

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Terapéutica inmunorreguladora con levamisol en la artritis reumatoide

JAVIER ROBLES GIL Y MARTÍNEZ GALLARDO*

Se investiga el efecto terapéutico de un nuevo inmunorregulador (levamisol) en diez enfermos con artritis reumatoide grave. Todos ellos habían sido tratados previamente con antiinflamatorios y algunos con corticosteroides, sin haberse logrado un buen control de la actividad reumatoide.

Los resultados fueron alentadores. Todos los enfermos mejoraron y 50 por ciento de ellos mostró remisión al final del tercer mes. En algunos fue posible disminuir las dosis de corticosteroide. Las pruebas inmunológicas mostraron aumento de rosetas y de la transformación blastoide (juzgada por la ftohemaglutinación), lo que pudiera indicar franca estimulación de la población de linfocitos T.

El tratamiento de la artritis reumatoide continúa siendo un problema difícil para el médico. Su etiopatogenia desconocida, su carácter de proceso inflamatorio permanente y progresivo, de evolución crónica, que responde transitoriamente a muchos antiinflamatorios pero sin remisiones y menos aun curación, obliga a la investigación terapéutica de nuevos fármacos con mayores posibilidades de actuar eficazmente a nivel de mecanismos inmunológicos parcialmente conocidos.

Recientes investigaciones de orden inmunológico permiten suponer que exista un desequilibrio entre la función de los linfocitos T y B. Sin que se tenga certeza absoluta, ciertos hechos apoyan la posibilidad de un defecto en la actividad frenadora y reguladora de los linfocitos T sobre algunas funciones de los del

tipo B en el lupus sistémico. El levamisol posee efectos timomiméticos y reguladores de ciertos desequilibrios de la homeostasis inmunológica, con acción estimuladora de los linfocitos T y de la fagocitosis. Esto permite especular sobre su eficacia terapéutica en algunas enfermedades del tejido conjuntivo. Existen investigaciones alentadoras al respecto. En este trabajo se presentan los resultados terapéuticos e inmunológicos de su empleo en un grupo de enfermos con artritis reumatoide.

La fórmula química del levamisol es (S)-(-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazol-(2,1-b) tiazol clorhidrato (fig. 1). En los cuadros 1 y 2 se enumeran algunas de sus características fisiofarmacológicas, así como sus acciones sobre el sistema inmunológico.

Alguno de dichos efectos han sido comprobados por diversas investigaciones; acerca de otros existen resultados discrepantes; particularmente, cuando se han obtenido en modelos y animales de experimentación.

* Académico titular. Servicio de Reumatología. Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez".

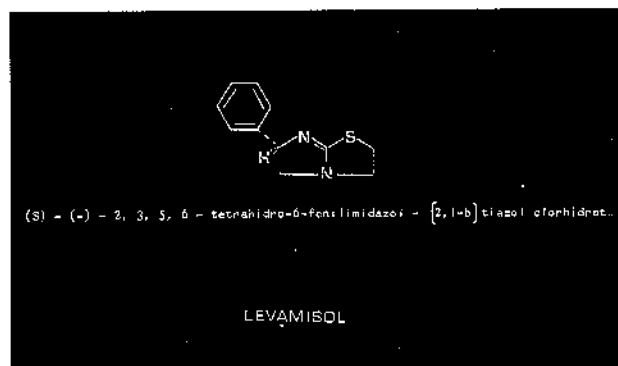


Fig. 1. Fórmula química del levamisol.

Material y métodos

Se investigó el efecto terapéutico del levamisol en diez enfermos con artritis reumatoide grave, cuyo grado de actividad era de II a III. La mayoría había recibido tratamiento antiinflamatorio previo, pero con una respuesta insuficiente para el control de la actividad reumatoide, quedando la disyuntiva de elevar las dosis de los medicamentos a niveles riesgosos o emplear otros fármacos con efectos inmunodepresores.

