Ensayo terapéutico con Levamisole en bronquitis obstructiva recidivante

Drs. G. Dragicevic A.,¹ N. Concha C.² y V. Valdés L.³

ABSTRACT

The results obtained in the treatment of 48 children bearer of infectious asthma with Levamisole in the dosis of 2,5 mg/kg, twice a day, in two tween days a week, for a period of six months.

Good results obtained, similar to the ones met by means of other procedures are shown and compared to the opposit situation observed in non-treated infants.

The possible marrow frenation described with Levamisole was not observed in our infants.

Desde 1971, en atención a la elevada incidencia de Bronquitis Obstructiva Recidivante (BOR) en nuestra comuna, hemos estado ensayando diversas alternativas terapéuticas,^{3,4} tratando de simplificar los esquemas y basados en los antecedentes que proporciona la literatura extranjera⁷⁻¹⁰ sobre la utilidad y mecanismos de acción del clorhidrato de L (-)-2, 3, 5, 6- tetrahidro -6- fenilimidazo [2,1-b] tiazol (Levamisol, fig. 1), en 1979 y 1980 hemos iniciado series de estudio de la aplicabilidad del producto en la Enfermedad Bronquial Obstructiva del niño.

Figura 1

PRINCIPIO ACTIVO

Levamisol

FORMULA
QUIMICA

Clorhidrato de L (-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo [2,1-b] tiazol.

ESTRUCTURA
QUIMICA

PROPOSITOS

En esta serie en análisis hacemos un informe de un ensayo terapéutico midiendo la eficacia de Levamisole en la BOR, así como estudiando y mi-

diendo uno de los riesgos del producto que sería la posibilidad de frenación medular.

MATERIAL Y METODO

En 48 niños portadores de Bronquitis Obstructiva Recidivante tratados con Levamisole en dosis de 2,5 mg × kg de peso por día, dividido en dos tomas diarias, en dos días seguidos semanales durante seis meses, conforme a lo recomendado^{8,10} y en 10 niños que no terminaron terapia por abandono del esquema o de la vacuna microbiana en el mismo período en estudio comprendido entre octubre de 1979 y marzo de 1980, se revisan algunas características clínicas que permitan medir el éxito o fracaso de la acción del Levamisole. En el grupo de estudio se hizo evaluación sistemática del estado hematológico para detectar frenación medular si ella se producía.

RESULTADOS

En la Tabla I se señalan las características clínicas propias del grupo de estudio, en los parámetros que hacen más objetiva la evolución del cuadro.

Tabla I

Características de iniciación, frecuencia y duración de los síntomas en BOR en el grupo estudiado

Edad de comienzo síntomas:

0 - 3 meses	20	36,36%
3 - 6 meses	19	34,55%
6 - 12 meses	11	20,00%
12 meses o más	5	9,09%
Total	55 niños	100%

¹Trabajo presentado en las VII Jornadas de Pediatría en Arica.

²Pediatra - Director Hospital de Peñaflor.

³Médicos Generales de Zona.

Frecuencia de los episodios obstructivos:

Semanal	2	4%
Quincenal	27	54%
Mensual	18	36%
Permanente	3	5%
Total	50 niños	100%

Duración de los síntomas:

Menor de 7 días	27	51%
+ de 7 y - de 10 días	15	28%
10 días y más	11	21%
Total	53 niños	100%

En la Tabla 2 mostramos el resultado del tratamiento con Levamisole durante 6 meses en 48 niños con bronquitis obstructiva recidivante.

Tabla 2

Resultado de 6 meses de tratamiento con Levamisole en 48 pacientes con BOR

A) Apreciación subjetiva de la madre sobre el resultado:

— Mejor	: 48
— Igual	: 0
— Peor	: 0
Total	48

B) Reagudizaciones después de iniciado el tratamiento:

— Ninguna	: 31	(64,58%)
— 2 o menos	: 14	(29,17%)
— Más de 2	: 3	(6,25%)
Total	48	(100,00%)

C) Hospitalizaciones por causa respiratoria:

— Antes del tratamiento	: 14
— Después de iniciado el tratamiento	: —

En la Tabla 3 destacamos la evolución de un grupo pequeño de control.

Tabla 3

Evolución en 10 niños que no completaron sus tratamientos con autovacuna o Levamisole

A) Apreciación subjetiva:

— Igual	: 8	(80%)
— Bien	: 2	*(20%)
Total	10	

B) Reagudizaciones:

— Ninguna	: 1	(10%)
— 2 o menos	: 1	(10%)
— Más de 2	: 8	(80%)
Total	10	

*Al examen I con signos obstructivos. i.

En la Tabla 4 se expresa de manera simplificada un análisis de la evaluación hematológica sistemática resumida en los valores previos y finales de algunos parámetros del hemograma.

