K, pueden causar una actividad desregulada de mTOR, lo que provoca una malformación cortical que posteriormente se vincula con el desarrollo de epilepsia y convulsiones ([Wong, 2016](#)). Estos mecanismos son la base de los beneficios del inhibidor de mTOR para la manifestación de convulsiones en la esclerosis tuberosa.

Una mirada detallada al modo de acción de la rapamicina descubrió que se une a la proteína citosólica FK-binding protein 12 (FKBP12).

El complejo sirolimus-FKBP12 impide que mTOR forme mTORC1, inhibiendo así la proliferación celular. Un estudio previo con cohortes de ratones Tsc2^{+/-} y un modelo murino de tumores sin Tsc2-nulos demostró que el tratamiento con un inhibidor de la quinasa mTOR (CCI-779, un análogo de la rapamicina) redujo la gravedad de la enfermedad relacionada con la CET sin toxicidad significativa ([Lee, 2005](#)).

Los mecanismos por los cuales la rapamicina o los rapálogos inhiben mTOR no se comprenden completamente, pero la rapamicina se asocia con FKBP12 para unirse al dominio FRB (FKBP12-unión a rapamicina) de mTOR. La unión del complejo rapamicina-FKBP12 a mTOR puede desestabilizar el complejo mTORC1 e interferir con la activación de mTOR por el ácido fosfatídico. Existen varios compuestos nuevos disponibles para inhibir

mTOR, ya sea interfiriendo con la formación de complejos (dependiente de FKBP12 o independiente de FKBP12) o inhibiendo directamente el dominio catalítico de mTOR (Ehninger 2011).

Por qué es importante hacer esta revisión

Actualmente no existe una terapia establecida para la CET, a pesar de las morbilidades potencialmente mortales que conlleva este trastorno. Estudios previos han demostrado posibles aplicaciones clínicas de la rapamicina para la CET.

Aunque el everolimus (un rapálogo) está actualmente aprobado por la FDA y la EMA para el angiomiolipoma renal asociado a la CET, la SEGA y las convulsiones de inicio parcial, aún no se han establecido sus aplicaciones para otras manifestaciones de la CET. Esta revisión busca recopilar ensayos clínicos en esta área para establecer el valor clínico de la rapamicina o los rapálogos para diversas manifestaciones de la CET. Esta es una actualización de una revisión Cochrane publicada previamente (Sasongko 2016).

OBJETIVOS

Determinar la efectividad de la administración de rapamicina o rapálogos en personas con complejo de esclerosis tuberosa (CET) para disminuir el tamaño de los tumores relacionados con la CET y otras manifestaciones y evaluar la seguridad de la rapamicina o los rapálogos en relación con sus efectos adversos.

MÉTODOS

Criterios para considerar estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Se incluyeron estudios aleatorios o cuasialeatorios; los estudios que utilizaron métodos cuasialeatorios, como la alternancia, fueron elegibles para inclusión si había evidencia suficiente de que los grupos de tratamiento y de control eran similares al inicio.

Tipos de participantes

Personas con CET diagnosticada, según las características clínicas indicadas en el consenso revisado sobre los criterios diagnósticos de CET (manifestaciones genéticas o clínicas, o ambas) (Northrup 2013). Se planeó incluir a personas diagnosticadas con criterios diagnósticos más antiguos (Hyman 2000; Roach 1998; Roach 1999) si no se pudo verificar el cumplimiento de los criterios diagnósticos más recientes mediante la comunicación con los autores de los ensayos.

Tipos de intervenciones

Rapamicina o rapálogos diseñados para reducir cualquier síntoma asociado con la CET en personas con CET en comparación con placebo o cualquier tratamiento estándar, aplicados sistémica o tópicamente.

Tipos de medidas de resultados

Planeamos evaluar las siguientes medidas de resultado.

Resultados primarios

1. Tamaño del tumor (cualquier unidad de análisis encontrada)

Resultados secundarios

1. Respuesta a la lesión cutánea
2. Tamaño del aneurisma en el caso de angiomiolipomas (cualquier unidad de análisis encontrada)
3. Frecuencia de las convulsiones (veces)*

4. Relación volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) / capacidad vital forzada (FVC)
5. Nivel de creatinina (mg/dL)

6. Otros resultados relevantes para el bienestar de los participantes* 7.

Cualquier efecto adverso o toxicidad notificado

*Consulte 'Diferencias entre el protocolo y la revisión' para obtener información sobre esta adición post hoc a los resultados.

Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Se buscaron todos los ensayos relevantes, publicados y no publicados, sin restricciones de idioma, año ni estado de publicación. No se restringieron las búsquedas por idioma, siempre que se dispusiera de una traducción al inglés para los informes en otros idiomas.

Búsquedas electrónicas

Buscamos en las siguientes bases de datos y registros de ensayos:

1. Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL; 2022, número 7) en la Biblioteca Cochrane (búsqueda el 15 de julio de 2022); 2. MEDLINE Ovid (1946 al 15 de julio de 2022); 3. Registro de Ensayos en Curso de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov; buscado el 15 de julio de 2022); y

4. Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (trialsearch.who.int/; (buscado el 15 de julio de 2022).

Para obtener más detalles sobre nuestras estrategias de búsqueda, consulte el Apéndice 1. La búsqueda en MEDLINE Ovid se combinó con la Estrategia de búsqueda altamente sensible Cochrane para identificar ensayos aleatorios en MEDLINE: versión que maximiza la sensibilidad y la precisión (revisión de 2008) (Lefebvre 2022).

Buscando otros recursos

Los autores de la revisión verificaron las bibliografías de los ensayos incluidos y cualquier revisión sistemática relevante identificada para obtener más referencias a ensayos relevantes.

Los autores de la revisión también buscaron recursos relevantes, como actas de congresos y libros de resúmenes de congresos (cuando estuvieran disponibles). Esto incluyó las Conferencias Internacionales de Investigación de la TSC (2009-2019), el Congreso Internacional de la TSC de 2012, la Conferencia Mundial de la TSC (2014, 2017 y 2018) y la Reunión del Genoma Humano (2010-2019). Se realizó una nueva búsqueda en estos recursos hasta el 15 de julio de 2022 para la actualización de la revisión. Los autores de la revisión continuarán buscando recursos de congresos similares para futuras actualizaciones de esta revisión. Se contactó y se seguirá contactando a los investigadores cada vez que identifiquemos ensayos elegibles en estas fuentes y si se necesita información más detallada.

Recopilación y análisis de datos

Selección de estudios

Para seleccionar los estudios para su inclusión en la revisión, dos revisores aplicaron de forma independiente los criterios de inclusión. Los cuatro revisores llegaron a un consenso mediante discusión sobre cualquier desacuerdo que surgiera sobre la idoneidad de un estudio para su inclusión en la revisión.

Extracción y gestión de datos

Un autor (NFDI) extrajo los datos utilizando los formularios estándar de adquisición y, posteriormente, un segundo autor (THS) los verificó. Los autores llegaron a un consenso mediante discusión sobre cualquier desacuerdo que surgiera durante la extracción de datos. En caso de falta de información, como se especifica en otras partes de este manuscrito, los autores se pondrán en contacto con los investigadores del estudio para futuras actualizaciones de esta revisión. El período elegible para el análisis de los criterios de valoración es de al menos un mes después de la administración de rapamicina. Se excluyeron del análisis los estudios cuyo único período informado fue inferior a un mes. Si bien se planeó analizar los datos en tres bloques de tiempo (de uno a tres meses; de tres a seis meses; y superior a seis meses), ninguno de los estudios incluidos proporcionó suficiente información para dichos análisis. Nuestro objetivo, de ser posible, es realizar esto para una actualización de esta revisión, en espera de la comunicación con los autores del estudio.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Un revisor (JTXY) evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio y un segundo revisor (KK) verificó las decisiones. Cuando fue necesario, los revisores acordaron las decisiones sobre la evaluación del riesgo de sesgo mediante discusión. Los revisores generaron una tabla de riesgo de sesgo para cada estudio, según se describe en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Higgins 2017). En particular, examinaron los detalles de los siguientes componentes:

1. Generación de secuencias (por ejemplo, si se realizó aleatorización adecuado);
2. ocultamiento de la asignación (por ejemplo, si la asignación fue adecuadamente oculto);
3. cegamiento de los participantes, el personal y los evaluadores de resultados (por ejemplo, si los participantes, el personal y los evaluadores de resultados fueron cegados);
4. datos de resultados incompletos (por ejemplo, si se produjeron deserciones y exclusiones se informaron);
5. Informe selectivo de resultados (por ejemplo, si el estudio fue gratuito de informes selectivos de resultados);
6. otras fuentes de sesgo (se especificarán durante la evaluación).

Los revisores evaluaron todos los componentes utilizando los métodos descritos en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. Para cada elemento, la tabla proporciona una descripción de lo informado en el estudio y la evaluación subjetiva sobre el posible sesgo (riesgo de sesgo bajo, alto o incierto) (Higgins, 2017).

Medidas del efecto del tratamiento

Reunimos el análisis de diferentes tipos de fármacos y planeamos realizar un análisis de subgrupos para la rapamicina y los rapálogos si en futuras versiones de la revisión identificamos más estudios. Separamos el análisis de los diferentes modos de aplicación en administración sistémica o tópica.

Los autores de la revisión informaron resultados dicotómicos (número de participantes con una reducción del 50 % en el tamaño del tumor y las lesiones cutáneas, presencia o ausencia de efectos adversos y respuesta al tratamiento en cuanto a la concentración de creatinina). Se calcularon los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) con base en la razón de un resultado entre los participantes asignados al tratamiento y el del grupo control.

Calculamos la estimación agrupada del efecto del tratamiento para cada resultado en los estudios determinando el RR.

No pudimos obtener el tamaño del tumor en forma de datos continuos.

En cambio, los autores de la revisión obtuvieron la respuesta del tratamiento al tamaño del tumor (Bissler 2013 (EXIST 2); Franz 2013 (EXIST 1)) y lesiones cutáneas (Bissler 2013 (EXIST 2); Franz 2013 (EXIST 1); Koenig 2012) y analizamos los datos como dicotómicos. Los estudios informaron los niveles de creatinina como el número de participantes con niveles de creatinina aumentados en los brazos de tratamiento o placebo; nuevamente analizamos estos datos como dicotómicos. Dos estudios informaron un resultado cada uno solo como cambio mediano, que no pudimos analizar en la revisión; función pulmonar (Bissler 2013 (EXIST 2)) y frecuencia de convulsiones (Franz 2013 (EXIST 1)).

En futuras actualizaciones de esta revisión, si se dispone de datos continuos de estos resultados, los registraremos como cambio medio desde el inicio para cada grupo o valores medios postratamiento y desviación estándar (DE) para cada grupo. Actualmente hemos evaluado los datos de resultados continuos mediante el cálculo de la diferencia de medias (DM) y los IC del 95%. Cuando los estudios informen múltiples medidas para el mismo resultado (p. ej., cambio absoluto del % del FEV1 previsto, cambio porcentual en el % del FEV1 previsto o cambio porcentual de los volúmenes absolutos del FEV1), calcularemos las DM estandarizadas (DME). Consideraremos los cambios absolutos en el FEV1 en el contexto de que haya datos comparables disponibles para cada participante antes y después de la intervención, de modo que sea posible calcular la magnitud del efecto.

Problemas de la unidad de análisis

No se incluyeron estudios cruzados en la revisión. En futuras actualizaciones, solo se incluirán estudios cruzados si se considera que existe un período de lavado suficiente entre los grupos de tratamiento. Los datos de dichos estudios se analizarán mediante análisis pareados, según lo descrito por Elbourne (Elbourne 2002).

En el caso de los estudios aleatorizados por conglomerados, si consideramos que los autores no los han analizado correctamente, calcularemos el tamaño muestral efectivo y los supervisaremos y analizaremos según el método descrito por Donner (Donner 2002). Tenemos previsto analizar estos estudios por separado. Nuestro objetivo es abordar el riesgo de error en la unidad de análisis causado por las observaciones repetidas de los participantes y si la aleatorización se basa en la información proporcionada en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Higgins 2022). Si la aleatorización se basa en la información proporcionada en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Higgins 2022). Si la aleatorización se basa en la aleatorización de un individuo, incluiremos todos los tumores observados

Cómo lidiar con los datos faltantes

En los casos en que los estudios incluidos solo se informaron como resúmenes, se presentaron en congresos o se informaron a los revisores, solicitamos los informes completos a los investigadores del estudio. En caso de falta de información, como se especifica en otras partes de este manuscrito, planeamos contactar a los investigadores del estudio para futuras actualizaciones de esta revisión. Para permitir un análisis por intención de tratar (ITT), agrupamos los datos por grupos de tratamiento asignados, independientemente de la exclusión posterior (sin importar la causa) o la pérdida de seguimiento.

Evaluación de la heterogeneidad

Probamos la heterogeneidad entre los estudios utilizando una prueba Chi2 estándar y la estadística I2 (Higgins 2003).

La prueba χ^2 es una prueba estadística de heterogeneidad, mientras que el I^2 evalúa el grado de inconsistencia entre los estudios del metanálisis. Los autores utilizaron un valor de p de corte de 0,1 para determinar la significancia estadística. Esto se debe a la baja potencia estadística esperada de los estudios reportados debido a la rareza de la enfermedad. Los autores de la revisión utilizaron los siguientes rangos de I^2 para interpretar la heterogeneidad:

1. 0% a 40%: podría no ser importante; 2. 30% a 60%: puede representar una heterogeneidad moderada; 3. 50% a 90%: puede representar una heterogeneidad sustancial; y 4. 75% a 100%: heterogeneidad considerable.

Los autores de la revisión evaluaron visualmente el diagrama forestal para ver si los IC se superponían.

Evaluación de sesgos en los informes

Para todos los estudios, comparamos la sección "Métodos" del artículo completo publicado con la sección "Resultados" para asegurar que se informaran todos los resultados medidos.

Esta revisión incluyó menos de 10 estudios para cada resultado, por lo que no se construyeron gráficos de embudo para su evaluación, ni visual ni estadística (análisis de efectos de estudios pequeños). Sin embargo, en futuras actualizaciones, siempre que incluyamos al menos 10 estudios, realizaremos una evaluación visual de los gráficos de embudo y pruebas estadísticas para detectar asimetrías en los mismos (análisis de efectos de estudios pequeños). Si identificamos alguna evidencia de efectos de estudios pequeños, intentaremos comprender su origen, incluyendo la posibilidad de sesgo de informe.

Síntesis de datos

En esta revisión, se empleó un análisis de efectos fijos. En futuras actualizaciones, si se detecta heterogeneidad (estadístico I^2 superior al 40%), se planea utilizar un análisis de efectos aleatorios.

Comparamos la rapamicina o los rapálogos con placebo u otro tratamiento estándar. Determinamos los puntos temporales exactos que informamos tras analizar los estudios incluidos, pero estuvieron separados por al menos seis meses.

Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

En futuras versiones de esta revisión, si identificamos heterogeneidad entre los estudios (estadística I^2 mayor del 40%), examinaremos subgrupos, como: edad de los participantes (0 años a 10 años, más de 10 años a 20 años, más de 20 años) y el gen afectado (TSC1 o TSC2).

Además de esto, cuando sea apropiado, planeamos realizar análisis de subgrupos de diferentes medicamentos (rapamicina o rapálogos), diferentes ubicaciones y tipos de tumores, y si la rapamicina o los rapálogos se administraron junto con otros agentes.

Análisis de sensibilidad

Los autores de la revisión planean probar la solidez de los resultados con los siguientes análisis de sensibilidad:

1. estudios en los que se utilizan métodos cuasialeatorios; 2. estudios en los que existen variaciones entre uno o más criterios de inclusión; y

3. Estudios de diferentes diseños (por ejemplo, estudios cruzados).

Además, planeamos realizar un análisis de sensibilidad para investigar los efectos de combinar el análisis de puntos finales en todos los períodos de tiempo.

Resumen de los hallazgos y evaluación de la certeza de la evidencia

Creamos una tabla de resumen de hallazgos para cada comparación que informamos con los siguientes resultados, según los datos disponibles en los estudios incluidos:

1. reducción del 50% del tamaño del tumor;

2. respuesta a las lesiones cutáneas;

3. frecuencia de convulsiones (veces); 4.

nivel de creatinina (mg/dl); 5. relación

FEV1/FVC; 6. otros

resultados relevantes para el bienestar de los participantes; y 7. cualquier efecto adverso o toxicidad informados.

Evalúamos la certeza de la evidencia para cada desenlace mediante el método GRADE, con base en el riesgo de sesgo en los ensayos, la relevancia para nuestra población de interés (indirectitud), la heterogeneidad o inconsistencia no explicada, la imprecisión de los resultados o el alto riesgo de sesgo de publicación. Disminuimos la certeza de la evidencia una vez si el riesgo era grave y dos veces si lo consideramos muy grave.

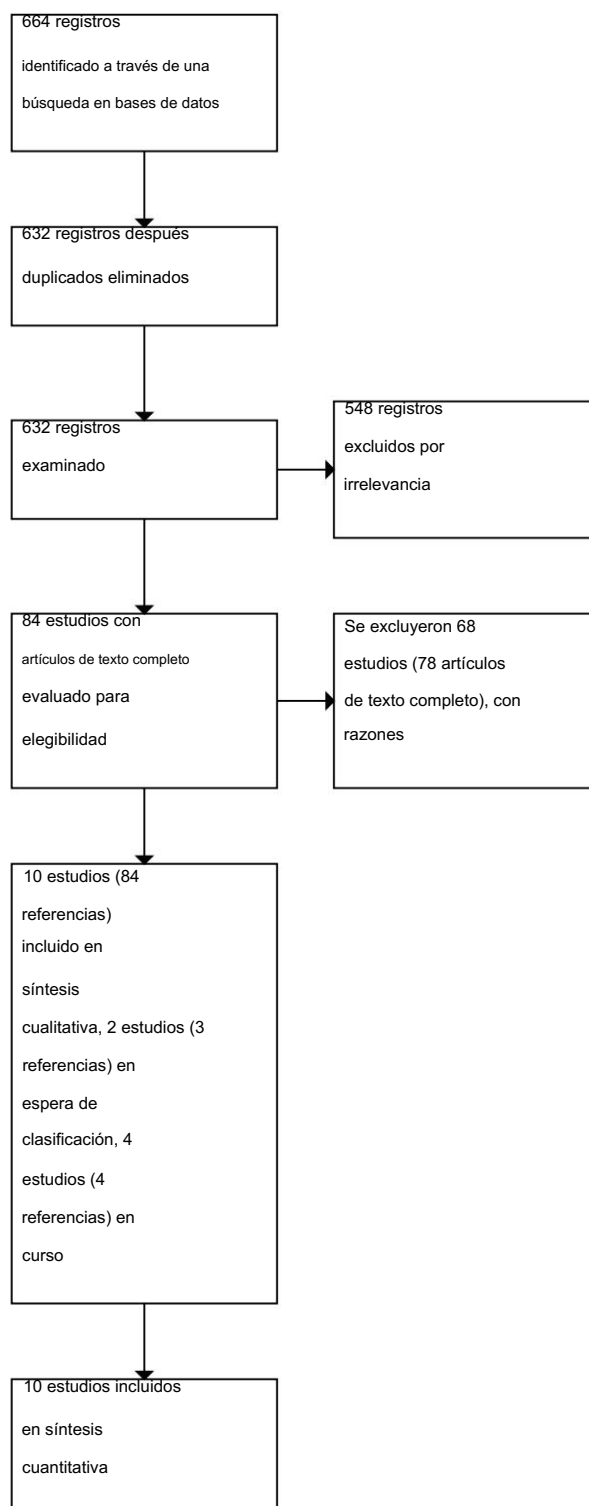
RESULTADOS

Descripción de los estudios

Resultados de la búsqueda

Consulte el diagrama de flujo del estudio ([Figura 1](#)).

Figura 1.



La búsqueda identificó 84 estudios relevantes y se excluyeron 68. En la versión original de la revisión, se incluyeron tres estudios (Bissler 2013 [EXIST 2]; Franz 2013 [EXIST 1]; Koenig 2012); en esta actualización (2022), se incluyeron siete estudios más (French 2016 [EXIST 3]; Koenig 2018; Krueger 2017; Overwater 2016; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018). Hemos enumerado dos estudios como pendientes de clasificación en una futura actualización de esta revisión (Randell 2016; NCT03140449) y cuatro estudios están en curso (EUCTR2011-006308-12-ES; NCT02860494; NCT03363763; NCT03826628).

Estudios incluidos

Consulte [Características de los estudios incluidos](#).

Características del ensayo

Nueve de cada diez estudios se describieron como doble ciego y un estudio fue abierto (Overwater 2016), todos los estudios fueron aleatorizados, controlados con placebo (Bissler 2013 [EXIST 2]; Franz 2013 [EXIST 1]; Koenig 2012; French 2016 [EXIST 3]; Koenig 2018; Krueger 2017; Overwater 2016; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018). Cinco estudios se describieron como estudios de fase 3 (Bissler 2013 [EXIST 2]; Franz 2013 [EXIST 1]; French 2016 [EXIST 3]; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2018), mientras que cinco se describieron como estudios de fase 2 (Koenig 2012; Koenig 2018; Krueger 2017; Overwater 2016; Wataya-Kaneda 2017).

Seis estudios fueron estudios multicéntricos, incluido el estudio Bissler (24 centros en 11 países) (Bissler 2013 [EXIST 2]), Franz (24 centros en 10 países) (Franz 2013 [EXIST 1]), French 2016 (99 sitios en 25 países) (French 2016 [EXIST 3]), Koenig 2018 (nueve sitios en EE. UU. y uno en Australia) (Koenig 2018), el estudio Krueger (Massachusetts y Ohio en EE. UU.) (Krueger 2017), Wataya Kaneda (nueve sitios en Japón) (Wataya-Kaneda 2018). El estudio Koenig se llevó a cabo en un solo centro en Texas, EE. UU. (Koenig 2012), ambos estudios Overwater se realizaron en un solo centro en los Países Bajos (Overwater 2016; Overwater 2019) y el anterior El estudio de Wataya Kaneda se llevó a cabo en un único centro en Osaka, Japón (Wataya-Kaneda 2017).

Participantes

El número total de participantes para los 10 estudios incluidos fue de 1008 (484 hombres y 524 mujeres), y el número de participantes asignados al azar en cada estudio varió de 23 (Overwater 2016) a 366 (French 2016 [EXIST 3]). Tres estudios reclutaron solo niños y adolescentes (Krueger 2017; Overwater 2016; Overwater 2019), dos estudios especificaron que los participantes debían ser mayores de 13 años (Koenig 2012) o mayores de 18 años (Bissler 2013 [EXIST 2]), mientras que los estudios restantes reclutaron una mezcla de niños y adultos con edades que oscilaban entre los dos años y los 65 años. A todos los participantes se les diagnosticó complejo de esclerosis tuberosa (CET), pero diferentes estudios utilizaron diferentes criterios. Cuatro estudios utilizaron los criterios anteriores (Bissler 2013 [EXIST 2]; Franz 2013 [EXIST 1]; Koenig 2012; Wataya-Kaneda 2017) y cinco estudios utilizaron los criterios nuevos (Koenig 2018; Krueger 2017; Overwater 2016; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2018), mientras que los criterios no estaban claros en un estudio y nos hemos comunicado con los investigadores del estudio para obtener una aclaración (French 2016 [EXIST 3]). Dos estudios requirieron además al menos un angiomiolipoma (de 3 cm o más de diámetro) (Bissler 2013 [EXIST 2]; Franz 2013 [EXIST 1]); dos especificaron al menos tres angiofibroma facial aislado (Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018) y uno requirió un angiofibroma facial visible (Koenig 2018). Un estudio indicó que los participantes tenían epilepsia resistente al tratamiento (French 2016 [EXIST 3]).

3)) mientras que en otro estudio, los participantes sufrían una crisis epiléptica por semana y eran resistentes a al menos dos fármacos antiepilépticos (Overwater, 2016). En un estudio, los participantes tenían un coeficiente intelectual (CI) inferior a 80 o presentaban dificultades de aprendizaje, escolarización especial o trastorno del espectro autista (Overwater, 2019).

Intervenciones

Intervención sistémica

Cinco estudios compararon everolimus oral con un placebo (Bissler 2013 [EXIST 2]; Franz 2013 [EXIST 1]; French 2016 [EXIST 3]; Krueger 2017; Overwater 2019) y un estudio comparó sirolimus oral con un placebo (Overwater 2016). Un estudio comparó tratamientos durante una fase central de 18 semanas que continuó durante 48 semanas en una fase de extensión (French 2016 [EXIST 3]). Tres estudios compararon periodos de tratamiento de seis meses (Bissler 2013 [EXIST 2]; Franz 2013 [EXIST 1]; Krueger 2017)), y uno de estos tuvo una fase de extensión de hasta cuatro años, si los resultados de la fase central favorecían al everolimus (Franz 2013 [EXIST 1]). Un estudio administró el tratamiento durante 12 meses (Overwater 2019). En un estudio en adultos, la dosis inicial fue de 10 mg al día (Bissler 2013 [EXIST 2]), mientras que un estudio pediátrico comenzó con una dosis de 2,5 mg al día (Overwater 2019). Tres estudios calcularon las dosis en mg/m² de superficie corporal al día y en función de la edad, con dosis iniciales de 4,5 mg/m² en dos estudios (Franz 2013 [EXIST 1]; Krueger 2017), y que oscilaron entre 3 mg/m² y 9 mg/m² al día en el tercer estudio (French 2016 [EXIST 3]). Un estudio administró una solución oral de sirolimus 1 mg/mL una vez al día durante 12 meses, con ajustes de dosis para alcanzar una concentración mínima de 5 ng/mL a - 10 ng/mL (Overwater 2016).

En todos los estudios, las dosis se modificaron en función de los hallazgos de seguridad (Bissler 2013 [EXIST 2]) o para alcanzar concentraciones mínimas específicas en sangre; en un estudio, la concentración mínima objetivo fue de 5 ng/mL a 15 ng/mL (Franz 2013 [EXIST 1]), en un estudio fue de 5 ng/mL a 10 ng/mL (Overwater 2019), en un estudio fue de 5 mcg/mL y 15 mcg/mL (Krueger 2017), y en el estudio final, las concentraciones mínimas variaron de 3 ng/mL a 7 ng/mL (concentración mínima baja) a 9 ng/mL a 15 ng/mL (concentración mínima alta) (French 2016 [EXIST 3]).

Intervención tópica

Dos estudios compararon sirolimus con un placebo (Wataya-Kaneda, 2017; Wataya-Kaneda, 2018). En dos estudios se utilizó gel de sirolimus dos veces al día durante 12 semanas; en el estudio anterior, se compararon tres concentraciones diferentes de gel de sirolimus (0,05 %, 0,1 %, 0,2 %) con placebo (Wataya-Kaneda, 2017), mientras que en el estudio posterior, se utilizó solo un 0,2 % de gel de sirolimus (Wataya-Kaneda, 2018).

Dos estudios compararon la rapamicina tópica con un placebo durante seis meses (Koenig, 2012; Koenig, 2018). En un estudio, el tratamiento se administró en dosis de 1 mg por 30 cc (0,003 %) o 5 mg por 30 cc (0,015 %) cada mañana (Koenig, 2012); mientras que en el segundo estudio, se administró tópicamente 1 ml (1 pulsación) de rapamicina al 0,1 % (0,03 g por 30 g) o al 1 % (0,3 g por 30 g) todos los días antes de acostarse (Koenig, 2018).

Resultados

Dos estudios informaron los efectos del everolimus sobre el volumen tumoral (Bissler 2013 [EXIST 2], Franz 2013 [EXIST 1]). Estos estudios también informaron sobre la respuesta tumoral y el tiempo de progresión tumoral. Los tipos de tumores reportados incluyen angiomiolipoma y astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA). Seis estudios informaron sobre la respuesta a las lesiones cutáneas (Bissler 2013 [EXIST 2], Franz 2013 [EXIST 1]).

1), Koenig 2012, Koenig 2018, Wataya-Kaneda 2017, Wataya-Kaneda 2018). Dos estudios (Bissler 2013 (EXIST 2), Franz 2013 (EXIST 1)) no especificaron el tipo de lesiones cutáneas, mientras que el resto analizó específicamente el angiofibroma facial. Ninguno de los estudios incluidos informó el tamaño del aneurisma del angiomiolipoma. Tres estudios informaron sobre la frecuencia de las convulsiones (Franz 2013 (EXIST 1); French 2016 (EXIST 3); Overwater 2016). El estudio French también informó sobre el cambio con respecto al valor inicial en la frecuencia de las convulsiones, la frecuencia de días sin convulsiones y la proporción de pacientes que lograron una reducción del 25 % en la frecuencia de las convulsiones con respecto al valor inicial (French 2016 (EXIST 3)). Overwater 2016 también informó sobre el número de pacientes que respondieron con una reducción del 50 % en la frecuencia y la gravedad de las convulsiones, y en el número de episodios de estado epiléptico. Ningún estudio informó sobre la relación FEV1 /FVC, aunque el estudio de Bissler informó el nivel de FEV1 (Bissler 2013 [EXIST 2]). Ningún estudio informó el nivel de creatinina (mg/dl); sin embargo, un estudio informó los niveles de creatinina como datos dicotómicos en términos del número de participantes con niveles elevados o reducidos (Bissler 2013 [EXIST 2]). Cuatro estudios informaron sobre otros resultados relevantes para el bienestar de los pacientes, como la capacidad intelectual global, el lenguaje, el aprendizaje y la memoria, la atención, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento, las habilidades académicas, el desarrollo cognitivo, el comportamiento adaptativo, el procesamiento sensorial, las características autistas, los problemas emocionales y de comportamiento, el cambio en el coeficiente intelectual a escala completa, el coeficiente intelectual de rendimiento, el coeficiente intelectual verbal, el cambio en las características autistas, la integración visomotora, las habilidades motoras finas, los problemas conductuales y emocionales, las habilidades sociales y de comunicación, la calidad del sueño, el procesamiento sensorial, la calidad de vida, así como los problemas conductuales y emocionales en la escuela (Krueger 2017, Overwater 2016, Overwater 2019, Wataya-Kaneda 2018). Todos los estudios informaron eventos adversos (Bissler 2013 (EXIST 2), Franz 2013 (EXIST 1), French 2016 (EXIST 3), Koenig 2012, Koenig 2018, Krueger 2017, Overwater 2016, Overwater 2019, Wataya-Kaneda 2017, Wataya-Kaneda 2018).

Estudios excluidos

Consulte la tabla [Características de los estudios excluidos](#).

Se excluyeron un total de 68 estudios de esta revisión. De estos, 46 no fueron aleatorizados ni controlados (Bissler 2019; Cabrera 2011; ChiCTR-OPC-14005488; ChiCTR-OPN-16008236; Cuevas 2012; Dabora 2011; Davies 2008; Davies 2011; DRKS00005584; EUCTR2007-005978-30-ES; EUCTR2010-022583-13-DE; Franz 2018; JPRN-UMIN000002844; JPRN-UMIN000006108; JPRN-UMIN000015114; JPRN-UMIN000011559; JPRN-UMIN000024270; Kenerson 2002; Krueger 2010; Krueger 2013a; Krueger 2013b; NCT00457808; NCT00457964; NCT00490789; NCT00552955; NCT00792766; NCT01092208; NCT01217125; NCT01266291; NCT01767779; NCT01780441; NCT01929642; NCT02104011; NCT02201212; NCT02325505; NCT02451696; NCT02461459; NCT02634931; NCT02654340; NCT03047213; NCT03213678; NCT03525834; NCT03649919; Tanaka 2013; Wataya-Kaneda 2015; Zhang, 2018). Dos estudios combinaron pacientes con CET con personas con otros diagnósticos, sin información clara sobre el número de pacientes con CET incluidos (Gupta, 2019; Young, 2013). Un estudio fue un artículo de modelado farmacocinético-farmacodinámico (Sallas, 2015). Otros 19 estudios fueron series de casos, informes de casos o controles de casos observacionales (Birca 2010; Foster 2012; Franz 2006; Herry 2007; Hofbauer 2008; Koenig 2008; Lam 2010; NCT00001465; NCT00001532; NCT00001975; Pressey 2010; Salido 2012; Wataya-Kaneda 2012; Wienecke 2011).

Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Consulte la [Figura 2](#) y la [Figura 3](#).

Figura 2. Gráfico de riesgo de sesgo que ilustra los porcentajes de cada elemento de riesgo de sesgo para los diez estudios incluidos (Bissler 2013 (EXIST2), Franz 2013 (EXIST1), French 2016 (EXIST3); Koenig 2012; Koenig 2018; Krueger 2017; Overwater 2016; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018).

