

## EL USO DEL LEVAMISOLE EN LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRONICAS

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Dr. Roberto Razón\*, Dra. Olga Miranda\*\*, Dr. Felipe Chao\*\*\*, Dra. Teresita Paderni\*\*\*\*, Dr. Jorge Morales\*\*\*\*\* y Dr. Leandro Sánchez\*\*\*\*\*

Razón, R. y otros: *El uso del levamisole en las enfermedades respiratorias crónicas.*

Se realiza un estudio en 69 pacientes pediátricos con diferentes enfermedades respiratorias crónicas. De ellos, en 52 se utilizó como tratamiento el levamisole a una dosis de 2,5 ml/kg de peso corporal por dosis 2 veces por semana en ciclos de 2 meses de duración. El resto de los pacientes (17) se seleccionó como grupo control, y se les administró un placebo 2 veces a la semana durante 2 meses. Se observó una mejoría clínica altamente satisfactoria o satisfactoria en el 100% de los pacientes tratados con levamisole, mientras en 13 (76,6%) de los 17 pacientes del grupo control, no se observó ninguna mejoría. No se presentaron reacciones tóxicas o secundarias en ninguno de los pacientes tratados con levamisole. Se concluye que dicho medicamento fue efectivo en el tratamiento en un grupo de pacientes con diferentes enfermedades respiratorias crónicas, tales como enfermedad bronquial alérgica, bronquitis crónica, y neumonías recidivantes.

### INTRODUCCION

Desde hace algunos años, se ha venido utilizando el levamisole como una droga antihelmíntica y con resultados altamente satisfactorios.<sup>1</sup> Además, se ha observado que esta droga potencia y restaura la respuesta inmunológica en animales y en el hombre, tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>2</sup>

Esta acción beneficiosa del levamisole, ha permitido que pueda ser utilizado en varias enfermedades en las cuales hay un defecto de la inmunidad celular.<sup>2</sup>

El medicamento tiene pocos efectos secundarios y tóxicos, entre ellos: granulocitopenia reversible, náuseas, depresión, rash y discrasias sanguíneas.<sup>1,3,4</sup>

La dosis terapéutica en la helmintiasis es de 2,5 ml/kg de peso corporal en dosis única.<sup>1</sup> En pacientes con diferentes enfermedades en las cuales hay un defecto de la inmunidad celular se ha utilizado a dosis variables, aunque se recomienda a razón de 2,5 ml/kg de peso corporal en dosis única, 2 veces por semana.<sup>4</sup> Como dosis máxima y en adultos, se administran 150 ml por día, durante 3 días consecutivos por semana, en ciclos de 8 semanas de duración.<sup>3</sup>

\* Candidato a Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar del ISCM-H.

\*\* Especialista de I Grado en Pediatría.

\*\*\* Especialista de I Grado en Alergología.

\*\*\*\* Médico General.

\*\*\*\*\* Residente en Pediatría.

## MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron de forma aleatoria simple, 69 pacientes con afecciones respiratorias crónicas (enfermedad bronquial alérgica, bronquitis crónica, neumonías recidivantes y fibrosis quística), procedentes de la consulta de Neumología del Hospital Pediátrico Docente "William Soler", en edades comprendidas entre 7 meses y 14 años.

A estos pacientes se les realizaron diferentes exámenes complementarios tales como: hemograma, eritrosedimentación, prueba de Mantoux, electrólitos en el sudor, electroforesis de proteínas, rayos X de tórax y senos perinasales; y a un pequeño grupo se les realizó estudios inmunológicos.

Se le administró levamisole a un grupo de 52 pacientes a una dosis de 2,5 ml/kg de peso corporal, 2 veces por semana. A un grupo de 17 pacientes se les administró un placebo (tabletas de talco) 2 veces por semana.

El tiempo de tratamiento con levamisole fue variable, entre 2 y 6 meses; aunque a algunos pacientes se les mantuvo durante más de 6 meses. Se realizó en forma de ciclos de 2 meses de duración; y en los que fue necesario continuarlo se suspendió el medicamento durante 1 ó 2 meses.