Tabla 4

Evaluación hematológica previa y final en el tratamiento de la BOR con Levamisole

A) HEMATOCRITO

	Normal	Anemia	Total
Inicial	42 (91,30%)	4 (8,8%)	46
Final	39 (95,12%)	2 (4,88%)	41

B) LEUCOCITOS

	Normal	Leucocitosis	Total
Inicial	44 (95,65%)	2 (4,35%)	46
Final	37 (90,24%)	4 (9,76%)	41

C) LINFOCITOS

	Normales	Aumentados	Disminuidos	Total
Inicial	8 (16,40%)	21 (45,65%)	17 (37,95%)	46
Final	8 (19,52%)	16 (39,02%)	17 (41,46%)	41

Nota: Sin diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

DISCUSION Y COMENTARIO

La dosis útil y no tóxica recomendada por la literatura para el uso de Levamisole es de $2,5 \text{ mg} \times \text{kg} \times \text{día}$, dividido en dos tomas diarias, en dos días seguidos semanales durante seis meses;^{8, 10} con este esquema terapéutico logramos obtener una mejoría en la evolución en la totalidad de los casos según apreciación de la madre; la ausencia de fracasos la atribuimos obviamente al tamaño de la muestra; avalando la tendencia medida por el procedimiento anterior está el resultado en cuanto a reagudizaciones que en la historia natural del cuadro se producen en un 90% quincenal o mensual y con el Levamisole no ofrece recidivas en un 64,58% y de 2 o menos en 6 meses en un 29,17%, o sea una situación totalmente opuesta.

En el 29% de los casos previo al tratamiento se requirió hospitalización de los niños, no siendo necesario en ningún caso durante el periodo de terapia con Levamisole.

Contrariamente a lo señalado en el grupo tratado, cuando analizamos un grupo de control apreciamos que siguen su curso natural el 80% de los casos.

Otro de los factores que a nuestro juicio explican los resultados obtenidos en niños tratados con inmunostimulantes o inmunorreguladores es la capacidad reaccional del sistema inmunocompetente y que también puede explicar la diferencia de apreciación existente entre los resultados obtenidos con vacuna microbiana en bronquíticos crónicos en adultos y los conseguidos con el mis-

mo procedimiento en dosis y duración adecuados en niños.^{1, 2, 3, 6}

Como uno de los problemas descritos en la literatura sobre el uso de Levamisole fue el de la frenación medular, hicimos evaluación sistemática del estado hematológico de los pacientes; en la Tabla 4 se señala cómo se encontró el hematocrito al comienzo y al final y el número de leucocitos antes y al término del tratamiento como una muestra de lo que encontrábamos.

En la serie roja el hematocrito no reveló variaciones estadísticamente significativas durante el tratamiento y en la serie blanca se observa la misma situación.

En consideración a que el posible mecanismo de acción fisiopatológico fuera a través de los linfocitos, se tabuló el recuento de la linfocitosis relativa, no existiendo variaciones significativas entre el comienzo y el final del estudio.

En este momento se encuentra en ejecución un trabajo cooperativo con el 'La' oratorio de Inmunología de la Facultad de Medicina Sede Occidente de la Universidad de Chile, en que se está efectuando estudio de rosetas y medición de inmunoglobulinas como método de cuantificar la acción del Levamisole y estudiar su posible mecanismo de acción a través de una regulación del equilibrio entre linfocito T supresor y la producción de inmunoglobulinas protectoras en el tratamiento de la BOR y disminución de reaginas en la atopia, como sería la situación del asma bronquial tipo I.

En la Figura 2 mostramos un modelo adaptado¹¹ de la interacción de los linfocitos T y B y que

Figura 2

Interacción celular involucrada en la regulación de la síntesis de inmunoglobulinas durante la respuesta inmune, y línea de la inmunidad celular.

Figura 3

explica también la curva ontogénica de producción de inmunoglobulinas de la Figura 3.

En la Figura 4 desarrollamos el esquema por el cual se regula el lumen en el bronquio en la Enfermedad Bronquial Obstructiva en general como ejemplo, pero que también ocurriría en los linfocitos B en el caso de la BOR o en los linfocitos T supresores en el caso del asma atópico, en que por una interconversión de los receptores beta a alfa se producirían las alteraciones propias de esos cuadros y de la atopia en general, según Szentivany. Esta interconversión podría ser corregida por el uso de Levamisole por un mecanismo similar a como actúan los corticoides, con la salvedad de que en el uso de esteroides se mantiene la reversibilidad del defecto, en cambio con el Levamisole se produce una estabilización de la situación.

En la literatura^{7,8} se señalan diversos hallazgos tanto in vitro como in vivo sobre la acción del Levamisole que aquí enumeramos en resumen:

1. Timomimético que restablece la normalidad de la función de fagocitos y de linfocitos T.
2. Aumenta la migración de los fagocitos y la quimiotaxis en PMN y monocitos con movilidad defectuosa.
3. Restituye la inhibición de la migración de los leucocitos en el individuo anérgico.