A todos los pacientes se les sometió a estudio clínico detallado, antes de iniciar el tratamiento y después, cada diez días, durante el curso de la investigación. Se hizo valoración especial de la artropatía en cuanto a flogosis, dolor, sensibilidad, rigidez y fuerza de prehensión. Mediante interrogatorio y exploración cuidadosos se trató de descubrir efectos iatrogénicos. Además, se estudiaron los siguientes índices inmunológicos, antes y tres meses después de iniciado el tratamiento: inmunoglobulinas, rosetas, transformación blastoide (empleando PPD, fitohemoaglutinina y varidasa) y el factor de migración de los leucocitos.

Con el fin de vigilar los efectos hematológicos del medicamento, cada diez días se practicó biometría hemática completa con cuenta directa de plaquetas.

Sin modificar la terapéutica antiinflamatoria previa, se administró el levamisol en forma intermitente, a la dosis de 50 mg. tres veces al día por tres días de

Cuadro 1. Algunas características fisiofarmacológicas del levamisol.

Soluble en agua
Absorción gastrointestinal rápida
Vida media plasmática de cuatro horas
Metabolización hepática y eliminación en dos días
Eliminación principal por vía urinaria y menor por heces fecales

Cuadro 2. Características farmacológicas e inmunológicas.

Actividad antihelmíntica (nemátodos)
No actúa contra virus, bacterias ni hongos
En sujetos previamente sensibilizados, aumenta su resistencia a infecciones y a células tumorales
Estimula la formación de linfocitos T.
Disminuye células Null y linfocitos B con IgG
No modifica el número total de linfocitos circulantes
No modifica los niveles de inmunoglobulinas y anticuerpos
En la artritis reumatoide disminuye el ascenso de inmunoglobulinas y se reducen los complejos inmunes
Aumenta la quimiotaxis de polimorfonucleares y linfocitos
Aumenta la migración leucocitaria en sujetos enfermos
Aumenta la fagocitosis de los polimorfonucleares y macrófagos, sobre todo de complejos inmunes
Aumenta la citotoxicidad mediana por células (linfocinas)
Aumenta la concentración intracelular de monofosfato de guanidina y disminuye la de monofosfato de adenosina.
Es de mayor efectividad en:
a) Inmunidad celular
b) En los enfermos con hiperactividad celular B (acción frenadora)
c) Inflamación crónica
d) Persistencia prolongada de antígenos.

cada semana, por espacio de tres a seis meses. De los diez enfermos inicialmente incluidos en la investigación, solo en ocho se le pudo llevar a término, ya que los dos restantes desertaron.

Resultados

A. Eficacia terapéutica clínica

Al analizarse los resultados, se puede constatar que 50 por ciento prácticamente mostró remisión, que 25 por ciento mejoró en 3 + y 25 por ciento en 2 +, empleando una escala de 1 + a 3 - para juzgar el grado de mejoría. En la figura 2 se aprecia la respuesta terapéutica de un paciente del grupo con remisión clínica; y en las figuras 3 y 4, las de sendos enfermos con 3 + y 2 + de mejoría. En estas figuras se presentan algunos datos clínicos y terapéuticos, la evolución del número de articulaciones con dolor, flogosis, sensibilidad, rigidez (tiempo de duración) y fuerza de prehensión (medida con baumanómetro) inicial (I) y final (F).