En el grupo de pacientes en los que se utilizó el placebo, éste se mantuvo durante 2 meses.

Se valoró en ambos grupos la respuesta clínica al tratamiento, y se realizó la siguiente clasificación:

*Altamente satisfactoria:* si los síntomas y signos desaparecían totalmente con el tratamiento reaparecían, y volvían a suprimirse al comenzar un nuevo ciclo.

*Satisfactoria:* si había mejoría de los síntomas y signos, aunque sin una desaparición total.

*No satisfactoria:* si los síntomas y signos continuaban sin variación.

Se observó la presencia o no de reacciones secundarias o tóxicas, en relación con el uso de levamisole, mediante hemogramas periódicos para controlar la aparición de granulocitopenia.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se observa la distribución de los pacientes por grupos etarios.

En el grupo tratado con levamisole, 34 pacientes fueron del sexo masculino y 18 del femenino, y en el grupo tratado con el placebo, 9 y 8 pacientes respectivamente.

Los diagnósticos clínicos se presentan en la tabla 2.

Tabla 1. Distribución por grupos etarios

Edad (años)	Levamisole	Placebo
Menos de 1	2	1
1 a 4	29	14
5 a 14	21	2
Total	52	17

Tabla 2. Diagnósticos clínicos

Diagnóstico	Levamisole	Placebo
Enfermedad bronquial alérgica	26	10
Bronquitis crónica	13	7
Neumonías recidivantes	10	-
Fibrosis quística	3	-

De los 52 pacientes a los cuales se les administró levamisole, se observó que en 23 de ellos la evolución fue altamente satisfactoria, 29 satisfactoria y ninguno no satisfactoria. De los 17 pacientes del grupo control, la evolución clínica fue altamente satisfactoria en 1, satisfactoria en 3 y no satisfactoria en 13 (tabla 3).

El tiempo de duración del tratamiento con levamisole se presenta en la tabla 4.

Tabla 3. Evolución clínica

Evolución	Levamisole		Placebo	
	No.	%	No.	%
Altamente satisfactoria	23	44,23	1	5,80
Satisfactoria	29	55,77	3	17,60
No satisfactoria	-	-	13	76,60
Total	52	100	17	100

Tabla 4. Tiempo de duración del tratamiento

Tiempo (meses)	Levamisole
2	2
2 a 6	28
Más de 6	22

Se observó el inicio de la mejoría de los síntomas y signos en la siguiente forma: menos de 1 mes, 9 pacientes; entre 1 y 2 meses, 15; entre 2 y 6 meses, 26 y más de 6 meses, 2 (tabla 5).

En los 3 pacientes diagnosticados como con fibrosis quística, aunque por supuesto el cuadro clínico de la enfermedad de base no desapareció totalmente, se obtuvo una mejoría de los síntomas respiratorios; no se informaron infecciones respiratorias durante el tratamiento.

En ninguno de los pacientes se observó reacción tóxica o secundaria al medicamento.

Tabla 5. Inicio de la mejoría de los síntomas

Tiempo (meses)	Levamisole
Menos de 1	9
1 a 2	15
2 a 6	26
Más de 6	2

## COMENTARIOS

En 1973, Tripoli *et al.*<sup>5</sup> realizaron una investigación y demostraron que el levamisole permitía un aumento del título de hemaglutinación; así como en sujetos tuberculino negativos, evidenciaban una mayor susceptibilidad a la tuberculina, se consideró ya desde entonces al levamisole como una droga estimulante inmunitaria, lo cual abría nuevos horizontes para el tratamiento preventivo en algunas enfermedades infecciosas.