Figura 4

ESQUEMA DINAMICA BRONQUIAL

4. Aumenta la producción de linfocinas (MAF y MIF) en presencia de mitógenos in vitro.
5. Aumento de síntesis proteica y de ácido nucleico en linfocitos.
6. Disminución o supresión de la actividad supresora sobre linfocitos.
7. Aumento de la actividad lisosomal, peroxisomal y de ATPasa de los linfocitos.

8. Restablece la celularidad normal del linfocito T (Roseta E) en los pacientes que tienen disminución de ella; cuando se acompaña de células ligadas a Ig, células plasmáticas o células formadoras de rosetas EAC aumentadas, se produce disminución de linfocitos B o de las células plasmáticas.

9. Aumenta el interferón in vitro pero no in vivo.

10. Aumenta concentración de cGMP (¿disminución de consumo por inversión de receptores?) y disminuye el cAMP (¿aumento de consumo por inversión de receptores?).

Finalmente destacamos que en la literatura en 3.046 casos estudiados por Symoens y Rosenthal,⁸ los efectos adversos que se han encontrado son los siguientes: síntomas gastrointestinales y del SNC o semejantes a resfrío en menos de un 5%, rash cutáneo en un 2%, granulocitopenia transitoria en un 0,7% y trombocitopenia en un 0,03% de los casos. Al respecto cabe señalar que cuando los controles hematológicos coincidieron con la proximidad inmediata anterior de la ingestión del producto, se apreciaron bajas en las series hematológicas, que se recuperaron rápidamente en el curso de la semana.

RESUMEN

En este artículo informamos de los resultados obtenidos en el tratamiento de 48 niños portadores de Bronquitis Obstructiva Recidivante en un ensayo efectuado con el producto Levamisole en la dosis recomendada en la literatura de 2,5 mg × kg de peso por día, dividido en dos tomas diarias, dos días seguidos en la semana durante seis meses de tratamiento.

Los buenos resultados obtenidos, similares a

los conseguidos con otros procedimientos,^{1, 2, 3, 6} se comparan con la situación inversa ocurrida en niños no tratados.

Se mide el posible daño de frenación hematológica a nivel medular que no fue detectado en la serie estudiada. Se analizan los diversos mecanismos de acción invocados en la literatura y se señalan otros efectos adversos descritos también en la literatura revisada.

REFERENCIAS

- ¹Burdach, R., y cols. Bronquitis Obstructiva Recidivante: Análisis clínico y evaluación terapéutica del tratamiento con stock vacuna en 130 lactantes. Terceras Jornadas Anuales de Pediatría. Punta Arenas, 1971.
- ²Casar, C., y cols. Bronquitis Obstructiva Recidivante del lactante. Estudio clínico, de laboratorio y tratamiento. Rev. Chil. Ped., 44: 340, 1973.
- ³Dragicevic, G., y cols. Evaluación del tratamiento con vacuna microbiana concentrada en niños portadores de Bronquitis Obstructiva Recidivante del lactante. Bol. Hosp. San Juan de Dios, 23: 16-20, 1973.
- ⁴Dragicevic, G., y cols. Diagnóstico diferencial y tratamiento de la Bronquitis Obstructiva Recidivante y el asma bronquial en el niño. Bol. Hosp. San Juan de Dios, 24: 159-164, 1977.
- ⁵Calleguillos, F., y cols. Avances en el tratamiento del asma bronquial. Rev. Médica de Chile, 104: 71-74, 1976.
- ⁶Mueller, H., y cols. Hyposensitization with Bacterial Vaccine in infection Asthma. JAMA; 26, vol. 208, 1979, 1969.
- ⁷Renoux, G., y cols. Immunostimulation for le levamisole: cibles et mécanismes. La Nouvelle Presse Médicale: 21 Janvier, 7, N.º 3: 197-201, 1978.
- ⁸Symoens, G., and Rosenthal, M. A Review. Levamisole in the Modulation of the Immune Response: The current Experimental and Clinical State Journal of the Reticuloendothelial Society, 21, N.º 3: 175-221, 1977.
- ⁹Szentivanyi, A. Análisis experimental de la teoría beta-adrenérgica en las enfermedades atópicas. Acta Médica FAB. 2: 11-16, 1980.
- ¹⁰Van Eygen, M., y cols. Levamisole in prevention of recurrent upper respiratory - tract infections in children. The Lancet, 1 (7956): 382-385, 1976.
- ¹¹Waldmann, Th. A. Disorders of suppressor cells in the pathogenesis of immunodeficiency, autoimmune and allergic diseases: human disease associated with disorders of an immunological breaking system. Annals of allergy, 39, N.º 2: 79-86, 1977.