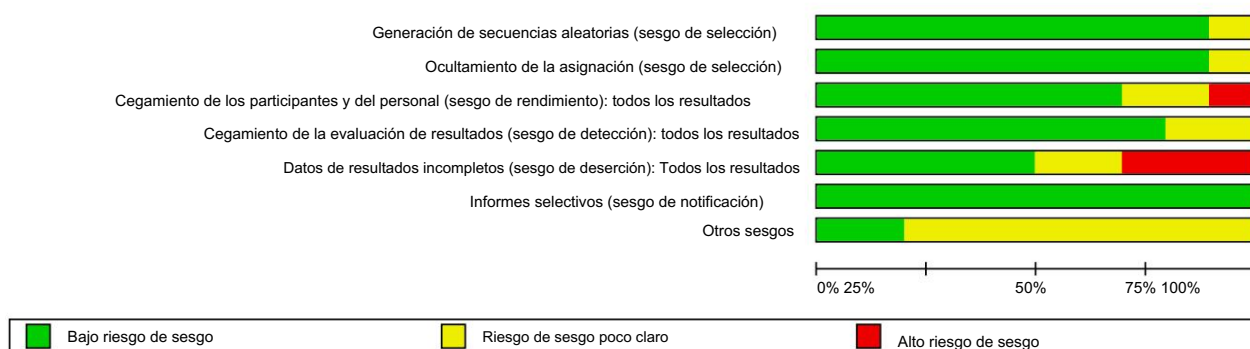
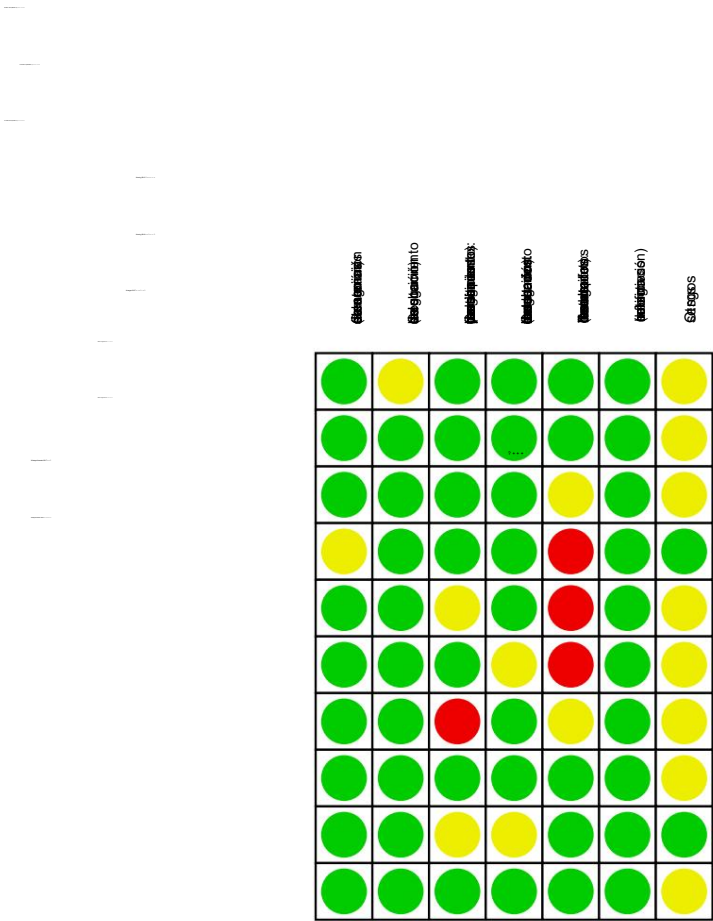


Figura 3. Gráfico de riesgo de sesgo que resume los juicios de los autores de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido (Bissler 2013 (EXIST2); Franz 2013 (EXIST1); French 2016 (EXIST3); Koenig 2012; Koenig 2018; Krueger 2017; Overwater 2016; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018).



Asignación

Generación de secuencias

Nueve estudios describieron el uso de una secuencia aleatoria generada por computadora, y juzgamos que tenían un bajo riesgo de sesgo (Bissler 2013 (EXIST 2); Franz 2013 (EXIST 1); French 2016 (EXIST 3); Koenig 2018; Krueger 2017; Overwater 2016; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018). Juzgamos que el estudio restante tenía un riesgo de sesgo incierto ya que no se describió ningún proceso de generación de secuencia de asignación (Koenig 2012).

Ocultación de la asignación

Tres estudios describieron el uso de sistemas interactivos de respuesta a través de internet para el ocultamiento de la asignación y, por lo tanto, los juzgamos como de bajo riesgo de sesgo para el ocultamiento de la asignación (Franz 2013 (EXIST 1); Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2018). Otros seis estudios describieron la asignación central y juzgamos que estos estudios también tienen un bajo riesgo de sesgo para el ocultamiento de la asignación (French 2016 (EXIST 3); Koenig 2012; Koenig 2018; Krueger 2017; Overwater 2016; Wataya-Kaneda 2017).

Un estudio no describió el ocultamiento de la asignación y, por lo tanto, lo calificamos como de **riesgo poco claro** (Bissler 2013 (EXIST 2)).

Cegador

Seis estudios brindaron detalles sobre el nivel de participantes y todo el personal del estudio (cuidador, investigador y evaluador de resultados) y evaluamos que tenían un riesgo bajo tanto de sesgo de desempeño como de sesgo de detección (Bissler 2013 (EXIST 2); Franz 2013 (EXIST 1); French 2016 (EXIST 3); Koenig 2012; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2018).

El estudio Koenig 2018 no describió en detalle el cegamiento de los participantes ni del personal del estudio, pero sí describió claramente el de los evaluadores de resultados. Por lo tanto, evaluamos este estudio como de riesgo incierto de sesgo de ejecución, pero bajo de sesgo de detección (Koenig 2018).

Por el contrario, el estudio Krueger de 2017 describió claramente el cegamiento de los participantes y el personal del estudio, pero no el de los evaluadores de resultados. Por lo tanto, consideramos que el estudio presentaba un riesgo bajo de sesgo de ejecución, pero un riesgo incierto de sesgo de detección (Krueger, 2017).

El estudio Wataya-Kaneda de 2017 no describió en detalle el cegamiento de los participantes, el personal del estudio ni de los evaluadores de resultados. Por lo tanto, evaluamos este estudio como un riesgo incierto de sesgo de ejecución y de detección (Wataya-Kaneda, 2017).

El estudio restante tuvo un diseño abierto, por lo que los participantes no fueron enmascarados. Sin embargo, el neuropsicólogo y el neurofisiólogo del estudio no tenían acceso al tratamiento. Por lo tanto, evaluamos este estudio como de alto riesgo de sesgo de ejecución, pero bajo de sesgo de detección (Overwater, 2016).

Datos de resultados incompletos

Se consideró que cinco estudios tenían un bajo riesgo de sesgo de deserción (Bissler 2013 (EXIST 2); Franz 2013 (EXIST 1); Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018). En el estudio de Bissler 2013, se realizaron análisis de eficacia en todos los participantes aleatorizados.

Se realizaron análisis de seguridad en todos los participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio y se les realizó al menos una evaluación posterior al inicio. Los participantes que no fueron evaluados (ya sea por abandono u otras razones) se consideraron no respondedores (Bissler 2013 (EXIST 2)). En dos estudios, se realizaron análisis de eficacia y seguridad en todos los participantes (Franz 2013 (EXIST 1); Wataya-Kaneda 2018); y en los dos estudios restantes, se realizaron análisis por intención de tratar (ITT) para los análisis de seguridad y eficacia (Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2017).

Consideramos que tres estudios presentaron un alto riesgo de sesgo de deserción (Koenig, 2012; Koenig, 2018; Krueger, 2017). En el estudio más antiguo, solo 23 de los 28 participantes fueron analizados al finalizar la intervención; no se proporcionó información sobre los brazos de los abandonos y los resultados solo se informaron como porcentajes de participantes que informaron mejoras en sus lesiones cutáneas en cada brazo (Koenig, 2012). En el estudio Koenig de 2018, todos los participantes aleatorizados se incluyeron en los análisis de seguridad, mientras que los análisis de eficacia se realizaron solo en los participantes aleatorizados con fotos evaluables tanto al inicio como en al menos una visita posterior al inicio; solo 159 de los 179 participantes tenían fotos evaluables y se incluyeron en los análisis de eficacia (Koenig, 2018). En el tercer estudio, solo se analizaron 42 de los 47 participantes, aunque el estudio afirmó haber realizado un análisis ITT (Krueger 2017).

Se consideró que dos estudios presentaban un riesgo incierto de sesgo de deserción (Overwater 2016; French 2016 (EXIST 3)). En el estudio Overwater, todos los participantes se incluyeron en análisis por intención de tratar (ITT) para los resultados de eficacia; sin embargo, no se especificó claramente el número de participantes analizados en los análisis de seguridad ni se mencionaron los análisis por intención de tratar (ITT). El estudio French 2016 no indicó el número total de participantes analizados para varios resultados (Overwater 2016; French 2016 (EXIST 3)).

Informes selectivos

En general, existe un riesgo bajo de sesgo en el informe selectivo de los 10 estudios, ya que en cada estudio todos los resultados registrados en la sección "Métodos" se informaron en la sección "Resultados" (Bissler 2013 (EXIST 2); Franz 2013 (EXIST 1); French 2016 (EXIST 3); Koenig 2012; Koenig 2018; Krueger 2017 ; Overwater 2016 ; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018).

Otras posibles fuentes de sesgo

Consideramos que siete estudios tenían un riesgo de sesgo incierto debido a que los autores del estudio involucrados en el diseño, discusión, investigación, supervisión de la recopilación de datos y análisis e interpretación de datos eran empleados, accionistas o consultores del financiador (Novartis) (Bissler 2013 (EXIST 2); Franz 2013 (EXIST 1); French 2016 (EXIST 3); Koenig 2018; Krueger 2017; Overwater 2019; Wataya-Kaneda 2018).

Un estudio utilizó un diseño cruzado, lo que requirió consideraciones adicionales sobre el posible riesgo de sesgo. La elección de este diseño cruzado podría ser adecuada dada la condición (epilepsia), que es relativamente estable. Si bien se mencionó que el estudio tuvo una duración de 12 meses, no quedó claro la duración del seguimiento de cada período. Se desconoce el efecto de arrastre, ya que no existe información sobre un período de lavado previo al cruce. Actualmente estamos a la espera de la confirmación del autor sobre esta información. Datos de cada período de cruce.

No estaban disponibles. Por lo tanto, no podemos realizar un análisis pareado ni comparar los resultados con los de otros ensayos de grupos paralelos hasta que los autores del ensayo nos proporcionen más información ([Overwater, 2016](#)).

No se identificó ninguna otra fuente potencial de sesgo en los dos estudios restantes, y evaluamos que tenían un riesgo bajo de sesgo ([Koenig 2012](#); [Wataya-Kaneda 2017](#)).

Efectos de las intervenciones

Véase: [Resumen de hallazgos 1 Resumen de hallazgos para la administración sistémica de rapálogos](#); [Resumen de hallazgos 2 Resumen de hallazgos para la administración tópica de rapamicina](#)

Se ha calificado la certeza de la evidencia para los resultados incluidos en las tablas de resumen de hallazgos. Para consultar las definiciones de estas calificaciones, consulte las tablas de resumen de hallazgos ([Resumen de hallazgos 1](#); [Resumen de hallazgos 2](#)). Se incluyeron un total de 10 estudios (1008 participantes) ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#); [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#); [French 2016 \[EXIST 3\]](#); [Koenig 2012](#); [Koenig 2018](#); [Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#); [Wataya-Kaneda 2017](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)).

Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo

Seis estudios (703 participantes) informaron sobre esta comparación ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#); [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#); [French 2016 \[EXIST 3\]](#); [Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#)).

Resultado primario

1. Tamaño del tumor

Dos estudios informaron la respuesta del tamaño tumoral a la administración oral de everolimus, indicando una reducción del volumen tumoral total del 50 % o más con respecto al valor basal ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#); [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)). Los resultados se presentaron como datos dicotómicos, representando el número de participantes que experimentaron este evento, tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo placebo.

1.1. Angiomiolipoma

Bissler informó que 33 de 79 participantes mostraron al menos una reducción del 50% en el tamaño del angiomiolipoma en el grupo de tratamiento versus ninguno de 39 en el grupo placebo ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#)). Franz informó la respuesta al tamaño de los angiomiolipomas renales; 16 de 30 participantes en el grupo de tratamiento versus ninguno de 14 en el grupo placebo mostraron al menos una reducción del 50% en el tamaño del angiomiolipoma ([Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)). Nuestro metanálisis mostró que una proporción significativa de participantes logró una reducción del 50% en el tamaño del angiomiolipoma dentro del brazo de tratamiento (riesgo relativo [RR] 24,69, intervalo de confianza del 95% [IC] 3,51 a 173,41; 2 estudios, 162 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 1.1](#)).

Dado que ambos estudios siguieron el principio de intención de tratar (ITT), cabe destacar que 5 de los 79 participantes del estudio de Bissler presentaron linfangioleiomiomatosis esporádica (sin complejo de esclerosis tuberosa [CET]). Tras intentar contactar con el autor del ensayo ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#)), no pudimos separarlos del análisis.

1.2. Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)

Un estudio informó una reducción del 50% del volumen de SEGA en 27 de los 78 participantes del grupo de tratamiento, estadísticamente significativa, frente a ninguno de los 38 participantes del grupo placebo (RR 27,85; IC del 95%: 1,74 a 444,82; 1 estudio, 117 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 1.1](#)) ([Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)).

Resultados secundarios

1. Respuesta a las lesiones cutáneas

Dos estudios administraron everolimus por vía oral e informaron la respuesta a las lesiones cutáneas. Sin embargo, los autores de los ensayos no han respondido a nuestras preguntas sobre su definición de «respuesta» ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#); [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)).

Bissler informó 20 participantes con una respuesta a las lesiones cutáneas de 77 participantes en el grupo de tratamiento en comparación con ningún participante entre 37 participantes en el grupo placebo ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#)). Franz informó 30 participantes con una respuesta a las lesiones cutáneas de 72 participantes en el grupo de tratamiento en comparación con cuatro de 38 participantes en el grupo placebo ([Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)). Cabe destacar que todas las respuestas a las lesiones cutáneas se informaron como incompletas durante el período de la fase central en el estudio [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#) . Analizamos los datos de estos dos estudios y encontramos que la proporción de participantes que mostraron una respuesta cutánea aumentó significativamente en los brazos de tratamiento (RR 5,78; IC del 95 %: 2,30 a 14,52; 2 estudios, 224 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 1.2](#)).

2. Nivel de creatinina (mg/dL)

Un estudio informó los niveles de creatinina en términos de número de participantes con niveles aumentados o disminuidos (datos dicotómicos). ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#)). Uno de los 79 participantes del grupo de tratamiento, frente a tres de los 39 participantes del grupo placebo, presentó niveles elevados de creatinina en sangre. Este estudio no mostró diferencias entre los grupos de tratamiento (RR 0,16; IC del 95 %: 0,02 a 1,53; 1 estudio, 118 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 1.3](#)).

3. Frecuencia de las convulsiones

Tres estudios informan sobre la frecuencia de las convulsiones ([Franz 2013 \[EXIST 1\]](#); [French 2016 \[EXIST 3\]](#); [Overwater 2016](#)), pero solo pudimos analizar los datos de uno de estos estudios ([French 2016 \[EXIST 3\]](#)). Un estudio tuvo un diseño de estudio cruzado y no podemos incluir datos en el análisis hasta que obtengamos datos del primer período antes de cruzar los brazos ([Overwater 2016](#)). Otro estudio informó el cambio medio de la frecuencia de las convulsiones entre el inicio y la semana 24; sin embargo, una gran proporción de los participantes no experimentaron convulsiones al inicio ([Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)).

Mediante un análisis ITT, French informó que 11 de 247 participantes mostraron una tasa libre de convulsiones (reducción del 100 %) en el grupo de tratamiento, frente a 1 de 119 en el grupo placebo ([French 2016 \[EXIST 3\]](#)). Este estudio demostró que no hubo diferencias entre el tratamiento y el placebo (RR 5,30; IC del 95 %: 0,69 a 40,57; 1 estudio, 366 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 1.4](#)).

Sin embargo, al considerar una reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones, French informó que 85 de 247 participantes mostraron una reducción de más del 50% en la frecuencia de las convulsiones en el grupo de intervención frente a 18 de 119 en el grupo placebo, lo cual es significativo (RR 2,28 (IC del 95%: 1,44 a 3,601 estudio, 366 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 1.4](#)) ([French 2016 \[EXIST 3\]](#)).

Por el contrario, los resultados informados al final del estudio cruzado para este resultado no muestran diferencias entre los grupos, RR 1,50 (IC del 95 %: 0,64 a 3,53), con nueve de los 23 participantes experimentando una reducción de más del 50 % durante el período de sirolimus en comparación con seis de los 23 participantes durante el período de atención estándar únicamente ([Overwater 2016](#)) (evidencia de certeza moderada).

De manera similar, con respecto a una reducción del 25% en la frecuencia de las convulsiones, French informó que 152 de los 247 participantes en el grupo de intervención mostraron una disminución de más del 25% en la frecuencia de las convulsiones frente a 45 de los 119 participantes del grupo placebo, lo que es estadísticamente significativo (RR 1,63; IC del 95%: 1,27 a 2,09; 1 estudio, 366 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 1.4](#)) ([French 2016](#) ([EXIST 3](#))).

Los tres estudios informaron la frecuencia de convulsiones como resultados continuos ([Franz 2013](#) ([EXIST 1](#)); [French 2016](#) ([EXIST 3](#)); [Overwater 2016](#)). French informó la frecuencia de convulsiones en términos de la frecuencia media de convulsiones y un mayor porcentaje de reducción de la frecuencia de convulsiones en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo ([French 2016](#) ([EXIST 3](#))). Los autores informaron que la mediana (rango) de la frecuencia de convulsiones a las 18 semanas (final de la fase central) fue de 8,5 convulsiones por semana (de 0 a 217,7 convulsiones) en el grupo placebo, de 6,8 convulsiones por semana (de 0 a 193,5 convulsiones) en el grupo de baja exposición (nivel mínimo de everolimus de 3 ng/mL a 7 ng/mL) y de 4,9 convulsiones por semana (de 0 a 133,7 convulsiones) en el grupo de alta exposición (nivel mínimo de everolimus de 9 g/mL a 15 ng/mL). Sin embargo, no podemos analizar este resultado hasta que obtengamos datos sobre la frecuencia media de convulsiones en cada brazo. Hasta la fecha, no hemos recibido respuesta a nuestra solicitud de datos. L-Franz informó la mediana del cambio en la frecuencia de convulsiones entre el inicio y la semana 24; sin embargo, una gran proporción de los participantes no experimentaron convulsiones al inicio ([Franz 2013](#) ([EXIST 1](#))). El estudio presentó análisis de sensibilidad en el subgrupo de participantes que presentaron al menos una convulsión al inicio del estudio. Los investigadores informaron que el grupo placebo presentó una mediana más alta en la frecuencia de convulsiones al inicio del estudio (11 en 24 horas) en comparación con el grupo de tratamiento (5,9 en 24 horas). El cambio en la mediana a las 24 semanas fue de -4,1 en 24 horas (IC del 95 %: -10,9 a 5,8) en el grupo placebo frente a -2,9 en 24 horas (IC del 95 %: -4,0 a 1,0) en el grupo de tratamiento (evidencia de certeza moderada) ([Franz 2013](#) ([EXIST 1](#))). Hasta la fecha, no hemos recibido respuesta a nuestro intento de obtener datos de los investigadores del estudio sobre la frecuencia media de convulsiones en cada tratamiento.

brazo.

Overwater informó una reducción del 41 % en la frecuencia de convulsiones durante el período de sirolimus en comparación con el período de atención estándar (IC del 95 %: -69 % a 14 %; $p = 0,11$) en el análisis por intención de tratar (ITT). Sin embargo, no podemos analizar estos resultados hasta obtener datos sobre la frecuencia media de convulsiones en cada grupo de tratamiento en ambos períodos del estudio ([Overwater, 2016](#)). No hemos recibido respuesta a nuestra solicitud de datos sobre la frecuencia media de convulsiones ni sobre el número de pacientes que responden al tratamiento en cada grupo en ambos períodos del estudio.

4. Tamaño del aneurisma en angiomiolipomas (cualquier unidad de análisis encontrada)

Ninguno de los estudios incluidos informó el tamaño del aneurisma de los angiomiolipomas ([Bissler 2013](#) ([EXIST 2](#)); [Franz 2013](#) ([EXIST 1](#)); [French 2016](#) ([EXIST 3](#)); [Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#)).

5. Relación FEV1 /FVC

Ningún estudio informó datos analizables sobre la relación FEV1/FVC. Bissler solo informó los valores medianos al inicio y en la semana 24 para el FEV1 .

Al inicio del estudio, los valores medianos de FEV1 fueron 2,9 L en el grupo de tratamiento frente a 2,7 L en el grupo placebo, mientras que en la semana 24, los valores medianos para ambos grupos fueron 2,7 L. Para el subconjunto de participantes con linfangioleiomiomatosis y linfangioleiomiomatosis esporádica, el cambio porcentual mediano de FEV1 en el grupo de tratamiento (en 24 de 79 participantes) fue de -1%, mientras que en el grupo placebo (10 de 39 participantes) fue de -4% ([Bissler 2013](#) ([EXIST 2](#))).

6. Otros resultados relevantes para el bienestar de los participantes

Tres estudios informaron evaluaciones múltiples sobre la categoría de resultados relacionados con el desarrollo neurocognitivo, neuropsiquiátrico, conductual, sensorial y motor ([Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#)).

Krueger informó que ninguna evaluación mostró un efecto del tratamiento, excepto en la atención y la función ejecutiva (basada en la Escala de Respuesta Social [SRS] de Stockings of Cambridge - Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery [CANTAB]). Se informó que la atención y la función ejecutiva mejoraron en el grupo placebo, mientras que la cognición social mejoró en el grupo de everolimus ([Krueger, 2017](#)).

El estudio informó que el grupo placebo de hecho tuvo una mejor puntuación de atención y función ejecutiva a los seis meses en comparación con el grupo everolimus (diferencia de medias [DM] -1,26; IC del 95 %: -2,03 a -0,49; $P = 0,001$; 1 estudio, 42 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 1.5](#)). Sin embargo, el estudio no logró mostrar diferencias en la cognición social a los seis meses en el grupo everolimus en comparación con el grupo placebo (DM -4,98; IC del 95 %: -17,34 a 7,38; $P = 0,43$; 1 estudio, 42 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 1.6](#)).

El estudio anterior de Overwater no reportó diferencias significativas en el desarrollo cognitivo o motor, ni en problemas de conducta, comportamiento adaptativo ni procesamiento sensorial, entre el sirolimus oral y la atención estándar ([Overwater, 2016](#)). No hemos recibido respuesta a nuestra solicitud de puntuación media en las escalas de cada grupo en ambos períodos del estudio.

El estudio posterior Overwater informó sobre el coeficiente intelectual, las características autistas, la integración visomotora, los problemas conductuales y emocionales (dentro y fuera de la escuela), la disfunción social y las características autistas, las habilidades de comunicación, la calidad del sueño, el procesamiento sensorial, la calidad de vida, así como la memoria y el funcionamiento ejecutivo, donde los investigadores no encontraron diferencias entre los grupos placebo y everolimus ([Overwater 2019](#)).

7. Eventos adversos o toxicidad

Se analizaron los eventos adversos en tres subgrupos: cualquier evento adverso; eventos adversos que llevaron a la reducción, interrupción o retirada de la dosis; y eventos adversos graves. Cabe destacar que estos tres subgrupos podrían superponerse. Todos los estudios incluidos informaron eventos adversos durante el curso de cada estudio, pero ninguno estuvo definitivamente relacionado con el tratamiento ([Bissler 2013](#) ([EXIST 2](#)); [Franz 2013](#) ([EXIST 1](#)); [French 2016](#) ([EXIST 3](#)); [Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#)).

7.1. Cualquier evento adverso

Cinco estudios informaron eventos adversos independientemente de su gravedad. Utilizaron los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer versión 3.0 (CTCAE v3.0) ([Bissler 2013](#) ([EXIST 2](#)), [Franz 2013](#) ([EXIST 1](#)), [Krueger 2017](#), [Overwater 2019](#)) o

Versión 4.03 ([francés 2016 \(EXIST 3\)](#)). En Overwater 2019 también se utilizó la terminología de reacciones adversas de la OMS ([Overwater 2019](#)).

La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2. Los eventos adversos más comunes en el estudio Franz fueron ulceración bucal, estomatitis, convulsión y pirexia ([Franz 2013 \(EXIST 1\)](#)), y en el estudio Bissler fueron nasofaringitis, lesiones cutáneas por acné, cefalea, tos e hipercolesterolemia ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#)). Para [French 2016 \(EXIST 3\)](#), los eventos adversos comunes incluyen estomatitis, diarrea, nasofaringitis, pirexia e infección del tracto respiratorio superior. [Krueger 2017](#) informó molestias gastrointestinales, principalmente estomatitis, infecciones, molestias neurológicas (cefalea) y eventos adversos respiratorios (tos). Finalmente, [Overwater 2019](#) describió los eventos adversos gastrointestinales, incluyendo infecciones de las vías respiratorias superiores, aftas, lesiones cutáneas acnéicas, cefalea, eccema y trastornos hemorrágicos. [Krueger 2017](#) clasificó los eventos adversos en cardíacos, dermatológicos, gastrointestinales, generales, genitourinarios, hematológicos, infecciosos, metabólicos, musculoesqueléticos, neurológicos, psiquiátricos, respiratorios y no especificados.

Solo uno de los estudios que informaron el número de participantes que experimentaron al menos un evento adverso mostró una diferencia entre los grupos y demostró que más participantes en el grupo placebo experimentaron más eventos adversos que en el grupo de tratamiento (RR 1,21; IC del 95 %: 1,09 a 1,34) ([French 2016 \(EXIST 3\)](#)); sin embargo, cuando se combinaron con los otros estudios, los datos agrupados no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo (RR 1,09; IC del 95 %: 0,97 a 1,22; 5 estudios, 680 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 1.7](#)).

La [Tabla 1](#) resume los eventos adversos de 404 participantes del grupo de tratamiento y 197 del grupo placebo en tres estudios ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#); [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#); [French 2016 \[EXIST 3\]](#)). No se reportaron eventos adversos específicos en dos estudios ([Krueger 2017](#); [Overwater 2019](#)).

7.2 Eventos adversos que conducen a la reducción, interrupción o retiro de la dosis

Cinco estudios con administración sistémica informaron eventos adversos que llevaron a una decisión clínica de reducción, interrupción o retirada de la dosis ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#); [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#); [French 2016 \[EXIST 3\]](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#)). Sin embargo, debido al diseño cruzado del estudio, no podemos incluir datos de un estudio hasta obtener los datos del primer período previo al cruce de brazos ([Overwater 2016](#)).

Dos de los cuatro estudios informaron que significativamente más participantes en el grupo de intervención experimentaron más eventos adversos que llevaron a una reducción de dosis, interrupción o retiro ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#); [Franz 2013 \(EXIST 1\)](#)), mientras que en dos estudios no hubo diferencias entre los grupos ([French 2016 \(EXIST 3\)](#); [Overwater 2019](#)). Cuando agrupamos los datos de los cuatro estudios, observamos que más participantes experimentaron eventos adversos que llevaron a una decisión clínica de reducción de dosis, interrupción o retiro en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo (RR 2,61; IC del 95 %: 1,58 a 4,33; 4 estudios, 633 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 1.7](#)).

El estudio cruzado informó que cinco participantes suspendieron el sirolimus debido a eventos adversos al final del estudio ([Overwater, 2016](#)). Estos incluyeron úlceras aftosas en dos niños.

Neumonía que requirió hospitalización, infección de las vías respiratorias superiores y aumento de la frecuencia de las convulsiones. Excluyendo el aumento de la frecuencia de las convulsiones, todos los eventos adversos remitieron tras la suspensión del sirolimus.

7.3. Eventos adversos graves

Se informaron eventos adversos graves en tres estudios que administraron everolimus o sirolimus por vía oral ([French 2016 \[EXIST 3\]](#); [Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#)). Como ya se mencionó, debido al diseño cruzado del estudio, no podemos incluir datos de un estudio hasta obtener los datos del primer período, antes de cruzar los brazos ([Overwater 2016](#)).

El estudio más amplio informó que 52 de los 247 participantes del grupo de tratamiento experimentaron eventos adversos graves frente a 13 de los 119 participantes del grupo placebo ([French 2016 \(EXIST 3\)](#)). Los eventos adversos graves (EA) incluyeron estomatitis, neutropenia, neumonía y menstruación irregular; pero no se informaron muertes durante la fase central ([French 2016 \(EXIST 3\)](#)). El estudio más pequeño informó que 13 de los 32 participantes del grupo de intervención y uno de los 15 participantes del grupo placebo experimentaron eventos adversos graves como neumonía, pielonefritis y cambios de comportamiento o personalidad ([Krueger 2017](#)). Al agrupar los datos de los dos estudios, se observó que, si bien hay una tendencia hacia un mayor riesgo de eventos adversos graves en el grupo de tratamiento, no hay diferencias estadísticas en el riesgo entre los grupos (RR 2,35; IC del 95 %: 0,99 a 5,58; 2 estudios, 413 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 1.7](#)).

El estudio cruzado indicó que cinco de los 23 participantes durante el período de sirolimus informaron eventos adversos graves en comparación con dos de los 23 participantes durante el período de placebo; los eventos adversos graves incluyeron infección del tracto respiratorio superior, neumonía, otitis media y anorexia ([Overwater 2016](#)).

Administración tópica de rapamicina o rapálogos versus placebo

En esta comparación se incluyen cuatro estudios con un total de 305 participantes ([Koenig 2012](#); [Koenig 2018](#); [Wataya-Kaneda 2017](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)).

Resultado primario

1. Tamaño del tumor

No hay estudios que informen sobre el tamaño del tumor.

Resultados secundarios

1. Respuesta a las lesiones cutáneas

1.2.1 Mejoría de cualquier lesión cutánea

Un estudio que administró rapamicina tópicamente (aplicación cutánea) informó una respuesta definida a las lesiones cutáneas, medida según la percepción de los participantes sobre su condición cutánea ([Koenig, 2012](#)). El autor del estudio proporcionó datos que mostraban que 11 de los 15 participantes del grupo de tratamiento informaron una mejoría de las lesiones cutáneas después del tratamiento, frente a tres de los ocho participantes del grupo placebo ([Koenig, 2012](#)). Un segundo estudio, que también administró rapamicina tópica, evaluó los efectos de la intervención sobre las lesiones cutáneas mediante la calificación de los lectores de fotografías de pares de fotografías iniciales y finales del ensayo de cada participante. Los investigadores informaron que 83 de los 113 participantes del grupo de tratamiento mostraron una mejoría en las lesiones cutáneas (faciales).

angiofibroma) en comparación con 13 de los 51 participantes del grupo placebo (Koenig, 2018). Nuestro metanálisis mostró que un mayor número de participantes del grupo de intervención reportó una mejoría en las lesiones cutáneas (RR: 2,72; IC del 95 %: 1,76 a 4,18; $p < 0,00001$; 2 estudios, 187 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 2.1](#)).

1.2.2 Deterioro de cualquier lesión cutánea

Un estudio que administró rapamicina tópica informó si las lesiones cutáneas empeoraron después de la intervención (Koenig, 2018). Los investigadores encontraron que 14 de los 113 participantes del grupo de tratamiento experimentaron un deterioro de las lesiones cutáneas, en comparación con 23 de los 51 participantes del grupo placebo. El resultado seguía favoreciendo el uso de rapamicina (RR: 0,27; IC del 95 %: 0,15 a 0,49; 1 estudio, 164 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 2.2](#)).

1.2.3 Angiofibroma

Tres estudios informaron la respuesta del angiofibroma al tratamiento (Koenig 2018; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018).

El estudio de tres brazos de Koenig aplicó la Escala de Clasificación de Angiofibroma (AGS) y los investigadores informaron que a los seis meses la mejoría media para el grupo de rapamicina al 1% (54 participantes analizados) fue de 16,7 puntos en comparación con 11,0 puntos para el grupo de rapamicina al 0,1% (54 participantes analizados) y 2,1 puntos para el grupo de vehículo solo (placebo) (49 participantes analizados); $P < 0,001$ para el 1% y 0,1% en comparación con el vehículo solo (Koenig 2018). Sin embargo, no podemos analizar los resultados (de ahí la certeza de la evidencia) hasta que obtengamos las desviaciones estándar (DE) correspondientes. Hasta la fecha no hemos recibido respuesta de los autores a nuestra solicitud de datos.

El estudio Wataya-Kaneda de 2018 administró sirolimus tópico y reportó una respuesta al angiofibroma facial. En ambos puntos temporales, los datos mostraron una mejoría con el tratamiento, a pesar de los amplios intervalos de confianza (IC); al cabo de uno y hasta tres meses, los investigadores reportaron una mejoría del angiofibroma facial en 13 de los 30 participantes del grupo de tratamiento, en comparación con ninguno de los 32 participantes del grupo placebo (RR: 28,74; IC del 95 %: 1,78 a 463,19); y al cabo de tres y hasta seis meses, los investigadores reportaron una mejoría del angiofibroma facial en 18 de los 30 participantes del grupo de tratamiento, en comparación con ninguno de los 32 participantes del grupo placebo (RR: 39,39; IC del 95 %: 2,48 a 626,00; 1 estudio, 62 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 2.1](#)).

El tercer estudio informó el cambio medio en la respuesta al tratamiento (con una puntuación de 1 que muestra una mejora notable hasta 5 que muestra una peor condición, de modo que una disminución en los valores numéricos muestra una mejora) (Wataya-Kaneda 2017). En el grupo pediátrico, los investigadores informaron una mejora significativa con sirolimus en comparación con placebo (MD -1,50, IC del 95%: -2,64 a -0,36; 1 estudio, 18 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.3](#)); pero en el grupo de adultos, no hubo diferencias entre los grupos (MD -0,75, IC del 95%: -1,58 a 0,08; 1 estudio, 18 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.3](#)). El resultado combinado mostró una mejora significativa con el tratamiento (MD -1,01, IC del 95%: -1,68 a -0,34; 1 estudio, 36 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.3](#)).

