

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

Levamisol: Valoración clínica de la transformación blástica y de la roseta espontánea después de su aplicación en el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones recurrentes

Por

Dra. GLORIA INCLAN VIVO,* Dr. BENITO BERNAL CARRERO,** Dr. JOSE BALLESTER SANTOVENIA,*** Dra. DANIA FABRE,**** Lic. CARLOS CRUZ SOTOLONGO,*****
Dra. MARIA NILA SANTOS LAGRESA*

Inclán Vivó, G. y otros. *Levamisol: Valoración clínica de la transformación blástica y de la roseta espontánea después de su aplicación en el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones recurrentes.* Rev Cub Ped 57: 1, 1985.

Cincuenta niños con infecciones recurrentes, recibieron como tratamiento el levamisol por vía oral a una dosis de 2,5 mg por kilogramo de peso según el esquema expresado en el trabajo. Se evaluó la inmunidad celular en los pacientes mediante las pruebas de transformación blástica y de la roseta espontánea, antes y después de la terapéutica con levamisol. El tratamiento fue efectivo desde el punto de vista clínico y de laboratorio, no se observaron reacciones adversas.

INTRODUCCION

Los mecanismos de respuesta inmune incluyen: la respuesta mediada por anticuerpos. La respuesta mediada por células, la fagocitosis y el sistema complemento. Estos mecanismos actúan generalmente en conjunto para proteger al hombre de la infección u otra agresión del medio externo o interno.¹

* Especialista de I grado en inmunología. IHI.

** Especialista de I grado en pediatría. IHI.

*** Especialista de I grado en hematología. Profesor titular e Investigador titular. IHI.

**** Especialista de I grado en alergia. Hospital pediátrico de Centro Habana.

***** Licenciado en biología. Investigador Auxiliar. IHI.

La madurez del sistema inmune se alcanza por el niño alrededor de los diez años de edad. De 0 a 10 años sufren un promedio anual de seis infecciones respiratorias, gastrointestinales o ambas, e incluso generales a causa de fenómenos epidemiológicos y anatómicos más que inmunológicos.²

El levamisol (comercialmente conocido como tetramisol en nuestro país) es un compuesto químico con propiedades como antihelmíntico e inmunorregulador. Esta última propiedad fue comunicada por primera vez por Gerard Renoux en 1972.³ Aunque su modo de acción no se conoce bien, trabajos realizados por muchos investigadores han demostrado que el levamisol tiene efectos timomiméticos,⁴ que actúa de forma estimuladora sobre los linfocitos T y es capaz de inducir *in vivo* y no *in vitro* linfocitos T precursores de células T maduras con actividad biológica.⁵ Otros trabajos apoyan su efecto inmunopotenciador sobre la fagocitosis de monocitos y neutrófilos.³

El levamisol ha sido utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide,⁶ en el lupus eritematoso diseminado,⁷ en infecciones bacterianas y virales crónicas⁸ y en algunas enfermedades con inmunodeficiencias (por ejemplo, en el síndrome de Di George,⁹ con resultados satisfactorios).

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 50 niños que concurren a la consulta de IHI por presentar infecciones recurrentes, a los cuales se les indicó el estudio inmunológico en la primera consulta. Se les realizó una evaluación clínica y del estudio inmunológico indicado y se les impuso tratamiento con levamisol a una dosis de 2,5 mg por kilogramo de peso como dosis única una vez por semana. Este tratamiento se indicó durante seis semanas con un descanso del medicamento por un intervalo de dos a cuatro meses, según valoración clínica en nuestra consulta. Este esquema se continuó hasta que el paciente recibió de tres a cuatro ciclos, lo que abarcó un poco más de un año de tratamiento.

Los enfermos se valoraron periódicamente en la consulta de inmunología desde el punto de vista clínico y se les repitió la batería de estudio inmunológico en el período de descanso del último ciclo de tratamiento. Los estudios realizados en el orden celular incluyeron: la roseta espontánea, que mide la población total de linfocitos T,⁹ y la transformación blástica que mide la función de los mismos. En la transformación blástica se empleó el método morfológico y se utilizó como mitógeno la fitohemaglutinina (PHA).¹⁰

Se realizaron las cifras normales del laboratorio del IHI.^{11,12}

Los resultados encontrados se sometieron a un tratamiento estadístico y se usó el estadígrafo "t" de Student para muestras pareadas.¹³

RESULTADOS

De los 50 pacientes estudiados, 19 pertenecían al sexo femenino y 31 al sexo masculino (cuadro I) con una distribución por edades desde los 7 meses de edad hasta más de 48 meses (cuadro II).

