

11236

33

2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL  
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

EFFECTOS DEL LEVAMISOL EN LOS PACIENTES  
CON PAPILOMATOSIS LARINGEA JUVENIL  
RECURRENTE

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
OTORRINOLARINGOLOGIA

**P R E S E N T A:**  
DR. ARTURO OSPINO OSPINO

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**IMSS**

México D.F.

Febrero 1992



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

INTRODUCCION.	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	2
OBJETIVO.	3
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.	4
MATERIAL Y METODOS.	7
RESULTADOS.	9
COMENTARIO.	11
CONCLUSIONES.	12
APENDICE.	13
BIBLIOGRAFIA	21

**EFFECTOS DEL LEVAMISOL EN LOS PACIENTES CON  
PAPILOMATOSIS LARINGEA JUVENIL RECURRENTE**

## INTRODUCCION.

El Levamisol se utilizó inicialmente como agente antihelmíntico y posteriormente llamó la atención por sus importantes efectos sobre el aparato inmune; aún cuando la acción de la droga no está completamente comprendida, se ha demostrado que incrementa la resistencia del huésped por su acción sobre los macrófagos y los linfocitos T, siendo utilizado en una gran variedad de patologías como el Herpes simple recurrente, etc.

La Papilomatosis Laringea Juvenil Recurrente es una enfermedad caracterizada por crecimientos epiteliales benignos que ocurren en cualquier lugar de la laringe, pero principalmente en la comisura anterior. Su curso clínico típico se caracteriza por frecuentes recurrencias posteriores a remoción quirúrgica.

Se han utilizado gran variedad de agentes para su tratamiento, sin mostrar hasta el momento beneficios terapéuticos significativos.

Nosotros hemos querido destacar la acción de los reguladores y estimuladores de la respuesta inmune como es el caso del Levamisol, que presenta ventajas de importancia sobre otros tratamientos debido a su bajo costo, accesibilidad y pocos efectos secundarios.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Siendo la Papilomatosis Laringea la neoformación benigna más frecuente en niños y dado el número de recurrencias que pueden llegar a poner en peligro la vida del paciente, es necesario encontrar alternativas al tratamiento, que conlleven a disminuir las recurrencias y ofrezcan mejor calidad de vida para los pacientes.

Por otro lado, en el Hospital General Centro Médico "La Raza", no se han efectuado estudios para determinar el efecto que las sustancias inmunomoduladoras tienen sobre la enfermedad, motivo por el cual se diseñó el presente trabajo.

## **OBJETIVO.**

Determinar el efecto que una sustancia inmunomoduladora como el Levamisol, tiene sobre la frecuencia de recurrencias en la Papilomatosis Laringea Juvenil Recurrente.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La papilomatosis laríngea juvenil, es una enfermedad caracterizada por crecimientos epiteliales benignos que ocurren primariamente en la laringe, pero que también puede involucrar la nariz, cavidad oral, tráquea y pulmones.(1)

Su localización laríngea más frecuente es en las cuerdas vocales verdaderas, pudiéndose presentar en las regiones supraglótica y subglótica.(2)

Los papilomas son las neoplasias benignas de la laringe más frecuentes en los niños (2, 3, 4, 5), sin embargo, también se presentan en adultos.

Desde el punto de vista etiológico, la enfermedad se ha asociado con el Papiloma Virus Humano tipos 6 y 11 principalmente (1, 2, 3, 6, 7).

La edad más común de presentación es en los tres primeros años de vida.(8) Los síntomas más comunes son cambio de voz y en ocasiones hasta afonía, alteraciones del llanto, datos de obstrucción de la vía aérea, estridor laríngeo y obstrucción aguda.(8)

El curso clínico típico, se caracteriza por frecuentes recurrencias posteriores a remoción quirúrgica. Algunos pacientes requieren cirugía a las pocas semanas para evitar la obstrucción de la vía aérea mientras que otros remiten después de pocas cirugías. La remisión espontánea puede



ocurrir en cualquier tiempo lo mismo que las recurrencias (1, 2), siendo esto explicado porque el papiloma virus puede existir como una infección latente en tejidos morfológicamente normales adyacentes a los papilomas y en pacientes con remisión de la enfermedad impredecible, y en muchas ocasiones los resultados terapéuticos producen frustración tanto en el médico como en el paciente (1, 3, 7). Las complicaciones pueden ser por diseminación a la subglotis y vías respiratorias bajas, siendo la más importante el riesgo de malignización (3, 4, 6, 9).