En su mecanismo de acción no hay una opinión uniforme; los datos disponibles sugieren que disminuye el AMP cíclico intracelular en los linfocitos y por tanto el número de rosetas E aumentan.<sup>2</sup>

No tiene efecto en el número absoluto de linfocitos, aunque transforma las células inmaduras en maduras. Es difícil explicar solamente el mecanismo de acción por la vía del AMP cíclico. Recientemente se ha demostrado que el levamisole *in vitro* estimula la producción de elementos solubles de la inmunidad celular.<sup>2</sup>

Otra posibilidad es que el efecto modulador de la inmunidad por el levamisole, pueda explicarse por la influencia sobre la cooperación de las células T y B. También se ha demostrado que una sustancia bloqueadora presente en la superficie de una subpoblación

de células T, es responsable del bajo número de rosetas E. El levamisole remueve dicha sustancia bloqueadora de las células inmaduras T.<sup>2</sup> También se informa que estimula la producción de interferón,<sup>4-6</sup> así como la quimiotaxis y fagocitosis de los monocitos.<sup>4</sup>

Sea por uno o varios mecanismos, el levamisole estimula el sistema inmunológico y aumenta la formación de rosetas E por las células linfoides.<sup>7</sup>

En un estudio realizado en 28 pacientes con IgE elevada, asmáticos algunos, otros con dermatitis atópica y otros con infecciones respiratorias recurrentes, se observó que en 25 de ellos hubo una disminución de la IgE; en 2 pacientes no hubo cambios y en 1 aumento, después de un tratamiento con levamisole; no se pudo correlacionar firmemente la mejoría clínica con la disminución de la IgE. El mecanismo por lo cual esto sucede, está en investigación y probablemente envuelva a las células T supresoras.<sup>3</sup>

Se encontró también que en pacientes con neumonía y bronquitis recurrentes, en los cuales las pruebas de linfocitos eran anormales, bajo la influencia del levamisole se normalizaron paralelamente con la mejoría clínica.<sup>8</sup> Dicha normalización comenzó al mes del tratamiento, y alcanzó niveles normales después del cuarto mes.

En nuestro trabajo, en el 100 % de los pacientes en los que se utilizó el levamisole la respuesta fue altamente satisfactoria o satisfactoria. En algunos pacientes se realizó estudio inmunológico previamente, y se encontraron deficiencias humorales, celulares o ambas, en 10 de ellos.

La tolerancia del medicamento con muy pocos efectos colaterales informados,<sup>1,4,5</sup> permitió utilizarlo en algunos de nuestros pacientes durante períodos prolongados, sin observar ninguno de ellos.

Al comparar el grupo tratado con levamisole con el grupo control tratado con un placebo, se observaron diferencias significativas en los resultados, ya que en 13 de los 17 pacientes del grupo control los resultados no fueron satisfactorios.

Aunque en nuestro grupo todos los pacientes respondieron satisfactoriamente al levamisole, el número limitado de pacientes nos impide afirmar que aquellos con enfermedades respiratorias crónicas o recidivantes, pudieran evolucionar de igual forma.

De nuestros pacientes tratados con levamisole, 26 presentaban enfermedad bronquial alérgica y se encontró una mejoría evidente en los síntomas y signos así como en la disminución del número e intensidad de las crisis. No por ello lo damos como tratamiento específico. Como ya hemos señalado, el mecanismo de acción del levamisole está en investigación y al parecer tiene diversas vías.

La mejoría de los síntomas en nuestros pacientes se comportó igual que en el trabajo informado por *Sychlowy et al.*<sup>8</sup> en el primer mes del tratamiento mejoraron 24 de los 52 pacientes, y antes de los 6 meses 50 de los 52 pacientes. Estos resultados se observaron independientemente de la edad y el sexo.

Podemos afirmar que la administración del levamisole puede ser de utilidad práctica en aquellos pacientes con diferentes enfermedades respiratorias crónicas. Es importante profundizar en diferentes campos de la investigación en este sentido.

## CONCLUSIONES

1. El levamisole fue efectivo en el tratamiento de diferentes enfermedades respiratorias crónicas en un grupo de 52 pacientes, a una dosis de 2,5 ml/kg de peso corporal por dosis, 2 veces a la semana, en ciclos de 2 meses de duración; éstos se repitieron de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