CUADRO I

DISTRIBUCION PORCENTUAL SEGUN EL SEXO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Sexo	Pacientes	Porcentaje
Femenino	19	38%
Masculino	31	62%
Total	50	100%

CUADRO II

DISTRIBUCION PORCENTUAL POR EDAD EN MESES DE LOS PACIENTES

Edad (meses)	Pacientes	Porcentaje
0-6	0	0%
7-12	6	12%
13-24	8	16%
25-48	19	38%
más de 48	17	34%
Total	50	100%

El padecimiento predominante fue la bronconeumonía en un total de 28 pacientes, 10 presentaron enfermedad diarreica aguda y el resto otros cuadros infeccioso-respiratorios altos y pielonefritis (cuadro III). La mayoría de estas infecciones requirieron ingresos, los cuales fueron más de tres con una frecuencia aproximadamente mensual entre ellos.

Con posterioridad al tratamiento con levamisol la totalidad de los casos respondieron favorablemente desde el punto de vista clínico y de laboratorio. No presentaron más ingresos, hubo mejoría de los cuadros respiratorios fundamentalmente la neumonía que fue la afección que predominó antes del tratamiento, y se dió de alta de la consulta a los pacientes por haber mejorado los resultados de sus estudios, inmunológicos y de laboratorio y por presentar un promedio de infecciones de rango normal en niños de su edad.

Antes del tratamiento con levamisol, 46 pacientes presentaron valores de roseta espontánea por debajo del rango normal y 4 se hallaron dentro de este rango. Después del tratamiento 16 casos alcanzaron los valores normales, 4 estuvieron por encima de los mismos y el resto se mantuvieron por debajo del rango normal (gráfico 1).

El valor de la media de la roseta espontánea antes del tratamiento con levamisol fue de 47,42% con una desviación estándar de $\pm 15,95$, y después del último tratamiento, la media resultó ser de 63,77% con una desviación estándar de $\pm 6,64$ (cuadro IV).

