

USO DEL TETRAMISOL EN EL TRATAMIENTO DE LA GRIPE

HOSPITAL DOCENTE PEDIATRICO DEL CERRO

Dr. Manuel J. Castro Garzón, Dr. Pedro Flores Anahua**, Dr. Ziad Elías El Awad***, Dr. Aurelio Domech Ruano****, Dr. Carlos Delgado Andreu***** e Ing. Víctor F. Ochoa Fernández******

Castro Garzón, M. J. y otros: *Uso del tetramisol en el tratamiento de la gripe.*

Se estudiaron 100 niños menores de 15 años que presentaron síndrome gripal, que asistieron al Cuerpo de Guardia de nuestro centro en la fase aguda de la afección y a los que se les dio como parte del tratamiento tetramisol en dosis de 2,5 mg/kg/d, por vía oral, durante 14 días. La evolución de éstos fue comparada con la de otros 100 niños con igual afección que acudieron durante el mismo período y con una distribución de edad similar, los que se utilizaron como grupo control y los cuales sólo recibieron tratamiento convencional.

INTRODUCCION

La gripe o influenza es una enfermedad aguda, de causa viral con manifestaciones respiratorias y sistémicas.

Los virus que más frecuentemente la causan son del tipo influenza o parainfluenza, en sus diferentes serotipos, y se produce por brotes epidémicos, que en algunos años han adquirido carácter de pandemias, y se asocian, en ocasiones, con otros virus de tropismo respiratorio, lo que hace aumentar la severidad de los cuadros clínicos, así como el número e intensidad de las complicaciones.

Su mecanismo de transmisión es, generalmente, por contacto directo mediante microgotas u objetos contaminados de uso personal, lo que hace que su transmisibilidad sea fácil, especialmente en lugares con conglomerados o gran hacinamiento.

Su evolución natural oscila entre 10 y 14 días, con un período agudo de no menos de 3 días, durante los cuales, la fiebre elevada, las mialgias y el malestar general son los principales síntomas.

El tratamiento convencional o habitual es totalmente sintomático; no existe ningún tratamiento específico que haga cambiar el curso natural de la enfermedad.¹

La epidemia del año 1983 produjo en nuestro país una gran cantidad de casos, tanto en niños como en adultos, con la consiguiente consecuencia de aumento del ausentismo, disminución de la producción y los servicios, retraso escolar y, por lo tanto, daño a la economía de la nación.

* Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Asistente.

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

*** Residente de 2do año en Pediatría.

**** Especialista de I Grado en Pediatría.

***** Médico General.

***** Especialista en Computación.

El tetramisol, es un antihelmíntico de amplio espectro, al cual desde 1971 se le han descubierto propiedades activas inmunorreguladoras,²⁻⁶ entre las que se destacan las siguientes:

- Activa los linfocitos T "dormidos o hipofuncionantes", los lleva hasta su nivel normal y "no más allá",^{2,5} actuando como inmunorregulador.
- Aumenta la diapédesis, así como la capacidad fagocítica de los monocitos.
- Induce a los linfocitos a que produzcan linfoquinas, entre ellas interferón autógeno.²⁻⁴
- Favorece indirectamente la producción de inmunoglobulina A secretoria por los tractos respiratorio, digestivo y genitourinario.⁵
- El tetramisol ha sido empleado con resultados prometedores en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior.⁷⁻¹¹

Por ello, basados en las observaciones de Syroems⁷ así como en los resultados obtenidos con el uso del interferón exógeno en el tratamiento abortivo del dengue en la epidemia de 1981, y dado que el tetramisol se señala como un buen inductor de la producción endógena de interferón autógeno, además de haber sido utilizado con éxito en el tratamiento de las infecciones respiratorias superiores con resultados prometedores, proyectamos nuestra prueba piloto con su empleo en el tratamiento de la gripe, que en octubre de 1983 presentaba un brote epidémico en nuestro país.