Actualmente el manejo más utilizado es la remoción quirúrgica de los papilomas, ya sea instrumental o con lasser de bióxido de carbono. Se han utilizado gran variedad de agentes como hormonas, antimicrobianos, retinoides, vacunas, factor de transferencia, arabinósido de adenina, quimioterapia, fotosensibilización con hematoporfirina, inmunomoduladores o inmunoestimuladores y últimamente el alfa interferón.

Los resultados con los citados tratamientos, no han mostrado hasta el momento beneficios terapéuticos significativos (1, 8).

El Levamisol, es un derivado del Tetramisol, descubierto en la década de los 60's que se utilizó inicialmente como agente antihelmíntico (10-11) y posteriormente llamó la atención por sus importantes efectos sobre el aparato inmune del organismo. La acción de la droga

no está completamente comprendida, sin embargo, se ha demostrado que incrementa o restaura completamente la función de las células T, macrófagos y polimorfonucleares cuando se encuentra deprimida, aumentando la fagocitosis, el índice de migración, la quimiotaxis y la formación de rosetas eritrocíticas; también aumenta la citotoxicidad y la producción de linfocinas.(11) Además induce la diferenciación de las células T.(12) El Levamisol se comporta como un agente timomimético ya que no aumenta la respuesta inmune por arriba de lo normal.(2)

Ha sido utilizado en una gran variedad de patologías como el herpes labial recurrente, verrugas vulgares, estomatitis aftosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, tuberculosis pulmonar, síndrome nefrótico idiopático, algunos tipos de cáncer, etc. (11, 12, 13). Sus reacciones adversas importantes son agranulocitosis, rash cutáneo y fiebre, no alterando la función renal y hepática. Otras son leucopenia y malestares gastrointestinales (11, 14, 15, 16).

## MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio de tipo prospectivo-comparativo en 23 pacientes con diagnóstico de Papilomatosis Laríngea Juvenil comprobada histológicamente, asistentes a la consulta externa del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General del Centro Médico "La Raza" de Febrero a Diciembre de 1991.

En todos los pacientes se recabaron datos fundamentales como son la edad, sexo, edad de inicio del padecimiento, número de recurrencias previas al estudio, tratamientos anteriores, localización anatómica de las lesiones y evolución con el tratamiento actual.

Mediante el método aleatorio se conformaron dos grupos; el primer grupo (n=10) recibió tratamiento a base de Levamisol a dosis de 2.5 mgs. por kilogramo de peso por día dos veces por semana durante 3 meses. El segundo grupo (n=13) fue tratado a base de remoción quirúrgica de las lesiones.

Ambos grupos fueron evaluados a los 3, 6, 9 y 12 meses basados en la extensión de las lesiones y el grado de obstrucción de la vía aérea con respecto al inicio del estudio, y el número de recurrencias posteriores a la excisión quirúrgica completa. Los resultados fueron evaluados por laringoscopia indirecta o directa.

La respuesta al tratamiento fue clasificada como mala cuando al examen se encontró aumento en el número y extensión de las lesiones con respecto a la consignado al inicio del estudio; sin cambios cuando la enfermedad se encontró estable y buena respuesta si se encontraba disminución en el número de lesiones papilomatosas o desaparición de las mismas.

También se registraron los efectos colaterales del fármaco así como la frecuencia de cuadros agudos durante el estudio y las complicaciones quirúrgicas. A ambos grupos se les evaluó la inmunidad celular mediante la prueba de rosetas, la inmunidad humoral por nefelometría así como el índice fagocitario por medio de la prueba NBT al inicio y al final del estudio.

El análisis estadístico de los resultados se realizó por el método de chi cuadrada y t de student.

## RESULTADOS.

De los pacientes que se les administró Levamisol (n=10) 8 fueron hombres y 2 mujeres, el rango de edad osciló entre 3 y 9 años con un promedio de 5.4 años. En el segundo grupo (n=13) se encontraron 7 hombres y 6 mujeres, el rango de edad osciló entre 3 y 15 años con un promedio de 7.45 años. (Fig. 1 y 2) La relación hombre/mujer fue de 1:1.8 para ambos grupos y la edad de inicio de la sintomatología varió entre 2 y 48 meses.