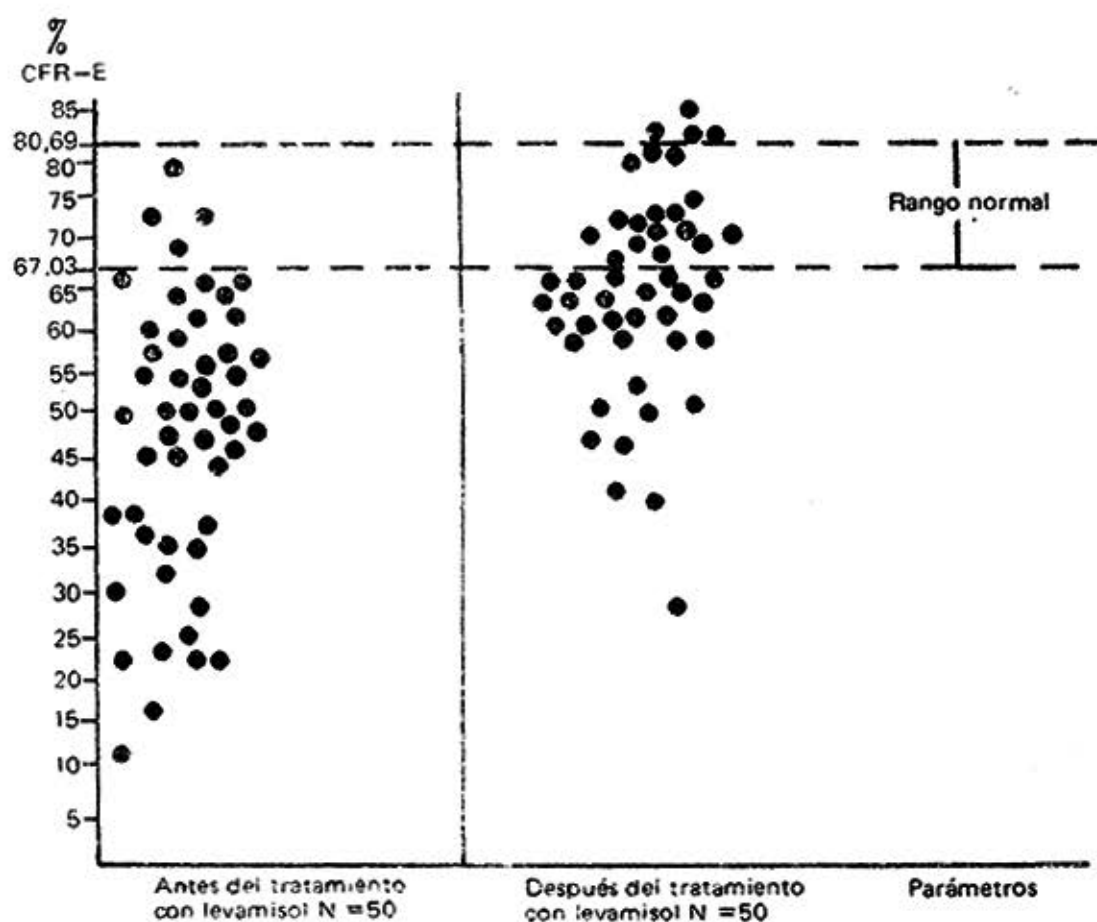
CUADRO III

PADECIMIENTOS PREDOMINANTES EN EL GRUPO DE PACIENTES ESTUDIADOS

Padecimiento	Pacientes	Porcentaje
Bronconeumonía	28	56%
Enfermedad diarreica aguda (EDA)	10	20%
Enfermedad respiratoria alta	8	16%
Pielonefritis	4	8%
Total	50	100%

Gráfico 1

VALORES DE CELULAS FORMADORAS DE ROSETA ESPONTANEA ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON LEVAMISOL



CUADRO IV

EFECTO DEL TRATAMIENTO CON LEVAMISOL SOBRE LAS PRUEBAS DE TRANSFORMACION BLÁSTICA Y ROSETA ESPONTÁNEA DE LOS LINFOCITOS PERIFERICOS DE 50 PACIENTES

Pacientes	% de células formadoras de RE $x \pm ds$	% de transformación blástica $x \pm ds$
Antes del tratamiento	$47,42 \pm 15,93$ n=50	$40,84 \pm 11,58$ n=50
Después del tratamiento	$\leq 0,001$	$\leq 0,005$
p Valores normales	$73,86 \pm 6,83$ n=37	$45,2 \pm 6$ n=28

Antes de la terapéutica con levamisol, 38 pacientes presentaron valores de transformación blástica por debajo del rango normal, 8 se mantuvieron dentro del mismo y 4 casos por encima. Después del tratamiento 19 casos alcanzaron las cifras normales, 8 sobrepasaron este rango, mientras el resto continuó por debajo del rango normal (gráfico 2).

La cifra promedio obtenida en la transformación blástica antes del tratamiento fue de 34,54% con una desviación estándar de $\pm 10,29$ y después del último tratamiento la media resultó ser de 40,84% con una desviación estándar de $\pm 11,58$ (cuadro IV).

Se obtuvieron diferencias significativas con un nivel de significación de $\leq 0,001$, en el caso de la roseta espontánea, y de $\leq 0,005$ en el caso de la transformación blástica.