OBJETIVOS

1. Valorar si los pacientes con gripe, que recibieron tratamiento con tetramisol, mejoraron más rápidamente que los que no lo recibieron.
2. Precisar si los pacientes del grupo de estudio mejoraron subjetiva y objetivamente en igual, mayor o menor tiempo que los del grupo control.
3. Determinar si los pacientes del grupo con tratamiento tuvieron menos complicaciones, ingresos o ambas cosas que los del grupo sin tratamiento con el medicamento.
4. Comparar los grupos en cuanto al promedio de tiempo en reincorporarse a las actividades normales, tanto pacientes como familiares.
5. Valorar su tolerancia y efecto secundarios, así como hacer recomendaciones sobre el uso del fármaco en esta entidad y promover la investigación con respecto a este medicamento con tantas aplicaciones terapéuticas y tan poco utilizado en nuestro país.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 100 pacientes que acudieron espontáneamente al Cuerpo de Guardia de nuestro hospital, entre el 1ro y el 20 de octubre de 1983, a los cuales se les hizo el diagnóstico de gripe o síndrome gripal, los que recibieron además del tratamiento convencional sintomático, tetramisol por vía oral, en dosis de 2,5 mg/kg/d durante 3 días consecutivos, en 2 subdosis, y a los cuales se les hizo seguimiento el 3ro, 7mo y 14to días en una consulta especial habilitada al efecto, donde se le llevó a cada paciente una encuesta (modelo adjunto) de control individual.

Se tomó como grupo control otro grupo de 100 niños, con igual diagnóstico y distribución de edad, los que acudieron espontáneamente al Cuerpo de Guardia en el mismo período, y tiempo, y solamente recibieron tratamiento convencional sintomático, los cuales fueron también seguidos al 3ro, 7mo y 14to días por consulta externa o visitado en la sala del hospital y a los cuales se les llenaron las encuestas correspondientes.

La distribución de los pacientes en uno u otro grupo se realizó al azar mediante el empleo de una tabla de números aleatorios confeccionada al efecto.

Se valoraron fundamentalmente los siguientes datos y aspectos en cada caso:

- Desaparición de la fiebre, malestar y mialgias.
- Aparición de la fase catarral.
- Aparición de complicaciones y su evolución.
- Reincorporación a su actividad normal (directa del niño e indirecta de la madre o familiar a cargo).
- Tolerancia al tetramisol.

RESULTADOS

1. Pacientes que no recibieron tratamiento con tetramisol (evolución natural de la enfermedad).

a) Desaparición de los síntomas agudos:

- Menos de 1 día	4 %.
- Hasta 2 días	13 %.
- Hasta 3 días	32 %.
- Hasta 4 días	51 %.
- Hasta 5 días	76 %.
- Hasta 6 días	91 %.
- Hasta 7 días o más	100 %.

b) Aparición de la fase catarral:

La aparición de la fase catarral ocurrió en el 72 % de los pacientes después del tercer día y sólo en el 20 % antes de 3 días.

c) Complicaciones:

Se presentaron complicaciones en el 28 % de los pacientes sin tratamiento, casi todas de tipo respiratorio, éstas fueron:

- Síndrome de atrapamiento agudo aéreo	7 casos.
- Bronconeumonía	11 casos.
- Neumopatía inflamatoria aguda	7 casos.
- Neumotórax	2 casos.
- Derrame pleural	1 caso.

Dieciséis de las 28 complicaciones se presentaron en niños menores de 2 años. No hubo ningún fallecido.

d) Reincorporación a las actividades habituales:

- Al 3er día	17 %.
- Al 4to día	25 %.
- Al 5to día	43 %.
- Al 6to día	68 %.
- Al 7mo día	72 %.

Veintiséis niños hospitalizados que demoraron 10 o más días en reincorporarse y 2 no hospitalizados demoraron 10 días cada uno en retornar a su vida habitual.

