

RECIENTES ADQUISICIONES SOBRE LA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDES EN BUIATRIA

Giovanni Ballarini¹

I. INTRODUCCION

Luego de veinticinco años que el cortisol ha entrado en la terapia clínica en medicina humana y luego de cerca de quince años que viene siendo empleado en medicina veterinaria, tenemos a disposición un vasto número de fármacos con funciones corticosteroide, diferenciándose entre sí no tanto por su diferente posología, sino por:

- A. Efectos deseables e indeseables
- B. Inconvenientes y peligros
- C. Grado de manejo en el empleo clínico

Sobretudo a los fines de un correcto empleo terapéutico y completo aprovechamiento de sus actividades terapéuticas, resulta la necesidad de un profundo conocimiento relacionado a:

1. Mecanismo de acción de los corticosteroides.
2. Resultados obtenibles e indicaciones en la terapia corticosteroide.
3. Límites en el empleo por cuanto tiene que ver a los animales tratados o al hombre que fuere a utilizar la carne o la leche de los animales.
4. Contraindicaciones y riesgos.
5. Medidas tendientes a evitar eventuales inconvenientes y para combatirlos.
6. Regulación en condición fisiológica, de la actividad de la -- glándula adrenal, modificaciones en situaciones patológicas, - intervenciones terapéuticas con corticosteroides.

¹Médico Veterinario. Profesor Titular de Clínica Médica Veterinaria y Director del Instituto de Clínica Médica Veterinaria de la Universidad de Parma. (Italia).

Una terapia con glucocorticoides (o cortisoles) exige el conocimiento de un relevante número de nociones, relativos no sólo a la farmacología y a la clínica, sino a la fisiopatología, con las adaptaciones oportunas a cada especie.

Con este orden de ideas muy esquemáticas, consideraremos tres principales aspectos del tratamiento con glucocorticoides en el bovino: Fisiopatología, infecciones y aplicaciones clínicas.

II. RECIENTES ADQUISICIONES SOBRE ELABORACION, ABSORCION, DESTINO METABOLICO, ELIMINACION DE LOS CORTICOSTEROIDES (NATURALES Y SINTETICOS) Y SOBRE SUS PRINCIPALES ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS DE INTERES CLINICO

A. ELABORACION, ABSORCION, DESTINO METABOLICO Y ELIMINACION DE LOS CORTICOSTEROIDES (NATURALES Y SINTETICOS) Y SOBRE SUS PRINCIPALES ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS DE INTERES CLINICO

La elaboración de los corticosteroides (cortisol) por parte del organismo, está relacionada a la necesidad de éste y realizado bajo un mecanismo complejo. La elaboración del cortisol por la adrenal viene hecha por intermedio del estímulo de la ACTH elaborada por la hipófisis y a su vez estimulada del C.R.F. de origen hipotalámico. El Cortisol se une a una proteína hemática específica (Transcortina) y su nivel hemático toma el nombre de Cortisolemia.

Una baja cortisolemia (expresión de escasa secreción de cortisol o de elevado consumo orgánico) estimula al hipotálamo y se pone en acción el asa hipófisis-adrenal; una elevada cortisolemia (escaso consumo orgánico o administración de corticosteroides) se trasmite al asa hipófisis-adrenal frenando la posterior elaboración de cortisol.

El equilibrio hipófisis-adrenal es además dinámico, un particular ritmo diario (bioritmo circadiano) en los mamíferos en general tiene un máximo (cortisolemia elevada) a las 8 horas y un mínimo (cortisolemia baja) a la hora 18-20; en los ruminantes por motivos no todavía exactamente aclarados, se tienen dos máximos de los cuáles el principal es a la hora 13.

Dicho ritmo puede ser alterado por la administración de corticosteroides y las modificaciones que se logran son diferentes, según la hora del día en el cual viene hecha la administración. Las modificaciones del bioritmo cortisolemico inducidas por el tratamiento con glucocorticoides no tiene sólo una importancia teórica, sino también una aplicación práctica: en los tratamientos, las administraciones de los corticosteroides deben de ser hechas en el momento de elevada cortisolemia (hora 8 en los mamíferos en general; hora 13 en los ruminantes) para no perturbar el bioritmo natural: administraciones en las últimas horas de la tarde sirven, en cambio, cuando se quiere obtener una inhibición del asa Hipófisis-Adrenal.