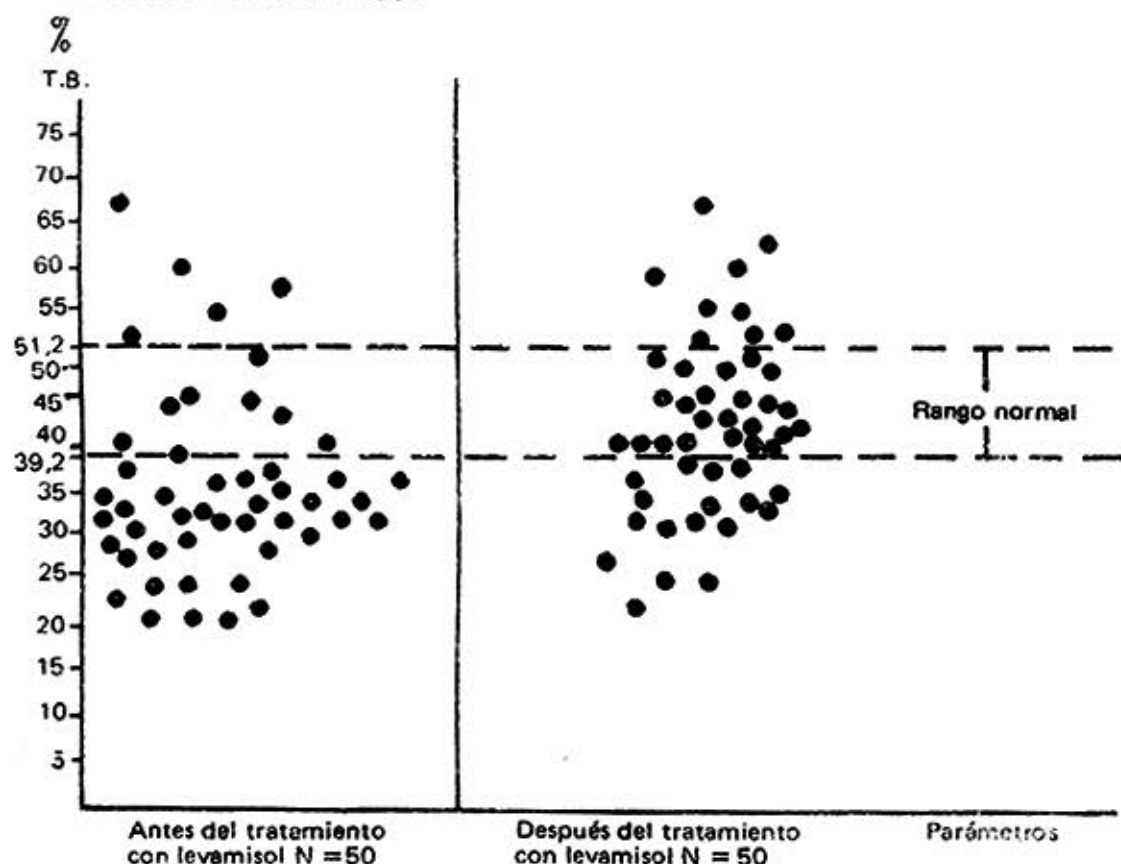
DISCUSION

Por los resultados obtenidos en nuestra casuística hemos visto un aumento en la media de la roseta espontánea y de la transformación blástica en los pacientes estudiados, con posterioridad al tratamiento con levamisol. Se debe señalar que la media de la roseta espontánea aumentó más que la de la transformación blástica, sin embargo, por lo demostrado en los gráficos 1 y 2, vemos que un número mayor de casos alcanzó las cifras normales de transformación blástica en comparación con la roseta espontánea después del tratamiento. Con estos resultados corroboramos en nuestro estudio que el levamisol interviene tanto en el incremento de la población de linfocitos T como en la función de los mismos.

Se han descrito resultados satisfactorios clínicos y de laboratorio por el uso del levamisol en pacientes con infecciones recurrentes.^{3,5,8,14-20} Se ha demostrado que el levamisol aumenta la respuesta inmune celular *in vitro*,^{3,21} además de tener la propiedad de aumentar la quimiotaxis de los neutrófilos en algunas enfermedades.¹⁵

Gráfico 2

VALORES DE TRANSFORMACION BLASTICA ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON LEVAMISOL



Estos efectos del levamisol planteados por otros autores, hemos podido comprobarlos en los resultados de nuestro trabajo, pues este medicamento tiene un efecto importante y beneficioso en la mejoría clínica y en el incremento de los valores ya mencionados de las pruebas realizadas en los pacientes con infecciones recurrentes tratados por nosotros.

Observamos que la mejoría clínica es más evidente que el incremento de las pruebas realizadas.

Hemos dejado como último punto a desarrollar el referente a la dosis y al esquema de tratamiento que empleamos. Con respecto a la dosis, es de 2.5 mg por kilogramo de peso (que es igual a la usada como antiparasitaria y también empleada por otros autores como inmunoestimulante).^{5,8} Con nuestro esquema de tratamiento hemos obtenido resultados favorables desde el punto de vista clínico y de laboratorio al igual que lo informado por otros autores con igual dosis pero con esquemas diferentes.⁵ En nuestra casuística no hemos encontrado las manifestaciones de intolerancia al medicamento informadas por otros autores.

SUMMARY

Inclán Vivó, G. et al. *Levamisole: clinical assessment of blastie transformation and of spontaneous rosette after its application in the treatment of pediatric patients with relapsing infections.* Rev Cub Ped 57: 1, 1985.