2. Pacientes que recibieron tratamiento con tetramisol:

a) Desaparición de los síntomas agudos (tabla 1):

- Menos de 1 día	28 %.
- Hasta 2 días	56 %.
- Hasta 3 días	94 %.
- Hasta 4 días	95 %.
- Hasta 5 días	98 %.
- Hasta 6 días	98 %.
- Hasta 7 días	100 %.

b) Aparición de la fase catarral (tabla 2):

- En el 94 % de los casos la fase catarral apareció antes del 3er día y sólo en el 6 % de los casos después del 3er día.

c) Complicaciones (tabla 3):

- Sólo el 3 % de los casos presentó complicaciones, todas en niños menores de 2 años.
- Síndrome de atrapamiento agudo aéreo 1 caso.
- Bronconeumonía 2 casos.
- Todos fueron hospitalizados y no hubo ningún fallecido.

d) Reincorporación a las actividades habituales (tabla 4):

- Al 3er día	42 %.
- Al 4to día	75 %.
- Al 5to día	85 %.
- Al 6to día	96 %.
- Al 6to día	96 %.
- Al 7mo día	97 %.

Tabla 1. Tiempo de desaparición de los síntomas agudos. Hospital Docente Pediátrico del Cerro, octubre de 1983

Tiempo de mejoría	Pacientes sin tratamiento %	Pacientes con tratamiento %
Hasta 1 día	4	28
Hasta 2 días	13	56
Hasta 3 días	32	94
Hasta 4 días	51	95
Hasta 5 días	76	98
Hasta 6 días	91	98
Hasta 7 días	100	100
Total:	100	100

Nota: $p < 0,02$.

Tabla 2. Tiempo de aparición de la fase catarral. Hospital Docente Pediátrico del Cerro, octubre de 1983

No. de días	Sin tratamiento (%)	Con tratamiento (%)
Menos de 3	28	94
Más de 3	72	6
Total	100	100

Nota: $p < 0,01$.

Tres pacientes hospitalizados demoraron 10, 12 y 14 días respectivamente en reincorporarse.

e) Efectos secundarios no deseados del tratamiento:

- Intolerancia al medicamento por vómitos previos 1 caso.
- Manifestaciones secundarias (todas digestivas):
 - Sabor metálico en la boca 12 casos.
 - Náuseas leves 3 casos.
 - Vómitos 1 caso.
 - Acidez gástrica 2 casos.
- Total 19 casos.

El 19 % de los pacientes que recibieron tetramisol presentaron alguna manifestación digestiva secundaria, todas leves, que desaparecieron con el fraccionamiento de la dosis o el uso de novatropín o alusil. No se presentaron manifestaciones sistémicas y la tolerancia general del medicamento fue muy buena.

Tabla 3. Complicaciones. Hospital Docente Pediátrico del Cerro, octubre de 1983.

Tipo de complicación	No. de pacientes sin tratamiento	No. de pacientes con tratamiento
Síndrome atrapamiento agudo aéreo	7	1
Bronconeumonía	11	2
Neumopatía inflamatoria	7	0
Neumotórax	2	0
Derrame pleural	1	0
Total	28 %	3 %

Nota: $p < 0,005$.

Tabla 4. Tiempo de reincorporación a las actividades normales. Hospital Docente Pediátrico del Cerro, octubre de 1983

Días para la reincorporación	Pacientes sin tratamiento (%)	Pacientes con tratamiento (%)
1	0	0
2	0	0
3	17	42
4	25	75
5	43	85
6	68	96
7	72	97

Nota: $p < 0,002$.

DISCUSION

El tetramisol es un inmunorregulador probado.^{2,6,7} En la extensa revisión de Symoens² se señala que el tetramisol es útil en el acortamiento de la evolución natural de algunas enfermedades virales, y Ershow,³ Chantanuria⁴ y De la Peña⁵ señalaron el efecto inductor de este medicamento en la producción de interferón autógeno.

Nosotros comprobamos que los pacientes que recibieron el tratamiento con tetramisol, durante las primeras 24 a 36 horas del inicio de la gripe, mejoraron subjetivamente antes que los que no recibieron el fármaco (94 % contra 32 %; $p < 0,02$) (tabla 1). Esto nos demuestra la utilidad del medicamento en la modificación positiva del curso natural de la enfermedad, la cual acorta.

La fase catarral resolutoria de la enfermedad apareció también más precozmente en los pacientes que recibieron el medicamento (94 %) que en los que no lo recibieron (sólo el 28 %), lo cual favorece la curación más precoz de los pacientes tratados ($p < 0,02$) (tabla 2).