1.2.4 Placas cefálicas

El estudio Wataya-Kaneda 2018 informó la respuesta en placas cefálicas en los mismos puntos temporales que para las medidas de resultado anteriores. A lo largo de uno y hasta tres meses, el estudio informó una mejoría en placas cefálicas en cuatro de los 13 participantes en el grupo de intervención frente a ninguno de los 16 participantes en el grupo placebo; pero este resultado no mostró una diferencia entre los grupos cuando se analizó (RR 10,93, IC del 95%: 0,64 a 186,08; 1 estudio, 29 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 2.1](#)). A lo largo de tres y hasta seis meses, el estudio informó una mejoría en placas cefálicas en seis de los 13 participantes en el grupo de tratamiento en comparación con uno de los 16 participantes del grupo placebo; mostrando una mejoría marginal con el tratamiento (RR 7,38, IC 95% 1,01 a 53,83; 1 estudio, 29 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 2.1](#)).

2. Nivel de creatinina (mg/dL)

Ningún estudio informó los niveles de creatinina (Koenig 2012; Koenig 2018; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018).

3. Frecuencia de las convulsiones

No existen estudios que informen sobre la frecuencia de las convulsiones (Koenig 2012; Koenig 2018; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018).

4. Tamaño del aneurisma en angiomiolipomas (cualquier unidad de análisis encontrada)

Ninguno de los estudios incluidos informó el tamaño del aneurisma de los angiomiolipomas (Koenig 2012; Koenig 2018; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018).

5. Relación FEV1 /FVC

Ningún estudio informó sobre la relación FEV1/FVC (Koenig 2012; Koenig 2018; Wataya-Kaneda 2017; Wataya-Kaneda 2018).

6. Otros resultados

6.1. Calidad de vida

La calidad de vida fue informada en dos estudios (Koenig 2018; Wataya-Kaneda 2018).

Koenig informó que no hubo ningún efecto del tratamiento sobre la calidad de vida; sin embargo, no podemos analizar estos resultados (de ahí la certeza de la evidencia) nosotros mismos hasta que obtengamos datos detallados sobre las puntuaciones medias de cada brazo de tratamiento para cada uno de los

Se utilizaron los cuestionarios Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), Índice de Calidad de Vida en Dermatología Infantil (CDLQI) e Índice de Calidad de Vida en Dermatología Familiar (FDLQI) (Koenig, 2018). Hasta la fecha, no hemos recibido respuesta a nuestra solicitud de datos.

El segundo estudio también utilizó dos cuestionarios similares (DLQI y CDLQI) y los combinó para evaluar la calidad de vida (Wataya-Kaneda, 2018). Los investigadores no informaron diferencias en el cambio medio de la puntuación entre los grupos de sirolimus y placebo (DM 0,30; IC del 95 %: -1,01 a 1,61; 1 estudio, 62 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 2.4](#)).

6.2. Satisfacción

Wataya-Kaneda 2017 informó la media de satisfacción de los participantes a las 12 semanas (una puntuación de 1 indica satisfacción extrema y una puntuación de 5 indica insatisfacción extrema; una disminución en los valores numéricos indica mayor satisfacción). En el grupo de niños, los participantes estaban más satisfechos con sirolimus (DM 1,50,

IC del 95 %: 2,69 a 0,31; 1 estudio, 18 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 2.5](#)). Sin embargo, en el grupo de adultos, no se observaron diferencias en la satisfacción (DM: 0,25; IC del 95 %: 1,52 a -1,02; 1 estudio, 18 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 2.5](#)). Los resultados generales de satisfacción fueron significativos (DM: 0,92; IC del 95 %: 1,79 a 0,05; 1 estudio, 36 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 2.5](#)).

7. Eventos adversos o toxicidad

Nuestra revisión analizó los eventos adversos en tres subgrupos: cualquier evento adverso, eventos adversos que llevaron a la reducción de la dosis, interrupción o retiro, y eventos adversos graves. Cabe destacar que los tres subgrupos podrían superponerse. Tres estudios incluidos informaron eventos adversos durante el curso de cada estudio, pero ninguno estuvo definitivamente relacionado con el tratamiento ([Koenig 2018](#); [Wataya-Kaneda 2017](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)). Sin embargo, un estudio mostró que 29 de 122 participantes en el grupo de tratamiento experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el fármaco, en comparación con solo 6 de 57 participantes en el grupo placebo ([Koenig 2018](#)). Analizamos estos datos agrupándolos bajo cualquier dato de evento adverso que no se limite necesariamente a los eventos adversos relacionados con el fármaco.

7.1. Cualquier evento adverso

Tres estudios de administración tópica informaron eventos adversos ([Wataya-Kaneda 2017](#); [Wataya-Kaneda 2018](#); [Koenig 2018](#)). Nuestro metanálisis mostró un mayor riesgo de que los participantes del grupo de tratamiento experimentaran un evento adverso (RR 1,72; IC del 95 %: 1,10 a 2,67; 3 estudios, 277 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.6](#)).

Un estudio informó que 72 de 122 participantes del grupo de tratamiento y 17 de 57 del grupo placebo experimentaron un evento adverso, incluyendo dolor, prurito y acné en los lugares de aplicación ([Koenig 2018](#)). Los autores aclararon que casi todos los eventos adversos fueron leves y que no hubo eventos graves ni moderados o graves relacionados con el fármaco. No se reportaron eventos adversos de hipersensibilidad aparente ni de tipo alérgico.

El estudio [Wataya-Kaneda 2017](#) informó eventos adversos, incluida sequedad leve a moderada sin signos de inflamación e irritación, en 20 de 24 participantes en el grupo de tratamiento y 4 de 12 participantes en el grupo de control; cabe destacar que los investigadores detectaron una absorción sistémica de bajo nivel de rapamicina en algunos de los participantes ([Wataya-Kaneda 2017](#)).

El tercer estudio también informó sequedad de piel leve a moderada, irritación en el sitio de aplicación y prurito, que ocurrieron en 27 de 30 participantes en el grupo de tratamiento versus 22 de 32 participantes en el grupo placebo ([Wataya-Kaneda 2018](#)).

7.2 Eventos adversos que conducen a la reducción, interrupción o retiro de la dosis

Ninguno de los estudios en esta comparación informó eventos adversos que llevaron a la reducción de la dosis, interrupción o retiro del estudio ([Koenig 2012](#); [Koenig 2018](#); [Wataya-Kaneda 2017](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)).

7.3. Eventos adversos graves

El estudio [Koenig de 2012](#) informó que un participante del grupo de tratamiento experimentó un evento adverso grave, aunque no relacionado con el tratamiento del estudio. El participante aspiró durante una convulsión y desarrolló neumonía, que progresó a shock séptico. Las concentraciones de rapamicina fueron indetectables en el

En el momento del ingreso hospitalario, el participante fue retirado inmediatamente del estudio. Este estudio no detalló eventos adversos específicos en los participantes; sin embargo, los autores informaron que no se presentaron eventos adversos graves relacionados con el producto del estudio ni se detectó absorción sistémica de rapamicina durante el período del estudio ([Koenig, 2012](#)).

En un estudio posterior realizado por los mismos investigadores, se informaron eventos adversos graves en cinco de los 122 participantes del grupo de tratamiento y en tres de los 57 participantes del grupo placebo ([Koenig, 2018](#)). Dos participantes se retiraron del estudio debido a un evento adverso, y solo uno de ellos fue una presunta reacción al medicamento (erupción cutánea leve en el lugar de aplicación). Sin embargo, al analizar el estudio, no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al riesgo de eventos adversos graves (RR: 0,78; IC del 95 %: 0,19 a 3,15; un estudio, 179 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.6](#)).

DISCUSIÓN

Resumen de los principales resultados

Para esta actualización de la revisión de 2022, hemos añadido siete nuevos estudios, lo que suma 737 participantes adicionales ([French 2016 \[EXIST 3\]](#); [Koenig 2018](#); [Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#); [Wataya-Kaneda 2017](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)). En esta actualización, también informamos sobre los resultados neuropsiquiátricos, además de recopilar y analizar datos sobre la frecuencia de las convulsiones, que no se informaron en la versión anterior de la revisión.

Hemos analizado los resultados de la administración sistémica y tópica del tratamiento por separado.

Administración sistémica

Seis estudios (703 participantes) informaron sobre esta comparación ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#); [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#); [French 2016 \[EXIST 3\]](#); [Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#)). Hemos resumido nuestros hallazgos [Resumen de hallazgos 1](#). En la actualización actual, ahora podemos presentar datos sobre la respuesta al tamaño del tumor, la respuesta a las lesiones cutáneas, el nivel de creatinina y la relación FEV1/FVC.

Más participantes con angiomiolipoma que recibieron everolimus oral (un rapálogo) tuvieron al menos una reducción del 50% en el tamaño del tumor en comparación con los que recibieron placebo a los seis meses (riesgo relativo [RR] 24,69, intervalo de confianza del 95% *(IC) 3,51 a 173,41; P = 0,001; 2 estudios, 162 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 1.1](#)) ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#); [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)). De manera similar, más participantes con astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) que recibieron everolimus oral (rapalog) tuvieron al menos una reducción del 50% en el volumen del tumor en comparación con los que recibieron placebo a los seis meses (RR 27,85, IC del 95%: 1,74 a 444,82; P = 0,94; 1 estudio, 117; evidencia de certeza moderada; [Análisis 1.1](#)) ([Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)).

Estos dos estudios también informaron una mayor probabilidad de mostrar una respuesta a las lesiones cutáneas con everolimus oral a los seis meses (RR 5,78; IC del 95 %: 2,30 a 14,52; P = 0,0002; 2 estudios, 224 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 1.2](#)) ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#); [Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)).

Un estudio informó un efecto del everolimus oral sobre la creatinina sérica, donde los resultados no mostraron diferencias en los niveles de creatinina sérica a los seis meses (RR 0,16, IC del 95 % 0,02 a 1,53; P = 0,11; 1 estudio, 118 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 1.3](#)) ([Bissler 2013 \[EXIST 2\]](#)).

Tres estudios informaron sobre la frecuencia de las convulsiones ([Franz 2013 \(EXIST 1\)](#); [French 2016 \(EXIST 3\)](#); [Overwater 2016](#)), pero solo un estudio proporcionó datos para el análisis ([French 2016 \(EXIST 3\)](#)). Este estudio no mostró ninguna diferencia en el número de participantes que estaban libres de convulsiones a las 18 semanas (RR 5,30, IC del 95 %: 0,69 a 40,57; P = 0,11; 1 estudio, 366 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 1.4](#)). Uno de los otros estudios informó el cambio mediano de la frecuencia de las convulsiones entre el inicio y la semana 24; Es posible que los investigadores hayan informado los resultados de esta manera debido a que los datos para este resultado estaban sesgados (es decir, la mayoría de los participantes podrían haber experimentado algunas convulsiones, pero un pequeño número podría haber experimentado muchas), lo que cambiará la distribución de los datos (la mediana sería un estadístico más apropiado para usar en este caso) ([Franz 2013 \(EXIST 1\)](#)). El informe mostró que una gran proporción de participantes no experimentó convulsiones al inicio.

Además, la selección de los participantes para el estudio se basó en la necesidad de tratamiento de astrocitomas subependimarios de células gigantes, en lugar de la presencia de convulsiones ([Franz 2013 \[EXIST 1\]](#)). Un estudio tuvo un diseño cruzado y no reportó datos separados del primer período ([Overwater 2016](#)). Se identificaron diferencias en el número de participantes, con una reducción del 25 % y del 50 % en la frecuencia de convulsiones en un estudio ([French 2016 \[EXIST 3\]](#)). Este estudio mostró que los participantes tuvieron al menos una disminución del 25% en la frecuencia de las convulsiones con la intervención en comparación con placebo (RR 1,63, IC del 95%: 1,27 a 2,09; P = 0,0001; 1 estudio, 366 participantes; evidencia de alta certeza; [Análisis 1.4](#)) y al menos una reducción del 50% con la intervención en comparación con placebo (RR 2,28, IC del 95%: 1,44 a 3,60; P = 0,0004; 1 estudio, 366 participantes; evidencia de alta certeza; [Análisis 1.4](#))

([Francés 2016 \(EXIST 3\)](#)).

Ninguno de los estudios incluidos informó el tamaño del aneurisma de los angiomiolipomas.

Un estudio informó sobre la relación FEV1/FVC, pero sin datos analizables ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#)). En un subgrupo de participantes con linfangioleiomiomatosis y linfangioleiomiomatosis esporádica, los investigadores informaron que la mediana de reducción porcentual del FEV1 fue mayor en el grupo placebo que en el grupo de everolimus oral después de 24 semanas ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#)).

Tres estudios informaron evaluaciones múltiples de resultados relacionados con el desarrollo neurocognitivo, neuropsiquiátrico, conductual, sensorial y motor, pero ninguno mostró ningún efecto del everolimus oral ([Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#)).

Cinco estudios informaron eventos adversos ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#); [Franz 2013 \(EXIST 1\)](#); [French 2016 \(EXIST 3\)](#); [Krueger 2017](#); [Overwater 2019](#)). No encontramos diferencias en el riesgo de tener algún evento adverso entre los participantes que recibieron everolimus oral y los que recibieron placebo (RR 1,09, IC del 95%: 0,97 a 1,22; P = 0,16; 5 estudios, 680 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 1.7](#)). Sin embargo, un estudio grande que comprendía a más de la mitad de los participantes en este análisis mostró claramente un mayor riesgo de al menos un evento adverso entre los participantes que recibieron everolimus oral (RR 1,21, IC del 95%: 1,09 a 1,34; 1 estudio, 366 participantes; [Análisis 1.7](#)) ([French 2016 \(EXIST 3\)](#)).

Cuatro estudios informaron sobre eventos adversos que resultaron en abstinencia, interrupción del tratamiento o reducción del nivel de dosis y mostraron que estos eventos fueron mayores en el grupo de everolimus oral (RR 2,61; IC del 95 %: 1,58 a 4,33; 4 estudios, 633 participantes; P = 0,0002;

evidencia de alta certeza; [Análisis 1.7](#)) ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#), [Franz 2013 \(EXIST 1\)](#), [French 2016 \(EXIST 3\)](#), [Overwater 2019](#)). Dos estudios informaron sobre eventos adversos graves ([French 2016 \(EXIST 3\)](#), [Krueger 2017](#)). Los datos no mostraron diferencias entre los grupos, pero hubo eventos adversos más graves entre los participantes que recibieron everolimus oral en comparación con los que recibieron placebo, que casi alcanzó la significación estadística (RR 2,35, IC del 95 %: 0,99 a 5,58; 2 estudios, 413 participantes; evidencia de alta certeza; [Análisis 1.7](#)).

Sin embargo, se trata de eventos adversos cuya correlación con el tratamiento en sí no es segura.

Administración tópica

En esta comparación se incluyen cuatro estudios con un total de 305 participantes ([Koenig, 2012](#); [Koenig, 2018](#); [Wataya-Kaneda, 2017](#); [Wataya-Kaneda, 2018](#)). Se resumen los hallazgos en el siguiente resumen: [Resumen de hallazgos 2](#).

Ningún estudio informó sobre el tamaño del tumor. Sin embargo, observamos que los participantes que recibieron rapamicina tópica, en comparación con placebo, mostraron mejoras en cualquier lesión cutánea (RR: 2,72; IC del 95 %: 1,76 a 4,18; p < 0,00001; 2 estudios, 187 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 2.1](#)), así como en el angiofibroma facial, entre uno y tres meses (RR: 28,74; IC del 95 %: 1,78 a 463,19; p = 0,02; 1 estudio, 62 participantes; [Análisis 2.1](#)) y entre tres y seis meses (RR: 39,39; IC del 95 %: 2,48 a 626,00; p = 0,009; 1 estudio, 62 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.1](#)). Tres estudios informaron tendencias similares en las placas cefálicas ([Koenig 2012](#); [Koenig 2018](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)), pero los resultados no fueron estadísticamente significativos a los tres meses (RR 10,93; IC del 95 %: 0,64 a 186,08; P = 0,10; 1 estudio, 29 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.1](#)) y apenas lo fueron a los tres a seis meses (RR 7,38; IC del 95 %: 1,01 a 53,83; P = 0,05; 1 estudio, 29 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.1](#)).

De manera similar, también observamos que los participantes que recibieron placebo experimentaron un deterioro de las lesiones cutáneas a los seis meses (RR 0,27; IC del 95 %: 0,15 a 0,49; P < 0,0001; 1 estudio, 164 participantes; evidencia de alta certeza; [Análisis 2.2](#)) ([Koenig 2018](#)).

Los participantes que recibieron rapamicina tópica experimentaron una mejoría general significativamente mejor en términos de sus angiofibromas faciales, en comparación con los que recibieron placebo (RR -1,01; IC del 95%: -1,68 a -0,34; P = 0,003; 1 estudio, 36 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.3](#)), aunque dicha tendencia fue apenas significativa para el grupo de adultos.

Ningún estudio en esta comparación informó sobre los niveles de creatinina, la frecuencia de convulsiones, el tamaño del aneurisma o la relación FEV1/FVC.

Dos estudios informaron sobre la calidad de vida ([Koenig 2018](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)), pero solo uno proporcionó datos analizables ([Wataya-Kaneda 2018](#)). No encontramos diferencias en el cambio medio en la puntuación entre los grupos de sirolimus y placebo a los seis meses (DM 0,30, IC del 95%: -1,01 a 1,61; P = 0,65; 1 estudio, 62 participantes; evidencia de certeza baja; [Análisis 2.4](#)). Solo los niños que recibieron rapamicina tópica informaron una mejor satisfacción a las 12 semanas y no los participantes adultos ([Wataya-Kaneda 2017](#)); sin embargo, los datos combinados mostraron una mejor satisfacción con la rapamicina tópica (DM -0,92, IC del 95%: -1,79 a -0,05; P = 0,04; 1 estudio, 36 participantes; evidencia de certeza alta; [Análisis 2.5](#)).

Tres estudios informaron sobre eventos adversos ([Koenig 2018](#); [Wataya-Kaneda 2017](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)). Observamos que los participantes que recibieron rapamicina tópica mostraron un mayor riesgo de presentar cualquier

eventos adversos en comparación con los que recibieron placebo (RR 1,72, IC del 95%: 1,10 a 2,67; $P = 0,02$; 3 estudios, 277 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.6](#)). Ninguno de los estudios en esta comparación informó eventos adversos que llevaron a la reducción de la dosis, interrupción o retiro del estudio ([Koenig 2012](#); [Koenig 2018](#); [Wataya-Kaneda 2017](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)). No hubo diferencias entre los grupos en el riesgo de tener eventos adversos graves (RR 0,78, IC del 95%: 0,19 a 3,15; $P = 0,73$; 1 estudio, 179 participantes; evidencia de certeza moderada; [Análisis 2.6](#)).

Integridad general y aplicabilidad de la evidencia

Se identificaron 10 estudios que cumplían con nuestros criterios de inclusión e incluían resultados de interés para esta revisión. Siete de estos estudios se incluyeron recientemente en la actualización de la revisión.

Sin embargo, el objetivo de correlacionar la intervención con los efectos adversos no se cumplió satisfactoriamente, ya que la mayoría de las manifestaciones se observaron como eventos adversos y no específicamente relacionados con el tratamiento. Cabe destacar que una pequeña proporción de los participantes (cinco de 162) analizados para angiomiolipoma renal presentan linfangioleiomiomatosis esporádica (sin CET).

Calidad de la evidencia

Se consideró que los 10 estudios incluidos presentaban, en general, un bajo riesgo de sesgo. Un estudio presentó un alto riesgo de sesgo de ejecución sin cegamiento de los participantes ([Overwater, 2016](#)), y tres estudios presentaron un alto riesgo de sesgo de deserción, con una tasa de deserción del 17,9 % de los participantes ([Koenig, 2012](#)) y la exclusión del 11,2 % ([Koenig, 2018](#)) y el 10,6 % ([Krueger, 2017](#)) de los participantes de sus análisis finales.

Los autores del estudio carecen de información para juzgar el nivel de sesgo potencial para: la generación de secuencia ([Koenig 2012](#)); ocultamiento de la asignación ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#); cegamiento de los participantes y el personal ([Koenig 2018](#); [Wataya-Kaneda 2017](#)); cegamiento de la evaluación de resultados ([Krueger 2017](#); [Wataya-Kaneda 2017](#)); y datos de resultados incompletos ([French 2016 \(EXIST 3\)](#); [Overwater 2016](#)). También necesitamos más información para juzgar el riesgo de otras posibles fuentes de sesgo en tres estudios ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#); [Franz 2013 \(EXIST 1\)](#); [Overwater 2016](#)). En dos de estos estudios, algunos autores que son empleados, accionistas o consultores del financiador (Novartis) participaron en el diseño del estudio, la discusión, la investigación, la supervisión de la recopilación de datos y el análisis e interpretación de los datos, lo que conduce a un riesgo poco claro de otro sesgo ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#); [Franz 2013 \(EXIST 1\)](#)). En el tercer estudio, tuvimos algunas preocupaciones relacionadas con el diseño cruzado ([Overwater 2016](#)).

La evidencia de los estudios que utilizaron administración sistémica fue en general de alta certeza, excepto por el resultado de cualquier evento adverso, cuyo grado de certeza se redujo a moderado debido a una heterogeneidad sustancial ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#); [Franz 2013 \(EXIST 1\)](#); [French 2016 \(EXIST 3\)](#); [Krueger 2017](#); [Overwater 2016](#); [Overwater 2019](#)).

La evidencia de estudios que utilizan administración tópica mostró niveles de certeza mixtos ([Koenig 2012](#); [Koenig 2018](#); [Wataya-Kaneda 2017](#); [Wataya-Kaneda 2018](#)). Encontramos evidencia de alta certeza para los resultados relacionados con las mejoras generales medias en el rostro.

Angiofibroma (resultado continuo), mejoría y empeoramiento de cualquier lesión cutánea, calidad de vida, satisfacción y eventos adversos graves. Se redujo el nivel de certeza para angiofibroma y placas cefálicas (resultados dicotómicos) debido a los amplios intervalos de confianza (IC), mientras que se redujo el nivel de certeza para eventos adversos debido a la considerable heterogeneidad.

Posibles sesgos en el proceso de revisión

Los puntos fuertes de esta revisión residen en la cuidadosa selección de estudios aleatorizados sobre una enfermedad rara. Hemos observado que no se pudo obtener toda la información relevante, especialmente la relativa a los efectos adversos.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

Una revisión sistemática de estudios no aleatorizados realizada por este equipo de autores mostró hallazgos similares, donde se observó una reducción absoluta del tamaño del tumor en personas tratadas con rapamicina o rapálogos ([Sasongko 2015](#)).

AUTORES CONCLUSIONES

Implicaciones para la práctica

La evidencia convincente de una reducción del tamaño tumoral tras 24 semanas de tratamiento con everolimus oral (rapálogos) tanto en angiomiolipomas renales como en astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) proporcionaría evidencia suficiente para su uso en la práctica clínica, ya que los beneficios superan los riesgos. Teniendo esto en cuenta, y considerando los efectos positivos en la reducción del tamaño tumoral en angiomiolipomas renales y SEGA, esta revisión coincide con la decisión de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre el uso de everolimus para ambos tipos de tumores. La rapamicina o los rapálogos también podrían tener un efecto beneficioso sobre las lesiones cutáneas.

Implicaciones para la investigación

Se necesita más investigación para definir mejor los efectos de la rapamicina o los rapálogos en otras manifestaciones del complejo de esclerosis tuberosa, como convulsiones y problemas neurocognitivos. Es necesario establecer con mayor precisión los efectos beneficiosos observados en esta revisión sobre las lesiones cutáneas.

Esta investigación debe adoptar un diseño de estudio aleatorizado, con participantes diagnosticados según los criterios diagnósticos de consenso más recientes para el complejo de esclerosis tuberosa. Las investigaciones futuras también deben considerar el uso de rapálogos en niños, debido a la naturaleza dependiente de la edad de las manifestaciones y complicaciones de la esclerosis tuberosa (CET).

EXPRESIONES DE GRATITUD

Los autores de la revisión desean agradecer a Tracey Remington, Nikki Jahnke y Jacqueline Ho por sus útiles comentarios y orientación durante la redacción del manuscrito. Los autores de la revisión desean agradecer a Nik Mohd y a Ari Nik Abdul Malik por su valiosa ayuda durante la búsqueda y selección de estudios, así como en la extracción y el análisis de datos, y a Nur Farrah Dila Ismail por su contribución a la versión original de esta revisión.

REFERENCIAS

Referencias a estudios incluidos en esta revisión

Bissler 2013 (EXIST 2) {solo datos publicados}

Bissler J, Kingswood C, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Radzikowska E, et al. Resultados de seguridad actualizados del estudio EXIST-2: tratamiento con everolimus para el angiomiolipoma (LMA) asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) o la linfangioleiomiomatosis esporádica (sLAM). *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(15 Suppl 1):4632. [CN-01028275]

Bissler J, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Sauter M, et al. Everolimus para el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa: eficacia y seguridad a largo plazo de Exist-2. *Journal of Urology* 2014;191(4 Suppl 1):e540. [DOI: [10.1016/j.juro.2014.02.1508](https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.02.1508)] [CN-01058878]

Bissler J, Kingswood JC, Zonnenberg B, Frost M, Belousova E, Radzikowska E, et al. Exist-2: efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica. *Journal of Urology* 2012;187(4 Suppl 1):e528. [DOI: [10.1016/j.juro.2012.02.1636](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.1636)] [CN-01033818]

Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Efecto del everolimus sobre la función renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: evidencia de EXIST-1 y EXIST-2. *Nefrología, Diálisis, Trasplante* 2019;34(6):1000-8. [DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy132>] [PMID: 30053159]

Bissler JJ, Kingswood C, Zonnenberg B, Frost M, Belousova E, Radzikowska E, et al. Examen de everolimus en un estudio del complejo de esclerosis tuberosa (TSC) (EXIST-2): resultados de seguridad actualizados. *BJU International* 2012;110:7. [CN-01030577]

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, et al. Uso a largo plazo de everolimus en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: Actualización de cuatro años del estudio EXIST-2. *PloS one* 2017;12(8):e0180939. [DOI: [10.1371/journal.pone.0180939](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939)] [PMID: 28792952]

* Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma asociado con el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica (EXIST-2): un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet* 2013;381(9869):817-24. [DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X)] [PMID: 23312829]

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa (CET) de EXIST-2: eficacia continua y disminución de eventos adversos después de aproximadamente 3,5 años de tratamiento. *Suplementos Europeos de Urología* 2015;14(2):e1. [CN-01078023]

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa (CET): Seguimiento a 3 años del estudio EXIST-2. *Suplementos Europeos de Urología* 2014;13(1):e1139. [CN-01063730]

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica: extensión de un ensayo controlado aleatorizado. *Nefrología, Diálisis, Trasplante* 2016;31(1):111-9. [DOI: [10.1093/ndt/gfv249](https://doi.org/10.1093/ndt/gfv249)] [PMID: 26156073]

Bissler JJ, Kingswood JC, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Radzikowska E, et al. Terapia con everolimus para el angiomiolipoma en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica: resultados de EXIST-2. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(5 Suppl 1):356. [CN-01028108]

Bissler JJ, Nonomura N, Budde K, Zonnenberg BA, Fischereder M, Voi M, et al. Crecimiento tumoral de rebote del angiomiolipoma tras la interrupción del tratamiento con everolimus en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica. *PLOS One* 2018;13(9):e0201005. [DOI: [10.1371/journal.pone.0201005](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201005)] [PMID: 30192751]

Bissler JJ, Zonnenberg B, Frost M, Radzikowska E, Sauter M, Nonomura N, et al. Terapia con everolimus para el angiomiolipoma (LMA) asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) o linfangioleiomiomatosis esporádica (LAM): actualización de exist-2. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2013;28:i28-9. [DOI: [10.1093/ndt/g158](https://doi.org/10.1093/ndt/g158)] [CN-01027043]

Franz DN, Budde K, Kingswood JC, Belousova E, Sparagana S, de Vries PJ, et al. Efecto del everolimus sobre las lesiones cutáneas en pacientes tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes y angiomiolipoma renal: resultados finales a 4 años de los estudios aleatorizados EXIST-1 y EXIST-2. *Revista de la Academia Europea de Dermatología y Venerología* 2018;32(10):1796-803. [DOI: [10.1111/jdv.14964](https://doi.org/10.1111/jdv.14964)] [PMID: 29569806]

Franz DN, Jozwiak S, Belousova E, Frost M, Kuperman R, Bebin EM, et al. Efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma renal en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA). *BJU International* 2014;114:7-8. [DOI: [10.1111/bju.12941](https://doi.org/10.1111/bju.12941)] [resumen] [CN-01074195]

Kwiatkowski DJ, Palmer MR, Jozwiak S, Bissler J, Franz D, Segal S, et al. Se observa respuesta a everolimus en SEGA asociados a TSC y angiomiolipomas, independientemente del tipo y la localización de la mutación en TSC1 y TSC2. *European Journal of Human Genetics* 2015;23(12):1665-72. [PMID: 25782670]

NCT00790400. Eficacia y seguridad de RAD001 en pacientes de 18 años o más con angiomiolipoma asociado con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) o linfangioleiomiomatosis esporádica (LAM) (EXIST-2). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790400 (publicado por primera vez el 13 de noviembre de 2008).

Franz 2013 (EXIST 1) {solo datos publicados}

Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Efecto del everolimus sobre la función renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: evidencia de EXIST-1 y EXIST-2. *Nefrología, Diálisis, Trasplante*.

2019;34(6):1000-8. [DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy132>] [PMID: 30053159]

Bissler JJ, Franz DN, Frost MD, Belousova E, Bebin EM, Sparagana S, et al. El efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma renal en pacientes pediátricos con esclerosis tuberosa tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes. *Nefrología Pediátrica* 2018;33(1):101-9. [DOI: [10.1007/s00467-017-3806-1](https://doi.org/10.1007/s00467-017-3806-1)] [PMID: 28993887]

Franz D, Belousova E, Frost M, Kuperman R, Bebin M, Korf B, et al. Everolimus para el tratamiento del angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes. *Neurology* 2012;78(1 Meeting Abstracts):P04.188. [DOI: [10.1212/WNL.78.1](https://doi.org/10.1212/WNL.78.1)] [CN-01033658]

Franz D, Belousova E, Sparagana S, Bebin E, Frost M, Kuperman R, et al. Eficacia y seguridad a largo plazo del everolimus para el tratamiento del astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en el estado 1: aproximadamente 3,5 años de exposición. *Neurology* 2015;84:P2.235. [CN-01102987]

Franz D, Lam D, Cauwel H, Jozwiak S. Efecto del everolimus sobre los nódulos subependimarios (SEN) y tubérculos en pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (TSC): resultados del ensayo exist-1. En: 65.ª Reunión Anual de la Academia Estadounidense de Neurología, San Diego, California, Estados Unidos. Lippincott Williams y Wilkins, 2013.