La sintomatología más común fué el cambio de voz manifestado por debilidad y disfonía. Los síntomas obstructivos con insuficiencia respiratoria se encontraron como antecedente en el 48% de los pacientes.

La localización de las lesiones en el momento de iniciar el estudio se muestra en la figura 3, encontrando que 18 pacientes tenían papilomas en la comisura anterior (78.26%) y el resto (n=5, 21.74%) tenían localización supraglótica; ninguno presentó diseminación hacia el árbol traqueobronquial.

De los pacientes tratados con Levamisol el 50% (n=5) presentaron disminución en el número de las lesiones o desaparición de las mismas al cabo de 12 meses de seguimiento, mientras que 2 pacientes (20%) permanecieron sin cambios en relación al estado inicial y solamente 3 (30%) tuvieron que ser sometidos a nuevas remociones

quirúrgicas debido a síntomas de insuficiencia respiratoria y/o aumento en el número de las lesiones papilomatosas. (Fig. 4) En contraste, el 69.24% (n=9) de los pacientes no tratados con Levamisol tuvieron que ser sometidos a una o más remociones quirúrgicas debido al aumento en el número de las lesiones papilomatosas o a compromiso de la vía aérea, encontrando una diferencia estadística significativa con respecto al grupo manejado con Levamisol ( $p < 0.05$ ). Sólo 2 pacientes del grupo control (15.38%) permanecieron sin cambios. (Fig. 5).

En las figuras 6 y 7 se muestran los pacientes que estuvieron libres de enfermedad de acuerdo al tiempo de seguimiento en los dos grupos estudiados.

Los estudios de roquetas T y B, inmunoglobulinas e índice fagocitario de ambos grupos al inicio fueron normales, encontrándose un discreto aumento en las cifras de los pacientes del grupo tratado con Levamisol en el control final, resultando no ser significativo.

De los pacientes tratados con Levamisol (n=10) 3 (30%) presentaron efectos indeseables atribuidos al fármaco; dos de ellos manifestados por alteraciones gastrointestinales (vómito y diarrea) que cedieron al suministrar antidiarreicos y el otro paciente presentó rash cutáneo que obligó a suspender el medicamento. Ninguno de los pacientes presentó evidencia de agranulocitosis.

## COMENTARIO.

De los tratamientos intentados hasta la fecha para la Papilomatosis Laringea Juvenil Recurrente el que parece más efectivo es la excisión con Lasser de CO<sub>2</sub>, sin embargo, el equipo es caro y las más de las veces no se encuentra disponible en nuestro medio.

Por otro lado, existen numerosos reportes de las bondades del tratamiento coadyuvante con alfa interferón, el cual al actuar sobre el crecimiento y replicación de los virus ha demostrado cierta eficacia en el manejo de ésta enfermedad, sin embargo, presenta la desventaja de ser caro.

Aunque el presente estudio es un reporte preliminar, el Levamisol demostró ser un fármaco útil principalmente como profiláctico en el manejo de la papilomatosis laringea, con pocos efectos secundarios además de ser muy económico y no requerir de equipo especial.

No obstante, consideramos que es necesario realizar estudios con un seguimiento más prolongado.

## CONCLUSIONES.

1. El Levamisol es un fármaco útil y efectivo en el tratamiento profiláctico de la Papilomatosis Laringea Juvenil Recurrente, siendo un medicamento accesible, de bajo costo y con pocos efectos secundarios.
2. La remoción quirúrgica de los papilomas laringeos demostró que no es efectiva y que da lugar a más recurrencias debido a la siembra quirúrgica, por lo que se debe continuar con el estudio de nuevos fármacos inmunomoduladores seleccionando el tratamiento quirúrgico sólo para casos severos.