Los pacientes que recibieron el medicamento tuvieron menor frecuencia de complicaciones (3 %) que los que no lo recibieron (28 %), con lo cual se favorece también la más rápida curación de los pacientes y el ahorro que representa el no tener que ser hospitalizados muchos de ellos.

La desaparición temprana del cuadro agudo, la aparición precoz de la fase catarral y la presentación menos frecuente de complicaciones, favoreció la reincorporación más rápida.

da a las actividades habituales de los pacientes que recibieron el fármaco, así como de sus familiares, con el consiguiente ahorro y un beneficio economicosocial incalculable en el curso de una epidemia de gripe.

Los efectos indeseables y reacciones secundarias fueron todas de tipo digestivo, de escasa intensidad y corta duración, cedieron al tratamiento sintomático y no hubo necesidad de suspender el medicamento, ya que con el fraccionamiento de la dosis todos cumplieron el esquema de tratamiento propuesto, excepto 1 caso por vómitos previos.

Como el levamisol ha sido utilizado con buenos resultados en pacientes con influenza complicados con neumonía,¹¹ además se ha demostrado su acción reforzadora en las vacunaciones contra la influenza,¹² así como en el ratón ha probado su eficacia durante las infecciones por esta enfermedad¹³ y dado que ha sido ensayado su uso en otras afecciones inespecíficas o específicas del aparato respiratorio con buenos resultados,^{14,15} opinamos que en estudios posteriores también debe de ensayarse su empleo con fines profilácticos.

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio piloto, el uso del tetramisol en el tratamiento de la gripe ha demostrado ser útil en el acortamiento de la evolución natural de la enfermedad, la mejoría temprana de los síntomas principales, en la reincorporación precoz de pacientes y familiares a las actividades normales y a una vida socialmente útil, con un ahorro incalculable a la economía del país.
2. El empleo del tetramisol es fácil por vía oral; su costo adicional en el tratamiento es insignificante (0,45 centavos) por persona y, dado su corto período de empleo, no requiere controles especiales.
3. Las manifestaciones secundarias indeseables son mínimas y se pueden evitar con el simple fraccionamiento de las dosis, en 2 subdosis o con tratamiento sintomático adecuado (novatropín o alusil administrado conjuntamente con el fármaco).
4. Se debe ampliar esta investigación con otros estudios en futuras epidemias, tanto en niños como en adultos. Se debe administrar el tetramisol en las primeras 24 a 36 horas del comienzo de los síntomas iniciales y se puede también ensayar su uso profiláctico en contactos conocidos con el objetivo de valorar posteriormente los resultados y recomendar su aplicación práctica en forma masiva y sistemática.

Anexo

Encuesta para el control del tratamiento de la gripe con tetramisol

(Estudio piloto) octubre 1 al 20 de 1983

Nombre	Edad	M	A
Raza: B N M A	Sexo: F M	Fecha:	
1. <i>Síntomas iniciales</i>			
Coriza	Fiebre	Cefaleas	
Náuseas	Vómitos	Tos	
Anorexia	Mialgias	Malestar general	
Diarreas	Disnea	Otros	Cuál

II. ¿Cuánto tiempo transcurrió entre el primer síntoma y venir al Cuerpo de Guardia?

Horas

Días

- III. ¿Recibió tratamiento con el tetramisol? Sí No
- ¿Cuántos días? 1 2 3
- ¿Toleró bien el tratamiento? Sí No Por qué

IV. ¿Cuándo notó mejoría clínica?

Nunca 18 horas 48 horas

6 horas 24 horas Más de 72 horas

12 horas 36 horas

V. ¿Cuándo se curó?

1 día 2 días 3 días 4 días 5 días

6 días 7 días más de 7 días

¿Cuántos días?

VI. ¿Cómo está el niño actualmente?

Curado En recuperación mejorado Mal aún

VII. ¿Hubo más enfermos en la familia con gripe?

Sí No Antes que el niño Después

que el niño ¿Cuántos?