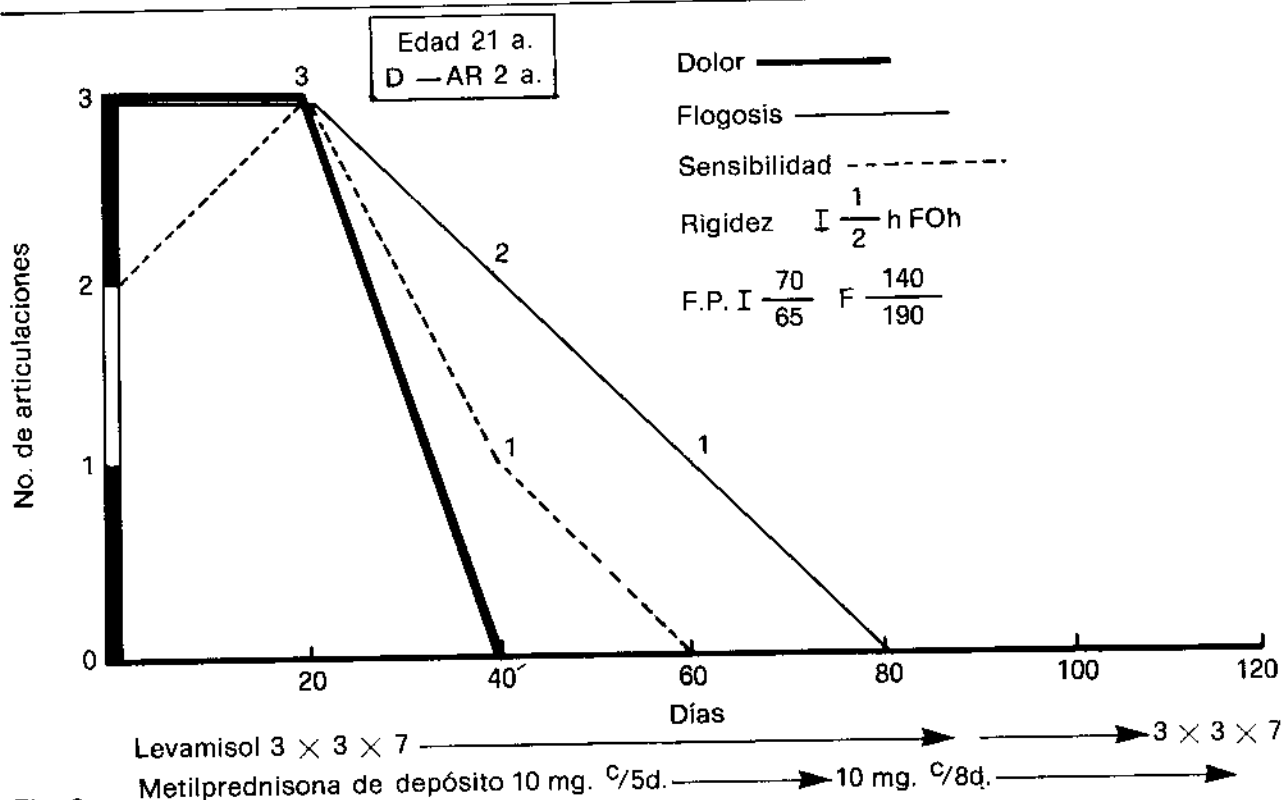


Fig. 2

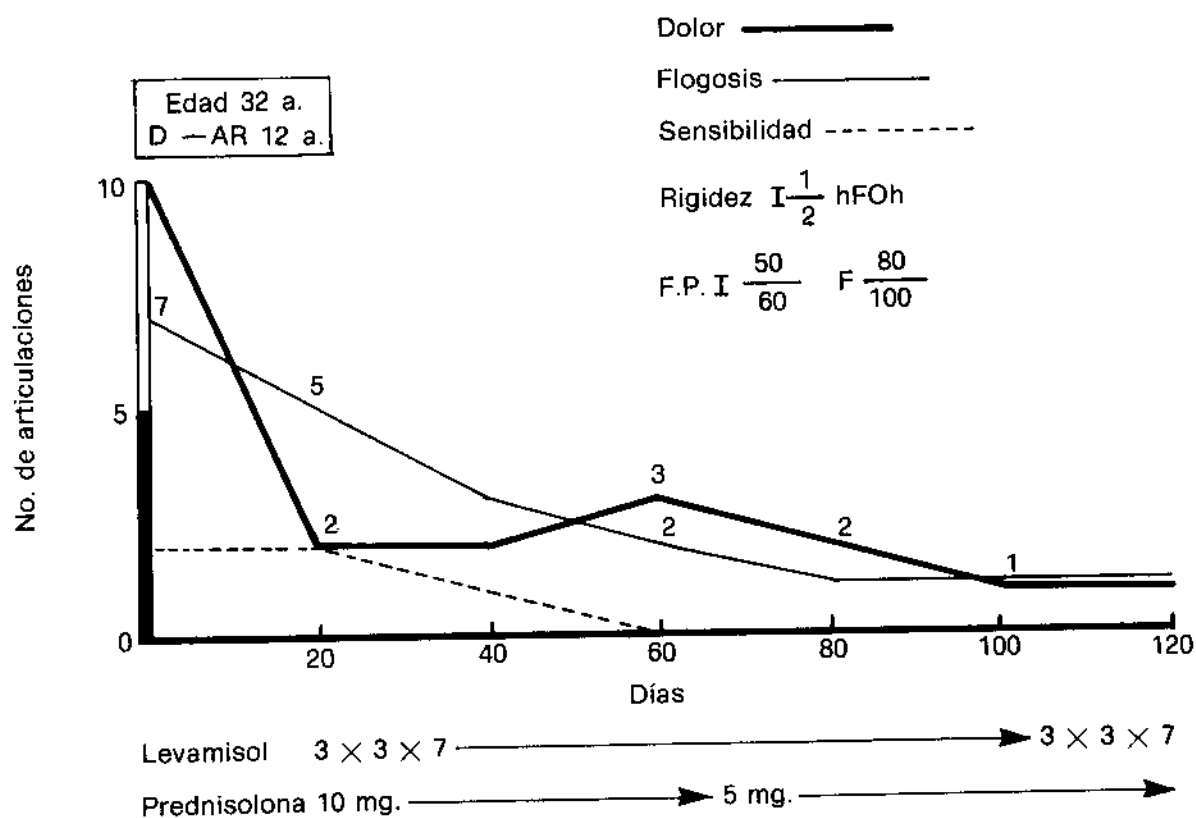


Fig. 3

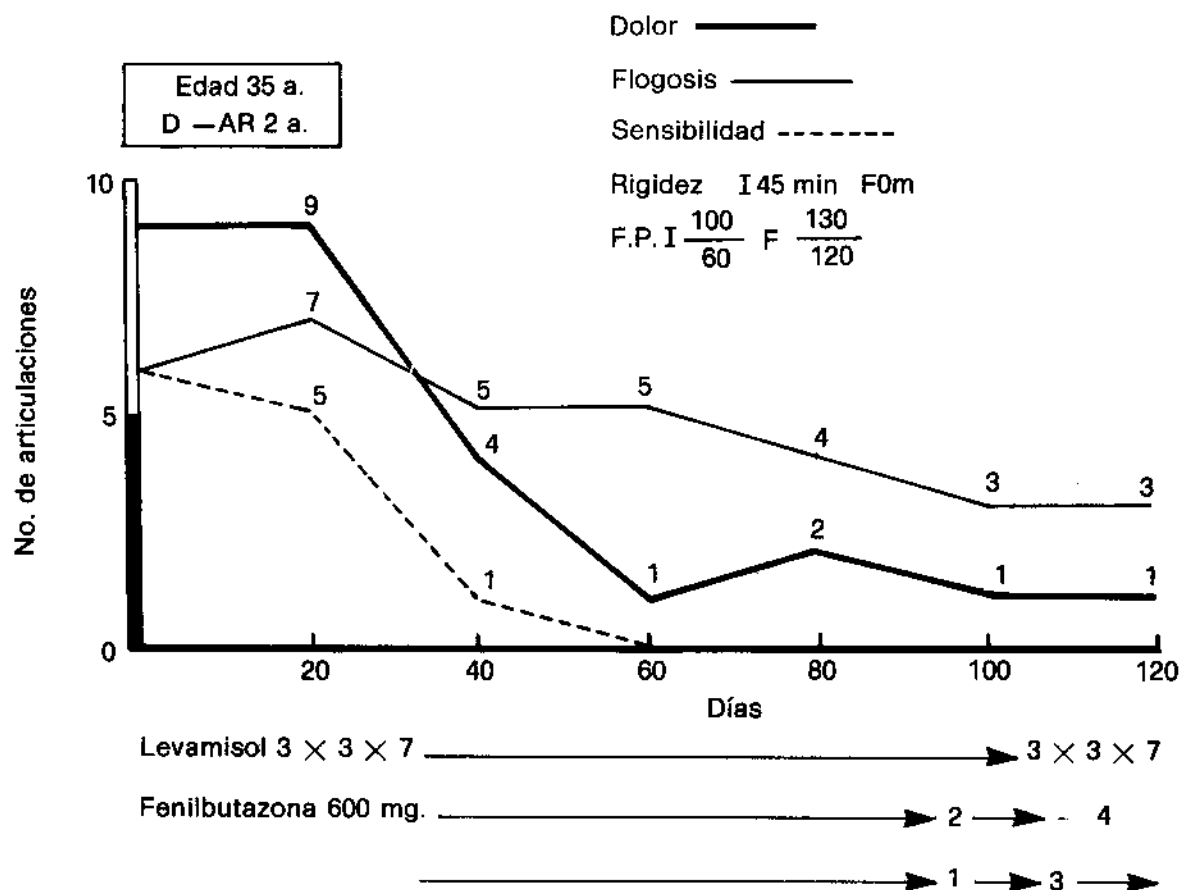


Fig. 4

B. Efectos inmunológicos

Los resultados obtenidos con las pruebas inmunológicas investigadas pueden analizarse en las figuras 5 a 7, que corresponden respectivamente a los casos a que se refieren las tres gráficas previas.

En ellas se comprueba que el efecto sobre las inmunoglobulinas, aunque evidente, no es constante; en algunos casos parece ocurrir alteración todavía mayor. Este hecho ha sido observado por otros investigadores.

Se obtuvo elevación de rosetas T y en la transformación blastoide mediante fitohemoaglutinina, en seis de los ocho enfermos investigados. Las demás pruebas inmunológicas no se vieron