Se debe tener por lo tanto precauciones con el Bioritmo diario por lo menos en los tratamientos prolongados de animales en buenas condiciones generales mientras que no es necesario en tratamientos breves, sobretudo de animales con enfermedades graves y stresantes, en las cuales, por otra parte, existen graves disturbios del bioritmo causados por la propia enfermedad.

En la sangre el cortisol (y los corticosteroides) se unen a la Transcortina (o C.B.G. = Corticosteroid Binding Globulin) actuando como forma "retardada" (o de reserva) de los corticosteroides para las necesidades orgánicas. La cantidad de transcortina varía (ligeramente) con la estación, aumenta con la gravidez (por efecto de los estrógenos). Es muy escasa en los ruminantes, tanto que a veces no está en grado de unir el cortisol producido en un día. Si el cortisol y los corticosteroides eventualmente administrados, no pueden —

ser totalmente ligados por la transcortina, queda una cuota de corticosteroides libres, pudiendo así explicar sus funciones farmacológicas en modo rápido y tumultuoso con sus consecuencias a veces graves. El cortisol y los corticosteroides de la sangre pasan a la célula en cantidades proporcionales a las necesidades de esta última, ("avidez" de corticosteroides por los tejidos inflamados, de la glándula mamaria funcionante, etc.) y allí permanecen por tiempo variable, relacionado sobretudo a la posibilidad que tienen de ser metabolizados. La permanencia de los compuestos naturales (cortisona, hidrocortisona, etc.) es breve (y por esto deben ser administrados en cantidades relativamente elevadas "alto dosaje") mientras que para los corticosteroides que son metabolizados lentamente, con permanencia más larga 72 horas (3 días) (y por esto pueden ser administrados en cantidades mucho menores que los primeros "bajo dosaje").

Los corticosteroides pueden depositarse en el hígado, y si son administrados en cantidades elevadas se eliminan también con la orina, y la leche, pero — por tiempo breve.

Con el estudio de la eliminación de los glucocorticoides se han podido recavar datos con relación al tiempo de espera, o de suspensión; significa esto saber el intervalo de tiempo que debe existir entre la última suministración y el consumo humano de carne y de leche del animal tratado.

En general se trata de períodos comprendidos entre las 24 horas (glucocorticoides en solución acuosa) y los 7 días (glucocorticoides en microcristales en solución retardada).

B. PRINCIPALES ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES NATURALES Y SINTÉTICOS UTILIZADOS EN LA TERAPIA CLÍNICA

Los Corticosteroides son usados en clínica no sólo como elemento de terapia= sustitutiva sino sobretudo por sus actividades farmacológicas.

De aquí, entonces, la necesidad de un conocimiento, aunque superficial de tales actividades, que son múltiples y diversificadas, pero que en un "todo" — pueden ser resumidas como: una única acción de sostén del trabajo celular — de frente a cualquier aumento metabólico, sea esto debido a causas fisiológicas (lactación, trabajo muscular, etc.) o a causas patológicas (stress enfermedades, etc.), (acción homeostática).

En este ambiente son individualizadas las siguientes actividades:

1. Actividad sobre el metabolismo de los carbohidratos

Neo-glucogénesis, reducción de la utilización periférica de la glucosa, = aumento del glucógeno hepático, hiperglucemia, etc.

2. Actividad sobre el metabolismo proteico

Aumento del Catabolismo proteico (de aquí la neo-glucogénesis) sobretudo a nivel del sistema linfático (liberación de proteínas disponibles para la — dicha neo-glucogénesis y de anticuerpos preformados).

3. Actividad sobre tejido conectivo

La actividad de los glucocorticoides sobre tejidos conectivos varía sensiblemente en relación al estado funcional del tejido. Por lo tanto es necesario distinguir tejidos "normales" de aquellos "inflamados".

Sobre los tejidos conectivos "normales" los glucocorticoides tienen una acción depresiva en la actividad fibroblástica y en la neoformación de la fibra Colágena, disminución en la síntesis de los Mucopolisacáridos, Inhibición de la Hialuronidasa y mesomucinasa (factores de difusión).

En síntesis: acción antiproliferativa y antireactiva, pero esto sólo, en altas dosis.

Sobre los conectivos "inflamados" los Glucocorticoides desarrollan una acción independiente a la causa de la inflamación, pero diferente según la fase de la inflamación misma. En efecto:

1a. FASE ("exudativa"). Mediante los factores Humorales como: Histamina, - Kalicreina, Serotonina, etc.; MODICA ACTIVIDAD (parece que sólo con acción antidolorífica).

