

Itraconazol como alternativa terapéutica en el hemangioma infantil

Itraconazole as an optional treatment in infantile hemangioma.

Angella López-Cedeño,¹ Carlos Mena-Cedillos,² Adriana María Valencia-Herrera,³ Mirna Toledo-Bahena,³ Alexandro Bonifaz⁴

El hemangioma infantil es el tumor benigno más común en la edad pediátrica, tiene predilección en niños caucásicos (4-5%), neonatos con antecedente de prematuridad, de bajo peso al nacer o de género femenino. Su naturaleza de comportamiento incluye una fase proliferativa inicial de rápido crecimiento, seguida de una fase de estabilización, que culmina con una fase de lenta involución que abarca un periodo de meses o años.¹ El propranolol es el tratamiento patrón de referencia en el caso del hemangioma infantil, en particular con lesiones complejas que causen disfunción por topografía o deformidad cosmética;² otras opciones son los corticoesteroides sistémicos, vincristina e interferón α y, en raras ocasiones, la escisión quirúrgica. Existen marcadores del hemangioma infantil, como el GLUT-1 que es un transportador de glucosa, patogénicamente hay teorías que relacionan la hipoxia local y mutaciones somáticas en el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que conllevan a la alteración de las vías de señalización incrementando la migración y proliferación celular.³

En 2015 Ran⁴ fue el primero en tener experiencia con itraconazol oral, publicó una serie de casos conformada por seis pacientes de edades entre dos y cinco meses, quienes tenían hemangioma infantil con afectación estética, funcional o ambas. Después de tres meses de tratamiento todos los casos tuvieron respuesta favorable, definida como mejoría clínica con porcentaje de reducción del tamaño y color entre 80 y 100%, que fue valorado por los padres y personal médico. El tratamiento consistió en itraconazol oral a dosis de 5 mg/día en un tiempo promedio de 4.8 semanas.⁴ Este manejo logró establecerse por la observación serendípica del autor porque en un inicio el objetivo era tratar una infección candidósica agregada y así se reconoció el efecto

¹ Residente de Dermatología pediátrica.

² Jefe del Servicio.

³ Médico adscrito.

Servicio de Dermatología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

⁴ Servicio de Dermatología, Departamento de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia

Angella López Cedeño
angellalopez11@icloud.com

Este artículo debe citarse como

López-Cedeño A, Mena-Cedillos C, Valencia-Herrera AM, Toledo-Bahena M, Bonifaz A. Itraconazol como alternativa terapéutica en el hemangioma infantil. *Dermatol Rev Mex.* 2018 mayo-junio;62(3):276-278.

terapéutico del triazol en el hemangioma infantil de un lactante.⁴

El itraconazol es un agente antimicótico de amplio espectro, con alta afinidad por el tejido queratinizado y glándulas sebáceas; donde su función conocida es inhibir la enzima 14- α -esterol-desmetilasa impidiendo la conversión de lanosterol a ergosterol, que es un componente importante de la membrana fúngica, por tanto, se prescribe en una variedad de infecciones fúngicas con relativa seguridad con raros efectos adversos, como neutropenia, insuficiencia hepática o cardíaca.^{4,5} Este fármaco *in vitro* inhibe el crecimiento, la migración y proliferación de células epiteliales del hemangioma. No obstante, los autores compararon el propranolol –que actualmente es el fármaco de primera línea en el tratamiento de hemangioma infantil– contra el itraconazol, este último mostró mayor eficacia en la inhibición de la angiogénesis y crecimiento tumoral, de manera concomitante observaron que el primero necesita alcanzar una concentración 10 veces mayor que el itraconazol para ejercer un efecto apoptótico.⁴

De forma más reciente el mismo autor comunicó un reporte en el que describió el éxito terapéutico en un paciente de dos meses de edad con hemangioma ulcerado en el área escrotal, que recibió itraconazol a la dosis mencionada durante dos meses con mejoría tras el seguimiento por dermatoscopia.⁵