modificadas de modo apreciable. Existió correlación entre la respuesta terapéutica favorable y la estimulación de linfocitos T en seis de los casos y dudosa en uno más.

Los índices estudiados comprueban pues sólo hasta cierto punto la potencialidad del compuesto para intervenir en el proceso inmunoinflamatorio de la artritis reumatoide.

C. Efectos indeseables

Juzgados clínicamente, sólo existieron trastornos leves: dos enfermos presentaron infecciones faríngeas

persistentes, con mayor frecuencia que antes del tratamiento; un enfermo desarrolló dermatosis leve, que desapareció en unos días sin necesidad de suspender la administración del fármaco; en dos casos existieron ligeros trastornos dispépticos, que no pudieron ser atribuidos al levamisol.

Desde el punto de vista hematológico, ningún caso presentó leucopenia o agranulocitosis. Ocurrió leucocitosis discreta y pasajera en cinco de los pacientes, principalmente en las primeras semanas.

Comentarios

Es evidente que el valor de los resultados de la presente investigación, debe juzgarse principalmente al través de dos hechos: primero, lo reducido del número de enfermos investigados y segundo, que la investigación inmunológica se hizo al amparo de una hipótesis de trabajo y no de un conocimiento cierto y bien comprobado.

A pesar de que el escaso número de enfermos tratados limita un tanto el valor de las conclusiones en cuanto a la eficacia del levamisol, es cierto que los resultados fueron sumamente favorables, ya que no es posible lograr 50 por ciento de remisiones por