# A P E N D I C E

### AGRUPACION POR EDAD Y SEXO

EDAD SEXO	CONTROL			LEVAMISOL			FA
	M	F	F	M	F	F	
1-4	2	1	3	3	1	4	7
5-9	6	-	6	4	2	6	12
10-14	1	2	3	1	-	1	4
15-19	1	-	1	-	-	0	1
TOTAL	10	3	13	8	3	11	24

Tabla 1

## FIGURA 1

# FRECUENCIA DE PRESENTACION POR GRUPO DE EDAD

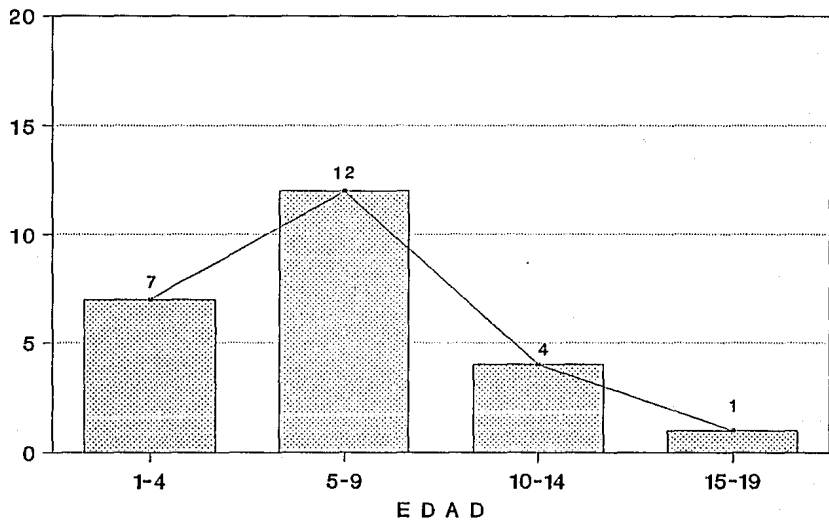


FIGURA 2

## LOCALIZACION DE LAS LESIONES

	ESTUDIO	CONTROL	TOTAL	%
COMISURA ANTERIOR	8	10	18	78.26
SUPRAGLOTICO	2	3	5	21.74
TOTAL	10	13	23	100

FIGURA 3

## Respuesta al Tratamiento con Levamisol

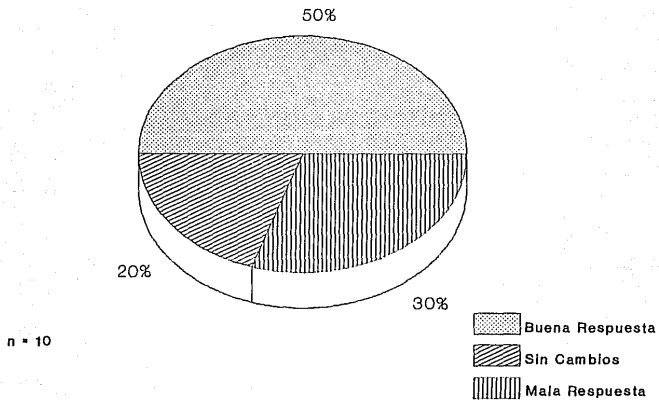


FIGURA 4

## Respuesta al Tratamiento Quirúrgico

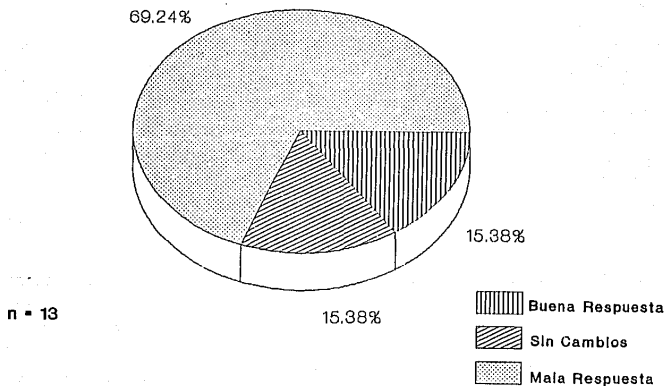


FIGURA 5

PACIENTES LIBRES DE ENFERMEDAD

LEVAMISOL	INICIO		3 MESES		6 MESES		9 MESES		12 MESES	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	10	%	2	20%	3	30%	5	50%	5	50%
	TOTAL DE PACIENTES <span style="float: right;">n = 10</span>									
	13	%	0	%	1	7.69%	2	15.38%	2	15.38%
CONTROL	TOTAL DE PACIENTES <span style="float: right;">n = 13</span>									