2. En el 100 % de los pacientes tratados con levamisole, se observó una evolución satisfactoria o altamente satisfactoria, mientras que en 13 (76,6 %) de los 17 pacientes a los que se les administró un placebo, la evolución clínica no fue satisfactoria.
3. No se observaron reacciones secundarias o tóxicas en ninguno de los pacientes tratados con levamisole.
4. El comienzo de la mejoría clínica de los pacientes tratados con levamisole fue variable; la mayoría estuvo comprendida entre el mes y los 6 meses de iniciado el tratamiento. El 46,1 % de los pacientes mejoró en el primer mes del tratamiento.
5. Debido a la efectividad y poca toxicidad del levamisole, pudiera utilizarse en pacientes con diferentes enfermedades respiratorias crónicas, especialmente enfermedad bronquial alérgica, bronquitis crónica y neumonías recidivantes.
6. Esta investigación clínica debe continuarse con una muestra mayor, y con el correspondiente estudio inmunológico en todos los casos.

## SUMMARY

Razón, R. et al.: *Use of levamisole for chronic respiratory diseases.*

A study of 69 pediatric patients with different chronic respiratory diseases, is carried out. In 52 of the patients, a treatment with levamisole, 2,5 ml/kg per body weight, twice a week during two month cycles, was used. The rest of the patients (17) was selected as control group and a placebo twice a week during two months was administered to them. A highly satisfactory or satisfactory clinical improvement was observed in 100 % of the patients treated with levamisole, while in 13 (76.6 %) patients of the control group, none improvement was observed. Non side effects or toxic reactions were observed in any of the patients treated with levamisole. It is concluded that such drug was an effective one in the treatment of a group of patients with chronic respiratory diseases, such as allergic bronchial disease, chronic bronchitis and relapsing pneumonias.

## RÉSUMÉ

Razón, R. et al.: *Emploi du lévamisole dans les maladies respiratoires chroniques.*

Il est réalisé une étude portant sur 69 enfants présentant différentes maladies respiratoires chroniques. Chez 52 patients il a été utilisé comme traitement le lévamisole à une dose de 2,5 ml/kg de poids corporel par dose, 2 fois par semaine en cycles de 2 mois; le reste (17 patients) a été choisi comme groupe de contrôle, et ils ont reçu un placebo 2 fois par semaine au cours de 2 mois. Il a été observé une amélioration clinique très satisfaisante ou satisfaisante dans 100 % des malades traités par lévamisole, tandis que 13 (76,6 %) sur 17 patients du groupe de contrôle n'ont montré aucune amélioration. Il n'a pas été observé de réactions toxiques ou secondaires chez les patients traités par lévamisole. Les auteurs concluent que ce médicament a été efficace dans le traitement d'un groupe de malades atteints de différentes maladies respiratoires chroniques, telles que la maladie bronchique allergique, la bronchite chronique et les pneumonies récidivantes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Conera, P. A. y cols.: Levamisol. En: P. A. Conera: Avances en tratamiento de las parasitosis intestinales. México, Laboratorio Columbia, 1979, P. 80.
2. Pozsonyi, T. et al.: Study of lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus. In vitro effect of levamisole on T lymphocyte population. *Allergol Immunopathol* 7: 249, 1979.
3. Halpern, G. M.; C. Levy: Serum IgE levels and levamisole. *Allergol Immunopathol* 8: 412, 1980.
4. Patterson, R. et al.: Immunotherapy-immunomodulations. *JAMA* 248 No. 20, 1982.
5. Tripoli, D. et al.: Drug induced restoration of cutaneous delayed hypersensitivity in anergic patients with cancer. *N. Engl J Med* 289: 354, 1973.

6. *Erskow, F. I. et al.*: Interferon induction and antiviral activity of levamisole. *Antibiotiki* 26: 617, 1981.
7. *Kittner, Z. S. et al.*: Effects of cyclophosphamide and levamisole on the E rosette formation of chicken lymphocytes. *Allergol Immunopathol* 8: 417, 1980.
8. *Sychlowy, A. et al.*: E. EA and EAC lymphocytes in children with recurrent respiratory infections in a course of levamisole therapy. *Allergol Immunopathol* 8: 418, 1980.

Recibido: 14 de febrero de 1985. Aprobado: 18 de marzo de 1985.

Dr. *Roberto Razón*. Hospital Pediátrico Docente "William Soler". San Francisco No. 10112, La Habana 8, Ciudad de La Habana, Cuba.