Este derivado triazólico tiene una propiedad única que se evidencia en estudios *in vivo* e *in vitro* donde se confirma la actividad antineoplásica y acción sinérgica cuando se combina con otros agentes quimioterapéuticos, porque tiene efecto inhibitorio en la vía de señalización de Hedgehog, en la angiogénesis y en la proliferación celular endotelial; asimismo, promueve la inducción de autofagocitosis y revierte la resistencia a fármacos. Está citado en la bibliografía

como parte del tratamiento contra el cáncer de ovario, páncreas, próstata, mama, pulmón, vías biliares, leucemia aguda y micosis fungoides.⁶

Aunque no está totalmente dilucidado el mecanismo de acción del itraconazol en el hemangioma infantil, Shi y su grupo demostraron que este fármaco inhibe el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR2), que tiene un papel importante en el desarrollo celular endotelial y en la angiogénesis.⁷ Sugieren que desde el punto de vista farmacológico, la modificación de la cadena lateral de butilo secundario le confiere al triazol esta actividad biológica.⁷

Estamos convencidos de que estudios futuros aportarán mayor información de la regulación de las vías de crecimiento celular del hemangioma infantil, actualmente relacionadas con la vía de señalización de Hedgehog y P13K/AKT/mTOR.^{4,5,7}

Otro punto importante es acerca de la seguridad del fármaco en la población pediátrica; a través de una revisión sistemática basada en 45 artículos, sus autores concluyeron que el itraconazol en pediatría es un fármaco seguro y efectivo a dosis de 5 mg/kg/día para tratar infecciones fúngicas superficiales y de 10 mg/kg/día en infecciones fúngicas sistémicas. Los perfiles de eventos adversos inducidos por éste en lactantes son similares a los de adultos y niños.⁸

Del estudio original,⁴ se reportaron efectos adversos en esa serie de casos con diarrea leve incluso en 30% de los niños, que fue transitoria y tratable; también vigilaron la función hepática antes, durante y después del tratamiento sin consignar alteración alguna.⁴

Han transcurrido nueve años desde el primer reporte de Léauté-Labrèze⁹ en el que mostró la eficacia del propranolol en el tratamiento del hemangioma infantil; sin embargo, en estos dos

últimos años el itraconazol ha demostrado ser un agente eficaz en el tratamiento de enfermedades dependientes de angiogénesis y crecimiento tumoral; en la actualidad se está realizando un estudio intervencional prospectivo en el que se compara el efecto clínico y el mecanismo entre el propranolol oral, propranolol tópico e itraconazol en pacientes con hemangioma infantil, esto nos proporcionará en el futuro evidencia científica de mayor relevancia.

REFERENCIAS

1. Itinteang T, Withers AHJ, Davis PF, Tan ST. Biology of infantile hemangioma. *Front Surg* 2014;1:1-10.
2. Leaute-Lebreze C, Hoeger P, Baselga E, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372:735-746.
3. Jinnin M, Medici D, Park L, Nimaye L, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med* 2008;14:1236-1246.
4. Ran Y, Chen S, Dai Y, Kang D, et al. Successful treatment of oral itraconazole for infantile hemangiomas: A case series. *J Dermatol* 2014;41:1-5.
5. Ran Y, Yang Q, Tang J, You Z, et al. Itraconazole oral solution cured a case of infantile hemangioma on scrotum and penis with ulcer: monitoring by dermoscopy. *EC Paediatr* 2016;2:346-349.
6. Pounds R, Leonard S, Dawson C, Kehoe S. Repurposing itraconazole for the treatment of cancer. *Oncol Lett* 2017;14:2587-2597.
7. Shi W, Nacev B, Aftab B, Head S, et al. Itraconazole side chain analogues: structure-activity relationship studies for inhibition of endothelial cell proliferation, vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) Glycosylation, and Hedgehog Signaling. *J Med Chem* 2012;54:7363-7374.
8. Chen S, Sun K, Feng X, Ran Y, et al. Efficacy and safety of itraconazole use in infants. *World J Pediatr* 2016;1:1-9.
9. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;12;358(24):2649-51.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **DermatologíaRevista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