Franz D, Lam D, Cauwel H, Jozwiak S. Efecto del everolimus sobre los nódulos subependimarios (SEN) y tubérculos en pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (TSC): resultados del ensayo exist-1. *Neurología* 2013;80(7 Supl):P01.049. [CN-01025881]

* Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Eficacia y seguridad del everolimus para astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (EXIST-1): un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de fase 3. *Lancet* 2013;381(9861):125-32. [DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61134-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61134-9)] [PMID: 23158522]

Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes asociado con el complejo de esclerosis tuberosa: resultados finales a largo plazo de 4 años del estudio EXIST-1. *Anales de Neurología* 2015;78:S70-1. [DOI: [10.1002/ana.24498](https://doi.org/10.1002/ana.24498)] [CN-01476466]

Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes asociado con el complejo de esclerosis tuberosa: resultados finales a largo plazo de aproximadamente 4 años de tratamiento en EXIST-1. *Anales de Neurología* 2015;78:S158. [DOI: [10.1002/ana.24477](https://doi.org/10.1002/ana.24477)] [CN-01136066]

Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes en pacientes con esclerosis tuberosa: Extensión abierta de 2 años del estudio aleatorizado EXIST-1. *The Lancet. Oncología* 2014;15(13):1513-20. [PMID: 25456370]

Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, et al. Uso a largo plazo de everolimus en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: resultados finales del estudio EXIST-1. *PloS One* 2016;11(6):e0158476. [DOI: [10.1371/journal.pone.0158476](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158476)] [CN-01401990]

Franz DN, Belousova E, Sparagana S, De Vries PJ, Berkowitz N, Brechenmacher T, et al. Efecto del everolimus sobre las lesiones cutáneas en pacientes tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes: resultados finales a 4 años del estudio EXIST-1. *Dermatología Pediátrica* 2016;33(6):704. [CN-01620080]

Franz DN, Brechenmacher T, Segal S, Jozwiak S. Seguridad de everolimus por categoría de edad para el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (CET): resultados del ensayo exist-1. *Anales de Neurología* 2014;76:S179. [DOI: [10.1002/ana.24226](https://doi.org/10.1002/ana.24226)] [CN-01055344]

Franz DN, Budde K, Kingswood JC, Belousova E, Sparagana S, de Vries PJ, et al. Efecto del everolimus sobre las lesiones cutáneas en pacientes tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes y angiomiolipoma renal: resultados finales a 4 años de los estudios aleatorizados EXIST-1 y EXIST-2. *Revista de la Academia Europea de Dermatología y Venereología* 2018;32(10):1796-803. [DOI: [10.1111/jdv.14964](https://doi.org/10.1111/jdv.14964)] [PMID: 29569806]

Franz DN, Jozwiak S, Belousova E, Frost M, Kuperman R, Bebin EM, et al. Efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma renal en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA). *BJU Internacional* 2014;114:7-8. [DOI: [10.1111/bju.12941](https://doi.org/10.1111/bju.12941)] [resumen] [CN-01074195]

Franz DN, Kuperman R, Flamini JR, Wu JY, Berkowitz N, Niolat J, et al. Efecto del everolimus en el crecimiento y la maduración sexual en pacientes tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes asociado con el complejo de esclerosis tuberosa: resultados del análisis final a los 4 años del estudio EXIST-1. *Anales de Neurología* 2015;78:S219. [DOI: [10.1002/ana.24477](https://doi.org/10.1002/ana.24477)] [CN-01136059]

Jansen A, Jozwiak S, Belousova E, Frost M, Kuperman R, Bebin M, et al. Efecto del tratamiento con everolimus en la respuesta al angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes: resultados exploratorios del estudio EXIST-1. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2012;27:ii325. [DOI: [10.1093/ndt/gfs232](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs232)] [CN-01033165]

Jóźwiak S, Belousova E, Kingswood C, Frost M, Kuperman R, Bebin M, et al. El efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes. *Urología Europea, Suplementos* 2012;11(1):e74-74a. [CN-01031221]

Jóźwiak S, Belousova E, Sparagana S, Bebin M, Frost M, Shah G, et al. Everolimus en el tratamiento de astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (CET): el ensayo EXIST-1. *Medicina del Desarrollo y Neurología Infantil* 2012;54:109. [DOI: [10.1111/j.1469-8749.2012.04283.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04283.x)] [CN-01031868]

Jóźwiak S, Brechenmacher T, Segal S, Franz DN. Everolimus para astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) asociados

con complejo de esclerosis tuberosa (CET): resultados del ensayo EXIST-1 por categoría de edad. *Revista Europea de Neurología Pediátrica* 2013;17:S44. [DOI: [10.1016/S1090-3798%2813%2970150-8](#)] [CN-01025113]

Józwiak S, Brechenmacher T, Segal S, Franz DN. Seguridad de everolimus por categoría de edad para astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (CET): resultados del ensayo EXIST-1. *Revista Europea de Neurología Pediátrica* 2013;17:S119. [DOI: [10.1016/S1090-3798%2813%2970418-5](#)] [CN-01025111]

Józwiak S, Kotulska K, Berkowitz N, Brechenmacher T, Franz DN. Seguridad del everolimus en pacientes menores de 3 años: resultados del ensayo clínico aleatorizado y controlado EXIST-1. *Journal of Pediatrics* 2016;172:151-155.e1. [DOI: [10.1016/j.jpeds.2016.01.027](#)] [PMID: 26858193]

Józwiak S, Stein K, Kotulska K. Everolimus (RAD001): primer tratamiento sistémico para el astrocitoma subependimario de células gigantes asociado con el complejo de esclerosis tuberosa. *Future Oncology* 2012;8(12):1515-23. [PMID: 23231513]

Karaoğlu M. Terapia adyuvante con everolimus para las convulsiones de inicio focal resistentes al tratamiento asociadas con esclerosis tuberosa: un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Frontiers in Neurology, *Revista Turca de Neurología* 2018;24(2):193-4. [DOI: [10.4274/tnd.78466](#)]

Kingswood C, Franz D, Belousova E, Berkowitz N, Brechenmacher T, Józwiak S, et al. Efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma renal en pacientes pediátricos según el análisis final de exist-1. *Nefrología Pediátrica* 2015;30(9):1549-50. [DOI: [10.1007/s00467-015-3158-7](#)] [CN-01131253]

Kingswood J, Józwiak S, Belousova E, Frost M, Kuperman R, Bebin M, et al. Efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma renal (LMA) en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA). *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2013;28:i316. [DOI: [10.1093/ndt/g126](#)] [CN-01027030]

Kingswood J, Zonnenberg B, Frost M, Cheung W, Wang J, Brechenmacher T, et al. Farmacocinética y relación exposición-seguridad de everolimus en pacientes con angiomiolipoma renal (LMA) asociado con complejo de esclerosis tuberosa (CET) o linfangioleiomiomatosis esporádica. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2013;28:i316. [DOI: [10.1093/ndt/g126](#)] [CN-01027029]

Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, Frost MD, Kuperman RA, Bebin EM, et al. Efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes: resultados de subgrupos del ensayo aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3 EXIST-1. *Nefrología, Diálisis, Trasplante* 2014;29(6):1203-10. [DOI: [10.1093/ndt/gfu013](#)] [PMID: 24729041]

Kingswood JC, Józwiak S, Belousova ED, Frost MD, Kuperman RA, Bebin EM, et al. El efecto del everolimus sobre la función renal

Angiomiolipoma en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa en tratamiento por astrocitoma subependimario de células gigantes: resultados de subgrupos del ensayo de fase 3 aleatorizado y controlado con placebo EXIST-1. *Nefrología, Diálisis, Trasplante* 2014;29(6):1203-10. [PMID: 24729041]

Kwiatkowski DJ, Palmer MR, Józwiak S, Bissler J, Franz D, Segal S, et al. Se observa respuesta a everolimus en SEGA asociados a TSC y angiomiolipomas, independientemente del tipo y la localización de la mutación en TSC1 y TSC2. *European Journal of Human Genetics* 2015;23(12):1665-72. [PMID: 25782670]

NCT00789828. Eficacia y seguridad de everolimus (RAD001) en pacientes de todas las edades con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) (EXIST-1). www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789828 (publicado por primera vez el 13 de noviembre de 2008).

Sparagana S, Belousova E, Jozwiak S, Korf B, Frost M, Kuperman R, et al. Tratamiento con everolimus para astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (CET): el ensayo EXIST-1. *Neuro-Oncology* 2011;13(Supl. 3): Medical and Neuro-oncology. [RESUMEN N.º 41] [DOI: [10.1093/neuonc/nor152](#)]

Sparagana S, Flamini JR, Wu JY, Kuperman R, Berkowitz N, Niolat J, et al. Exposición a everolimus y tolerabilidad general en pacientes tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes asociado con el complejo de esclerosis tuberosa: resultados del análisis final a los 4 años de EXIST-1. *Anales de Neurología* 2015;78(S19):S159. [DOI: [10.1002/ana.24477](#)]

Francés 2016 (EXIST 3) {solo datos publicados}

Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, et al. Everolimus adyuvante para niños y adolescentes con convulsiones refractarias al tratamiento asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa: análisis post-hoc del ensayo de fase 3 EXIST-3. *Lancet. Salud Infantil y Adolescente* 2018;2(7):495-504. [PMID: 30169322]

De Vries PJ, Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Polster T, Nabbout R, et al. Terapia adyuvante con everolimus para el tratamiento de convulsiones refractarias en personas con complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de Investigación sobre Discapacidad Intelectual* 2016;60(9):839. [DOI: [10.1111/jir.12324](#)]

Franz D, De Vries P, Curatolo P, Nabbout R, Fan J, Neary M, et al. Evaluación psicométrica de la calidad de vida en un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de tres brazos sobre everolimus como terapia adyuvante en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) con crisis de inicio parcial refractarias (EXIST-3). *Anales de Neurología* 2017;82:S282. [DOI: [10.1002/ana.25022](#)] [CN-01612522]

Franz D, Lawson J, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Eficacia y seguridad de everolimus según fármacos antiepilépticos previos y concomitantes en pacientes con convulsiones refractarias al tratamiento asociadas al complejo de esclerosis tuberosa (CET): un subanálisis del estudio de fase 3 EXIST-3. *Neurology* 2018;90(15 Suppl):S9.007. [CN-01608776]

French J, Lawson J, Yapici Z, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, et al. Análisis de exposición-respuesta de la terapia adyuvante con everolimus.



En pacientes con crisis epilépticas de inicio parcial refractarias asociadas al complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Revista Europea de Neurología* 2016;23:54. [DOI: [10.1111/ene.13091](https://doi.org/10.1111/ene.13091)] [CN-01267457]

French JA, Curatolo P, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, et al. Everolimus adyuvante en pacientes con convulsiones refractarias al tratamiento asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET): análisis de las relaciones exposición-eficacia y exposición-seguridad en el ensayo aleatorizado de fase 3 EXIST-3. *Epilepsia* 2017;58:S14-5. [DOI: [10.1111/epi.13944](https://doi.org/10.1111/epi.13944)] [CN-01452778]

* French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Terapia adyuvante con everolimus para las convulsiones de inicio focal resistentes al tratamiento asociadas con la esclerosis tuberosa (EXIST-3): un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet* 2016;388(10056):2153-63. [DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2)] [PMID: 27613521]

French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Resultados en pacientes con convulsiones refractarias al tratamiento asociadas al complejo de esclerosis tuberosa, en transición de placebo en la fase central a everolimus durante la fase de extensión del ensayo EXIST-3. *Journal of the Neurological Sciences* 2017;381:87. [DOI: [10.1016/j.jns.2017.08.293](https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.293)] [CN-01451315]

French JA, Lawson JA, Yapici Z, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, et al. Terapia adyuvante con everolimus para el tratamiento de las convulsiones refractarias asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa: resultados de un ensayo de fase 3 aleatorizado y controlado con placebo. *Anales de Neurología* 2016;80:S32. [DOI: [10.1002/ana.24759](https://doi.org/10.1002/ana.24759)] [CN-01743601]

Goyer I, Dahdah N, Major P. Uso del inhibidor de mTOR everolimus en tres neonatos para el tratamiento de tumores asociados con el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología Pediátrica* 2015;52(4):450-3. [PMID: 25682485]

Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, et al. Everolimus para la epilepsia y el trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa: subestudio EXIST-3 en Japón. *Cerebro y Desarrollo* 2019;41(1):1-10. [PMID: 30060984]

Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, et al. Eficacia y seguridad del everolimus en pacientes japoneses con convulsiones refractarias asociadas con CET. *No to hattatsu [Cerebro y desarrollo]* 2017;49:S283. [CN-01406813]

NCT01713946. Estudio controlado con placebo sobre la eficacia y seguridad de dos rangos valle de everolimus como terapia adyuvante en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) y crisis de inicio parcial refractarias. [Estudio de tres brazos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre la eficacia y seguridad de dos rangos valle de everolimus como terapia adyuvante en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) y crisis de inicio parcial refractarias]. *clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01713946* (publicado por primera vez el 25 de octubre de 2012). [2011-000860-90 (Número EudraCT)] [CRAD001M2304]

Nabbout R, Franz DN, Lawson J, Curatolo P, Neary M, Fan J, et al. Impacto del tratamiento con everolimus en la calidad de vida (CV) en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) que presentan convulsiones de inicio parcial refractarias en el contexto de un

Ensayo clínico intervencionista (EXIST-3). *Epilepsia* 2017;58:S102-3. [DOI: [10.1111/epi.13944](https://doi.org/10.1111/epi.13944)] [CN-01452769]

Polster T, Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Nabbout R, et al. Eficacia y seguridad a largo plazo del everolimus como terapia adyuvante en pacientes con convulsiones refractarias al tratamiento asociadas al complejo de esclerosis tuberosa (CET): análisis final del estudio exist-3. *Epilepsia* 2018;59(S3):S14. [RESUMEN N.º: 24] [DOI: [10.1111/epi.14612](https://doi.org/10.1111/epi.14612)]

Roberts C, Kuperman R, Koenig MK, Wu JY, Kohrman M, Curatolo P, et al. Eficacia y seguridad del everolimus adyuvante para las convulsiones de inicio focal resistentes al tratamiento en la esclerosis tuberosa según la edad: perspectivas de EXIST-3. *Academia Americana de Neurología* 2017;88(16 Suppl):P3.146.

Wiemer-Kruel A, Nabbout R, Fan PC, Ruiz Falco ML, Polster T, Curatolo P, et al. Resultados en pacientes adultos con convulsiones refractarias al tratamiento asociadas al complejo de esclerosis tuberosa (CET) tratados con everolimus adyuvante: análisis final del estudio exist-3. *Epilepsia* 2018;59(S3):S5. [RESUMEN N.º: 005] [DOI: [10.1111/epi.14612](https://doi.org/10.1111/epi.14612)]

Yapici Z, Fan PC, Lawson JA, Belousova E, Gazri HE, Ridolfi A, et al. Estudio de seguridad a largo plazo y de continuación del tratamiento con everolimus adyuvante en pacientes con convulsiones refractarias al tratamiento asociadas al complejo de esclerosis tuberosa (CET) que continúan beneficiándose del tratamiento con everolimus tras completar el tratamiento con experi-3. *Epilepsia* 2018;59(S3):S296. [N.º DE RESUMEN: p784] [DOI: [10.1111/epi.14612](https://doi.org/10.1111/epi.14612)] [0013-9580]

de Vries P, Franz D, Curatolo P, Nabbout R, Berkowitz N, Neary M, et al. Evaluación psicométrica de las medidas de calidad de vida en un estudio de fase III de tres brazos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre everolimus como terapia adyuvante en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) con crisis de inicio parcial refractarias (EXIST-3). *Academia Americana de Neurología* 2017;88(16 Suppl):P2.057.

de Vries PJ, Franz DN, Curatolo P, Nabbout R, Neary M, Herbst F, et al. Medición de la calidad de vida relacionada con la salud en el complejo de esclerosis tuberosa: evaluación psicométrica de tres instrumentos en personas con epilepsia refractaria. *Frontiers in Pharmacology* 2018;9:964. [PMID: 30214408]

Koenig 2012 {solo datos publicados}

* Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, et al. Terapia tópica con rapamicina para aliviar las manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado para evaluar la seguridad y eficacia de la rapamicina aplicada tópicamente. *Drugs in R&D* 2012;12(3):121-6. [DOI: [10.2165/11634580-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11634580-000000000-00000)] [PMID: 22934754]

NCT01031901. Terapia tópica con rapamicina para aliviar las manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET) y la neurofibromatosis I (NF1). *clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031901* (publicado por primera vez el 15 de diciembre de 2009).

Koenig 2018 {solo datos publicados}

* Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, Roberson J, Samuels JA, Slopis JM, et al. Eficacia y seguridad de la rapamicina tópica en pacientes con angiofibromas faciales secundarios a fibrosis tuberosa.

Complejo de esclerosis: el ensayo clínico aleatorizado TREATMENT. JAMA Dermatology 2018;154(7):773-80. [DOI: [10.1001/jamadermatol.2018.0464](#)] [PMID: 29800048]

NCT01526356. Rapamicina tópica para la eliminación de angiofibromas en CET [Estudio de fase II sobre rapamicina tópica para la eliminación de angiofibromas en CET: evaluación multicéntrica de una nueva terapia]. clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01526356 (publicado por primera vez el 3 de febrero de 2012). [DEPARTAMENTO DE DEFENSA USAMRMC (OTRO NÚMERO DE SUBVENCIÓN/FINANCIACIÓN: W81XWH-11-1-0240) [HSC-MS-11-0501]

Krueger 2017 {solo datos publicados}

* Krueger DA, Sadhwani A, Byars AW, de Vries PJ, Franz DN, Whittemore VH, et al. Everolimus para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa. Anales de Neurología Clínica y Traslacional 2017;4(12):877-87. [DOI: [10.1002/acn3.494](#)] [PMID: 29296616]

NCT01289912. Ensayo de RAD001 y neurocognición en el complejo de esclerosis tuberosa (CET) [Ensayo aleatorizado, doble ciego, de fase 2 de RAD001 para neurocognición en personas con complejo de esclerosis tuberosa]. clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01289912 (publicado por primera vez el 4 de febrero de 2011). [10-06-0247]

Sobre el agua 2016 {solo datos publicados}

EUCTR2010-022655-29-NL. Estudio cruzado, abierto y aleatorizado sobre la eficacia de la rapamicina en niños con complejo de esclerosis tuberosa con epilepsia intratable (ensayo RATE). trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022655-29-NL (fecha de registro: 22 de octubre de 2010).

NTR3178. Estudio sobre el tratamiento con rapamicina en niños con epilepsia de difícil tratamiento debida al complejo de esclerosis tuberosa [Estudio aleatorizado, abierto y cruzado sobre la eficacia de la rapamicina en niños con complejo de esclerosis tuberosa y epilepsia intratable]. trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3178 (fecha de registro 2 de diciembre de 2011). [MEC-2010-362]

* Overwater IE, Rietman AB, Bindels-de Heus K, Looman CW, Rizopoulos D, Sibindi TM, et al. Sirolimus para la epilepsia en niños con complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo controlado aleatorizado. Neurología 2016;87(10):1011-8. [DOI: [10.1212/WNL.0000000000003077](#)]

Sobre el agua 2019 {solo datos publicados}

NCT01730209. Eficacia de RAD001/everolimus en el autismo y los déficits neuropsicológicos en niños con complejo de esclerosis tuberosa. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730209 (publicado por primera vez el 21 de noviembre de 2012). [NL38619.078.11]

* Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, Bindels-de Heus K, Rizopoulos D, ten Hoopen LW, et al. Un ensayo controlado aleatorizado con everolimus para el coeficiente intelectual y el autismo en el complejo de esclerosis tuberosa. Neurology 2019;93(2):e200-9. [DOI: [10.1212/WNL.0000000000007749](#)] [PMID: 31217257]

Wataya-Kaneda 2017 {solo datos publicados}

JPRN-UMIN00012420. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con OSD-001 para lesiones cutáneas causadas por el complejo de esclerosis tuberosa. upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/

ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000014541 (fecha de divulgación 27 de noviembre de 2013).

* Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, et al. Eficacia y seguridad de la terapia tópica con sirolimus para angiofibromas faciales en el complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo clínico aleatorizado. JAMA Dermatología 2017;153(1):39-48. [DOI: [10.1001/jamadermatol.2016.3545](#)] [PMID: 27837201]

Wataya-Kaneda 2018 {solo datos publicados}

NCT02635789. Ensayo de fase III sobre la formulación tópica de sirolimus para lesiones cutáneas en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) [Ensayo de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para investigar la eficacia y seguridad del gel NPC-12G (formulación tópica de sirolimus) para el angiofibroma y otras lesiones cutáneas en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET)]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635789> (publicado por primera vez el 21 de diciembre de 2015). [NPC-12G-1]

Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, et al. Tratamiento con gel de sirolimus para el complejo de esclerosis tuberosa que incluye angiofibromas faciales y placas cefálicas: un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico. Journal of Investigative Dermatology 2018;138(5):S179. [DOI: [10.1016/j.jid.2018.03.1067](#)]

* Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, et al. Tratamiento con gel de sirolimus frente a placebo para angiofibromas faciales en pacientes con esclerosis tuberosa: un ensayo clínico aleatorizado. JAMA Dermatology 2018;154(7):781-8. [DOI: [10.1001/jamadermatol.2018.1408](#)] [PMID: 29800026]

Referencias a estudios excluidos de esta revisión

Birca 2010 {solo datos publicados}

Birca A, Mercier C, Major P. Rapamicina como alternativa al tratamiento quirúrgico de astrocitomas subependimarios de células gigantes en un paciente con complejo de esclerosis tuberosa. Journal of Neurosurgery. Pediatrics 2010;6(4):381-4. [PMID: 20887114]

Bissler 2019 {solo datos publicados}

Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Efecto del everolimus en la función renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: evidencia de EXIST-1 y EXIST-2 [Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, Belousova E, Berkowitz N, Ridolfi A, Christopher Kingswood J. Efecto del everolimus en la función renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: evidencia de EXIST-1 y EXIST-2. Nephrol Dial Transplant. 1 de junio de 2019;34(6):1000-1008. doi: 10.1093/ndt/gfy132. PMID: 30053159;]. Nefrología, Diálisis y Trasplante 1 de junio de 2019;34(6):1000-8. [PUBMED CENTRAL: PMC6545468] [PMID: (PMID) 30053159]

Cabrera 2011 {solo datos publicados}

Cabrera López C, Martí T, Catalá V, Torres F, Mateu S, Ballarín Castán J, et al. Efectos de la rapamicina sobre angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa. Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología 2011;31(3):292-8. [PMID: 21629335]

ChiCTR-OPC-14005488 {solo datos publicados}

Li Han-zhong, Zhang Yu-shi, Li Shu-qiang. Eficacia del everolimus para el angiomiolipoma renal asociado a la CET. www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=9856 (registro inicial: 7 de noviembre de 2014).

ChiCTR-OPN-16008236 {solo datos publicados}

ChiCTR-OPN-16008236. Detección del gen TSC1/2 y tratamiento con everolimus para el angiomiolipoma renal asociado con el complejo de esclerosis tuberosa. www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=13935 (publicado por primera vez el 7 de abril de 2016).

Cuevas 2012 {solo datos publicados}

Cuevas Asencio I, Albornoz Lapez R, Salido Vallejo R, Reyes Malia M. Topical sirolimus 0.4% formulation for treatment of facial angiofibromas [Formulaci3n de sirolimus t3pico al 0,4% para el tratamiento de angiofibromas faciales].

Farmacia Hospitalaria 2012;36(5):433-4. [DOI: [10.1016/j.farma.2011.09.006](https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.09.006)] [PMID: 22858090]

Dabora 2011 {solo datos publicados}

Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, Sagalowsky A, DiMario FJ Jr, Miles D, et al. Ensayo multicéntrico de fase 2 con sirolimus para la esclerosis tuberosa: los angiomiolipomas renales y otros tumores remiten y los niveles de VEGF-D disminuyen. PLoS One 2011;6(9):e23379. [PMID: 21915260]

Davies 2008 {solo datos publicados}

Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, Kingswood JC, Cox JA, McCartney DL, et al. Terapia con sirolimus en la esclerosis tuberosa o la linfangioleiomiomatosis esporádica. New England Journal of Medicine 2008;358(2):200-3. [DOI: [10.1056/NEJMc072500](https://doi.org/10.1056/NEJMc072500)] [PMID: 18184971]

Davies 2011 {solo datos publicados}

Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Terapia con sirolimus para el angiomiolipoma en la esclerosis tuberosa y la linfangioleiomiomatosis esporádica: un ensayo de fase 2. Clinical Cancer Research 2011;17(12):4071-81. [PMID: 21525172]

DRKS00005584 {solo datos publicados}

DRKS00005584. EMINENTS (Terapia de mantenimiento con everolimus en SEGA) [Terapia de mantenimiento con everolimus en pacientes con esclerosis tuberosa tratados con éxito por astrocitoma subependimario de células gigantes]. www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00005584 (primer registro: 3 de marzo de 2015). [DRKS-ID: DRKS00005584] [EUDRACT-NO: EudraCT-No. (para estudios según la Ley de Medicamentos): 2015-000941-22] [NÚMERO DE PRUEBA UNIVERSAL (UTN): U1111-1152-1134]

EUCTR2007-005978-30-ES {solo datos publicados}

EUCTR2007-005978-30-ES. Ensayo clínico para determinar la efficacy and safety of rapamycin in angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis [Ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad de la rapamicina en los angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa]. trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005978-30-ES (first registered 3 December 2007).

EUCTR2010-022583-13-DE {solo datos publicados}

EUCTR2010-022583-13-DE. Estudio de Efectos: Everolimus para un Acceso Rápido y Expandido en el Esclerosis Múltiple de la Tuberculosis Tumoral (SEGA) [Estudio abierto, multicéntrico y de acceso expandido de RAD001 en pacientes con astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (TSC). Estudio de Efectos: everolimus para un Acceso Rápido y Expandido en el Esclerosis Múltiple de la Tuberculosis Tumoral (TSC) - Estudio de Efectos]. trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022583-13-DE (publicado por primera vez el 23 de diciembre de 2010). [NÚMERO DE ID: CN-01814546]

Foster 2012 {solo datos publicados}

Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Rapamicina tópica al 0,1 % para angiofibromas en pacientes pediátricos con esclerosis tuberosa: un estudio piloto con cuatro pacientes. Revista Australasiana de Dermatología 2012;53(1):52-6. [PMID: 22309333]

Franz 2006 {sólo datos publicados}

Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al. La rapamicina causa regresión de astrocitomas en el complejo de esclerosis tuberosa. Anales de Neurología 2006;59(3):490-8. [PMID: 16453317]

Franz 2018 {solo datos publicados}

Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nababout R, et al. Everolimus para convulsiones refractarias al tratamiento en TSC: extensión de un ensayo controlado aleatorizado.

Neurología. Práctica Clínica 2018;8(5):412-20. [DOI: [10.1212/CPJ.0000000000000514](https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000514)] [PMID: 30564495]

Gupta 2019 {solo datos publicados}

Gupta N, Lee HS, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, et al. El análisis de la cohorte MILES revela determinantes de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en la linfangioleiomiomatosis. European Respiratory Journal 2019;53(4):1802066. [PMID: 30846465]

Herry 2007 {sólo datos publicados}

Herry I, Neukirch C, Debray MP, Mignon F, Crestani B. Efecto drástico del sirolimus sobre los angiomiolipomas renales en un paciente con complejo de esclerosis tuberosa. Revista Europea de Medicina Interna 2007;18(1):76-7. [PMID: 17223050]

Hofbauer 2008 {solo datos publicados}

Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, Kistler AD, French LE, Wuthrich RP, et al. El inhibidor de mTOR rapamicina mejora significativamente las lesiones de angiofibroma facial en un paciente con esclerosis tuberosa. British Journal of Dermatology 2008;159(2):473-5. [PMID: 18547304]

JPRN-UMIN000002844 {solo datos publicados}

JPRN-UMIN000002844. Desarrollo de un tratamiento tópico con rapamicina para las lesiones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa. upload.umin.ac.jp/cgi-bin/open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000003457 (registrado por primera vez el 3 de diciembre de 2009).

JPRN-UMIN000006108 {solo datos publicados}

JPRN-UMIN000006108. Ensayo clínico para el desarrollo del tratamiento tópico con rapamicina para las máculas blancas debidas al complejo de esclerosis tuberosa, vitiligo vulgar y otras enfermedades congénitas. upload.umin.ac.jp/cgi-bin/open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?

recptno=R000007206 (primer registro: 3 de agosto de 2011). [N.º de identificación: CN-01836103]

JPRN-UMIN000011559 {solo datos publicados}

JPRN-UMIN000011559. Monitorización terapéutica del fármaco everolimus en pacientes con carcinoma de células renales y esclerosis tuberosa. upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000013524 (registrado por primera vez el 1 de septiembre de 2013).

JPRN-UMIN000015114 {solo datos publicados}

JPRN-UMIN000015114. Estudio clínico sobre la seguridad y eficacia de la rapamicina tópica para el tratamiento de lesiones cutáneas asociadas al complejo de esclerosis tuberosa. upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017546 (registrado por primera vez el 10 de septiembre de 2014).

JPRN-UMIN000024270 {solo datos publicados}

JPRN-UMIN000024270. Estudio de everolimus para el trastorno del espectro autista en la esclerosis tuberosa. upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027932 (primer registro: 3 de octubre de 2016).

Kenerson 2002 {sólo datos publicados}

Kenerson HL, Aicher LD, True LD, Yeung RS. Vía activada de la diana mamífera de la rapamicina en la patogénesis de los tumores renales del complejo de esclerosis tuberosa. Cancer Research 2002;62(20):5645-50. [PMID: 12384518] [DIRECCIÓN WEB: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/62/20/5645.long>]

Koenig 2008 {solo datos publicados}

Koenig MK, Butler IJ, Northrup H. Regresión del astrocitoma subependimario de células gigantes con rapamicina en el complejo de esclerosis tuberosa. Journal of Child Neurology 2008;23(10):1238-9. [PMID: 18952591]

Krueger 2010 {solo datos publicados}

Krueger DA, Care MM, Holland K, Agrícola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus para astrocitomas subependimarios de células gigantes en la esclerosis tuberosa. New England Journal of Medicine 2010;363(19):1801-11. [DOI: [10.1056/NEJMoa1001671](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001671)] [PMID: 21047224]

Krueger 2013a {solo datos publicados}

Ess KC, Roach ES. Nuevas terapias para la esclerosis tuberosa: ¿Importa la sustancia blanca? Academia Americana de Neurología 2012;78(8):520-1. [DOI: [10.1212/WNL.0b013e318248a232](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248a232)]

* Krueger DA, Care MM, Agrícola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Seguridad y eficacia a largo plazo del everolimus en el astrocitoma subependimario de células gigantes. Neurología 2013;80(6):574-80. [DOI: [10.1212/WNL.0b013e3182815428](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182815428)] [PMID: 23325902]

NCT00411619. Everolimus (RAD001): tratamiento de astrocitomas de células gigantes en pacientes con esclerosis tuberosa. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411619 (registro inicial: 14 de diciembre de 2006). [CCHMC IRB n.º 06-07-50]

Tillema JM, Leach JL, Krueger DA, Franz DN. El everolimus altera la difusión de la sustancia blanca en el complejo de esclerosis tuberosa. Neurología 2012;78(8):526-31. [PMID: 22262746]

Krueger 2013b {solo datos publicados}

Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agrícola K, Tudor C, et al. Tratamiento con everolimus de la epilepsia refractaria en el complejo de esclerosis tuberosa. Anales de Neurología 2013;74(5):679-87. [DOI: [10.1002/ana.23960](https://doi.org/10.1002/ana.23960)] [PMID: 23798472]

NCT01070316. Terapia con everolimus (RAD001) para la epilepsia en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET). clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01070316 (publicado por primera vez el 18 de febrero de 2010); NA:NA. [2009-0998]

Lam 2010 {solo datos publicados}

Lam C, Bouet E, Tabori U, Mabbott D, Taylor M, Bartels U. Rapamicina (sirolimus) en tumores pediátricos del sistema nervioso central asociados a esclerosis tuberosa. Pediatric Blood & Cancer 2010;54(3):476-9. [DOI: [10.1002/pbc.22298](https://doi.org/10.1002/pbc.22298)] [PMID: 19856393]

NCT00001465 {solo datos publicados}

NCT00001465. Estudio del proceso patológico de la linfangioleiomiomatosis [Caracterización de la patogénesis de la linfangioleiomiomatosis (LAM)]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001465 (publicado por primera vez el 3 de noviembre de 1999).

NCT00001532 {solo datos publicados}

NCT00001532. Papel de los factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad pulmonar. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001532 (publicado por primera vez el 4 de noviembre de 1999).

NCT00001975 {solo datos publicados}

NCT00001975. Estudio de tumores cutáneos en esclerosis tuberosa [Tumorigénesis cutánea en pacientes con esclerosis tuberosa]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001975 (publicado por primera vez el 21 de enero de 2000).

NCT00457808 {solo datos publicados}

NCT00457808. Terapia con rapamicina para pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y LAM esporádica [Terapia con rapamicina para angiomiolipomas en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y linfangioleiomiomatosis esporádica]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00457808 (publicado por primera vez el 9 de abril de 2007). [CCHMC IRB n.º 02-10-16] [R21CA103486 (Subvención/Contrato de los NIH de EE. UU.)]

NCT00457964 {solo datos publicados}

NCT00457964. Terapia con RAD001 para angiomiolipomas en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y linfangioleiomiomatosis esporádica [Terapia con RAD001 para angiomiolipomas en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y linfangioleiomiomatosis esporádica]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00457964 (publicado por primera vez el 9 de abril de 2007). [CCHMC IRB n.º 2008-0812(04-07-22)]

NCT00490789 {solo datos publicados}

NCT00490789. Ensayo sobre la eficacia y seguridad del sirolimus en la esclerosis tuberosa y la linfangioleiomiomatosis esporádica [Un ensayo sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con sirolimus (rapamicina) para la angiomiolipomatosis renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y linfangioleiomiomatosis esporádica]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00490789 (publicado por primera vez el 25 de junio de 2007). [TESSTAL]

NCT00552955 {solo datos publicados}

NCT00552955. Efecto del ayuno sobre el tamaño de los tumores linfáticos abdominales en mujeres [Efecto del ayuno sobre el tamaño de los linfangioleiomiomas en pacientes con linfangioleiomiomatosis]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00552955 (publicado por primera vez el 2 de noviembre de 2007). [08-H-0016] [080016]

NCT00792766 {solo datos publicados}

NCT00792766. Seguimiento a largo plazo del tratamiento con RAD001 para angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa (TSC) y linfangioleiomiomatosis esporádica (LAM). [Seguimiento a largo plazo del tratamiento con RAD001 para angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa (TSC) y linfangioleiomiomatosis esporádica]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00792766 (publicado por primera vez el 18 de noviembre de 2008). [CCHMC IRB n.º 2008-0333]

NCT01092208 {solo datos publicados}

NCT01092208. Estudios de pacientes autistas: redes genéticas y subtipos clínicos. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01092208 (publicado por primera vez el 24 de marzo de 2010). [10-CH-0084] [100084]

NCT01217125 {solo datos publicados}

NCT01217125. Rapamicina en angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa [Ensayo clínico para determinar la eficacia y seguridad de la rapamicina en angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01217125 (publicado por primera vez el 8 de octubre de 2010). [EudraCT 2007-005978-30]

NCT01266291 {solo datos publicados}

NCT01266291. Sabril para el tratamiento de crisis parciales complejas en pacientes adultos en un estudio de tolerabilidad (ET) [Sabril para el tratamiento de crisis parciales refractarias en adultos sintomáticos de esclerosis tuberosa: un estudio prospectivo de fase IV, abierto, de seguridad y tolerabilidad]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01266291 (publicado por primera vez el 24 de diciembre de 2010). [811542]

NCT01767779 {solo datos publicados}

NCT01767779. Posibles biomarcadores de EEG y estrategias antiepilépticas para la epilepsia en la CET [Posibles biomarcadores de EEG y estrategias antiepilépticas para la epilepsia en la CET]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767779 (publicado por primera vez el 14 de enero de 2013). [1P20NS080199-01 (Subvención/Contrato de los NIH de EE. UU.)]