VIII. Observaciones

SUMMARY

Castro Garzón, M. J. et al.: *Use of tetramisol for gripe therapy.*

One hundred children under 15 years of age with grippal syndrome seen in the Emergency Room of our center during the acute phase of the infection were studied. As part of treatment they were given tetramisol in a dosage of 2,5 mg/kg/d by the oral route for 14 days. Their course was compared with that of other 100 children with same disease which attended our center during the same period and had a similar age distribution. These children were the control group and were given only conventional therapy.

RÉSUMÉ

Castro Garzón, M. J. et al.: *Emploi du tétramisolé dans le traitement de la grippe.*

On a étudié 100 enfants de moins de 15 ans qui ont présenté le syndrome grippal et qui ont assisté au Service d'urgence de notre hôpital dans la phase aiguë de l'affection et auxquels on a administré le tétramisolé dans des doses de 2,5 mg/kg/j, per os, pendant 14 jours et dont l'évolution fut comparée avec celle d'autres 100 enfants avec la même affection qui ont assisté pendant la même période de temps et avec une distribution d'âge similaires ceux qui ont été pris comme groupe de contrôle et qui ont reçu seulement le traitement conventionnel.

BIBLIOGRAFIA

1. *Pedro Pons, A. y cols.*: Tratado de Patología y Clínica Médica. T. VI— Enfermedades Infecciosas. 3ra ed. Barcelona, Ed. Salvat, 1969. Pp. 743-759.
2. *Symoens, J.; M. Rosenthal*: Levamisole: A review. *J Rethiculoendotel Soc* 21 (3): 175-221, 1977.
3. *Ershow, F. I. et al.*: Interferon induction: An antiviral activity of Levamisole. *Antibiotiki* 26 (8): 617-620, 1981.
4. *Chantanuria, Zh. et al.*: Effect of Levamisole on the leucocyte reaction interferon, in some gastro-intestinal diseases. *Sovet Meditz* 11: 31-33, 1980.
5. *De la Pena, N. C. et al.*: Interferon response in cancer patients: A possible new non toxic inducer, Levamisole. Ref. No. 263 en (2) Simposio de antivirales con potencial clínico.
6. *Fudenberg, H. H. et al.*: Basic and clinical immunology. Lange Medical Publication, 3ra ed. Los Altos, USA, 1980.
7. *Symoens, J. et al.*: Levamisole: A new chapter in therapy. *Med Dig* 3 (4): 21-25, June, 1977.
8. *Van Eygen, M. et al.*: Levamisole in patients with upper respiratory tract infections in children. *Lancet* I (7956): 382-385, 1976.
9. *Dils, F. A. et al.*: A placebo controlled trial: Levamisole in URTI in children. *J Int Med Res* 7 (4): 302-304, 1979.
10. *Sycholowy, A. et al.*: E, EA, EAC, lymphocytes in children with URTI in course of Levamisole therapy. *Allergol et Immunopath* 3 (4): 418, resumen W 23/13, 1980.
11. *Grishchenko, S. V. et al.*: Results of combined therapy using Levamisole for patients with influenza complicated with pneumonia. *Vopr Virusol* 29 (2): 175-179, 1984.
12. *Pavlishim, V. V. et al.*: Increased effectiveness of influenza preventive vaccination by using Levamisole. *Vopr Virusol* 29 (2): 248-250, 1984.
13. *Polyak, R. Y. et al.*: Immunomodulating action of Levamisole in influenza infection in mice. *Zhur Mikrobiol Epidemiol I Immunol* 8: 889, 1984.
14. *Singh, M. M. et al.*: Immunomodulating effect of Levamisole in miliary tuberculosis. *Indian J Chest Dis Aplied Sc* 25 (2): 91-93, 1983.
15. *Sasu, M. et al.*: Preventive treatment with Levamisole in recurrent infections of upper passages in childhood. *Rev Ped Obst Ginecol (Pediatr)* 32: 241-246, 1983.

Recibido: 5 de noviembre de 1985. Aprobado: 7 de enero de 1986.

Dr. Manuel J. Castro Garzón. Ave. Acosta No. 556 entre San Francisco y Concepción, Lawton, municipio 10 de Octubre, Ciudad de La Habana, Cuba.