

TRATAMIENTO CON TETRAMISOL DE LAS INFECCIONES POR HERPESVIRUS HUMANO

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTL DEL CERRO

Dr. Manuel de J. Castro Garzón* y Pedro Flores Anahua**

Castro, M. de J.: Flores Anahua: Tratamiento con tetramisol de las infecciones por herpes virus humano.

Se realiza un estudio abierto en 50 niños menores de 15 años, que fueron atendidos en nuestro centro, los que presentaban una de las afecciones producidas por herpesvirus humano, y a los cuales se les administró el tetramisol-L (levamisol), en dosis de 2,5 mg por kg de peso corporal por día, en 2 subdosis durante 3 días consecutivos, y en los cuales los resultados obtenidos sugieren que este fármaco resultó útil en el tratamiento de las mismas, ya que inició antes la mejoría clínica, aceleró la curación y evitó o minimizó la aparición de complicaciones en los mismos. Por esto se concluye, que debe de realizarse un estudio a doble ciegas con una muestra mayor (ya en ejecución), que nos permita recomendar su empleo sistemático en el tratamiento de dichas afecciones, para las cuales no existe ningún tratamiento específico que haga variar la evolución natural de las mismas, ni evitar sus complicaciones.

INTRODUCCION

El grupo herpesvirus humano está formado por 4 subgrupos de virus con características propias, que producen en el hombre diferentes afecciones clínicas bien definidas, que son:

- a) Subgrupo del herpes simple: produce al menos 6 afecciones:
 1. Herpes simple labial (virus HB-1)
 2. Herpes simple genital (virus-HV-2)
 3. Gingivostomatitis herpética aguda o estomatitis aftosa de Vincent.
 4. Meningoencefalitis viral.
 - a) Aséptica benigna
 - b) Encefalitis herpética grave
 5. Eczema herpético o erupción variceliforme de Kaposi
 6. Queratoconjuntivitis herpética
- b) Subgrupo de la varicela-zoster:
 1. Varicelas
 2. Herpes zoster
- c) Subgrupo de citomegalovirus.
 1. Enfermedad de inclusión citomegálica de las glándulas salivales y otros órganos en pacientes inmunosuprimidos.

* Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Asistente

** Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Asistente.

d) Subgrupo del virus de Epstein Bahr: que produce al menos o se relaciona directamente con 3 enfermedades.

1. Mononucleosis infecciosa heterófilo-positiva
2. Linfoma de Burkitt
3. Carcinoma nasofaríngeo.

Todas estas afecciones, como casi todas las causadas por virus, no tienen un tratamiento específico, su tratamiento es sintomático, el cual poco o nada modifica la evolución natural de la enfermedad y generalmente no evita la aparición de complicaciones.¹⁻²

Desde hace años está ampliamente probado que todas las enfermedades virales tienen, antes, durante y/o después de su aparición, un déficit de la inmunidad mediada por células (IMC), el cual puede ser medido con amplia seguridad *in vivo*, mediante la aplicación de la prueba del toxoide tetánico (TT)³⁻⁵ y verificable mediante complejos y costosos estudios en laboratorios de inmunología.

El tetramisol L o levamisol, es un potente antihelmíntico, de amplio espectro, descubierto en Bélgica por Thienpont en 1966,⁶ al cual pocos años después Renox y Renoux en Francia,⁷ le descubrieron propiedades inmunotrópicas posteriormente estudiadas en forma amplia hasta nuestros días, entre las cuales se destacan:

- a) Activa los linfocitos-T "dormidos" o hipofuncionantes, llevándolos hasta su nivel normal, y no más allá (timomimético, inmunorregulador).⁸
- b) Activa los macrófagos, incrementando su quimiotaxis, fagocitosis y su poder destructor intracelular.⁸
- c) Induce a los linfocitos-T, a producir linfoquinas, y entre ellas el interferón-Gamma (Ifn-g) o interferón inmune,⁹⁻¹² el cual inhibe la replicación viral y es 200 veces más potente que el Ifn alfa o el beta, comercialmente disponibles.