NCT01780441 {solo datos publicados}

NCT01780441. Biomarcadores tempranos de autismo en bebés con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) [Estudio longitudinal para identificar biomarcadores tempranos del trastorno del espectro autista (TEA) en bebés con complejo de esclerosis tuberosa (TSC)]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01780441 (publicado por primera vez el 31 de enero de 2013). [1U01NS082320-01 (subvención/contrato del NIH de EE. UU.)] [IRB-P00005074]

NCT01929642 {solo datos publicados}

NCT01929642. Rapálogos del fenotipo autista en la esclerosis tuberosa: un estudio de viabilidad. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01929642 (publicado por primera vez el 28 de agosto de 2013). [AM00037881]

NCT02104011 {solo datos publicados}

NCT02104011. Tratamiento de angiomiolipomas renales en esclerosis tuberosa con betabloqueantes [Tratamiento de angiomiolipomas renales en esclerosis tuberosa]

Angiomiolipomas en esclerosis tuberosa por betabloqueantes: ensayo piloto]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104011 (publicado por primera vez el 4 de abril de 2014). [CHUBX 2011/35]

NCT02201212 {solo datos publicados}

NCT02201212. Everolimus para el cáncer con TSC1 o TSC2 Mutación [Ensayo de fase II de everolimus para pacientes con cáncer con mutaciones inactivadoras en TSC1 o TSC2 o mutaciones activadoras en MTOR]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201212 (publicado por primera vez el 28 de julio de 2014). [14-229] [CRAD001MUS217T]

NCT02325505 {solo datos publicados}

NCT02325505. Caracterización de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, linfangioleiomiomatosis y angiomiolipoma [Caracterización del perfil clínico de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, linfangioleiomiomatosis y angiomiolipoma en el Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325505 (publicado por primera vez el 25 de diciembre de 2014). [4147/14/127]

NCT02451696 {solo datos publicados}

NCT02451696. Un estudio piloto para evaluar los efectos del everolimus sobre la actividad cerebral de mTOR y la hiperexcitabilidad cortical en pacientes con CET y DCF. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451696 (publicado por primera vez el 22 de mayo de 2015). [14-00245]

NCT02461459 {solo datos publicados}

NCT02461459. Determinantes del trastorno del espectro autista (TEA) y la discapacidad intelectual (DI) en el complejo de esclerosis tuberosa (CET). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02461459 (publicado por primera vez el 3 de junio de 2015). [1U54NS092090 (Subvención/Contrato de los NIH de EE. UU.)] [IRB-P00013585]

NCT02634931 {solo datos publicados}

NCT02634931. Ensayo a largo plazo de sirolimus tópico para el tratamiento del angiofibroma en pacientes con esclerosis tuberosa [Ensayo a largo plazo, de un solo brazo y abierto de NPC-12G (fórmula tópica de sirolimus) para el tratamiento del angiofibroma y otras lesiones cutáneas en pacientes con esclerosis tuberosa]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634931 (publicado por primera vez el 18 de diciembre de 2015). [NPC-12G-2]

NCT02654340 {solo datos publicados}

NCT02654340. Biomarcadores del complejo de esclerosis tuberosa (BioTuScCom) [Biomarcadores del complejo de esclerosis tuberosa: un protocolo longitudinal observacional multicéntrico internacional]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654340 (publicado por primera vez el 13 de enero de 2016). [TSC 08-2018]

NCT03047213 {solo datos publicados}

NCT03047213. Sapanisertib en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico con mutaciones TSC1 y/o TSC2 [Estudio de fase II, abierto, multicéntrico y de un solo brazo para evaluar la actividad y la tolerabilidad del nuevo inhibidor de mTOR, MLN0128 (TAK-228), en pacientes con carcinoma de células transicionales localmente avanzado o metastásico de vejiga]. Tracto urotelial cuyos tumores albergan una mutación TSC1 y/o TSC2]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03047213 (publicado por primera vez el 8 de febrero de 2017). [1505015958] [2000021268] [9767 (Otro identificador: CTEP)] [9767 (Otro identificador: Universidad de Yale)]

Centro Oncológico LAO]] [NCI-2015-00121 (Identificador de Registro: CTRP (Programa de Informes de Ensayos Clínicos)]] [UM1CA186689 (Subvención/Contrato del NIH de EE. UU.)]

NCT03213678 {solo datos publicados}

NCT03213678. Inhibidor de PI3K/mTOR LY3023414 en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos avanzados recidivantes o refractarios, linfoma no Hodgkin o trastornos histiocíticos con TSC o mutaciones de PI3K/MTOR (ensayo pediátrico de tratamiento MATCH). [NCI-COG MATCH pediátrico (Análisis Molecular para la Elección de Terapia) - subprotocolo de fase 2 de LY3023414 en pacientes con tumores sólidos]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213678 (publicado por primera vez el 11 de julio de 2017). [APEC1621D (Otro identificador: CTEP)] [APEC1621D (Otro identificador: Grupo de Oncología Infantil)] [NCI-2017-01249 (Identificador de Registro: CTRP (Programa de Informes de Ensayos Clínicos))] [U10CA180886 (Subvención/Contrato de los NIH de EE. UU.)]

NCT03525834 {solo datos publicados}

NCT03525834. Seguridad y eficacia de everolimus (Afinitor®) en pacientes adultos chinos con angiomiolipoma asociado al complejo de esclerosis tuberosa [Estudio de fase IV, de un solo grupo, sobre la seguridad y eficacia de everolimus en adultos chinos con complejo de esclerosis tuberosa que presentan angiomiolipoma renal sin necesidad de cirugía inmediata]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525834 (publicado por primera vez el 16 de mayo de 2018). [CRAD001M2401]

NCT03649919 {solo datos publicados}

NCT03649919. Estudio clínico multicéntrico sobre el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades neurológicas raras en niños [Estudio clínico multicéntrico sobre el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades neurológicas raras en niños]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03649919 (publicado por primera vez el 28 de agosto de 2018). [EKYY-MCSDTMRNDC]

Pressey 2010 {solo datos publicados}

Pressey JG, Wright JM, Geller JI, Joseph DB, Pressey CS, Kelly DR. Terapia con sirolimus para la fibromatosis y el carcinoma multifocal de células renales en un niño con complejo de esclerosis tuberosa. *Sangre y cáncer pediátrico* 2010;54(7):1035-7. [DOI: [10.1002/pbc.22401](https://doi.org/10.1002/pbc.22401)] [PMID: 20108343]

Salido 2012 {solo datos publicados}

Salido R, Garnacho-Saucedo G, Cuevas-Asencio I, Ruano J, Galán-Gutiérrez M, Vélez A, et al. Efectividad clínica sostenida y perfil de seguridad favorable del sirolimus tópico para el angiofibroma facial asociado a la esclerosis tuberosa. *Revista de la Academia Europea de Dermatología y Venerología* 2012;26(10):1315-8. [PMID: 21834948]

Sallas 2015 {solo datos publicados}

Sallas W, Chiparus O, Cheung W, Urva S, Wang J, Cauwel H, et al. Modelado farmacocinético-farmacodinámico poblacional de everolimusina en el tratamiento de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) con astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA). *Revista de Farmacocinética y Farmacodinámica* 2013;40(1):S40. [RESUMEN N.º: M-035] [DOI: [10.1007/s10928-013-9308-2](https://doi.org/10.1007/s10928-013-9308-2)]

Sparagana 2010 {solo datos publicados}

Sparagana SP, Wilkes DC, Thompson CE, Bowers DC. El tumor del nervio óptico en el complejo de esclerosis tuberosa no responde.

al sirolimus. *Neurología Pediátrica* 2010;42(6):443-6. [PMID: 20472200]

Staeher 2012 {solo datos publicados}

Staeher M, Sauter M, Helck A, Linsenmaier U, Weber L, Mayer K, et al. Resección con conservación de nefronas de angiomiolipoma después del tratamiento previo con sirolimus en pacientes con esclerosis tuberosa. *Urología y Nefrología Internacional* 2012;44(6):1657-61. [PMID: 23054313]

Tanaka 2013 {solo datos publicados}

Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. Primer estudio comparativo de izquierda a derecha de rapamicina tópica frente a vehículo para angiofibromas faciales en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *British Journal of Dermatology* 2013;169(6):1314-8. [PMID: 23909960]

Wataya-Kaneda 2011 {solo datos publicados}

Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. Una combinación tópica de rapamicina y tacrolimus para el tratamiento del angiofibroma debido al complejo de esclerosis tuberosa (CET): un estudio piloto de nueve pacientes japoneses con CET de diferente gravedad. *British Journal of Dermatology* 2011;165(4):912-6. [PMID: 21692771]

Wataya-Kaneda 2012 {solo datos publicados}

Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. Una nueva aplicación de la formulación tópica de rapamicina, un inhibidor de mTOR, para pacientes con máculas hipomelanóticas en el complejo de esclerosis tuberosa. *Archivos de Dermatología* 2012;148(1):138-9. [DOI: [10.1001/archderm.148.1.138](https://doi.org/10.1001/archderm.148.1.138)] [PMID: 22250258]

Wataya-Kaneda 2015 {solo datos publicados}

Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, et al. Análisis clínico e histológico de la eficacia del tratamiento tópico con rapamicina contra máculas hipomelanóticas en el complejo de esclerosis tuberosa. *JAMA Dermatology* 2015;151(7):722-30. [DOI: [10.1001/jamadermatol.2014.4298](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.4298)] [PMID: 25692384]

Wheless 2013 {solo datos publicados}

Wheless JW, Almoazen H. Una nueva crema tópica de rapamicina para el tratamiento de angiofibromas faciales en el complejo de esclerosis tuberosa. *Journal of Child Neurology* 2013;28(7):933-6. [DOI: [10.1177/0883073813488664](https://doi.org/10.1177/0883073813488664)] [PMID: 23680945]

Wienecke 2006 {solo datos publicados}

Wienecke R, Fackler I, Linsenmaier U, Mayer K, Licht T, Kretzler M. Actividad antitumoral de la rapamicina en el angiomiolipoma renal asociado con el complejo de esclerosis tuberosa. *Revista Estadounidense de Enfermedades Renales* 2006;48(3):e27-9. [PMID: 16931204]

Yalon 2011 {solo datos publicados}

Yalon M, Ben-Sira L, Constantini S, Toren A. Regresión de astrocitomas subependimarios de células gigantes con RAD001 (everolimus) en el complejo de esclerosis tuberosa. *Sistema nervioso infantil* 2011;27(1):179-81. [PMID: 20703486]

Young 2013 {solo datos publicados}

Kwiatkowski D. Un biomarcador para la linfangioleiomiomatosis. *Revista de Medicina Respiratoria de The Lancet* 2013;1(6):424-5. [DOI: [10.1016/S2213-2600\(13\)70098-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70098-5)]

Wu H, Nikolaidis NM, Young LR, McCormack FX. Los niveles séricos de vegf-c están elevados en la esclerosis tuberosa asociada a la lam, pero no en la esclerosis tuberosa, se correlacionan con la necesidad de oxígeno suplementario e influyen en la respuesta de la función pulmonar al sirolimus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;197:A1100. [DOI: [10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A1100](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A1100)]

* Young L, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, et al. Concentración sérica de VEGF-D como biomarcador de Gravedad de la linfangioleiomiomatosis y respuesta al tratamiento: un análisis prospectivo del ensayo multicéntrico internacional sobre la eficacia de sirolimus en la linfangioleiomiomatosis (MILES). *Lancet. Medicina Respiratoria* 2013;1(6):445-52. [PMID: 24159565]

Young LR, Inoue Y, Moss J, Singer L, Strange C, Nakata K, et al. Los niveles séricos basales de VEGF-D se asocian con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en la linfangioleiomiomatosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;183:A6351. [DOI: [10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A6351](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A6351)]

Zhang 2018 {solo datos publicados}

Fonseca dos Santos-Junior E, Ricardo Mendes de Oliveira J. La importancia del estudio de las calcificaciones cerebrales en pacientes con esclerosis tuberosa. *Convulsión - Revista Europea de Epilepsia* 2018;61:199. [DOI: [10.1016/j.seizure.2018.08.023](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.023)]

* Zhang MN, Zou LP, Wang YY, Pang LY, Ma SF, Huang LL, et al. La calcificación del parénquima cerebral afecta la epilepsia farmacorresistente en la esclerosis tuberosa. *Seizure* 2018;60:86-90. [PMID: 29929111]

Referencias a estudios pendientes de evaluación

NCT03140449 {solo datos publicados}

NCT03140449. Rapamicina tópica y calcitriol para el angiofibroma de la esclerosis tuberosa [Estudio de terapia combinada con rapamicina tópica y calcitriol para lesiones cutáneas de la esclerosis tuberosa: un estudio aleatorizado doble ciego]. ensayo controlado]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03140449 (publicado por primera vez el 4 de mayo de 2017). [201306009MINB]

Randell 2016 {solo datos publicados}

NCT01954693. Estudio de everolimus en el tratamiento de problemas neurocognitivos en la esclerosis tuberosa [TRON: estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de RAD001 (everolimus) en el tratamiento de problemas neurocognitivos en la esclerosis tuberosa]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01954693 (publicado por primera vez el 7 de octubre de 2013). [DOI: [10.1186/ISRCTN09739757](https://doi.org/10.1186/ISRCTN09739757)] [NÚMERO EUDRACT: 2011-004854-25] [SPON803-10]

Randell E, McNamara R, Davies DM, Owen-Jones E, Kirby N, Angel L, et al. Uso de everolimus en el tratamiento de problemas neurocognitivos en la esclerosis tuberosa (TRON): protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorizado. *Trials* 2016;17:398. [PMID: 27515417]

Referencias a estudios en curso

EUCTR2011-006308-12-ES {solo datos publicados}

EUCTR2011-006308-12-ES. Ensayo clínico en pacientes con esclerosis tuberosa para el estudio de los efectos de la rapamicina tópica en la reducción de tumores faciales asociados a la enfermedad [Ensayo clínico de fase II para estudiar la eficacia y seguridad de la rapamicina tópica en la reducción de angiofibromas faciales]. trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006308-12-ES (fecha de registro: 29 de marzo de 2012).

NCT02860494 {solo datos publicados}

NCT02860494. Everolimus tópico en pacientes con esclerosis tuberosa [Everolimus tópico versus placebo para el tratamiento de angiofibromas faciales en pacientes con esclerosis tuberosa. Estudio de fase II/III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 3 dosis de everolimus tópico]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02860494 (publicado por primera vez el 9 de agosto de 2016). [NÚMERO EUDRACT: 2018-002531-18] [69HCL16_0062]

NCT03363763 {solo datos publicados}

NCT03363763. Ungüento tópico de sirolimus para angiofibromas cutáneos en sujetos con complejo de esclerosis tuberosa [Estudio de fase 2, multicéntrico, prospectivo, aleatorio, doble ciego, con placebo y diseño paralelo para evaluar la seguridad y eficacia del sirolimus tópico para angiofibromas cutáneos en sujetos con complejo de esclerosis tuberosa, seguido de un ensayo clínico abierto opcional]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363763 (publicado por primera vez el 6 de diciembre de 2017). [AUCTA-UAP006-PH2]

NCT03826628 {solo datos publicados}

NCT03826628. Estudio de eficacia y seguridad de la crema tópica de rapamicina para el tratamiento del angiofibroma facial asociado al complejo de esclerosis tuberosa [Estudio de fase 2/3, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de grupos paralelos, de comparación de dosis-respuesta de la eficacia y seguridad de la crema tópica de rapamicina para el tratamiento de angiofibromas faciales (AF) asociados al complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes de 6 años de edad o más]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03826628 (publicado por primera vez el 1 de febrero de 2019); NA:NA. [DOI: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03826628?id=NCT03826628&draw=2&rank=1](https://doi.org/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03826628?id=NCT03826628&draw=2&rank=1)] [DSLIP-01]

Referencias adicionales

Año 2019

Annear NM, Appleton RE, Bassi Z, Bhatt R, Bolton PF, Crawford P, et al. Complejo de esclerosis tuberosa (CET): recomendaciones de expertos para la prestación de atención coordinada. *Frontiers in Neurology* 2019;10:1116. [DOI: [10.3389/fneur.2019.01116](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01116)] [PMID: 31781016]

Ballou 2008

Ballou LM, Lin RZ. Rapamicina e inhibidores de la quinasa mTOR. *Revista de Biología Química* 2008;1(1-4):27-36. [PMID: 19568796]

Bhaskar 2007

Bhaskar PT, Hay N. Los dos TORC y Akt. *Developmental Cell* 2007;12(4):487-502. [PMID: 17419990]

Bissler 2008

Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus para el angiomiolipoma en el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis. *New England Journal of Medicine* 2008;358(2):140-51.

Brachmann 2009

Brachmann S, Fritsch C, Maira SM, García-Echeverría C. Inhibidores de PI3K y mTOR: una nueva generación de agentes anticancerígenos dirigidos. *Current Opinion in Cell Biology* 2009;21(2):194-8. [PMID: 19201591]

Canpolat 2014

Canpolat M, Per H, Gumus H, Yikilmaz A, Unal E, Patiroglu T, et al. La rapamicina tiene un efecto beneficioso en el control de la epilepsia en niños con complejo de esclerosis tuberosa: resultados de 7 niños de una cohorte de 86. *Child's Nervous System* 2014;30(2):227-40. [PMID: 23743820]

Cardamomo 2014

Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, Kennedy SE, Chopra M, Lawson JA. Diana mamífera de los inhibidores de la rapamicina para la epilepsia intratable y los astrocitomas subependimarios de células gigantes en el complejo de esclerosis tuberosa. *Journal of Pediatrics* 2014;164(5):1195-200. [PMID: 24518170]

Cheadle 2000

Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Avances en genética molecular en la esclerosis tuberosa. *Human Genetics* 2000;107(2):97-114. [PMID: 11030407]

Chu-Shore 2010

Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. Historia natural de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia* 2010;51:1236-4. [DOI: [10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x)] [PMID: 20041940]

CTCAE v3.0 [Programa informático]

Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE). Instituto Nacional del Cáncer, versión 3. Bethesda, MD: Programa de evaluación de terapias contra el cáncer, 2006. Disponible en ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.

Curatolo 2015a

Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurology* 2015;14:733-45. [DOI: [10.1016/S1474-4422\(15\)00069-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00069-1)] [PMID: 26067126]

Curatolo 2015b

Curatolo P. Objetivo mecanístico de la rapamicina (mTOR) en la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología Pediátrica* 2015;52:281-9. [DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.028](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.028)] [PMID: 25591831]

Dabora 2001

Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. El análisis mutacional en una cohorte de 224 pacientes con esclerosis tuberosa indica una mayor gravedad de TSC2, en comparación con

TSC1, enfermedad multiorgánica. *American Journal of Human Genetics* 2001;68(1):64-80. [PMID: 11112665]

Dar 2002

Donner A, Klar N. Cuestiones del metaanálisis de ensayos aleatorizados por conglomerados. *Statistics in Medicine* 2002;21(19):2971-80.

Certificado ECTS 1993

Consorcio Europeo de Esclerosis Tuberosa del Cromosoma 16. Identificación y caracterización de la esclerosis tuberosa Gen en el cromosoma 16. *Cell* 1993;75(7):1305-15. [PMID: 8269512]

Edén 2014

Eden KE, de Vries PJ, Moss J, Richards C, Oliver C. Autolesión y agresión en el complejo de esclerosis tuberosa: comparación del síndrome cruzado y marcadores de riesgo asociados. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2014;6(1):10. [PMID: 24822087]

Ehninger 2011

Ehninger D, Silva AJ. Rapamicina para el tratamiento de la esclerosis tuberosa y los trastornos del espectro autista. *Tendencias en Medicina Molecular* 2011;17(2):78-87. [PMID: 21115397]

Elbourne 2002

Elbourne DR, Altman DG, Higgins PT, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Metanálisis de estudios cruzados: aspectos metodológicos. *Revista Internacional de Epidemiología* 2002;30(1):140-9.

Feria 2006

Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Desarrollo actual de inhibidores de mTOR como agentes anticancerígenos. *Nature Reviews. Drug Discovery* 2006;5(8):671-88. [PMID: 16883305]

Falotico 2005

Falotico R. ¿Son todos los análogos del sirolimus iguales? En: Cumbre de Angioplastia; TCT Asia Pacífico; 28 de abril de 2005; Seúl, Corea. 2005.

Feliciano 2013

Feliciano DM, Lin TV, Hartman NW, Bartley CM, Kubera C, Hsieh L, et al. Circuitos y bases bioquímicas para los síntomas de la esclerosis tuberosa: desde la epilepsia hasta los déficits neurocognitivos. *Revista Internacional de Neurociencia del Desarrollo* 2013;31(7):667-78. [DOI: [10.1016/j.ijdevneu.2013.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.02.008)] [PMID: 23485365]

Gao 2001

Gao X, Pan D. Los supresores tumorales TSC1 y TSC2 antagonizan la señalización de insulina en el crecimiento celular. *Genes & Development* 2001;15(11):1383-92. [PMID: 11390358]

Goncharova 2002

Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, Hunter DS, Glassberg MK, Yeung RS, et al. La tuberina regula la activación de la quinasa p70 S6 y la fosforilación de la proteína ribosomal S6. Función del gen supresor tumoral TSC2 en la linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM). *Journal of Biological Chemistry* 2002;277(34):30958-67. [PMID: 12045200]

Haemel 2010

Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Rapamicina tópica: un nuevo enfoque para los angiofibromas faciales en la esclerosis tuberosa. *Archivos de Dermatología* 2010;146(7):715-8. [PMID: 20644030]

Higgins 2003

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Medición de la inconsistencia en metanálisis. *BMJ* 2003;327(7417):557-60.

Higgins 2017

Higgins JP, Altman DG, Sterne JA, editores. Capítulo 8: Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. En: Higgins JP, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS, editores, *Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.2.0 (actualizado en junio de 2017), Cochrane, 2017. Disponible en training.cochrane.org/handbook/archive/v5.2.

Higgins 2022

Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. *Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 6.3 (actualizado en febrero de 2022). Cochrane, 2022. Disponible en training.cochrane.org/handbook.

Hinton 2014

Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knillans TK. Manifestaciones cardiovasculares del complejo de esclerosis tuberosa y resumen de los criterios diagnósticos revisados y las recomendaciones de vigilancia y manejo del Grupo de Consenso Internacional de Esclerosis Tuberosa. *Revista de la Asociación Americana del Corazón* 2014;3(6):e001493. [PMID: 25424575]

Hoogeveen-Westerveld 2012

Hoogeveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, Karbassi I, Batish SD, den Dunnen JT, et al. Evaluación funcional de variantes sin sentido de TSC1 identificadas en individuos con tuberculosis Complejo de esclerosis. *Human Mutation* 2012;33(3):476-9. [PMID: 22161988]

Hoogeveen-Westerveld 2013

Hoogeveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, Mayer K, Lannoy N, Elmslie F, et al. Evaluación funcional de variantes de TSC2 identificadas en individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Mutación Humana* 2013;34(1):167-75. [PMID: 22903760]

Hyman 2000

Hyman MH, Whittemore VH. Conferencia de consenso de los Institutos Nacionales de Salud: complejo de esclerosis tuberosa. *Archivos de Neurología* 2000;57(5):662-5. [PMID: 10815131]

Inoki 2002

Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan KL. TSC2 es fosforilado e inhibido por Akt y suprime la señalización de mTOR. *Nature Cell Biology* 2002;4(9):648-57. [PMID: 12172553]

Johnson 2010

Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. Guías de la Sociedad Respiratoria Europea para el diagnóstico y el tratamiento de la linfangioleiomiomatosis. *Revista Respiratoria Europea* 2010;35(1):14-26.

Joinson 2003

Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Dificultad de aprendizaje y epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychological Medicine* 2003;33(2):335-44. [PMID: 12622312]

Krueger 2013

Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, et al. Tratamiento con everolimus de la epilepsia refractaria en el complejo de esclerosis tuberosa. *Anales de Neurología* 2013;74(5):679-87. [PMID: 23798472]

Kwiatkowski 2002

Kwiatkowski DJ, Zhang H, Bandura JL, Heiberger KM, Glogauer M, el-Hashemite N, et al. Un modelo murino de TSC1 revela letalidad dependiente del sexo en hemangiomas hepáticos y una sobreexpresión de la actividad de la quinasa p70S6 en células Tsc1 nulas. *Human Molecular Genetics* 2002;11(5):525-34. [PMID: 11875047]

Kwiatkowski 2003

Kwiatkowski DJ. Esclerosis tuberosa: de los tubérculos a mTOR. *Anales de Genética Humana* 2003;67(Pt 1):87-96. [PMID: 12556239]

Lee 2005

Lee L, Sudentas P, Donohue B, Asrican K, Worku A, Walker V, et al. Eficacia de un análogo de rapamicina (CCI-779) e IFN-gamma en modelos murinos de esclerosis tuberosa. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2005;42(3):213-27. [PMID: 15578690]

Lee 2009

Lee N, Woodrum CL, Nabil AM, Rautkys AE, Messina MP, Dabora SL. Dosis semanal de mantenimiento de rapamicina y posible eficacia de la combinación de sorafenib y rapamicina, pero no de atorvastatina ni doxiciclina, en modelos preclínicos de esclerosis tuberosa. *BMC Pharmacology* 2009;9:8. [PMID: 19368729]

Lefebvre 2022

Lefebvre C, Manheimer E, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, et al. Capítulo 4: Búsqueda y selección de estudios. En Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 6.3 (actualizado en febrero de 2022). Cochrane, 2022. Disponible en training.cochrane.org/handbook.

LOVD TSC1

Povey S, Ekong R. Base de datos de esclerosis tuberosa: Esclerosis tuberosa 1 (TSC1). chromium.liacs.nl/LOVD2/TSC/home.php?select_db=TSC1 (consultado el 14 de agosto de 2014).

LOVD TSC2

Povey S, Ekong R. Base de datos de esclerosis tuberosa: Esclerosis tuberosa 2 (TSC2). chromium.liacs.nl/LOVD2/TSC/home.php?select_db=TSC2 (consultado el 14 de agosto de 2014).

Madke 2013

Madke B. Rapamicina tópica (sirolimus) para angiofibromas faciales. *Revista India de Dermatología en Línea* 2013;4(1):54-7. [PMID: 23439391]

Manning 2002

Manning BD, Tee AR, Logsdon MN, Blenis J, Cantley LC.
Identificación de la tuberina, producto del gen supresor tumoral del
complejo de esclerosis tuberosa-2, como diana de la vía de la
fosfoinosítido 3-quinasa/akt. *Molecular Cell* 2002;10(1):151-62.
[PMID: 12150915]

McCormack 2010

McCormack F, Henske E. Linfangioleiomiomatosis y enfermedad pulmonar
en la CET. En: Kwiatkowski D, Whittemore VH, Thiele EA, editores. *Complejo de
Esclerosis Tuberosa: Genes, Características Clínicas y Terapéutica*.
Weinheim: Wiley-Blackwell, 2010.

McMahon 2012

McMahon J, Huang X, Yang J, Komatsu M, Yue Z, Qian J, Zhu X, Huang Y.
Deterioro de la autofagia neuronal tras la desinhibición de la diana
mamífera ofrapamicina y su contribución a la epileptogénesis. *Journal
of Neuroscience* 2012;32(45):15704-14.
[DOI: [10.1523/JNEUROSCI.2392-12.2012](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2392-12.2012)] [PMID: 23136410]

Meikle 2008

Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, Kramvis I, Lane H, Sahin M, Kwiatkowski
DJ. Respuesta de un modelo neuronal de esclerosis tuberosa a inhibidores
de la diana de la ofrapamicina (mTOR) en mamíferos: efectos sobre la
señalización de mTORC1 y Akt que conducen a una mejora de la supervivencia
y la función. *Journal of Neuroscience* 2008;28(21):5422-32.
[DOI: [10.1523/JNEUROSCI.0955-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0955-08.2008)] [PMID: 18495876]

Muncy 2009

Muncy J, Butler IJ, Koenig MK. La rapamicina reduce la frecuencia de
las convulsiones en el complejo de esclerosis tuberosa. *Journal of Child
Neurology* 2009;24(4):477. [PMID: 19151365]

Mutizwa 2011

Mutizwa MM, Berk DR, Anadkat MJ. Tratamiento de angiofibromas
faciales con aplicación tópica de solución oral de rapamicina (1 mg
mL⁻¹) en dos pacientes con esclerosis tuberosa.
Revista Británica de Dermatología 2011;165(4):922-3. [PMID: 21692776]

Napolioni 2008

Napolioni V, Curatolo P. Genética y biología molecular del complejo de
esclerosis tuberosa. *Current Genomics* 2008;9(7):475-87.
[PMID: 19506736]

NINDS 2013

Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS).
Hoja informativa sobre la esclerosis tuberosa. [www.ninds.nih.gov/disorders/
tuberous_sclerosis/detail_tuberous_sclerosis.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/tuberous_sclerosis/detail_tuberous_sclerosis.htm) (consultado el 1 de agosto de
2013).

Northrup 2013

Northrup H, Krueger DA, Grupo de Consenso Internacional sobre el
Complejo de Esclerosis Tuberosa. Actualización de los criterios
diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de
la conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Neurología Pediátrica* 2013;49(4):234-54.

Northrup 2021

Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ,
et al. Criterios diagnósticos internacionales actualizados del complejo de
esclerosis tuberosa y recomendaciones de vigilancia y tratamiento. *Neurología
Pediátrica* 2021;123:50-66. [DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011)]
[PMID: 34399110]

OMIM#191100 [Programa de computadora]

ESCLEROSIS TUBEROSA 1; TSC1. Herencia Mendeliana en el Hombre® -
Centro Nacional de Información Biotecnológica, 12 de febrero de 2015
(última actualización). omim.org/entry/191100.

OMIM#613254 [Programa informático]

ESCLEROSIS TUBEROSA 2; TSC2. Herencia Mendeliana en el Hombre® -
Centro Nacional de Información Biotecnológica, 12 de febrero de 2015
(última actualización). omim.org/entry/613254.

Osborne 1991

Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiología de la esclerosis
tuberosa. *Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York*,
1991;615:125-7. [PMID: 2039137]

Sobre el agua 2014

Overwater IE, Rietman AB, Elgersma Y, de Wit MC. El tratamiento de la
epilepsia intratable en el complejo de esclerosis tuberosa con everolimus
aún no está basado en la evidencia. *Anales de Neurología* 2014;75(1):163-4.
[PMID: 24243580]

Alfarero 2002

Potter CJ, Pedraza LG, Xu T. Akt regula el crecimiento mediante la
fosforilación directa de Tsc2. *Nature Cell Biology* 2002;4(9):658-65.
[PMID: 12172554]

Cucaracha 1998

Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Conferencia de consenso sobre el
complejo de esclerosis tuberosa: criterios de diagnóstico clínico revisados.
Revista de Neurología Infantil 1998;13(12):624-8. [PMID: 9881533]

Cucaracha 1999

Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Conferencia de Consenso sobre
Esclerosis Tuberosa: recomendaciones para la evaluación diagnóstica.
*Asociación Nacional de Esclerosis Tuberosa. Revista de
Neurología Infantil* 1999;14(6):401-7. [PMID: 10385849]

Rosner 2004

Rosner M, Freilinger A, Hengstschlager M. Proteínas que interactúan con los
productos génicos de la esclerosis tuberosa. *Aminoácidos*
2004;27(2):119-28. [PMID: 15351877]

RxList 2015a

John P Cunha, DO, FACOEP. Rapamune (Sirolimus).
www.rxlist.com/rapamune-drug.htm 1 de septiembre de 2022
(consultado el 15 de marzo de 2023).

Lista de recetas 2015b

Torisel (Temsilolimus). www.rxlist.com/torisel-drug.htm 5 de abril de 2018
(consultado el 15 de marzo de 2023).

Lista de recetas 2016

Cunha JP. Afinitor (Everolimus). www.rxlist.com/afinitor-drug.htm 17
de febrero de 2022 (consultado el 15 de marzo de 2023).

SAS 2013 [Programa informático]

SAS®. SAS Institute Inc., versión 9.4. Cary, Carolina del Norte, EE. UU.: SAS Institute Inc., 2013.

Sasongko 2015

Sasongko TH, Ismail NF, Nik Mohd Ari NA, Zabidi-Hussin ZA. Rapamicina y sus análogos (rapálogos) para tumores asociados al complejo de esclerosis tuberosa: una revisión sistemática de estudios no aleatorizados mediante metanálisis. *www.ajrd.com/content/10/1/95* (consultado el 18 de agosto de 2015).