FIGURA 6

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## Quimioprofilaxis con Levamisol

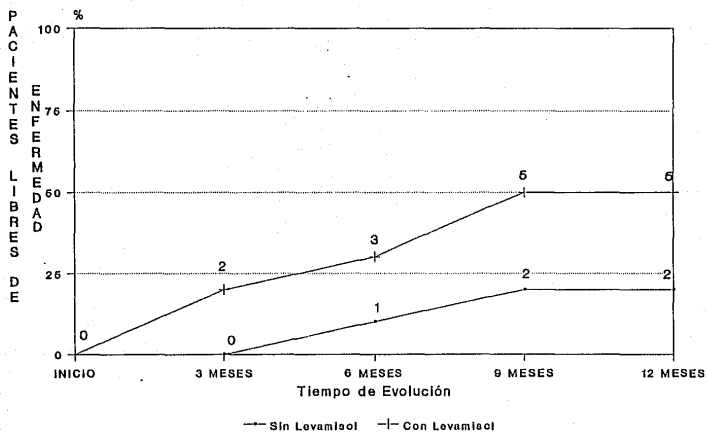


FIGURA 7



## BIBLIOGRAFIA

1. Mullooly V M, Abramson A L, Steinberg B M, Horowitz M S. Clinical effects of alpha-interferon dose variation on laryngeal papillomas. Laryngoscope, dec 98: 1324-9
2. Abramson A L, Steinberg B M, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical histopathologic and molecular studies. Lryngoscope, jun 87; 97: 678-85
3. Nikolaidis E T, Trost D C, Buchholtz C L, Wilkinson E J. The relationship o histopatologic and clinical factors in laryngeal papillomatosis. Arch Pathol Lab Med, jan 1985; 109: 24-9.
4. Matsuba H M, Thawley S E, Maurey M. Laryngeal epidermoid carcinoma associated with Juvenile Laryngeal Papi llomatosis. Laryngoscope. Oct 85; 95: 1264-6.
5. Abramson A L, Waner M, Brandsma J. The clinical treatment of laryngeal papillomas with hematoporphyrin therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, Jul 88; 114:795-800
6. Kerley S W, Zalles C B, Moran J, Fishback J.L. Chronic cavitary Respiratory papillomatosis. Arch Phatol Lab Med, oct 88; 113: 1166-9.
7. Tsutsumi K, Nakajima T, Gotoh M, Saimosato Y, Tsunokawa Y, Terada M. et. al. In situ hybridization and in munohistochemical study of human papillomavirus infection in adult laryngeal papillomas. Laryngoscope, jan 1989; 99:80-5.
8. Irwin B C, Hendrickse W A, Pincott J R. Juvenile Laryngal papillomatosis. J Laryngol Otol. april 1986; 100: 435-45.

9. Chaput M, Ninane J, Gosseye S, Moulin D, Hamoir M, Dominique C. et al. Juvenile Laryngeal papillomatosis and epidermoid carcinoma. The Journal of Pediatrics. Feb 1989; 114 (2): 269-72.
10. Thienpont D, Vanparijs O F, Raeymaekers A H, Vandenberg J, Demoen P J A, Allewijn F T N, et al. Tetramisole (R8299), a new potent broad spectrum anthelmintic. Nature. March 1966; 209: 1084-6.
11. Willoughby D A, Wood C. The History and development of Levamisole. Forum on immunotherapy, 1977: 1-11.
12. Symoens J, Rosenthal M, Brabander M, Goldstein G. Immunoregulation with levamisole. Seminars in immunopathology. 1978; 3:1-17.
13. Kint A, Verlinden L. Levamisole for recurrent Herpes Labialis. The New England Journal of Medicine. Aug 1974; 8: 308.
14. Symoens J, Veys E, Mielants M, Pinals R. Adverse reactions to Levamisole. Cancer Treatment Reports. Nov 78 62: (11): 1721-30.
15. Rosenthal M, Breyse Y, Dixon A S, Frnachimont P, Huskisson E C, Schmidt K L, et al. Levamisole and agranulocytosis. The Lancet, april 1977; 23:11: 904-5.
16. Vanholder R, Hove W V. Recurrent agranulocytosis after Levamisole. The Lancet, jan 1977; 8:11: 100.