Basados en estas propiedades, el tetramisol-L o levamisol, se ha definido como un timomimético, de probadas y ampliamente estudiadas propiedades inmunorreguladoras, y ha sido demostrada su efectividad en diversas enfermedades crónicas recurrentes, en infecciones virales y bacterianas y en el cáncer.¹³⁻¹⁸

Sobre estos antecedentes iniciamos el presente estudio abierto, cuyos objetivos iniciales son:

1. Determinar los posibles efectos beneficiosos del empleo del levamisol en el tratamiento de 5 de las enfermedades producidas por herpesvirus humano.
2. Comprobar que con su empleo, se acorta la evolución natural de la enfermedad, por modificar la misma, permitiendo esto una reincorporación precoz o temprana del niño y sus familiares a las actividades habituales, con el consiguiente ahorro a la economía nacional.
3. Servir de base para la proyección y ejecución de un estudio más amplio, controlado y a doble ciegas, que nos permita hacer definitivas las conclusiones del presente estudio y hacer recomendaciones sobre su empleo sistemático en éstas afecciones.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron en este estudio abierto a 50 niños menores de 15 años (0-14 años), que ingresaron o fueron atendidos en los servicios del Hospital Pediátrico Docente del Cerro, en el período de julio a diciembre de 1984, los cuales presentaban una de las 5 enfermedades producidas por herpesvirus. estomatitis herpética, estomatitis aftosa, varicela,

herpes zoster o mononucleosis infecciosa, lo que constituye la muestra del presente estudio.

Se estudiaron 12 casos de estomatitis aftosa, 13 casos de estomatitis herpética, 18 casos de varicela, 5 casos de mononucleosis infecciosa heterófilo-positiva y 2 casos de herpes zoster.

A todos los casos se les administró, además del tratamiento sintomático convencional, levamisol en dosis de 2,5 mg por kg de peso corporal por día, dividido en 2 subdosis y durante 3 días consecutivos por un solo ciclo, repetido en igual forma y dosis, 14 días después.

A todos los pacientes se les realizó al inicio del tratamiento una prueba cutánea con toxoide tetánico diluido que contenía 0,2 unidades de combinación por prueba, leída a las 48 horas, a fin de valorar *in vivo* la integridad de su IMC, la cual fue considerada positiva y por tanto con una integridad de su IMC las pruebas de 5 ó más mm y como negativas todas aquellas con 4 o menos mm, que significan un déficit de su IMC.

Todos los casos fueron valorados diariamente en su evolución clínica: manifestaciones adversas de empleo del fármaco o aparición de complicaciones, y evaluados a los 7, a los 14 y a los 21 días después del alta; 2 meses después se les repitieron las pruebas del TT.

Se valoró y tabuló en una tarjeta de control en cada caso: edad, raza, sexo, estado nutricional, antecedentes atópicos, días de la enfermedad previos al ingreso, sintomatología (fiebre, cefaleas, dolor, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, tos, disnea, aparición de las lesiones), así como la fecha y hora de aparición de la mejoría subjetiva y objetiva de los signos y síntomas medibles; fueron anotados los días de convalecencia, del alta, y las complicaciones detectadas, su evolución y resultados finales, todos los cuales fueron posteriormente tabulados y validados obteniéndose 8 tablas que recogen los resultados preliminares obtenidos en el presente estudio.

RESULTADOS

De los 50 casos estudiados se obtuvo una mejoría evidente de los signos y síntomas clínicos, antes de 36 horas en el 80 % de los mismos, y se presentaban curaciones antes del 7mo día en el 80 % de los casos (tabla 1).

Tabla 1. Enfermedades por herpesvirus en tratamiento con levamisol

N/O	Afección	No. de casos	Tiempo de mejoría menos de 36 horas	Tiempo de curación menos de 7 días	Complicaciones
1	Estomatitis aftosa	12	10 (83 %)	11 (91,8 %)	0
2	Estomatitis herpética	13	10 (77 %)	13 (100 %)	0
3	Varicelas	18	16 (89 %)	14 (78 %)	0
4	Mononucleosis infecciosa	5	2 (40 %)	0 (0 %)	0
5	Herpes zoster	2	2 (100 %)	2 (100 %)	0
Total		50	40 (80 %)	40 (80 %)	0

Fuente: Historias clínicas y tarjetas de control de casos.

ESTOMATITIS AFTOSA

De los 12 casos estudiados con esta afección, el 83,3 % (10/12) presentaron mejoría subjetiva de su enfermedad antes de 36 horas de iniciar el tratamiento con tetramisol, el 68 % (8/12) se curó antes de 5 días y el 92 % (11/12) antes de 7 días; no se presentó ninguna complicación de la enfermedad, ni fueron informados reacción o efecto secundario alguno, no deseado del tratamiento con el levamisol (tabla 2).

Tabla 2. *Estomatitis aftosa en tratamiento con levamisol. Evolución y complicaciones*

	Total de casos	Mejoría antes 36 horas	Curación antes 5 días	7 días	Complicaciones
No.	12	10	8	11	0
%	100	83,3	68	92	0

Fuente: Historias clínicas y tarjetas de control.