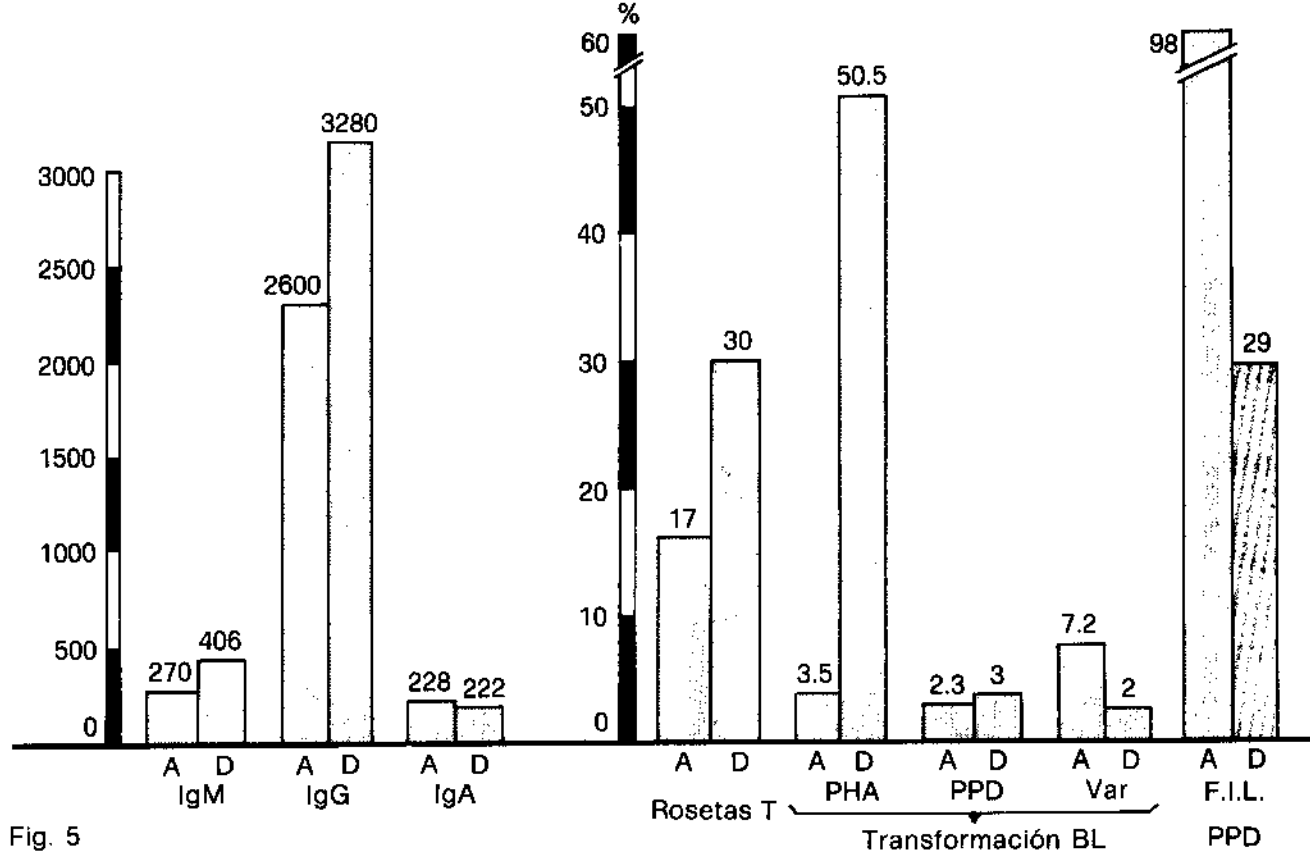


Fig. 5

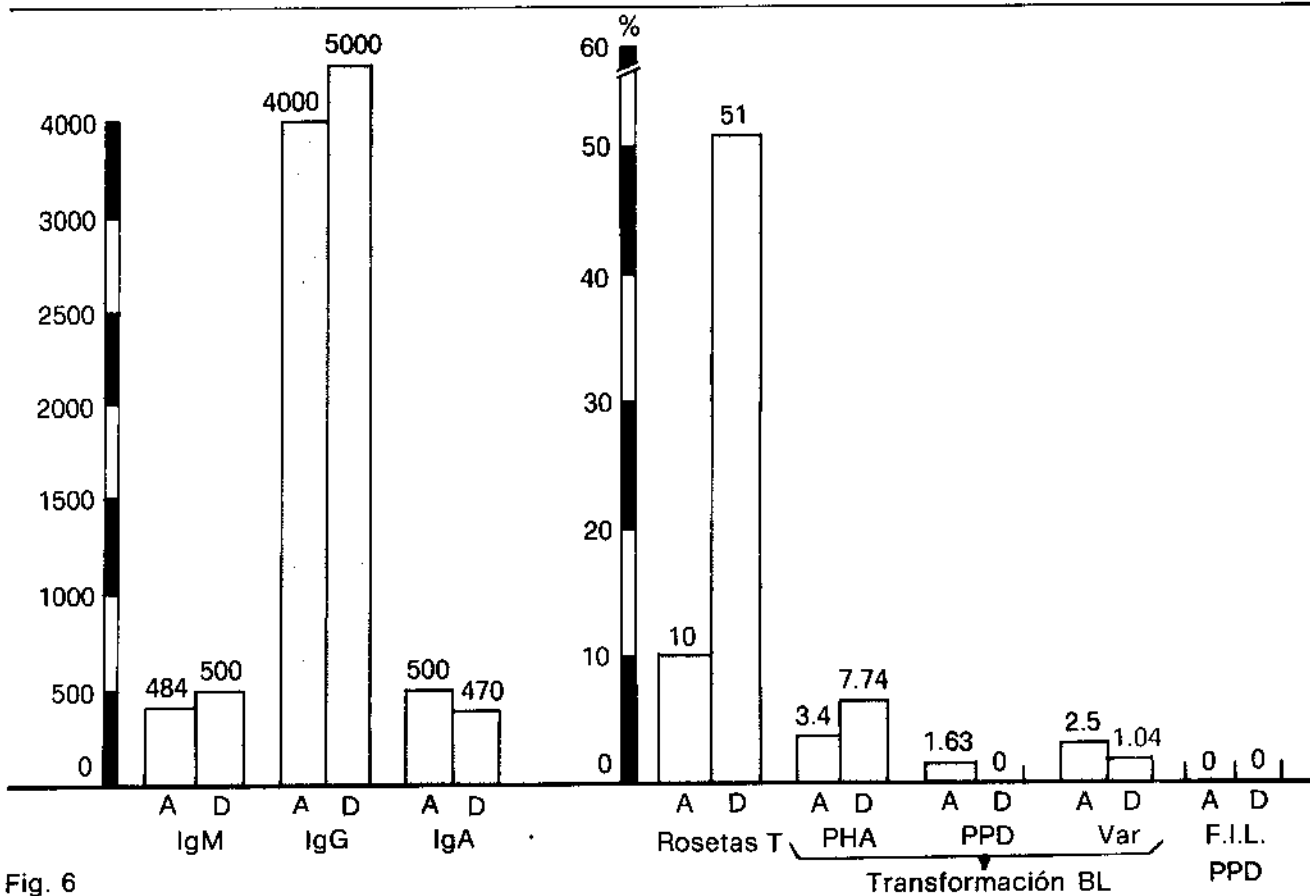


Fig. 6

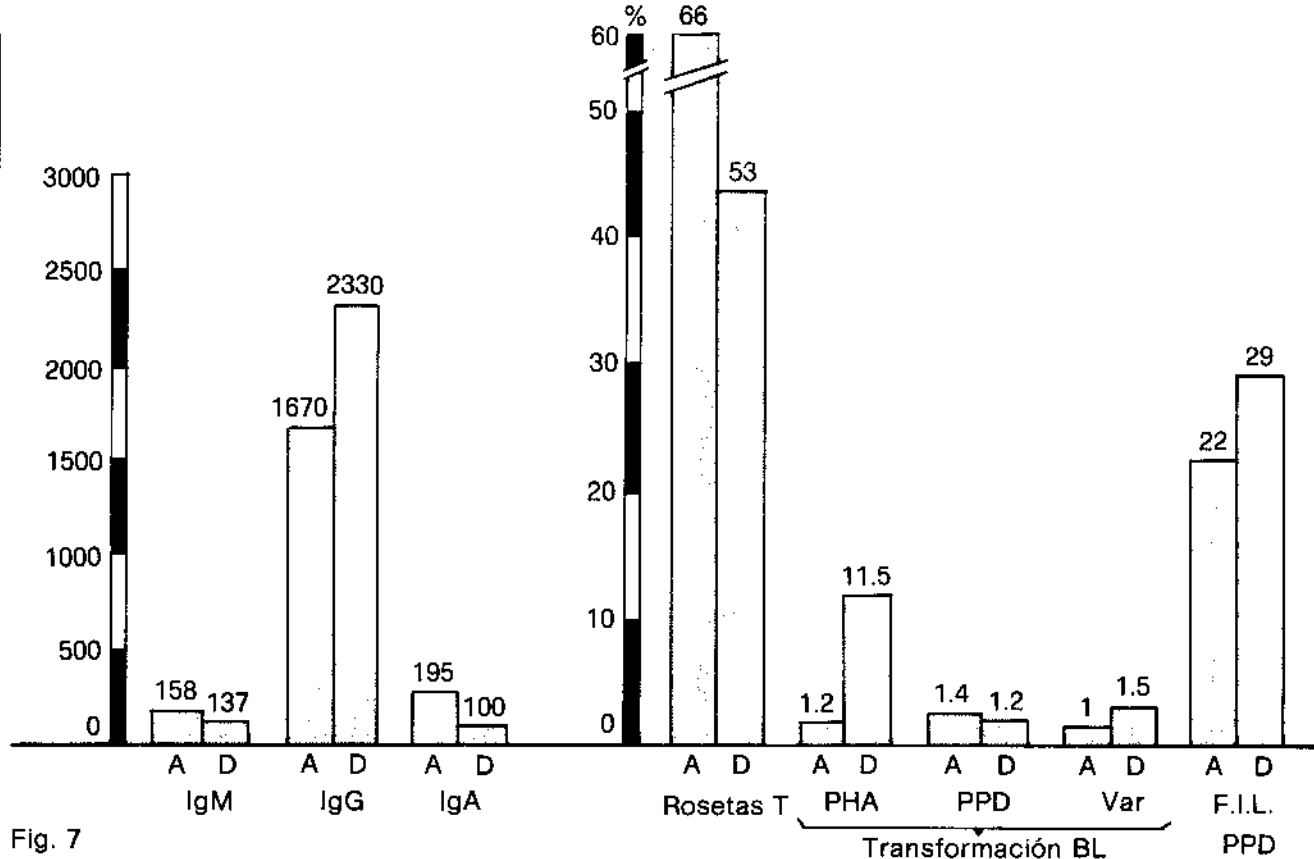


Fig. 7

meses o años mediante el tratamiento conservador, la crisoterapia y otros inmunodepresores.

En el curso de los últimos meses, esta investigación se ha ampliado a número de otros quince enfermos y se ha prolongado la observación de los ocho primeros, obteniéndose resultados prácticamente iguales a los descritos. Al parecer, ha ocurrido cierta interferencia en la defensa contra diversas infecciones, sin que ello represente hasta la fecha un problema serio.

Los resultados de las pruebas inmunológicas están de acuerdo con los conocimientos aportados por otras investigaciones, acerca del efecto estimulante del levamisol sobre la formación de rosetas T y la transformación blastoide, obtenida mediante fitohemaglutinina. La inhibición del factor de migración de los leucocitos fue dudosa, si bien en algunos casos fue evidente.

Sin poder afirmar categóricamente que los resultados inmunológicos modifican la alteración organo-funcional de la población linfocítica, se señalan cambios que pudieran o no estar relacionados con la mejoría clínica.

En conclusión, se puede considerar que la terapéutica con levamisol en enfermos con artritis reumatoide activa parece:

1. Ser efectiva clínicamente, con un alto porcentaje de remisiones (¿temporales?).
2. Estimular la formación de rosetas y la transformación blastoide.
3. No dar lugar a efectos indeseables serios; para asegurarlo, es necesario extender la investigación a mayor número de enfermos y por tiempo más prolongado.