Sattler 1992

Sattler M, Guengerich FP, Yun CH, Christians U, Sewing KF. Las enzimas del citocromo P-450 3A son responsables de la biotransformación de FK506 y rapamicina en humanos y ratas. *Drug Metabolism & Disposition* 1992;20(5):753-61.

Seibert 2011

Seibert D, Hong CH, Takeuchi F, Olsen C, Hathaway O, Moss J, et al. Reconocimiento de la esclerosis tuberosa en mujeres adultas: presentación tardía con consecuencias potencialmente mortales. *Anales de Medicina Interna* 2011;154(12):806-13. [PMID: 21690595]

Pastor 1991

Shepherd C, Gomez M, Lie J, Crowson C. Causas de muerte en pacientes con esclerosis tuberosa. *Mayo Clinic Proceedings* 1991;66(8):792-6.

Talos 2008

Talos DM, Kwiatkowski DJ, Cordero K, Black PM, Jensen FE. Alteraciones celulares específicas de la expresión del receptor de glutamato en tubérculos corticales del complejo de esclerosis tuberosa. *Anales de Neurología* 2008;63(4):454-65. [DOI: [10.1002/ana.21342](https://doi.org/10.1002/ana.21342)] [PMID: 18350576]

Tanzi 2013

Tanzi MG. Interacciones con jugos: Lo que los pacientes deben saber. *www.pharmacist.com/juice-interactions-what-patients-need-know* (consultado el 1 de agosto de 2014).

Camiseta 2003

Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, Blenis J. Los productos génicos del complejo de esclerosis tuberosa, tuberina y hamartina, controlan la señalización de mTOR al actuar como un complejo proteico activador de GTPasa hacia Rheb. *Current Biology* 2003;13(15):1259-68. [PMID: 12906785]

Tiberio 2011

Tiberio D, Franz DN, Phillips JR. Regresión de un rabdomioma cardíaco en un paciente que recibe everolimus. *Pediatría* 2011;127(5):e1335-7. [PMID: 21464184]

Truchuelo 2012

Truchuelo T, Diaz-Ley B, Rios L, Alcantara J, Jaén P. Angiofibromas faciales tratados con rapamicina tópica: una excelente opción con respuesta rápida. *Dermatology Online Journal* 2012;18(1):15. [PMID: 22301052]

Tyburczy 2015

Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, Camposano S, Chekaluk Y, Thorner AR, et al. Las mutaciones en mosaico e intrónicas en TSC1/TSC2 explican la mayoría de los pacientes con CET sin mutación identificada.

mediante pruebas convencionales. *PLoS Genetics* 2015;11(11):e1005637. [PMID: 26540169]

de Slegtenhorst 1997

Identificación del gen TSC1 de la esclerosis tuberosa en el cromosoma 9q34. *Science* 1997;277(5327):805-8. [PMID: 9242607]

van Slegtenhorst 1999 van

Slegtenhorst M, Verhoef S, Tempelaars A, Bakker L, Wang Q, Wessels M, et al. Espectro mutacional del gen TSC1 en una cohorte de 225 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: no hay evidencia de correlación genotipo-fenotipo. *Revista de Genética Médica* 1999;36(4):285-9. [PMID: 10227394]

Wesolowski 2014

Wesolowski R, Abdel-Rasoul M, Lustberg M, Paskell M, Shapiro CL, Macrae ER. Mortalidad relacionada con el tratamiento con everolimus en pacientes con cáncer. *Oncologist* 2014;19:661-8. [DOI: [10.1634/theoncologist.2013-0355](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0355)] [PMID: 24794158]

Weston 2012

Weston MC, Chen H, Swann JW. Múltiples funciones de la señalización de la diana de rapamicina en mamíferos, tanto en la transmisión sináptica glutamatérgica como en la GABAérgica. *Journal of Neuroscience* 2012;32(33):11441-52. [PMID: 10.1523/JNEUROSCI.1283-12.2012] [PMID: 22895726]

Wiemer-Kruel 2014

Wiemer-Kruel A, Woerle H, Strobl K, Bast T. Everolimus para el tratamiento del astrocitoma subependimario de células gigantes, que probablemente causa agravamiento de las convulsiones en un niño con complejo de esclerosis tuberosa: reporte de un caso. *Neuropediatría* 2014;45(2):129-31. [PMID: 24293099]

Wong 2016

Wong M, Roper SN. Modelos animales genéticos de malformaciones del desarrollo cortical y epilepsia. *Journal of Neuroscience Methods* 2016;260:73-82. [DOI: [10.1016/j.jneumeth.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.04.007)] [PMID: 25911067]

Yuan 2009

Yuan R, Kay A, Berg WJ, Leibold D. Focalización en la tumorigénesis: desarrollo y uso de inhibidores de mTOR en la terapia del cáncer. *Revista de Hematología y Oncología* 2009;2:45. [PMID: 19860903]

Zeng 2008

Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. La rapamicina previene la epilepsia en un modelo de ratón del complejo de esclerosis tuberosa. *Anales de Neurología* 2008;63(4):444-53. [DOI: [10.1002/ana.21331](https://doi.org/10.1002/ana.21331)] [PMID: 18389497]

Referencias a otras versiones publicadas de esta reseña

Sasongko 2014

Sasongko TH, Ismail NF, Malik NM, Zabidi-Hussin ZA. Rapamicina y sus análogos (rapálogos) para el complejo de esclerosis tuberosa. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2014, Número 9. N.º de art.: CD011272. [DOI: [10.1002/14651858.CD011272](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011272)]

Sasongko 2016

Sasongko TH, Ismail NF, Zabidi-Hussin ZA. rapamicina y Rapálogos para el complejo de esclerosis tuberosa. Base de Datos Cochrane

de Revisiones Sistemáticas 2016, Número 7. Núm. de art.: CD011272. [DOI: 10.1002/14651858.CD011272.pub2]

* Indica la principal publicación del estudio.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Características de los estudios incluidos [ordenados por ID del estudio]

Bissler 2013 (EXIST 2)

Características del estudio		
Métodos	Estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Multicéntrico (24 centros en 11 países).	
Participantes	118 participantes (de 18 a 61 años, 40 hombres y 78 mujeres) con al menos un angiomiolipoma 3 cm o más de diámetro y un diagnóstico de esclerosis tuberosa según los criterios de consenso (Roach 1998, Hyman 2000) fueron reclutados; 79 participantes estaban en el grupo de tratamiento y 39 participantes estaban en el grupo de El grupo placebo. Los participantes tenían 18 años o más. Veintitrés participantes en el grupo placebo Se retiraron, principalmente debido a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, todos los participantes fueron incluidos en el análisis. Hubo 2/79 participantes en el grupo de intervención y 3/36 participantes en el grupo placebo con linfangioleiomiomatosis esporádica (sin CET) que no pudimos separar del análisis. Para un En una futura versión de esta revisión, planeamos contactar a los autores del estudio para obtener información más detallada. Que podemos analizar los resultados únicamente de personas con CET. También planeamos contactar a los autores del estudio para verificar si los participantes con CET cumplen con los criterios de diagnóstico más recientes (Northrup, 2013).	
Intervenciones	Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: 1. Everolimus oral 10 mg/día 2. Placebo oral La exposición media a la intervención fue de 38 semanas para el grupo de tratamiento y de 34 semanas para el grupo placebo. Se realizó una tomografía computarizada o resonancia magnética renal al inicio, a las 12, 24 y 48 semanas, y anualmente tras el inicio del tratamiento. Si bien se indicó que la fase principal del ensayo duró hasta el último participante aleatorizado. Habían sido tratados durante 6 meses, no había una declaración clara sobre la duración exacta del estudio, especialmente en vista de otra declaración sobre una fase abierta posterior. Se contactará a los autores del estudio para Información exacta sobre el cronograma de la aleatorización.	
Resultados	1. Tasa de respuesta de everolimus en angiomiolipomas (definida como el número de participantes que tienen un 50% reducción del tamaño del tumor en comparación con el valor inicial) 2. Frecuencia de las convulsiones 3. Respuesta a las lesiones cutáneas 4. EA	
Notas	El estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals.	
Riesgo de sesgo		
Inclinación	Juicio de los autores Sustento del juicio	
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir uno de los siguientes: everolimus o placebo, estratificado por el uso de fármacos antiepilépticos inductores de enzimas en aleatorización y por la presencia de linfangio leiomiomatosis esporádica. Se generó una secuencia aleatoria utilizando un sistema de respuesta web interactivo.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	No indicado.

Bissler 2013 (EXIST 2) (Continuación)

Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño)	Bajo riesgo	Los participantes recibieron un tratamiento de estudio ciego hasta la progresión del angiomiolipoma, la aparición de toxicidad inaceptable o el retiro del participante por cualquier motivo. Otra razón. Doble ciego (participante, cuidador, investigador, evaluador de resultados).
Todos los resultados		
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Se evaluó la tomografía computarizada o la resonancia magnética renal (la misma modalidad utilizada durante todo el estudio para cada participante) mediante una revisión radiológica central ciega. Se detectaron efectos adversos. monitoreados a través de respuestas informadas por los participantes o los cuidadores, así como evaluación del investigador.
Todos los resultados		
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción)	Bajo riesgo	Los análisis de eficacia incluyeron a todos los participantes asignados al azar, y los análisis de seguridad incluyeron a todos los participantes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y tuvieron Al menos una evaluación posterior a la basal. Los participantes que no pudieron ser evaluados (ya sea por abandono u otras razones) se consideraron no respondedores.
Todos los resultados		
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados que se mencionaron en "Métodos" se informaron en la sección "Resultados" del informe del estudio.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	Este estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals, que también es fabricante del producto en investigación. Los autores que sean accionistas, empleados o Los consultores de la entidad financiadora (Novartis) participaron en el diseño, la discusión, la investigación, la supervisión de la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos. Se reconoció la preocupación por los conflictos de intereses entre los autores de este estudio, pero debido al número limitado de estudios, no fue posible evaluar (mediante análisis de sensibilidad o análisis de subgrupos) si esto afectó los resultados del ensayo.

Franz 2013 (EXISTE 1)

Características del estudio	
Métodos	Ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Multicéntrico (24 centros en 10 países).
Participantes	117 participantes (de 0,8 a 26,6 años de edad, 67 hombres y 50 mujeres) con al menos un angiomiolipoma 3 cm o más de diámetro y un diagnóstico definitivo de TSC según los criterios de consenso (Hyman 2000; Roach 1998) fueron reclutados. Hay 78 participantes en el grupo de tratamiento y 39 en el grupo placebo. En el grupo de tratamiento, un participante se perdió durante el seguimiento y otro se retiró. Consentimiento. En el grupo placebo, 6 participantes abandonaron el estudio debido a la progresión de la enfermedad, 1 retiró su consentimiento y otro participante abandonó el estudio debido a problemas administrativos. Datos de los 117 participantes reclutados. Se analizaron. Para la futura versión de esta revisión, planeamos contactar a los autores de los estudios para determinar si Las personas con CET cumplen los últimos criterios de diagnóstico (Northrup 2013).
Intervenciones	Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: 1. Everolimus oral, a partir de 4,5 mg/m2 de superficie corporal por día y posteriormente ajustado para alcanzar la presión arterial. Concentraciones mínimas de 5 a 15 ng/mL, con modificaciones de dosis permitidas para efectos tóxicos relacionados con el tratamiento. La dosis inicial para niños con neoplasias malignas se eligió justo por debajo de... la dosis máxima tolerada (5 mg/m2 por día) 2. Placebo oral Los participantes fueron tratados durante 6 meses con una fase de extensión (hasta 4 años después del último participante). se asignó aleatoriamente al tratamiento) si los resultados de la fase central favorecían al everolimus. La duración media del tratamiento del estudio fue de 41,9 semanas (rango 24,0 - 78,9) para los individuos en el grupo de estudio. grupo de everolimus y 36,1 semanas (13,9 - 79,7) para los del grupo placebo.

Franz 2013 (EXIST 1) (Continuación)

Resultados	1. Tasa de respuesta (definida como el número de participantes que tuvieron una reducción del 50 % en el tamaño del tumor en comparación al valor basal) de everolimus en SEGA 2. Angiomiolipomas 3. Frecuencia de las convulsiones 4. Respuesta a las lesiones cutáneas 5. EA	
Notas	El estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals.	
Riesgo de sesgo		
Inclinación	Juicio de los autores Sustento del juicio	
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a everolimus o placebo equivalente, estratificados según el uso de antiepiléptico inductor de enzimas. drogas. Se supone que los investigadores utilizaron datos aleatorios generados por computadora. secuencia: Cita: "Se utilizó un sistema interactivo de respuesta a Internet para la asignación aleatoria de pacientes..."
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los investigadores ocultaron la asignación según la siguiente declaración: Cita: "Se utilizó un sistema interactivo de respuesta por Internet... para la gestión de su tratamiento para mantener la ocultación de la asignación".
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño)	Bajo riesgo	Los participantes fueron cegados según la siguiente declaración: Cita: "Los pacientes recibieron un tratamiento de estudio enmascarado (everolimus idéntico y placebo) a menos que se interrumpa..."
Todos los resultados		
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Todo el personal del estudio no tenía conocimiento de la asignación del tratamiento, incluido el resultado. evaluadores.
Todos los resultados		
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción)	Bajo riesgo	Los análisis de eficacia y seguridad incluyeron a todos los participantes.
Todos los resultados		
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados que se mencionaron en "Métodos" se informaron en la sección "Resultados" del informe del estudio.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	Este estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals, fabricante del producto en investigación. Autores que son empleados o consultores de la entidad financiadora (Novartis) participaron en el diseño, la discusión y la elaboración del estudio. Investigación, supervisión de la recopilación de datos y análisis e interpretación de datos. Se reconocieron preocupaciones sobre conflictos de intereses entre los autores. de este estudio, pero debido al número limitado de estudios no pudimos evaluar (mediante análisis de sensibilidad o análisis de subgrupos) si esto ha afectado los resultados del ensayo.

Francés 2016 (EXIST 3)

Características del estudio		
Métodos	Ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Multicéntrico (99 centros en 25 países).	

Francés 2016 (EXIST 3) (Continuación)

Participantes	366 participantes (190 hombres y 176 mujeres) de 2 a 65 años con un diagnóstico confirmado de CET y Epilepsia resistente al tratamiento, con 16 o más convulsiones durante la fase basal de 8 semanas (sin un periodo continuo de 21 días sin convulsiones) y que recibe entre 1 y 3 fármacos antiepilépticos en una dosis estable Durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización, se incluyeron pacientes. Nuestra consulta al autor del ensayo sobre los criterios de diagnóstico utilizados para los participantes no ha recibido respuesta.	
Intervenciones	Los participantes fueron asignados aleatoriamente a tres brazos de la siguiente manera: 1. Fármacos antiepilépticos más placebo: 119 participantes 2. Fármacos antiepilépticos más everolimus 3–7 ng/mL – 117 participantes 3. Fármacos antiepilépticos más everolimus 9–15 ng/mL – 130 participantes La duración del tratamiento fue de 18 semanas.	
Resultados	1. Frecuencia de las convulsiones 2. EA 3. Cambio con respecto al valor inicial en la frecuencia de las convulsiones 4. Frecuencia de las convulsiones 5. Frecuencia de días sin convulsiones durante el periodo de mantenimiento 6. Tasa libre de convulsiones 7. Proporción de pacientes que logran al menos una reducción del 25 % en la frecuencia de las convulsiones con respecto al valor inicial. 8. Análisis de la relación exposición-respuesta	
Notas	El estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals.	
Riesgo de sesgo		
Inclinación	Juicio de los autores Sustento del juicio	
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) mediante aleatorización en bloques permutados. (tamaño de bloque de 6) que fue implementado por Interactive Response Technology software. La aleatorización se estratificó por subgrupo de edad.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los participantes, los investigadores, el personal del sitio y el equipo de estudio del patrocinador fueron enmascarada a la asignación del tratamiento, pero la asignación no se ocultó al personal a cargo del suministro de medicamentos, la implementación de la lista de aleatorización y bioanálisis farmacocinético.
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño)	Bajo riesgo	Los participantes, los investigadores, el personal del sitio y el equipo de estudio del patrocinador fueron Enmascaramiento de la asignación del tratamiento. Las pastillas de everolimus se fabricaron idénticas a las pastillas placebo para mantener el enmascaramiento.
Todos los resultados		
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Los evaluadores de resultados fueron cegados para la mayoría de los resultados.
Todos los resultados		
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción)	Riesgo poco claro	Nuestra consulta sobre el número total de participantes incluidos en el análisis Para varios resultados no se ha obtenido respuesta.
Todos los resultados		
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados mencionados en la sección «Métodos» se informaron en la sección «Resultados» del informe del estudio, excepto el resultado «Relación exposición-seguridad». Seguimos esperando aclaraciones del autor sobre este resultado. venir.

Francés 2016 (EXIST 3) (Continuación)

Otros sesgos	Riesgo poco claro	Este estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals, fabricante del producto en investigación. Autores empleados o consultores de Novartis participaron en el diseño, la discusión y la elaboración del estudio. Investigación, supervisión de la recopilación de datos y análisis e interpretación de datos. Se reconocieron preocupaciones sobre conflictos de intereses entre los autores. de este estudio, pero debido al número limitado de estudios no pudimos evaluar (mediante análisis de sensibilidad o análisis de subgrupos) si esto ha afectado los resultados del ensayo.
--------------	-------------------	--

Koenig 2012

Características del estudio		
Métodos	Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Centro único en Texas, EE. UU.	
Participantes	28 participantes (edad media de 23 años, con un rango de 13 a > 30 años, 15 hombres y 13 mujeres) diagnosticados con TSC según los criterios de consenso (Roach 1999). 18 participantes en el grupo de tratamiento. y 10 participantes del grupo placebo. Cinco participantes fueron retirados del estudio, pero no está claro si pertenecen al grupo de tratamiento o al grupo placebo.	
Intervenciones	Los participantes fueron asignados aleatoriamente a 3 brazos. 1. rapamicina tópica (aplicación cutánea) 1 mg por 30 cc (0,003%) 2. tópica (aplicación cutánea) rapamicina 5 mg por 30 cc (0,015%) 3. placebo tópico (aplicación cutánea) Se aplicó una fina capa de rapamicina sobre la piel directamente sobre el área a tratar todas las mañanas. (administración tópica). El producto se dejó secar al aire durante 60 minutos después de la aplicación y Se eliminó con un lavado suave por la mañana. Los participantes fueron tratados durante 6 meses.	
Resultados	1. Efecto de la rapamicina en la percepción de los participantes sobre el aspecto de su piel después del tratamiento (se les preguntó a los participantes si "mejoraron con el tratamiento", "empeoraron con el tratamiento" o si "el tratamiento no hizo ninguna diferencia") 2. Concentraciones de rapamicina y hemograma completo (incluido el nivel de hemoglobina y plaquetas contar) 3. EA	
Notas	El estudio fue patrocinado por el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas, Houston.	
Riesgo de sesgo		
Inclinación	Juicio de los autores Sustento del juicio	
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Riesgo poco claro	Aleatorización realizada por el fabricante del producto en investigación: Cita: «La empresa aleatorizó el producto en investigación». Sin embargo, No hubo ninguna declaración sobre cómo se generó la secuencia de asignación.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	El autor aclaró que la asignación central se realizó para garantizar el ocultamiento. mantenido.
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño) Todos los resultados	Bajo riesgo	Los participantes y el personal del estudio fueron cegados: "Doble ciego (sujeto, cuidador, investigador, evaluador de resultados)".

Koenig 2012 (Continuación)

Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección) Todos los resultados	Bajo riesgo	Los evaluadores de resultados fueron cegados.
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	Alto riesgo	De los 28 participantes incluidos en el estudio, 23 participantes completaron el intervención. Los datos de resultados se informaron solo como porcentajes. Si bien hay abandonos, no hay informes sobre cuántos abandonos hubo en cada grupo de tratamiento.
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados que se mencionaron en "Métodos" se informaron en las secciones "Resultados" del informe del estudio, excepto los resultados "Colesterol total" y "Sensibilidad dermatológica en el sitio de aplicación (dolor, eritema, edema, prurito)".
Otros sesgos	Bajo riesgo	Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

Koenig 2018

Características del estudio	
Métodos	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 2, multicéntrico (9 sitios en EE. UU. y 1 en Australia).
Participantes	Los participantes tenían un diagnóstico de TSC según los nuevos criterios Northrup 2013, angiofibromas faciales visibles y La capacidad de cumplir con los procedimientos del estudio. A las mujeres en edad fértil se les realizó una prueba de embarazo antes de su inscripción y se les exigió que utilizaran métodos anticonceptivos adecuados durante el estudio. 179 En el estudio participaron 80 hombres y 99 mujeres de entre 3 y 61 años de edad, 149 participantes recibieron el tratamiento previsto; se analizaron 157 participantes y se excluyeron 22 participantes por motivos de seguridad. de falta de fotografía basal o de al menos una fotografía evaluable posterior a la basal.
Intervenciones	Aplicación tópica sobre la zona designada diariamente antes de acostarse. 1. Se administró rapamicina al 1% (59 participantes) 2. Se administró rapamicina al 0,1 % (63 participantes) 3. Solo vehículo dispensado (57 participantes) Recibió tratamiento durante 6 meses.
Resultados	1. Cambio respecto al valor inicial en la AGS 2. Calificación de los lectores de fotografías (mejor, igual o peor) de fotografías emparejadas de referencia y de final de prueba para cada partícipe 3. Las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida cambian con respecto al valor inicial. 4. Análisis de seguridad, incluidos los efectos adversos (EA) y la evaluación de los niveles séricos de rapamicina (codificados en MedDRA).
Notas	El estudio fue financiado en parte por la subvención DOD TSCRP CDMRP del Departamento de Defensa de los Estados Unidos. W81XWH-11-1-0240 y Esclerosis Tuberosa Australia.
Riesgo de sesgo	
Inclinación	Juicio de los autores Sustento del juicio
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Bajo riesgo Los participantes inscritos fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) para recibir rapamicina (1% o 0,1%) o solo vehículo utilizando un generador de números aleatorios computarizado. Se realizó una estratificación por sitio y la aleatorización de cada sitio se realizó en tamaños de bloque de 6.

Koenig 2018 (Continuación)

Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se realizó la asignación central.
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño) Todos los resultados	Riesgo poco claro	El cegamiento del personal del estudio no está claramente establecido. Estamos a la espera de aclaración del autor sobre el estado de cegamiento.
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección) Todos los resultados	Bajo riesgo	Se mencionó claramente el cegamiento de los evaluadores de resultados. Sin embargo, aún estamos... En espera de aclaración del autor sobre el estado de cegamiento de los evaluadores de resultados para 2 resultados (sensibilidad dermatológica en el sitio de aplicación) (dolor, eritema, prurito) y DLQI/CDLQI/FDLQI.
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	Alto riesgo	Los participantes que carecían de una fotografía basal o de al menos una fotografía evaluable posterior a la basal fueron excluidos del análisis. Solo 159 de los 179 participantes fueron... analizados para los resultados de AGS.
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados que se mencionaron en "Métodos" se informaron en la sección "Resultados" del informe del estudio.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	Tres autores declararon haber recibido subvenciones y honorarios personales de Novartis Pharmaceuticals (fabricante del producto en investigación). Se reconocieron las inquietudes sobre los conflictos de intereses entre los autores de estos estudios, pero debido a Debido a un número limitado de estudios, no pudimos evaluar (a través de la sensibilidad) análisis o análisis de subgrupos) si esto ha afectado los resultados del ensayo.

Krueger 2017

Características del estudio	
Métodos	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en dos centros (Massachusetts y Ohio, EE.UU.).
Participantes	Los participantes fueron diagnosticados según los nuevos criterios Northrup 2013 y tenían entre 6 y 21 años. Se asignaron al azar 47 participantes (24 hombres y 23 mujeres) y 42 participantes recibieron el tratamiento previsto.
Intervenciones	2 brazos de tratamiento. 1. Everolimus (32 participantes): dosis de 4,5 mg/m² al día, oral, una vez al día 2. Placebo (15 participantes) Recibió tratamiento durante 6 meses.
Resultados	1. EA 2. Función intelectual al inicio del estudio 3. Lenguaje (Receptivo – PPTV4; Expresivo – EVT2) 4. WRAML2 (Aprendizaje y memoria, aprendizaje verbal, recuerdo verbal) 5. CANTAB (Memoria de reconocimiento de patrones, Memoria de reconocimiento espacial, Alcance espacial, Trabajo espacial) Memoria, Atención y Función Ejecutiva (Tiempo de Reacción), Procesamiento Visual Rápido, Medias de Cambridge, Conjunto intraextradimensional Shi) 6. BREVE (Compuesto Ejecutivo Global, Índice de Regulación del Comportamiento, Índice de Metacognición) 7. SRS (Socialización y comportamiento (Respuesta social total), Conciencia social, Cognición social, Comunicación social, motivación social, gestos autistas) 8. BASC2 (Problemas externalizantes, Problemas internalizantes, Índice de síntomas conductuales, Habilidades adaptativas) 9. Compuesto de comportamiento adaptativo, 10. VABS2 (Comunicación, Socialización, Habilidades de la Vida Diaria, Habilidades Motoras)

Krueger 2017 (Continuación)

	11. Escala de Dificultades Totales (SDQ), 12. Habilidades motoras (velocidad de la mano dominante – Tablero de clavijas) 13. Velocidad de la mano no dominante (tablero de clavijas) 14. Habilidades académicas (Lectura de palabras – WRAT4; Cálculo matemático – WRAT4)	
Notas	El estudio fue financiado con el apoyo financiero de Novartis Pharmaceuticals, Autism Speaks (subvención n.º 5735) y la Alianza para la Esclerosis Tuberosa.	
Riesgo de sesgo		
Inclinación	Juicio de los autores Sustento del juicio	
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La aleatorización fue 2:1 con everolimus versus placebo equivalente, utilizando el SciRan (Programa de Aleatorización Científica) desarrollado en el BCH. La aleatorización fue estratificada por edad y CI con dos niveles de cada factor.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación realizada de forma centralizada.
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño)	Bajo riesgo	Todos los participantes y el personal fueron cegados; se utilizó un placebo equivalente.
Todos los resultados		
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección) Todos los resultados	Riesgo poco claro	El cegamiento de los evaluadores de resultados no se especificó con claridad. Aún estamos a la espera. Confirmación del autor sobre el estado de cegamiento.
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	Alto riesgo	Sólo se analizaron 42 participantes, aunque se mencionó que la población ITT era n = 47.
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados que se mencionaron en "Métodos" se informaron en la sección "Resultados" del informe del estudio.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	Este estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals, fabricante también del producto en investigación. Autores que son consultores y/o, empleado de, y/o recibir financiación del financiador (Novartis Pharmaceuticals, Tuberous Sclerosis Alliance y Autism Speaks) participaron en el Concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación de datos, así como la redacción y revisión del manuscrito para el contenido intelectual. Se reconocieron las preocupaciones sobre los conflictos de intereses entre los autores de este estudio, pero debido al número limitado de estudios no pudimos evaluar (a través de análisis de sensibilidad o análisis de subgrupos) si esto ha afectado los resultados del ensayo.

Sobre el agua 2016

Características del estudio		
Métodos	Aleatorización estratificada por edad. Ensayo abierto. Cruzado, unicéntrico (Países Bajos).	
Participantes	Niños de entre 3 meses y 12 años con diagnóstico clínico definitivo de TSC según los nuevos criterios Northrup 2013 y al menos 1 crisis epiléptica por semana y resistentes a al menos 2 antiepilépticos Medicamentos. Se asignaron al azar 23 participantes (11 hombres y 12 mujeres) y 22 participantes recibieron el tratamiento previsto.	

Overwater 2016 (Continuación)

Intervenciones		
Titulado al nivel mínimo de 5-10 ng/mL La dosis diaria media de sirolimus en el último mes de sirolimus fue de 3,65 mg y varió de 0,9 a 8,0 mg. Administrado una vez al día.		
1. Sirolimus temprano (12 participantes)		
2. Sirolimus tardío (11 participantes)		
Los participantes recibieron tratamiento durante 12 meses.		
Resultados		
1. Frecuencia de las convulsiones		
2. EA		
3. Proporción de respondedores (> 50% de reducción de la frecuencia de las convulsiones en el último mes de cada período de estudio) período relativo a la línea base)		
4. Gravedad de las convulsiones		
5. Número de episodios de estado epiléptico		
6. EEG		
7. Desarrollo cognitivo (Escala Bayley de desarrollo de bebés y niños pequeños o Escalas Wechsler de desarrollo preescolar y Escala primaria de inteligencia)		
8. Conducta adaptativa (Vineland Screener 2008)		
9. Procesamiento sensorial (Perfil Sensorial Corto-NL, 2006)		
10. Características autistas (SRS 2007)		
11. Problemas emocionales y de conducta (Lista de verificación del comportamiento infantil 2000)		
Notas		
Este estudio fue financiado por una beca de investigación de la Fundación Holandesa para la Epilepsia.		
Riesgo de sesgo		
Inclinación		
Juicio de los autores Sustento del juicio		
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados aleatoriamente mediante generación de computadora con permutación Diseño de bloques (tamaño de bloque 4) y estratificado por edad.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La ocultación de la asignación se informatizó de forma centralizada.
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño)	Alto riesgo	Los participantes no fueron cegados. Neuropsicólogo y neurofisiólogo del estudio. Estaban enmascarados al tratamiento.
Todos los resultados		
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección) Todos los resultados	Bajo riesgo	Se mencionó claramente el cegamiento de los evaluadores de resultados.
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	Riesgo poco claro	No se incluyó el número total de participantes analizados para todos los resultados. Todavía estamos esperando que el autor nos proporcione más detalles sobre los datos.
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados que se mencionaron en "Métodos" se informaron en la sección "Resultados" del informe del estudio.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	Este estudio utilizó un diseño cruzado que requiere consideraciones adicionales sobre riesgo potencial de sesgo. La elección del diseño cruzado puede ser adecuada dado que la condición (epilepsia) es relativamente estable. Si bien se mencionó que el estudio duró 12 meses, no estaba claro cuánto duró el seguimiento para cada período.

Overwater 2016 (Continuación)

Se desconoce el efecto de arrastre, ya que no hay información sobre un período de lavado previo al cruce. Actualmente estamos a la espera de confirmación.
del autor con respecto a esta información.

No se dispuso de datos de cada período de cruce. Por lo tanto, no podemos realizar un análisis pareado ni comparar los resultados con los de otros ensayos de grupos paralelos hasta que los autores del ensayo nos proporcionen más información.

Uno de los autores, que es coinvestigador principal y contribuyó a la concepción del estudio, el diseño del estudio, la redacción de la solicitud de subvención, la recopilación de datos, el seguimiento clínico, el análisis de datos, la interpretación de datos y la redacción del informe, informa: subvenciones de la Fundación Holandesa para la Epilepsia durante la realización del estudio y subvenciones y apoyo no financiero de Novartis ajeno al trabajo presentado. La institución de los autores recibió honorarios de Novartis por conferencias educativas.

turas presentadas por el autor. Se reconocieron las preocupaciones sobre el conflicto de intereses de un autor en este estudio, pero debido al número limitado de estudios

No pudimos evaluar (mediante análisis de sensibilidad o análisis de subgrupos) si Esto ha afectado los resultados de los ensayos.

Sobre el agua 2019

Características del estudio	
Métodos	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de un solo centro (Países Bajos).
Participantes	32 participantes (16 hombres y 16 mujeres, de 4 a 17 años de edad) con TSC según el informe de Northrup 2013 Los criterios fueron asignados aleatoriamente al estudio, 28 participantes recibieron el tratamiento previsto y los EA dieron lugar a la interrupción del tratamiento en 4 participantes.
Intervenciones	2 brazos de tratamiento 1. Everolimus (15 participantes): 2,5 mg una vez al día 2. Placebo (17 participantes) La duración del tratamiento fue de 12 meses.
Resultados	1. Frecuencia de las convulsiones 2. Capacidad cognitiva medida por CI utilizando WPPSI-III-NL17 o WISC-III-NL 3. Características autistas medidas por ADOS 4. Habilidades sociales y de comunicación (SRS 20 y Lista de verificación de comunicación para niños holandeses) 5. Memoria de trabajo y atención 6. Integración visomotora medida mediante la Prueba de Desarrollo de Integración Visomotora Beery-Buktenica. gración 7. Comportamiento infantil con CANTAB y la escala de valoración parental BREVE 8. Funcionamiento ejecutivo con CANTAB y la escala de valoración parental BREVE 9. Problemas de sueño (SDSC), 10. Salud infantil 11. Dificultades sensoriales (Perfil sensorial breve)
Notas	El ensayo fue financiado por la Asociación Holandesa del Cerebro (Hersenstichting) y el Fondo del Hospital Infantil Sophia (Stichting Sophia Kinderziekenhuis Fonds, Róterdam, Países Bajos). Novartis AG proporcionó everolimus y comprimidos de placebo y brindaron apoyo financiero adicional.
Riesgo de sesgo	

Overwater 2019 (Continuación)

Inclinación	Juicio de los autores Sustento del juicio	
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Todos los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir everolimus o placebo, utilizando una lista de aleatorización generada por computadora de bloques permutados (tamaño de bloque 4).
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación realizada de forma centralizada.
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño)	Bajo riesgo	Se describió claramente el cegamiento de los participantes y del personal.
Todos los resultados		
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección) Todos los resultados	Bajo riesgo	El cegamiento de los evaluadores de resultados se mencionó claramente para todos los resultados.
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	Bajo riesgo	Se realizó un análisis ITT para todos los resultados secundarios excepto uno (farmacocinética).
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados que se mencionaron en "Métodos" se informaron en la sección "Resultados" del informe del estudio.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	Uno de los financiadores del estudio es Novartis, que también fabrica el producto en investigación. Uno de los autores, que contribuyó al diseño del ensayo,... Implementación, recopilación de datos, análisis estadístico, interpretación de los datos y desarrollo del manuscrito, subvenciones reportadas de Sophia Foundation (SSWO), apoyo no financiero de Novartis International AG y subvenciones. de Novartis International AG durante la realización del estudio; honorarios personales de Hoffmann-La Roche; y otros de Novartis International AG. Preocupaciones Se reconocieron los conflictos de intereses de un autor en este estudio, Pero debido al número limitado de estudios no pudimos evaluar (a través de análisis de sensibilidad o análisis de subgrupos) si esto afectó los resultados de los ensayos.