ESTOMÁTITIS HERPÉTICA

De los 13 pacientes estudiados con esta afección que recibieron tratamiento con levamisol, el 77,7 % (10/13) mejoraron subjetiva y objetivamente sus signos y síntomas antes de 36 horas de iniciado el tratamiento, y el 100 % curó antes del 7mo día; no se presentaron complicación, ni efecto adverso o no deseado por el empleo del fármaco (tabla 3).

Tabla 3. *Estomatitis herpética en tratamiento con levamisol. Evolución y complicaciones*

	Total de casos	Mejoría antes 36 horas	Curación antes 5 días	7 días	Complicaciones
No.	13	10	5	13	0
%	100	77,7	38,4	100	0

Fuente: Historias clínicas y tarjetas de control.

VARICELAS

De los 18 casos estudiados que presentaban varicelas, el 89 % (16/18), mejoraron antes de 36 horas de iniciado el tratamiento con levamisol y el 77,7 % (14 de 18), curaron antes del 7mo día; no se presentaron complicaciones, reacciones adversas, ni efectos secundarios al empleo del fármaco (tabla 4).

Tabla 4. *Varicelas y tratamiento con levamisol. Evolución y complicaciones*

	No. de casos	Mejoría antes 36 horas	Curación antes 5 días	7 días	Complicaciones
No.	18	16	0	14	0
%	100	89	0	77,7	0

Fuente: Historias clínicas y tarjetas de control.

HERPES ZOSTER

Se trataron 2 casos con esta afección, de los cuales el 100 % (2/2) mejoraron subjetiva y objetivamente antes de 36 horas de iniciado el tratamiento con levamisol (fiebre, dolor, malestar general y prurito); el secado de las lesiones comenzó antes del 3er día en ambos casos y fueron dados de alta curados antes del 7mo día ambos. Fueron vistos 2 meses después y no presentaron ninguna complicación inmediata ni posterior (tabla 5).

Tabla 5. *Herpes zoster en tratamiento con levamisol. Evolución y complicaciones*

	No. de casos	Mejoría antes		Curación antes		Complicaciones
		36 horas	5 días	7 días	7 días	
No.	2	2	1	2	0	
%	100	100	50	100	0	

Fuente: Historias clínicas y tarjetas de control.

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA HETEROFILO-POSITIVA

Se trataron con levamisol 12 casos de mononucleosis infecciosa, de los cuales sólo 5 resultaron ser heterófilo-positiva al recibirse los resultados de las pruebas de Paul Bunnell y el Test de Davidson, por lo que para el presente estudio sólo consideramos analizar estos últimos casos, por ser los producidos por el virus de Epstein-Bahr.

De estos casos mejoraron antes del 36 horas de iniciado el tratamiento sólo el 40 % (2/5) y el resto mejoró antes del 7mo día; fueron dados de alta antes de 14 días el 80 % (4/5) y el otro caso al día 15 posterior a su ingreso. Ningún caso presentó complicación alguna ni reacciones secundarias o indeseables al tratamiento con el fármaco (tabla 6).

Tabla 6. *Mononucleosis infecciosa y tratamiento con levamisol. Evolución y complicaciones*

	No. de casos	Mejoría antes de			Alta antes de		Complicaciones
		36 horas	5 días	7 días	14 días	+ 14	
No.	5	2	3	5	4	1	0
%	100	40	60	100	80	20	0

Fuente: Historias clínicas y tarjetas de control.

PRUEBAS DEL TOXOIDE TETANICO

Los resultados de las pruebas del T₁, como método *in vivo* para medir la integridad de la IMC en pacientes con enfermedades producidas por herpesvirus, mostraron que el 86 % de éstos pacientes tenían un déficit de su IMC (43/50) y solamente el 14 % (7/50) mostraron integridad de la IMC, todos con pruebas límite de 5 mm (tabla 7).

Las pruebas del TT fueron repetidas posteriormente 2 ó 3 meses después del alta. Resultaron positivos el 70 % de las anteriormente negativas, y fueron hacia mediciones mayores en el 90 % de los casos que recibieron el tratamiento con el levamisol (tabla 8).