To fifty children with relapsing infections, oral levamisole was administered at a 2.5 mg/kg body weight dosage according to the scheme expressed in the paper. Cell immunity was evaluated in patients through blastie transformation and spontaneous rosette tests before and after therapy with levamisole. Treatment was effective from clinical and laboratory point of view. Non side effect reactions were observed.

RÉSUMÉ

Inclán Vivó, C. et al. *Lévamisol: Evaluation clinique de la transformation blastique et de la rosette spontanée après son application dans le traitement de patients pédiatriques porteurs d'infections récurrentes.* Rev Cub Ped 57: 1, 1985.

Cinquante enfants porteurs d'infections récurrentes ont reçu un traitement par lévamisol par voie orale à une dose de 2.5 mg par kilogramme de poids, suivant le schéma exprimé dans le travail. On a évalué l'immunité cellulaire chez les patients au moyen des épreuves de transformation blastique et de la rosette spontanée, avant et après la thérapeutique par lévamisol. Le traitement a été efficace du point de vue clinique et de laboratoire. On n'a pas observé de réactions indésirables.

BIBLIOGRAFIA

1. *Wara, D. W.: Diagnóstico de laboratorio de enfermedades por inmunodeficiencias.* Clin Ped NA 24: 339, 1977.
2. *Hill, H. L.: Aspectos de laboratorio de las deficiencias inmunitarias en niños.* Clin Ped NA 4:821, 1980.
3. *Hadden, J. W.: Immunomodulators in the immunotherapy of cancer and other diseases.* TIPS.
4. *Robles, J.: Terapéutica inmunorreguladora con levamisol en la Artritis Reumatoide.* Gac Med Mex 115:465, 1979.
5. *Seki, H.: Induction of E rosette-promoting factor in human plasma by levamisol. An assessment in a patient with partial Dr George's syndrome.* Scand J Immunol 115:465, 1979.
6. *Multicentre study group: Levamisol in rheumatoid arthritis.* Ann Dis 141:159, 1982.
7. *Robensky, J.: Levamisol treatment of sistemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum. 25:470, 1982.
8. *De Cree, J.: Defective neutrophil chemotaxis and raised serum IgG levels in a child with recurrent infections and eczema. Influence of levamisol.* Arch Dis Child 53: 144, 1978.
9. *Cruz, C.: Técnicas de rosetas. Su aplicación en pacientes con alteraciones inmunológicas.* Rev Cub Med 20:379, 1981.
10. *Waitho, W. I.: Lymphocyte response to activators.* in DinWeir, (ed) Handbook of Experimental Immunology 2: (1): 26, 1978.
11. *Cruz, C.: Marcadores de superficie en los linfocitos de los pacientes con Fiebre Hemorrágica por Dengue.* Sangre 28:251, 1978.

12. Santos, M. N.: Evaluación de factores inmunosupresores en la Enfermedad de Hodgking. *Sangre* 28:258, 1983.
13. Pascua, M.: Metodología Bioestadística. 2da ed., Madrid, Paz Montalvo, 1974. P. 347.
14. Reborn, A.: Neutrophil dysfunction and repeated infections. Influence of levamisol and ascorbic acid. *Br J Dermatol* 102: 49, 1980.
15. Haig, D.: Levamisol is inferior to placebo in the Hyperimmunoglobulin E recurrent infection Job's Syndrome. *N. Engl J Med* 307:290, 1982.
16. De Cree: Impaired neutrophil phagocytosis. *Lancet* 2:294, 1974.
17. Vanheule, R.: Levamisol therapy for celular immunologic deficiency with high levels. *Acta Paediatr Belg* 29:41, 1976.
18. Verhaegen, H.: In vitro phagocytosis of *Candida albicans* by pheripheral polymorfonuclear neutrophil of patients with recurrent infections. Case reports of serum dependent abnormalities. *Biomed* 24:164, 1976.
19. Van Eygen: Levamisol in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections in children. *Lancet* 1:382, 1976.
20. Chastel, C.: Dissociated impairment of neutrophil functions and recurrent infections. *Infection* 10:125, 1982.
21. Ausobsky, J. R. y colaboradores: Levamisol and postoperative complications: a controlled clinical trial. *Br J Surg* 69:447, 1982.

Recibido: 12 de marzo de 1984.

Aprobado: 5 de abril de 1984.

Dra. Gloria Inclán Vivó
 Instituto de Hematología e Inmunología
 Apartado 8070
 Ciudad de La Habana 8.