Wataya-Kaneda 2017

Características del estudio	
Métodos	Estudio aleatorizado, controlado con placebo, de un solo centro (Osaka, Japón).
Participantes	En este ensayo se inscribieron 36 participantes (13 hombres y 23 mujeres), de entre 6 y 47 años, que presentaban al menos tres angiofibromas aislados de 2 mm o más en sus diámetros más largos. Los participantes fueron diagnosticados, basado en criterios antiguos (Roach 1999).
Intervenciones	Los participantes fueron asignados aleatoriamente a 4 brazos, se les aplicó sirolimus o gel placebo sobre las lesiones de los participantes, dos veces al día: 1. 0,05 % de sirolimus – 8 participantes 2. 0,1 % de sirolimus – 8 participantes 3. 0,2% sirolimus – 8 participantes 4. Placebo - 12 participantes La duración del tratamiento fue de 12 semanas + 4 semanas de interrupción del tratamiento.
Resultados	1. Respuesta a las lesiones cutáneas

Wataya-Kaneda 2017 (continuación)

2. EA 3. Relación de la disminución del volumen tumoral, 4. Reducción del color del tumor, 5. Factor de mejoría 4 semanas después de la interrupción del tratamiento 6. Mejora general media a las 12 semanas, satisfacción media de los participantes		
Notas	El estudio fue apoyado por una subvención H24-intractable-general-008 del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar del Japón, subvención 25461690 del Ministerio de Educación, Cultura, Deportes, Ciencia y Tecnología de Japón y proyecto de investigación práctica 15ek0109082h0001 para enfermedades raras e intratables de la Agencia Japonesa para la Investigación y el Desarrollo Médico.	
Riesgo de sesgo		
Inclinación	Juicio de los autores Sustento del juicio	
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Participantes asignados aleatoriamente mediante un sistema de respuesta web en una proporción 2:1 recibir cada concentración de sirolimus o un placebo.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	La asignación se centralizó ya que utiliza el sistema de respuesta web.
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño)	Riesgo poco claro	Aunque se mencionó el doble ciego, no se dieron detalles sobre quiénes fueron cegados. No se menciona. Seguimos esperando la confirmación del autor sobre el estado de ceguera de los participantes y el personal.
Todos los resultados		
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección) Todos los resultados	Riesgo poco claro	No se describió el cegamiento de los evaluadores de resultados. Aún estamos... esperando la confirmación de los autores sobre el estado de cegamiento de los evaluadores.
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	Bajo riesgo	Análisis ITT.
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados que se mencionaron en "Métodos" se informaron en la sección "Resultados" del informe del estudio.
Otros sesgos	Bajo riesgo	Los autores no declararon ningún conflicto de intereses.

Wataya-Kaneda 2018

Características del estudio	
Métodos	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (9 sitios en Japón).
Participantes	62 participantes (28 hombres y 34 mujeres) de 6 a 53 años de edad con 3 o más pápulas rojizas en la cara Angiofibroma. Diagnóstico de TSC basado en nuevos criterios (Northrup 2013).
Intervenciones	Participantes asignados aleatoriamente a dos brazos. 1. Gel de sirolimus al 0,2% (30 participantes) 2. Gel placebo (32 participantes) Los geles se aplicaron tópicamente dos veces al día durante 12 semanas.

Wataya-Kaneda 2018 (Continuación)

A cada participante se le indicó que distribuyera uniformemente el medicamento en investigación sobre las lesiones de la piel diariamente. cantidades de gel dos veces al día durante 12 semanas; hasta 400 mg para participantes menores de 6 años, 600 mg para participantes de 6 a 11 años y 800 mg para participantes mayores de 11 años.

Resultados	1. Respuesta a las lesiones cutáneas 2. EA, 3. Cambio/mejora de la lesión cutánea: mejora compuesta 4. Calidad de vida (DLQI y CDLQI)	
Notas	El estudio fue financiado por Nobelpharma Co, Ltd, y en parte por subvenciones 27-Yaku, No. 369 medicamento huérfano. designación de los Institutos Nacionales Japoneses de Innovación Biomédica, Salud y Nutrición, bajo la jurisdicción del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón.	
Riesgo de sesgo		
Inclinación	Juicio de los autores Sustento del juicio	
Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir sirolimus o placebo. Un estadístico independiente generó los códigos para la aleatorización por bloques permutados (tamaño de 4) en SAS versión 9.4 (SAS 2013).
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se realizó asignación central.
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de desempeño)	Bajo riesgo	Los participantes y el personal del estudio fueron cegados hasta la finalización del estudio.
Todos los resultados		
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección) Todos los resultados	Bajo riesgo	Se describió claramente el cegamiento de los evaluadores de resultados.
Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción) Todos los resultados	Bajo riesgo	Todos los participantes fueron incluidos en el análisis final de los resultados.
Informes selectivos (sesgo de informe)	Bajo riesgo	Todos los resultados que se mencionaron en "Métodos" se informaron en la sección "Resultados" del informe del estudio.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	Uno de los financiadores del estudio (Nobelpharma Co. Ltd.) también es fabricante del producto en investigación. Los financiadores participaron en el diseño y realización del estudio y preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Autores que recibieron financiación de, o son consultores de, o están empleados por Nobelpharma Co. Ltd. participó en el concepto y diseño del estudio, la adquisición, el análisis o la interpretación de los datos, la redacción del manuscrito, la revisión crítica del manuscrito para el contenido intelectual importante, la administración, Apoyo técnico o material, y supervisión del estudio. Algunos de los autores también recibieron financiación u honorarios de otras entidades comerciales: Novartis, Sanofi, Sumitomo-Dainippon, GlaxoSmithKline, AbbVie, Eli-Lilly, Boehringer-Ingelheim, Kyowa-Hakko-Kirin, Maruho, Fundación Terumo para las Ciencias de la Vida y Arts, la Fundación Nakatomi, Mitsubishi-Tanabe Pharma y Chugai. Se reconocieron las preocupaciones sobre el conflicto de intereses entre los autores de Estos estudios, pero debido al número limitado de estudios no pudimos evaluar (mediante análisis de sensibilidad o análisis de subgrupos) si esto ha afectado los resultados del ensayo.

ADOS: Escala de observación diagnóstica del autismo; EA: evento adverso; AGS: Escala de clasificación del angiofibroma; BASC2: Evaluación del comportamiento Sistema para niños, 2.ª edición; BRIEF: Inventario de calificación del comportamiento de la función ejecutiva; CANTAB: Cambridge; Neuropsicológico Bateria de pruebas automatizada; CDLQI: Índice de calidad de vida en dermatología infantil; TC: tomografía computarizada; DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología Índice; EEG: electroencefalograma; EVT2: Prueba de vocabulario expresivo 2.ª edición; FDLQI: Índice de calidad de vida en dermatología familiar; CI: coeficiente intelectual; ITT: intención de tratar; MRI: resonancia magnética; PPTV4: Prueba de vocabulario en imágenes de Peabody, 4.ª edición; CdV: calidad de vida; SDQ: Cuestionario de fortalezas y dificultades; SDSC: Escala de trastornos del sueño para niños; SEGA: Escala subependimaria de células gigantes astrocitos; SRS: Escala de respuesta social; TSC: complejo de esclerosis tuberosa; VABS2: Escala de comportamiento adaptativo de Vineland 2; WISC-III-NL: Escala de inteligencia de Wechsler para niños; WPPSI-III-NL: Escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria; WRAML2: Amplio rango Evaluación de la memoria y el aprendizaje (segunda edición); WRAT4: Prueba de rendimiento de amplio rango 4

Características de los estudios excluidos [ordenados por ID del estudio]

Estudiar	Motivo de exclusión
Torre 2010	Informe de caso.
Bissler 2019	Estudio no aleatorizado y no controlado
Cabrera 2011	Estudio no aleatorizado y no controlado.
ChiCTR-OPC-14005488	Estudio no aleatorizado y no controlado.
ChiCTR-OPN-16008236	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Cuevas 2012	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Dabora 2011	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Davies 2008	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Davies 2011	Estudio no aleatorizado y no controlado.
DRKS00005584	Estudio no aleatorizado y no controlado.
EUCTR2007-005978-30-ES	Estudio no aleatorizado y no controlado.
EUCTR2010-022583-13-DE	Estudio no aleatorizado y no controlado
Foster 2012	Serie de casos.
Francisco 2006	Serie de casos.
Francisco 2018	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Gupta 2019	Solo el 9% de los sujetos fueron diagnosticados con CET. No hubo una distinción clara entre CET y Sujetos no-TSC en el análisis.
Herry 2007	Informe de caso.
Hofbauer 2008	Informe de caso.
JPRN-UMIN00002844	Estudio no aleatorizado y no controlado.
JPRN-UMIN000006108	Estudio no aleatorizado y no controlado.
JPRN-UMIN000015114	Estudio no aleatorizado y no controlado.

Estudiar	Motivo de exclusión
JPRN-UMIN000011559	Estudio no aleatorizado y no controlado.
JPRN-UMIN000024270	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Kenerson 2002	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Koenig 2008	Informe de caso.
Krueger 2010	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Krueger 2013a	Estudio intervencionista de un solo brazo.
Krueger 2013b	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Lam 2010	Serie de casos.
NCT00001465	Estudio observacional de casos y controles.
NCT00001532	Estudio observacional de casos y controles
NCT00001975	Cohorte observacional.
NCT00457808	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT00457964	Estudio intervencionista de un solo brazo
NCT00490789	Estudio no aleatorizado y no controlado
NCT00552955	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT00792766	Estudio intervencionista de un solo brazo
NCT01092208	Estudio no aleatorizado y no controlado
NCT01217125	Estudio intervencionista de un solo brazo
NCT01266291	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT01767779	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT01780441	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT01929642	Estudio intervencionista de un solo brazo
NCT02104011	estudio intervencionista de un solo brazo
NCT02201212	Estudio intervencionista de un solo brazo
NCT02325505	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT02451696	Estudio no aleatorizado y no controlado
NCT02461459	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT02634931	Estudio intervencionista de un solo brazo

Estudiar	Motivo de exclusión
NCT02654340	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT03047213	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT03213678	Estudio no aleatorizado y no controlado.
NCT03525834	Estudio no aleatorizado y no controlado
NCT03649919	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Pressey 2010	Informe de caso.
Salido 2012	Serie de casos.
Sallas 2015	Artículo sobre modelado farmacocinético-farmacodinámico
Sparagana 2010	Informe de caso.
Stahler 2012	Serie de casos.
Tanaka 2013	No aleatorizado; comparación de mejillas izquierda y derecha de rapamicina tópica versus vehículo en angiofibroma facial de los mismos participantes.
Wataya-Kaneda 2011	Serie de casos.
Wataya-Kaneda 2012	Informe de caso.
Wataya-Kaneda 2015	Estudio no aleatorizado y no controlado.
Sin valor 2013	Informe de caso.
Wienecke 2006	Informe de caso.
Yalón 2011	Informe de caso.
Joven 2013	Los pacientes son una mezcla de LAM solo y LAM-TSC. No hay una separación clara.
Zhang 2018	Estudio no aleatorizado y no controlado.

LAM: linfangioleiomiomatosis; TSC: complejo de esclerosis tuberosa

Características de los estudios en espera de clasificación [ordenados por ID del estudio]

[NCT03140449](#)

Métodos	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sin información sobre el número de centros (Taiwán)
Participantes	Se aleatorizaron 52 participantes con criterios diagnósticos inciertos. Se contactará a los autores del ensayo. respecto a los criterios diagnósticos.
Intervenciones	No se conoce el número de grupos. Se contactará a los autores del ensayo con respecto a los grupos del ensayo. Terapia tópica con rapamicina (0,1%) o calcitriol (3 mcg/g) como agente único versus su combinación/ dos veces al día

Rapamicina y rapálogos para el complejo de esclerosis tuberosa (Revisión)

Copyright © 2023 La Colaboración Cochrane. Publicado por John Wiley & Sons, Ltd.

NCT03140449 (Continuación)

La duración del tratamiento es de 12 semanas.

Resultados	1. Respuesta de la lesión cutánea. 2. Reducción del grado de eritema, tamaño de la pápula, elevación y extensión de las lesiones mediante FASI. 3. Reducción de la EVA evaluada por los propios participantes.
------------	--

Notas

Randell 2016

Métodos	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de un solo centro (Reino Unido)
---------	---

Participantes	Se aleatorizaron 48 participantes de entre 16 y 60 años, con criterios diagnósticos inciertos. Se contactará a los autores del ensayo para informarles sobre los criterios diagnósticos.
---------------	--

Intervenciones	Participantes asignados aleatoriamente a 2 brazos: 32 participantes en el grupo de everolimus, dosis de 2x 2,5 mg diarios 16 participantes en el grupo placebo La duración del tratamiento es de 24 semanas o 6 meses.
----------------	--

Resultados	1. PERO 2. Prueba de aprendizaje de listas (de la Batería de procesamiento de información y memoria BIRT) 3. Prueba de figuras complejas (de la Batería de Memoria y Procesamiento de la Información BIRT) 4. CANTAB - SOC 5. CANTAB - SWM 6. Tarea dual de búsqueda telefónica (del Test de Atención Cotidiana) 7. CANTAB - Batería RVP 8. CANTAB - SSP 9. CANTAB - Desplazamiento atencional (IDED) 10. Fluidez verbal a partir de la prueba de asociación oral controlada de palabras 11. Tarea de cancelación de la Prueba de Asociación Oral de Palabras Controlada 12. Lista de síntomas 90 (revisada) 13. Calidad de vida en la epilepsia 14. Escala de gravedad de las convulsiones de Liverpool 15. Escalas de comportamiento adaptativo de Vineland II (formulario de encuesta) 16. Escala de respuesta social (versión para adultos) 17. Cuestionario de comunicación social 18. Prueba nacional de lectura para adultos 19. Escala abreviada de inteligencia de Wechsler (4 subpruebas) 20. Prueba de lateralidad de Edimburgo
------------	--

Notas

EA: efecto adverso; BIRT: Fundación para la Rehabilitación de Lesiones Cerebrales; CANTAB: Batería Automatizada de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge; FASI: índice de gravedad del angiofibroma facial; CI: cociente intelectual; RVP: Procesamiento Rápido de la Información Visual; SOC: Medias de Cambridge; SSP: Alcance espacial; SWM: Trabajo espacial; Memoria; TSC: complejo de esclerosis tuberosa; VAS: puntuación de análisis visual

Características de los estudios en curso [ordenados por ID del estudio]

EUCTR2011-006308-12-ES

Nombre del estudio	Ensayo clínico de fase II para estudiar la eficacia y seguridad de la rapamicina tópica en la reducción de angiofibromas faciales, en un solo centro (España)
Métodos	Estudio aleatorizado, controlado con placebo, con criterios de diagnóstico y cegamiento poco claros.
Participantes	50 participantes mayores de 13 años con AF, la asignación no está clara
Intervenciones	2 brazos Sirolimus/Rapamune tópico con dosis y frecuencia de administración poco claras 3 meses de duración del tratamiento
Resultados	1. Tamaño del tumor 2. Reducción de al menos el 50% del tamaño y número de tumores 3. Disminución de la puntuación del FASI de al menos un 40% al final del periodo de tratamiento (3 meses) 4. Proporción de pacientes que logran una respuesta total al final del periodo de tratamiento (3 meses) 5. Proporción de participantes que lograron una respuesta total en el primer mes del estudio 6. Proporción de participantes que lograron una respuesta completa o parcial después de 1 semana de tratamiento 7. Proporción de participantes que lograron una respuesta total en la primera semana del estudio 8. Proporción de participantes que lograron una respuesta completa o parcial después de 1 mes de tratamiento 9. Momento de la recaída 10. Proporción de participantes que sufren algún EA 11. Proporción de reacciones locales 12. Proporción de participantes cuyo nivel sérico de rapamicina es detectable 13. Proporción de participantes cuyos análisis de laboratorio resultaron anormales cuando en la selección no estaban 14. Proporción de participantes cuya presión arterial o frecuencia respiratoria/cardíaca se volvió anormal. justo
Fecha de inicio	29/03/2012
Información del contacto	Fundación Investigación Hospital Ramón y Cajal, Fundación Hospital Ramón y Cajal, ipablo.hrc@salud.madrid.org
Notas	

NCT02860494

Nombre del estudio	Everolimus tópico en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (EVEROST)
Métodos	Ensayo aleatorizado, controlado con placebo, con cegamiento incierto, con criterios de diagnóstico inciertos, multicéntrico (Francia)
Participantes	146 participantes mayores de 2 años, con diagnóstico de CET, con 3 o más angiofibromas
Intervenciones	Everolimus tópico con dosis y frecuencia de administración poco claras, destinado al tratamiento de 6 meses
Resultados	1. PERO 2. Reducción media de la puntuación validada y publicada para la evaluación de angiofibromas 3. FASI después de 6 meses de tratamiento 4. Evaluación clínica de la AF: reducción media de una puntuación clínica compuesta (0-12) para la AF

NCT02860494 (Continuación)

5. Evaluación ciega del enrojecimiento y la extensión mediante el sistema ReactivIP
6. Tamaño de la FA (en mm) de las 3 pápulas de FA más grandes objetivo
7. Evaluación global de la eficacia por parte del dermatólogo
8. Autoevaluación del participante o de los padres
9. DLQI para adultos y CDLQI para niños para evaluar la calidad de vida dermatológica
10. Correlación de los resultados de FASI evaluados a ciegas y la evaluación clínica de AF,
11. Autoevaluación del participante: puntuaciones compuestas de 5 elementos (escozor, ardor, picazón, sequedad y escala), cada ítem consta de 3 estados: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = grave
12. Los médicos evaluarán la sequedad y los puntajes de descamación.
13. Cuantificación de los niveles sanguíneos de everolimus tópico
14. Evaluaciones de laboratorio (creatinina, electrolitos séricos incluyendo sodio, potasio, cloro, dióxido de carbono, calcio, proteínas totales y urea, enzimas hepáticas, colesterol total, triglicéridos, glucosa, hemograma completo)

Fecha de inicio	Registrado el 9 de agosto de 2016, fecha estimada de inicio diciembre de 2020
Información del contacto	Dra. Alice PHAN, 4 27 85 61 26 ext. +33, alice.phan01@chu-lyon.fr
Notas	

NCT03363763

Nombre del estudio	Ungüento tópico de sirolimus para angiofibromas cutáneos en sujetos con esclerosis tuberosa Complejo
Métodos	Estudio aleatorizado, con criterios diagnósticos poco claros, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (EE.UU.).
Participantes	Hombres o mujeres no embarazadas de 2 a 18 años de edad, con AF visibles de al menos grado 2, número incierto de participantes esperados
Intervenciones	3 brazos 1. Sirolimus 0,2% 2. Sirolimus 0,4% 3. Placebo Se aplica tópicamente una vez al día por la noche antes de acostarse; la duración prevista del tratamiento es de 12 semanas
Resultados	1. Respuesta a lesiones cutáneas, 2. La proporción de participantes con una respuesta clínica de éxito del tratamiento.
Fecha de inicio	06/12/2017
Información del contacto	Cynthia S Sandy, enfermera titulada, licenciada en enfermería, maestría en medicina, PMP, 770-545-4030, cindy.sandy@peachtreebrs.com
Notas	

NCT03826628

Nombre del estudio	Estudio de eficacia y seguridad de rango de dosis de la crema tópica de rapamicina para el angiofibroma facial asociado con el complejo de esclerosis tuberosa
--------------------	--

NCT03826628 (Continuación)

Métodos	Estudio aleatorizado, doble ciego, con nuevos criterios diagnósticos Northrup 2013 , controlado con placebo, multicéntrico (EE.UU., Australia, Nueva Zelanda, España)
Participantes	Se asignarán aleatoriamente 120 participantes de entre 6 y 65 años
Intervenciones	3 brazos, aplicación tópica una vez al día durante 26 semanas 1. Crema de rapamicina al 0,5% 2. Crema de rapamicina al 1,0 % 3. Placebo
Resultados	1. Mejora de la FA 2. Éxito en la escala de evaluación global del investigador, 3. El cambio en la calificación del FASI desde el inicio
Fecha de inicio	Fecha de inicio del estudio: 28 de julio de 2019
Información del contacto	Jennifer Zhang, +64 9 488 0232 ext. 710, jenniferz@aftpharm.com
Notas	

EA: evento adverso; LQI: Índice de calidad de vida en dermatología infantil; DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología; FA: angiofibroma facial; FASI: Índice de gravedad del angiofibroma facial; CI: cociente intelectual; CdV: calidad de vida; CET: complejo de esclerosis tuberosa

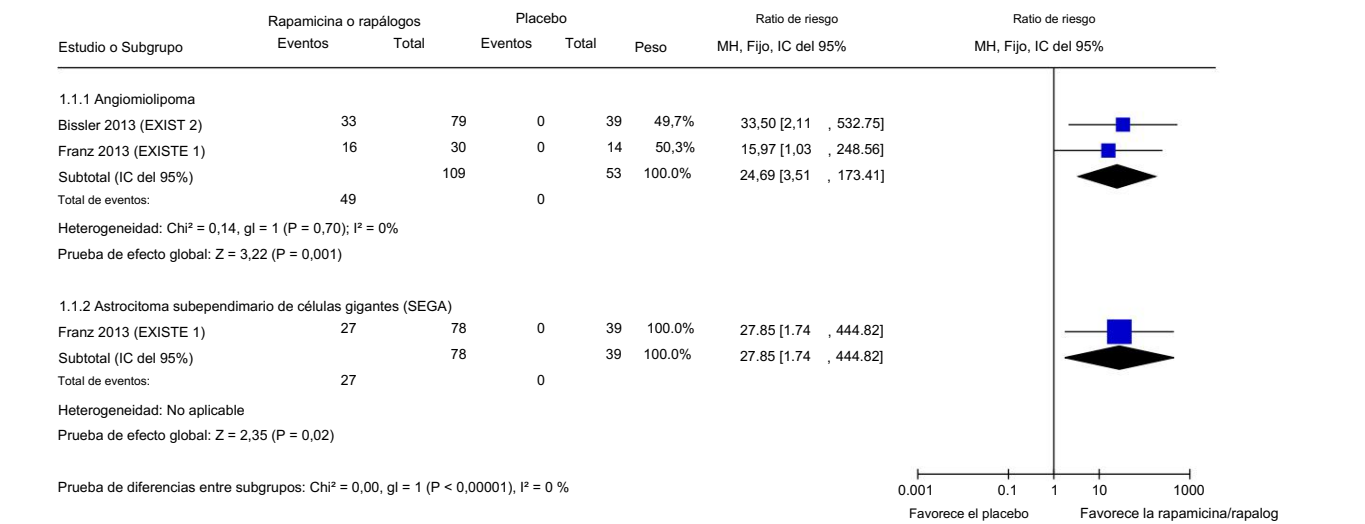
DATOS Y ANÁLISIS

Comparación 1. Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo

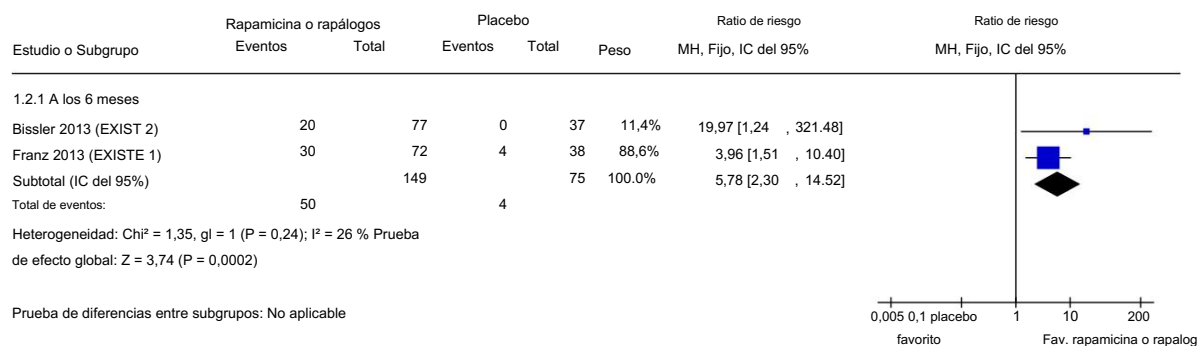
Título del resultado o subgrupo	Número de estudios	Número de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
1.1 Respuesta al tamaño del tumor (50% reducción desde la línea base)	2		Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	Solo subtotales
1.1.1 Angiomiolipoma	2	162	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	24,69 [3,51, 173,41]
1.1.2 Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)	1	117	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	27,85 [1,74, 444,82]
1.2 Respuesta a las lesiones cutáneas	2		Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	Solo subtotales
1.2.1 A los 6 meses	2	224	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	5,78 [2,30, 14,52]
1.3 Aumento de los niveles de creatinina	1		Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	Solo subtotales
1.3.1 A los 6 meses	1	118	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	0,16 [0,02, 1,53]
1.4 Reducción de la frecuencia de las convulsiones 1			Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	Solo subtotales
1.4.1 Libre de convulsiones a las 18 semanas	1	366	Razón de riesgo (MH, fija, IC del 95%)	5,30 [0,69, 40,57]
1.4.2 Reducción del 50% en la frecuencia de convulsiones frecuencia	1	366	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	2,28 [1,44, 3,60]

Título del resultado o subgrupo	Número de estudios	Número de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
1.4.3 Reducción del 25% en la frecuencia de convulsiones frecuencia	1	366	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	1,63 [1,27, 2,09]
1.5 Cambios en la atención y la función ejecutiva - Medias de Cambridge (CANTAB)	1		Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	Solo subtotales
1.5.1 A los 6 meses	1	42	Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	-1,26 [-2,03, -0,49]
1.6 Socialización y comportamiento (Cognición Social - SRS)	1		Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	Solo subtotales
1.6.1 A los 6 meses	1	42	Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	-4,98 [-17,34, 7,38]
1.7 Eventos adversos	5		Razón de riesgo (MH, aleatoria, 95%) ALLÁ)	Solo subtotales
1.7.1 Cualquier evento adverso	5	680	Razón de riesgo (MH, aleatoria, 95%) ALLÁ)	1,09 [0,97, 1,22]
1.7.2 Eventos adversos que conducen a reducción de la dosis, interrupción o retiro	4	633	Razón de riesgo (MH, aleatoria, 95%) ALLÁ)	2,61 [1,58, 4,33]
1.7.3 Eventos adversos graves	2	413	Razón de riesgo (MH, aleatoria, 95%) ALLÁ)	2,35 [0,99, 5,58]

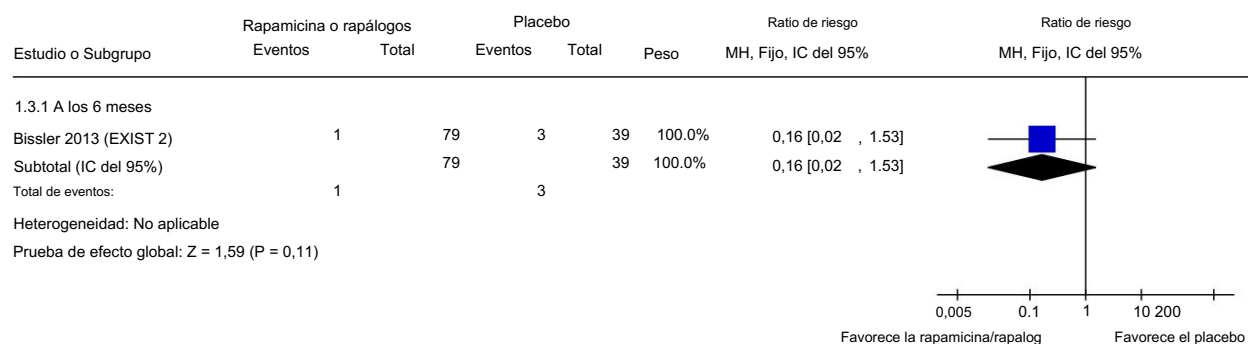
Análisis 1.1. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo, Resultado 1: Respuesta al tamaño del tumor (reducción del 50 % desde el valor inicial)



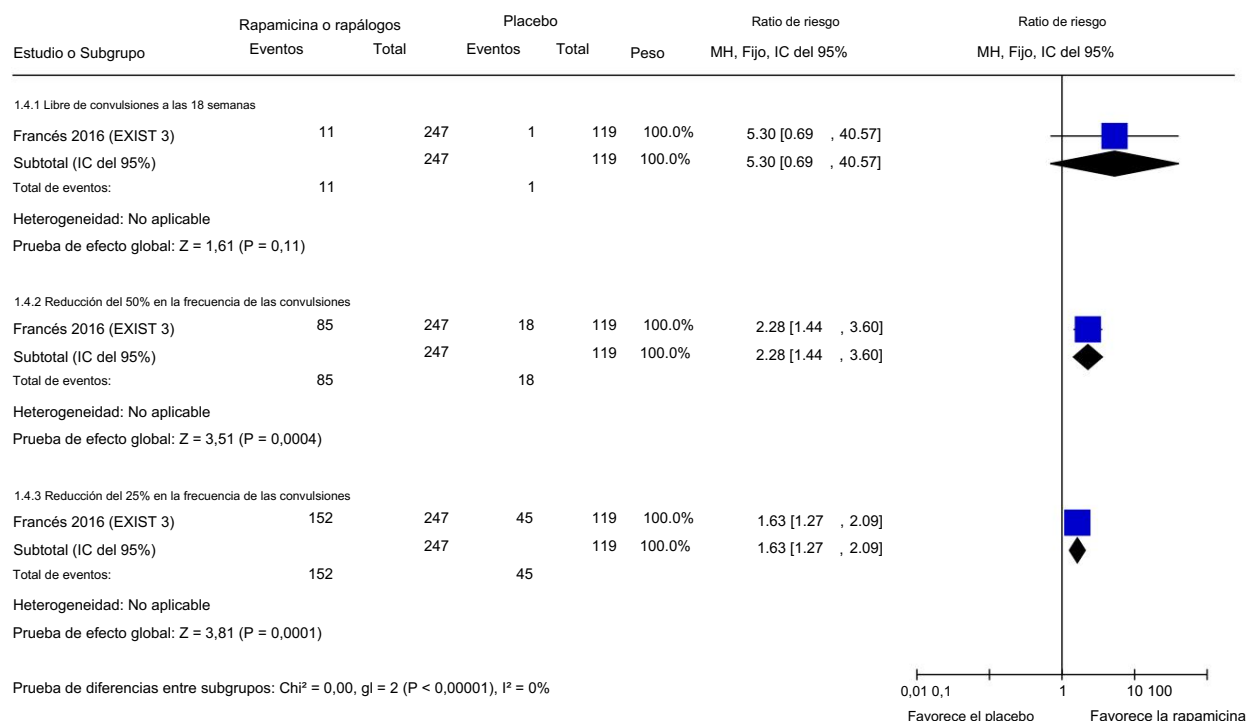
Análisis 1.2. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos frente a placebo. Resultado 2: Respuesta a las lesiones cutáneas.



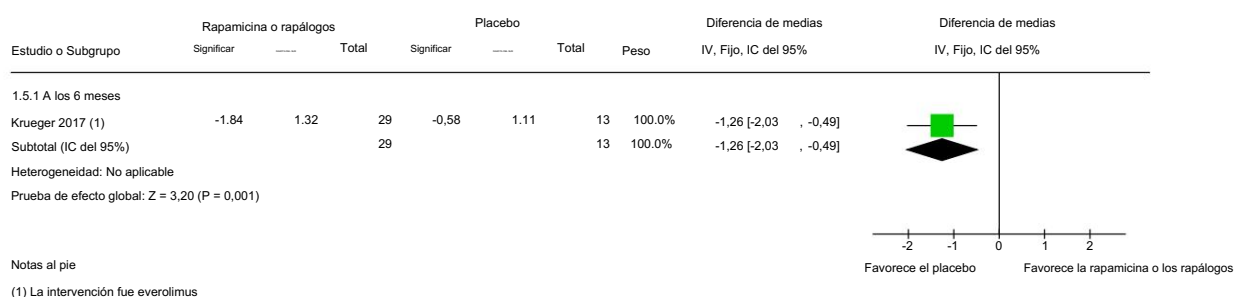
Análisis 1.3. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 3: Aumento de los niveles de creatinina.