Tabla 7. Resultados de las pruebas del toxoide tetánico en pacientes con infecciones por herpesvirus humano

N/O	Afección	No. de casos	Resultados pruebas en mm					Tanto por ciento de		
			0	2	3	4	5 ó más	positivos	negativos	
1	Estomatitis aftosa	12	6	3	1	0	2	16,6	83,4	
2	Estomatitis herpética	13	6	4	1	0	2	15,4	84,5	
3	Varicelas	18	11	3	2	0	2	11,1	88,9	
4	Mononucleosis infecciosa	5	0	1	1	2	1	20	80	
5	Herpes zoster	2	2	0	0	0	0	00	100	
Total		No.	50	25	11	5	2	7	—	—
		%	100	50	22	10	4	14	14	86

Tabla 8. Resultados de las pruebas del toxoide tetánico 2 meses después de terminar el tratamiento con levamisol en pacientes con enfermedades por herpesvirus

N/O	Afección	No. de casos	Casos negativos	Se movieron Hacia +	Se positivizaron		
					No.	%	
1	Estomatitis aftosa	12	10	11	8	80	
2	Estomatitis herpética	13	11	12	7	63,6	
3	Varicelas	18	16	16	10	62,5	
4	Mononucleosis infecciosa	5	4	4	4	100	
5	Herpes zoster	2	2	2	1	50	
Total		No.	50	43	45	30	--
		%	100	86	90 %	—	70 %

Fuente: Historias clínicas y tarjetas de control.

DISCUSION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

En nuestro estudio, hemos comprobado que el 80 % de los pacientes con infecciones por herpesvirus humano, mejoraron más tempranamente y curaron también en menor período de tiempo, con ausencia de complicaciones, que los casos que siguieron la evolución natural de esas afecciones, tradicionalmente ya conocida. Estos resultados fueron muy marcados en las estomatitis, tanto herpética como aftosa, varicelas y herpes zoster, no siéndolo tanto en los casos de mononucleosis infecciosa.

Esta efectividad en nuestro estudio fue valorada mediante 3 parámetros: mejoría clínica subjetiva y objetiva, curación y aparición de complicaciones posteriores al inicio del tratamiento con el fármaco.

En orden decreciente de respuesta efectiva, el primer lugar lo ocuparon los casos con herpes zoster, con 100 % de mejoría antes de 36 horas, seguidos sucesivamente por los

de varicela (89 %), estomatitis aftosa (83,3 %), estomatitis herpética (77,7 %) y mononucleosis con sólo el 40 %.

Estos resultados constituyen un aporte al tratamiento de estas afecciones, que tienen prolongados períodos de estado, con numerosas manifestaciones clínicas molestas y frecuentes complicaciones.

Mucho se ha escrito sobre las propiedades inmunorreguladoras y antivirales del levamisol, desde los señalamientos de *Renoux* y *Renoux* en 1971. Especialmente desde los años 80 en adelante, en que los soviéticos han desarrollado extensos o intensos trabajos sobre las propiedades inductoras del levamisol en la producción del Ifn. gamma⁹⁻¹² y su utilidad en las diferentes formas de herpes zoster.²²

La activación de los monocitos por el fármaco favorece además, la solución temprana de afecciones bacterianas intercurrentes que aparecen durante o después de éstas y otras muchas afecciones virales.

La estrecha relación de los resultados de las pruebas del toxoide tetánico y la respuesta al tratamiento con el levamisol, hacen de ésta un arma poderosa de ayuda, al ser un método disponible, fácil, barato y confiable que sirve de basamento científico al uso del levamisol en casos de déficit de la IMC.

Estos resultados sugieren que el empleo del levamisol es útil en el tratamiento de esas afecciones, al acortar generalmente su evolución natural y evitar o minimizar la aparición de complicaciones posteriores.

CONCLUSIONES

1. El levamisol es un medicamento que resulta fácil en el tratamiento de una gran parte de las enfermedades causadas por herpesvirus humano, especialmente estomatitis aftosa y herpética, varicelas y herpes zoster.
2. Estos resultados sugieren que debe proyectarse un estudio más amplio a doble ciegas, a fin de verificar nuestros resultados y que permita proponer su empleo sistemático en el tratamiento de éstas afecciones, tan frecuentes en el niño.
3. La prueba del toxoide tetánico es un arma disponible para valorar el empleo científico del fármaco en casos de déficit de la IMC, y es fácil, económica y realizable en cualquier unidad de salud.
4. Estos resultados pueden traducirse en un ahorro al país de cuantía incalculable.

SUMMARY

Castro Garzón, M. de J.: P. Flores Anahua: *Treatment with tetramisole of infections by human herpesvirus.*

An open study is carried out in 50 children younger than 15 years, who were assisted in our center. They presented one of the affections produced by human herpesvirus. Tetramisole-L (levamisole) was administered to them in dosis of 2,5 mg/kg of body weight daily, in two subdosis during three consecutive days. Results obtained suggest that this drug was useful in the treatment of such affections, since clinical improvement starts rapidly, hastened healing and avoided or minimized the onset of complications. Therefore, a double blind study with a larger sample (already carrying out) must be performed, allowing in that way to recommend its systemic use for the treatment of such affections, for which there is not any specific treatment that makes change their natural evolution, not even avoiding their complications.