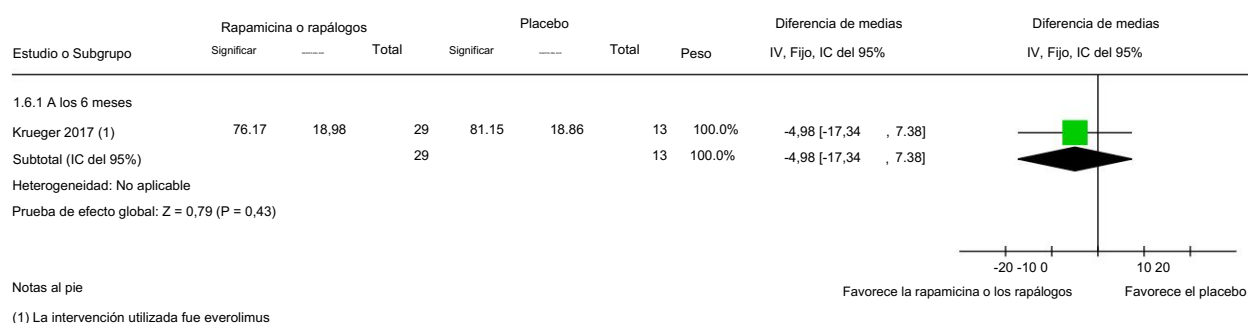
Análisis 1.4. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo, Resultado 4: Reducción en la frecuencia de las convulsiones



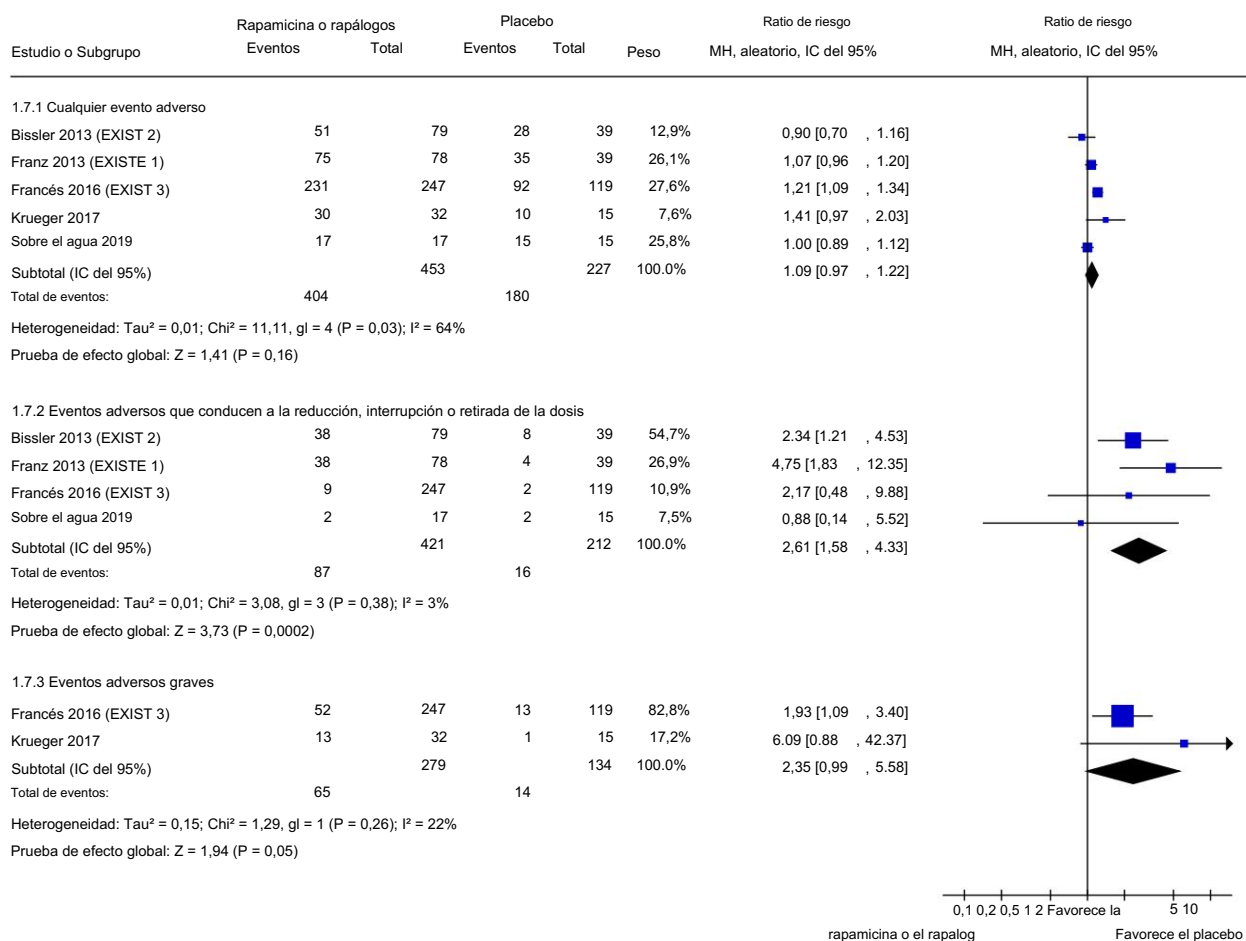
Análisis 1.5. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo. Resultado 5: Cambio en la atención y la función ejecutiva -Medias de Cambridge (CANTAB)



Análisis 1.6. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo, Resultado 6: Socialización y comportamiento (Cognición Social -SRS)



Análisis 1.7. Comparación 1: Administración sistémica de rapamicina o rapálogos versus placebo, Resultado 7: Eventos adversos

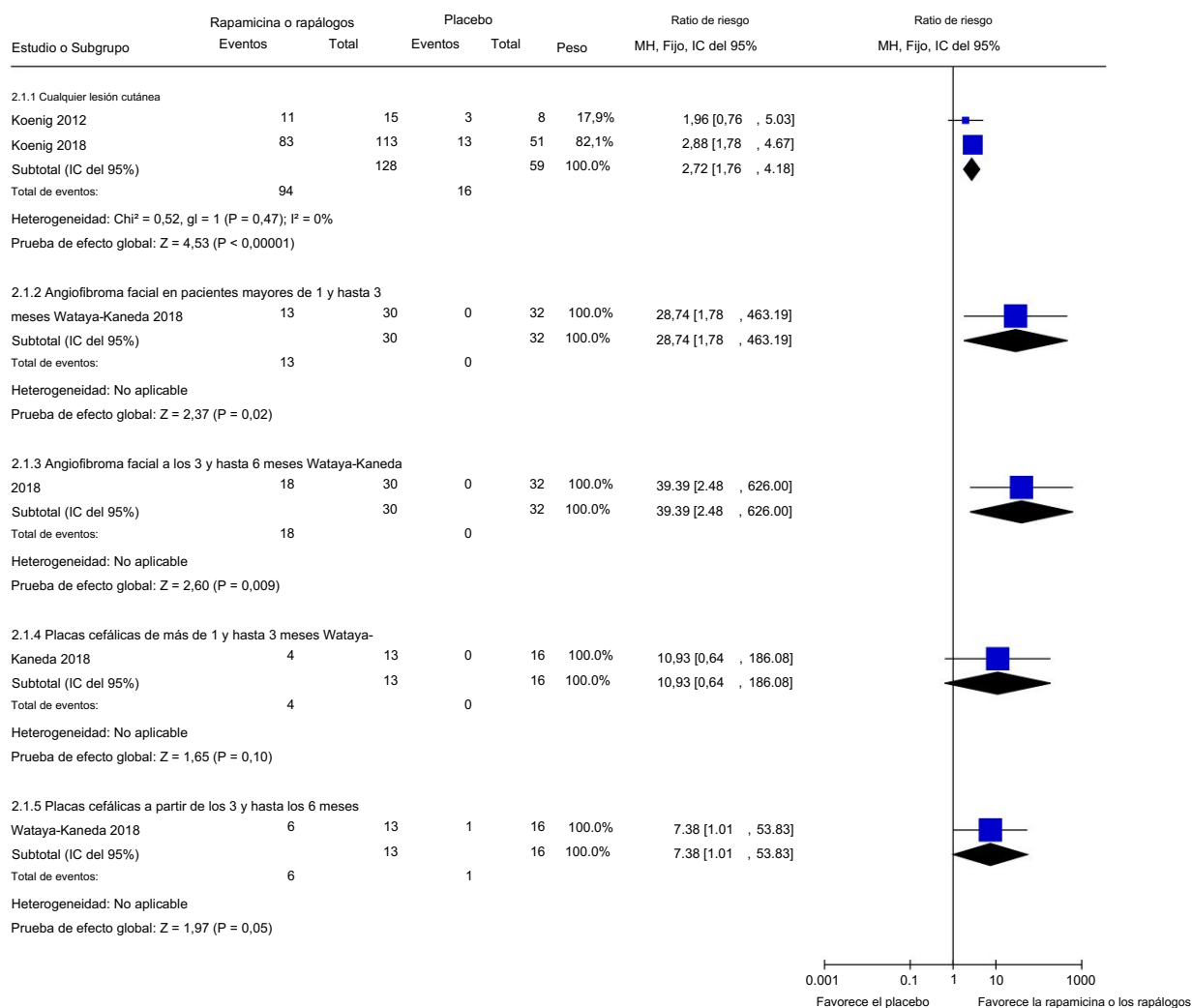


Comparación 2. Administración tópica de rapamicina o rapálogos versus placebo

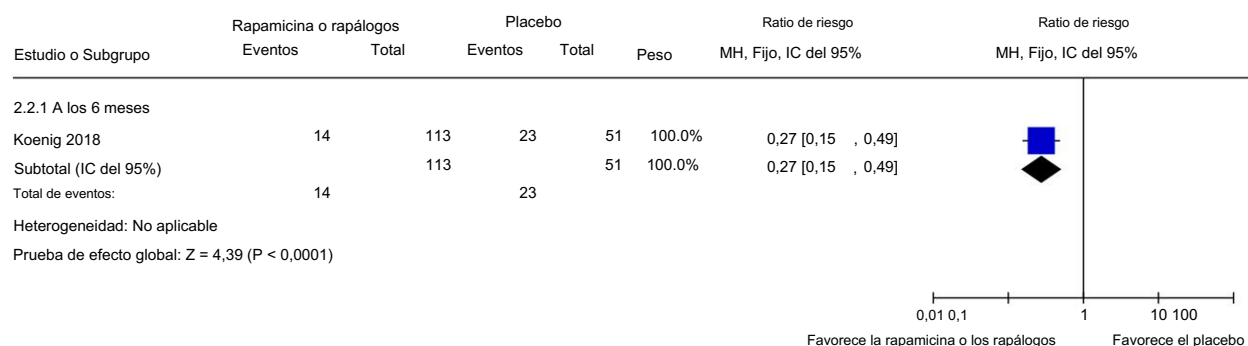
Título del resultado o subgrupo	Número de estudios	Número de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
2.1 Mejoría de las lesiones cutáneas	3		Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	Solo subtotales
2.1.1 Cualquier lesión cutánea	2	187	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	2,72 [1,76, 4,18]
2.1.2 Angiofibroma facial a más de 1 y hasta 3 meses	1	62	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	28,74 [1,78, 463,19]
2.1.3 Angiofibroma facial a más de 3 y hasta 6 meses	1	62	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	39,39 [2,48, 626,00]
2.1.4 Placas cefálicas de más de 1 y hasta 3 meses	1	29	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	10,93 [0,64, 186,08]

Título del resultado o subgrupo	Número de estudios	Número de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
2.1.5 Placas cefálicas de más de 3 y hasta 6 meses	1	29	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	7.38 [1.01, 53.83]
2.2 Deterioro de las lesiones cutáneas	1		Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	Solo subtotales
2.2.1 A los 6 meses	1	164	Razón de riesgos (MH, fija, IC del 95%)	0.27 [0.15, 0.49]
2.3 Mejora general media en angiofibroma facial a las 12 semanas	1	36	Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	-1.01 [-1.68, -0.34]
2.3.1 Grupo de niños	1	18	Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	-1.50 [-2.64, -0.36]
2.3.2 Grupo de adultos	1	18	Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	-0.75 [-1.58, 0.08]
2.4 Cambio en la calidad de vida (DLQI y CDLQI combinados)	1		Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	Solo subtotales
2.4.1 A los 6 meses	1	62	Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	0.30 [-1.01, 1.61]
2.5 Satisfacción media de los participantes a las 12 semanas	1	36	Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	-0.92 [-1.79, -0.05]
2.5.1 Grupo de niños	1	18	Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	-1.50 [-2.69, -0.31]
2.5.2 Grupo de adultos	1	18	Diferencia de medias (IV, Fija, 95%) ALLÁ)	-0.25 [-1.52, 1.02]
2.6 Eventos adversos	3		Razón de riesgo (MH, aleatoria, 95%) ALLÁ)	Solo subtotales
2.6.1 Cualquier evento adverso	3	277	Razón de riesgo (MH, aleatoria, 95%) ALLÁ)	1.72 [1.10, 2.67]
2.6.2 Eventos adversos graves	1	179	Razón de riesgo (MH, aleatoria, 95%) ALLÁ)	0.78 [0.19, 3.15]

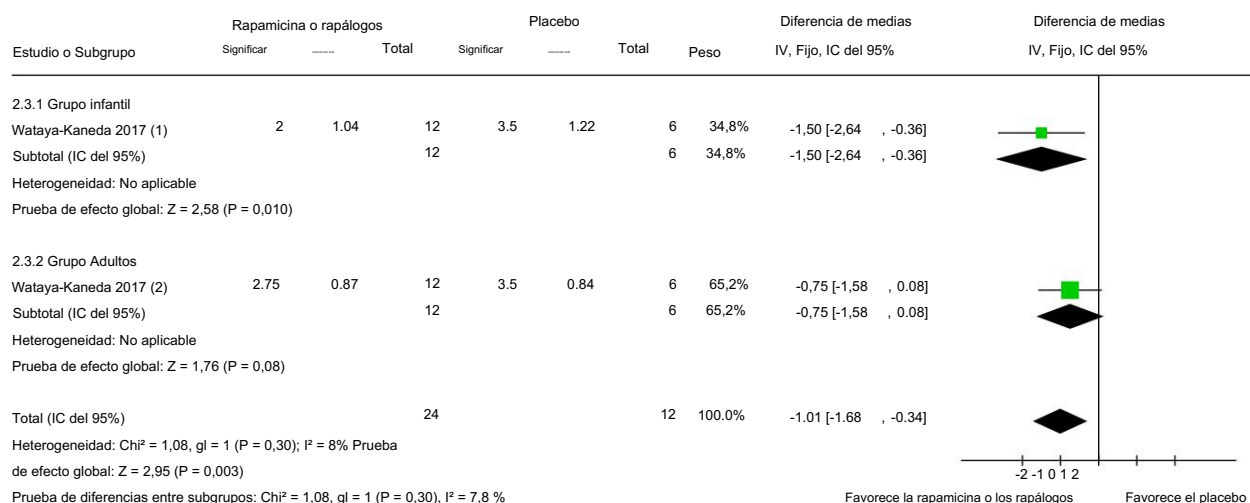
Análisis 2.1. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapalogs versus placebo, Resultado 1: Mejora de las lesiones cutáneas



Análisis 2.2. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapalogs versus placebo, Resultado 2: Deterioro de las lesiones cutáneas



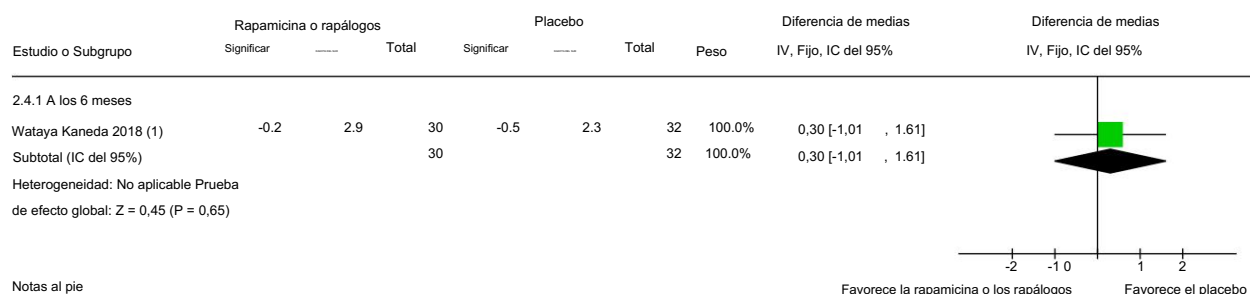
Análisis 2.3. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos frente a placebo. Resultado 3: Mejoría general media del angiofibroma facial a las 12 semanas.



Notas al pie

- (1) La intervención utilizada fue sirolimus. El sistema de puntuación es tal que 1 indica una mejoría notable y 5 indica un empeoramiento de la condición.
 (2) La intervención utilizada fue sirolimus. El sistema de puntuación es tal que 1 indica una mejoría notable y hasta 5 indica un empeoramiento de la condición.

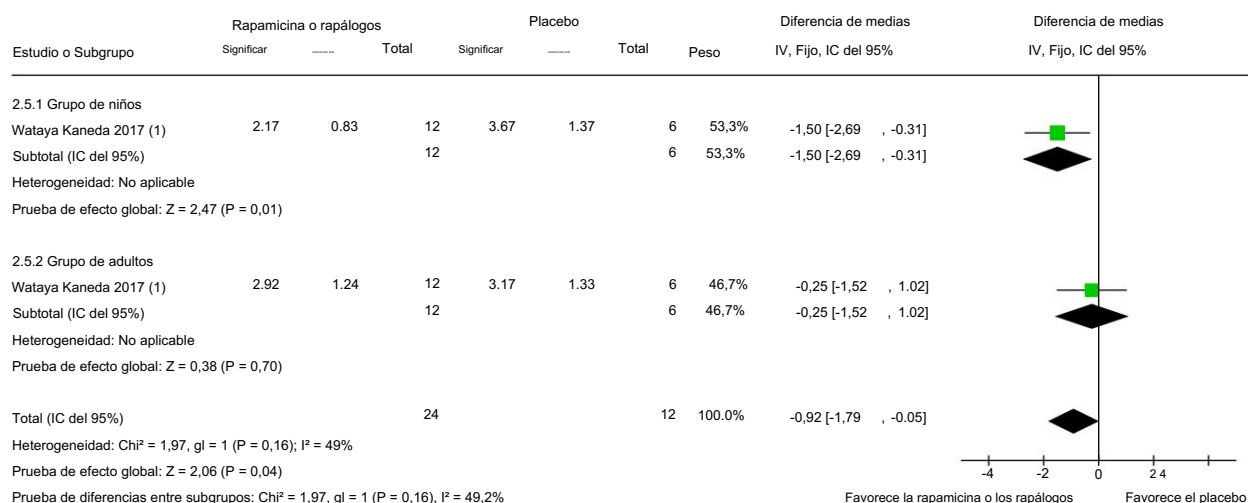
Análisis 2.4. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos frente a placebo. Resultado 4: Cambio en la calidad de vida (DLQI y CDLQI combinados).



Notas al pie

- (1) La intervención utilizada fue sirolimus. Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) combinado e Índice de Calidad de Vida en Dermatología Infantil (CDLQI) combinado.

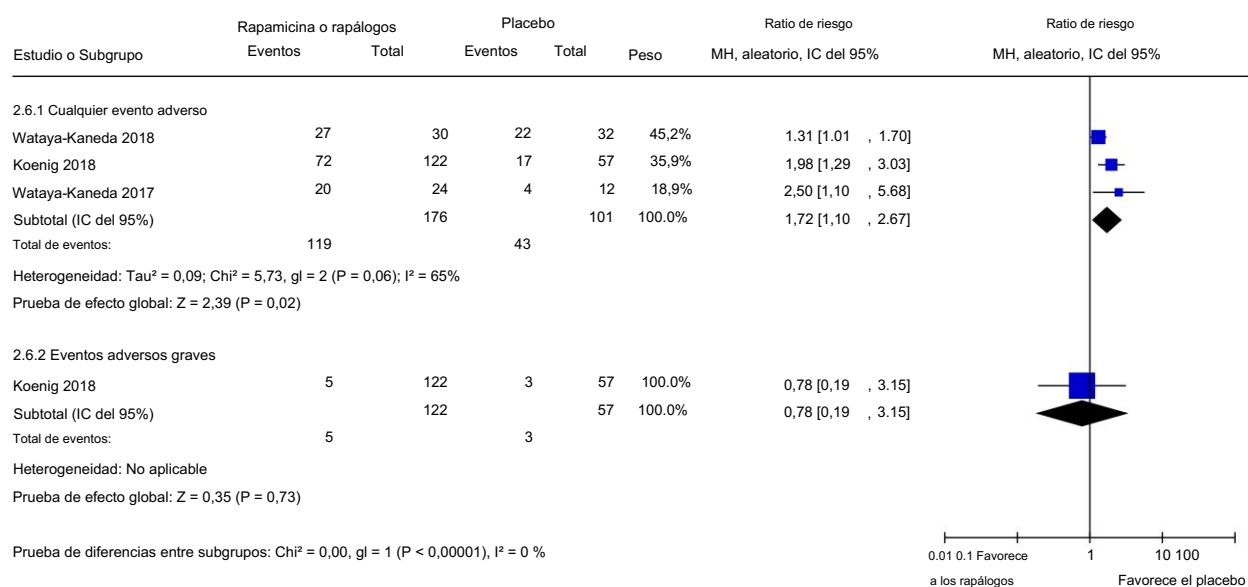
Análisis 2.5. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos versus placebo, Resultado 5: Satisfacción media de los participantes a las 12 semanas



Notas al pie

(1) La intervención utilizada fue sirolimus.

Análisis 2.6. Comparación 2: Administración tópica de rapamicina o rapálogos versus placebo, Resultado 6: Eventos adversos



TABLAS ADICIONALES

Tabla 1. Lista de eventos adversos en la administración oral (sistémica) de everolimus (rapalog) actualizada para la revisión de 2020

Eventos adversos	Everolimus (n = 404)	Placebo (n = 197)
Estomatitis	209 (51,7%)	22 (11,1%)

Tabla 1. Lista de eventos adversos en la administración oral (sistémica) de everolimus (rapalog) actualizada para 2020

revisión (Continuación) Nasofaringitis	70 (17,3%)	40 (20,3%)
Lesiones cutáneas parecidas al acné/Acné	28 (6,9%)	5 (2,5%)
Erupción	29 (7,2%)	5 (2,5%)
Convulsión	18 (4,5%)	10 (5,1%)
Pirexia	58 (14,3%)	12 (6,1%)
Dolor de cabeza	31 (7,7%)	13 (6,6%)
Tos	52 (12,9%)	13 (6,6%)
Hipercolesterolemia	31 (7,7%)	2 (1,0%)
Hipertrigliceridemia	14 (3,5%)	2 (1,0%)
Estomatitis aftosa	15 (3,7%)	4 (2,0%)
Fatiga	25 (6,2%)	8 (4,1%)
Úlceras en la boca	38 (9,4%)	4 (2,0%)
Náuseas	13 (3,2%)	5 (2,5%)
Infección del tracto urinario	12 (3,0%)	6 (3,0%)
Bronquitis	8 (2,0%)	4 (2,0%)
Infección de oído/otitis media	17 (4,2%)	3 (1,5%)
Faringitis	22 (5,4%)	2 (1,0%)
Vómitos	52 (12,9%)	18 (9,1%)
Anemia	10 (2,5%)	1 (0,5%)
Artralgia	10 (2,5%)	2 (1,0%)
Diarrea	68 (16,8%)	10 (5,1%)
Dolor abdominal	9 (2,2%)	3 (1,5%)
Aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea	9 (2,2%)	2 (1,0%)
Hipofosfatemia	9 (2,2%)	0 (0,0%)
Eczema	8 (2,0%)	3 (1,5%)
Leucopenia	8 (2,0%)	3 (1,5%)
Dolor orofaríngeo	8 (2,0%)	4 (2,0%)
Infección del tracto respiratorio superior	55 (13,6%)	24 (12,2%)

Tabla 1. Lista de eventos adversos en la administración oral (sistémica) de everolimus (rapalog) actualizada para 2020

revisión (Continuación) Disminución del apetito	19 (4,7%)	7 (3,6%)
Epistaxis	10 (2,5%)	1 (0,5%)
Gripe	12 (3,0%)	4 (2,0%)
Rinorrea	10 (2,5%)	1 (0,5%)

Se analizaron datos de 3 estudios ([Bissler 2013 \(EXIST 2\)](#); [Franz 2013 \(EXIST 1\)](#); [French 2016 \(EXIST 3\)](#)), excluyendo otros 2 estudios [Krueger 2017](#), [Overwater 2019](#) debido a datos generales de eventos adversos.

APÉNDICES

Apéndice 1. Estrategias de búsqueda electrónica

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fecha de la última búsqueda
CENTRAL	A. Estrategia de búsqueda basada en términos MeSH: #1 descriptor MeSH Esclerosis tuberosa explotar todos los árboles #2 Descriptor MeSH Sirolimus explotar todos los árboles #3 Descriptor MeSH Everolimus explota todos los árboles #4 #2 O #3 #5 #1 Y #4 B. Estrategia de búsqueda basada en texto libre: (esclerosis tuberosa O adenoma sebáceo O enfermedad de Bourneville* O Facomatosis de Bourneville O Facomatosis de Bourneville O Bourneville Enfermedad de Pringle* O Síndrome de Bourneville O Síndrome de Bourneville) Y ((Sirolimus O Rapamicina O Rapamune O I-2190A O I2190A O I 2190A O AY 22-989 O AY 22989 O AY 22 989) O (Everolimus O 001, RAD O 40-O- (2-hidroxietil)-rapamicina O Afinitor O Certican O RAD 001 O RAD, SDZ O RAD001 O SDZ RAD O SDZ-RAD) O (temsirolimus O torisel O CCI-779 O biolimus A9 O zotarolimus O ABT-578 O deforolimus O AP23573 O MK-8669 O ridaforolimus:ti,ab,ky C. Opciones de filtrado para CENTRAL: Solo buscamos registros de ensayos sin ningún otro filtro.	15 de julio de 2022 (Número 7, 2022)
Ovidio MEDLINE	1 ensayo controlado aleatorio.pt. 2 ensayos clínicos controlados.pt. 3 ab. aleatorios. 4 placebo.ab. 5 terapia farmacológica.fs. 6 al azar.ab. 7 prueba.ab.	15 de julio de 2022

(Continuado)

- 8 grupos.ab.
- 9 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 u 8
- 10 exp animales/no humanos.sh.
- 11 9 no 10
- 12 exp Complejo de Esclerosis Tuberosa/
- 13 (esclerosis tuberosa O adenoma sebáceo O enfermedad de Bourneville* O facomatosis de Bourneville O facomatosis de Bourneville O enfermedad de Pringle* de Bourneville O síndrome de Bourneville O síndrome de Bourneville)
- 14 12 o 13
- 15 exp Sirolimus/
- 16 exp Everolimus/
- 17 (sirolimus O rapamicina O rapamune O I-2190A O I2190A O I 2190A O AY 22-989 O AY 22989 O AY 22 989)
- 18 (everolimus O 001, RAD O 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina O Afinitor O Certican O RAD 001 O RAD, SDZ O RAD001 O SDZ RAD O SDZ-RAD)
- 19 (temsirolimus O torisel O CCI-779 O biolimus A9 O zotarolimus O ABT-578 O deforolimus O AP23573 O MK-8669 O ridaforolimus)
- 20 15 o 16 o 17 o 18 o 19
- 21 11 y 14 y 20

Clinicaltrials.gov	FORMULARIO DE BÚSQUEDA AVANZADA	15 de julio de 2022
Afección o enfermedad: esclerosis tuberosa O adenoma sebáceo O enfermedad de Bourneville* O facomatosis de Bourneville O facomatosis de Bourneville O enfermedad de Bourneville-Pringle* O síndrome de Bourneville O síndrome de Bourneville		
Fase: Fase 2, Fase 3, Fase 4		
ICTRP de la OMS	FORMULARIO DE BÚSQUEDA AVANZADA	15 de julio de 2022
Afección: esclerosis tuberosa O adenoma sebáceo O enfermedad de Bourneville* O facomatosis de Bourneville O facomatosis de Bourneville O enfermedad de Pringle* de Bourneville O síndrome de Bourneville O síndrome de Bourneville		
Fases: Fase 2, Fase 3, Fase 4		

QUÉ S NUEVO

Fecha	Evento	Descripción
11 de julio de 2023	Se requiere una nueva cita y las conclusiones han cambiado	La conclusión actualmente abarca más áreas de resultados, como la frecuencia de convulsiones y las lesiones cutáneas. Se modificó la conclusión sobre eventos adversos.
11 de julio de 2023	Se ha realizado una nueva búsqueda	Se realizaron nuevas búsquedas el 15 de julio de 2022. Hemos incluido siete estudios adicionales (lo que eleva el número total de

Fecha	Evento	Descripción
		Se incluyeron 10 estudios) y se excluyeron 48 estudios adicionales (lo que eleva el número total de estudios excluidos a 68).
		Ahora presentamos los datos por administración sistémica (seis estudios) y administración tópica (cuatro estudios).

HISTORIA

Protocolo publicado por primera vez: Número 9, 2014
Reseña publicada por primera vez: Número 7, 2016

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Reseña original

El NFDI buscó estudios y aplicó los criterios de inclusión para esta revisión. Además, extrajo los datos de los estudios incluidos y los ingresó en RevMan. THS y el NFDI realizaron los análisis. THS y ZAMH interpretaron los análisis. THS y ZAMH redactaron la revisión final. THS y ZAMHZH consiguieron financiación para la revisión. Todos los autores aprobaron la versión final de la revisión.

Actualización de 2022

SCSH buscó estudios y aplicó los criterios de inclusión para esta revisión. SCSH y TXYJ extrajeron los datos de los estudios incluidos y los introdujeron en RevMan. THS y KK verificaron la selección de estudios y la extracción de datos, además de realizar los análisis. THS, KK y ZAMH interpretaron los análisis. THS, ZAMH y KK redactaron la revisión final. THS y ZAMH consiguieron financiación para la revisión. Todos los autores aprobaron la versión final de la revisión.

DECLARACIONES DE INTERÉS

Teguh Haryo Sasongko: ninguno conocido.
ZAMH Zabidi-Hussin: asistió como consultora de Ainitor® en dos reuniones celebradas por Novartis.
Kumaraswamy Kademane: ninguno conocido.
Stanley Chai Soon Hou: ninguno conocido.
Tan Xin Yi Jocelyn: ninguno conocido.

FUENTES DE APOYO

Fuentes internas

- Subvenciones, Malasia

Este trabajo cuenta con el apoyo de subvenciones de la Universiti Sains Malaysia (1001/PPSP/812137 para Teguh Haryo Sasongko y 304/CNEURO/652205/K134 para Zabidi Azhar Mohd. Hussin).

Fuentes externas

- Instituto Nacional de Investigación en Salud, Reino Unido

Esta revisión sistemática fue apoyada por el Instituto Nacional de Investigación en Salud, a través de la financiación de infraestructura Cochrane al Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Trastornos Genéticos.

DIFERENCIAS ENTRE PROTOCOLO Y REVISIÓN

Incluimos en esta revisión resultados secundarios adicionales, respuesta a lesiones cutáneas y otros resultados relevantes para el bienestar de los individuos.

Al momento de redactar el protocolo, no consideramos otros resultados previamente mencionados. Sin embargo, ahora comprendemos la relevancia clínica de la "respuesta a las lesiones cutáneas", medida en los estudios incluidos en la revisión original (Bissler 2013 [EXIST 2]; Franz 2013 [EXIST 1]; Koenig 2012). Además, dado que el complejo de esclerosis tuberosa es un trastorno sistémico que afecta a múltiples órganos y sistemas, es razonable considerar otros resultados que pueden afectar el bienestar de las personas. Por lo tanto, en la versión actualizada de la revisión, informamos sobre la calidad de vida, la satisfacción de los participantes, así como los resultados del desarrollo neurocognitivo, neuropsiquiátrico, conductual, sensorial y motor.

Destacamos nuestros cambios como un cambio post hoc y agregamos los nuevos resultados en las tablas de resumen de hallazgos.

Cuando fue pertinente, separamos los análisis de eficacia y efectos adversos en administración sistémica y tópica, incluyendo las tablas de resumen de hallazgos. Para los análisis de sensibilidad, decidimos eliminar el requisito "si se incluyen 10 o más estudios en la revisión", dado que este trastorno es poco frecuente. Para la evaluación de la heterogeneidad, decidimos eliminar la siguiente frase: "Cuando se incluyan más de cinco estudios, los autores evaluarán la heterogeneidad entre los estudios mediante una prueba estándar de Chi y el estadístico I²". Añadimos rapálogos a los términos de búsqueda.

TÉRMINOS DEL ÍNDICE

Encabezados de temas médicos (MeSH)

*Angiofibroma; *Angiomolipoma; *Astrocitoma [terapia farmacológica]; Everolimus [efectos adversos]; *Neoplasias renales [terapia farmacológica];
Inhibidores de MTOR; Sirolimus [efectos adversos]; *Esclerosis tuberosa [complicaciones] [tratamiento farmacológico]

Palabras de verificación MeSH

Adulto; Humanos; Masculino