RÉSUMÉ

Castro Garzón, M. de J.; P. Flores Anahua: *Traitement par tétramisole des infections par herpèsvirus humain.*

Il est réalisé une étude ouverte portant sur 50 enfants âgés de moins de 15 ans, qui ont été traités dans notre centre et qui présentaient l'une des affections provoquées par herpèsvirus humain. Les malades ont été traités par tétramisole-L (lévamisole), en doses de 2,5 mg par kg de poids corporel par jour, administré en deux sous-doses pendant 3 jours consécutifs. Les résultats obtenus suggèrent que ce médicament a été utile dans le traitement de ces infections, car l'amélioration clinique a commencé plus tôt, parce qu'il a accéléré la guérison et il a évité ou minimisé l'apparition de complications. Les auteurs concluent qu'il faut réaliser une étude doublement anonyme sur un échantillon plus vaste (elle est déjà en exécution), qui permette de conseiller son emploi systématique dans le traitement de ces affections pour lesquelles il n'y a pas de traitement spécifique pour varier leur évolution naturelle ni pour éviter leurs complications.

BIBLIOGRAFIA

1. *Jawets, E. et al.*: Microbiología Médica. 3ra ed. La Habana, Ed. Revolucionaria, 1968. Pp. 468-478.
2. *Shrin, S. B.*: Mononucleosis infecciosas. *Clin Pediatr Norteam* 2: 313-324, 1979.
3. *Castro Garzón, M.*: La PBA del toxoide tetánico en el niño: Su valor y Perspectivas. *Congresos de Pediatría. Ciudad de La Habana. Nov., 11-15, 1984.*
4. *Bonut, T. C. et al.*: Tetanus toxoid skin test in children. *J Pediat* 97: 567, 1980.
5. *Fainsater, R. C. et al.*: *In vivo* and *in vitro* CMI to tetanus toxoid in adults. *J Allergy Clin Immunol* 66/67: 432-457, 1980.
6. *Thienpont, D. et al.*: Tetramisol: A new potent broad spectrum anthelmintic. *Nature* 209: 1084-1086, 1966.
7. *Renoux, G.; M. Renoux*: Effect Immunostimulant d'un imidazothiazole dans l'imunization des souris contre 1: infection par *Brucella Abortus*. *C. R. Acad Sci* 272-D: 349, 1971.
8. *Symoens, J.; M. Rosenthal*: Levamisole: a review. *J Rethiculoendotel Coc* 21 (3): 175-221, 1977.
9. *Ershow, F. I. et al.*: Interferon inducing an antiviral activity of levamisole. *Antibiotikii* 26 (8): 617-620, 1981.
10. *Chantanuria, Zh. et al.*: Effect of Levamisole in the leucocytinterferon reaction in some gastrointestinal diseases. *Sovet Meditz* 11: 31-33, 1980.
11. *De la Pena, N. C. et al.*: Interferon response in cancer patients: A posible new non toxic-inducer: levamisole. Referencia 263 de 5 (Symoens).
12. *Liberati, M. et al.*: Effect of levamisole on NH and K cell activity and the production of Interferon. *Immunopharmacol* 5 (1): 11-18, 1982.
13. *Olson, J. et al.*: Levamisole: treatment for RAS. *Oral Med* 41: 588-600, 1976.
14. *Samsoni, P. et al.*: The effect of levamisole on peripheral T Lymphocytes in patients with malignant lymphomas. *J Immunopharmacol* 4 (3): 223-232, 1983.
15. *Krasko, R. et al.*: Levamisole as immunostimulant in primary lung cancer. *Pneumol Pol* 49 (1): 29-34, 1981.
16. *Debois, J. M. et al.*: Five years experience with levamisole in cancer patients. *Ther Hung* 29 (1): 15-20, 1981.
17. *Pavlovsky, P., E. Svarch*: Chemoimmunotherapy with levamisole in LLA. *Cancer* (1) 48 (7): 1500-1507, 1981.
18. *Speafico, F. et al.*: Use of levamisole in cancer Patients. *Drugs* 20 (2): 105-116, 1980.

Recibido: 5 de noviembre de 1985. Aprobado: 3 de febrero de 1986.

Dr. Manuel de J. Castro Garzón. Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Calzada del Cerro No. 2002, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.