2a. FASE ("Granulomatosa"). ELEVADA ACTIVIDAD ANTI-GRANULOMATOSA.

3a. FASE ("Cicatricial"). MODICA ACTIVIDAD (de tipo variable) en esta fase los Glucocorticoides asumen una actividad similar a aquella de la primera fase.

4a. ACTIVIDAD SOBRE PROVEOSOS INFECTIVOS: los Corticosteroides no modifican sensiblemente la historeactividad (defensa celular primaria: Fagocitosis, - etc.) Modifican sí los factores de difusión y obstaculizan a los procesos de granulomatosis (encapsulamiento del foco). Pero no debilitan a los agentes infectivos por el cual, en caso de infección no pueden ser usados sin la administración simultánea de agentes anti-infecciosos (Químioantibióticos).

En relación a las teorías actuales, de formación de anticuerpos, se retiene que los Corticosteroides pueden "liberar" anticuerpos preformados (y presentes en las células inmunocompetentes), mientras se inhiben más o menos intencionalmente la formación de nuevos anticuerpos.

5a. ACTIVIDAD SOBRE EL METABOLISMO LIPIDICO

Movilización de las grasas y aumento de sus utilizaciones.

6a. ACTIVIDAD SOBRE EL METABOLISMO DEL AGUA Y SALES

A nivel renal: aumento del filtrado glomerular, de la reabsorción del sodio, de la excreción del Potasio y del Calcio.

A nivel Hipofisario: antagonismo con la hormona antidiurética. Consecuencia: Retención de Sodio y de Agua, hipopotasemia, (turbas cardíacas), - Hipocalcemia (turbas varias, Osteoporosis, etc.). Estas actividades son relevantes con la Cortisona y la Hidrocortisona, son limitadas o prácticamente ausentes en los modernos Corticosteroides, sobre todo en tratamientos breves.

7a. ACTIVIDAD ANTIALERGICA: los Corticosteroides disminuyen la sensibilidad celular y tisular a la reacción antígeno-anticuerpos (acción antialérgica), - pero no tienen una directa actividad antihistamínica y antianafiláctica.

8a. ACTIVIDAD SOBRE DIVERSOS APARATOS:

Sangre: a fuerte dosis y tratamientos prolongados los Corticosteroides provocan una disminución en la Hemocoagulación y obstaculizan la fibrinólisis.

Además provocan Linfocitólisis, Eosinopenia, Neutrofilia aumento de plaquetas en sangre y modificaciones en las proteínas séricas, etc.

Aparato digestivo. Aumenta las secreciones (mejora la digestión).

Aparato nervioso: Efecto euforizante (aumenta el apetito).

Aparato Endócrino: Hay un antagonismo con la hormona Somatotrofina e Insulina; aumenta la utilización de la hormona Tiroidea; acción sobre el eje hipofisis-adrenal.

Aparato cardiovascular y aparato muscular: Acciones complejas y variables en dependencias de la acción sobre el metabolismo de los Carbohidratos y de los electrolitos (K, Ca, Na) y agua. De particular interés es la acción protectora de los endotelios (con la consiguiente prevención de las Trombosis, sobre todo a nivel capilar.).

III. ACTUALES DIRECCIONES CLINICAS DE TERAPIA CORTICOSTEROIDEA EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El problema del empleo de los Corticosteroides (sobre todo los glucoactivos) en la terapia de las enfermedades infecciosas era un argumento de discusión= hace un decenio, cuando aún no se habían logrado aclaraciones racionalmente, concretas.

Se hablaba, por ejemplo, de acciones pro-infectivas de los Corticosteroides= sin que pudiera aclararse totalmente esta propiedad; bajo su sombra obligaron a la duda y a la perplejidad al veterinario que se disponía a trabajar con los Corticosteroides en el curso de las enfermedades infecciosas.

El problema ha tenido sus soluciones a partir de los estudios que merecían y merecen, con trabajos basados en el correcto empleo terapéutico de los Corticosteroides en las enfermedades infecciosas.

Estudio no sólo de las propiedades biológicas, farmacológicas y farmacológicas de estos fármacos, sino también sobre todo de las actitudes funcionales= del eje Hipófisis-adrenal en el curso de las enfermedades infecciosas bacterianas.

El estudio del eje Hipófisis-adrenal en las enfermedades infecciosas bacterianas ha llevado a interesantes conclusiones, y los relieves más significativos obtenidos pueden ser sintetizados brevemente así:

1. En la fase aguda febril de las enfermedades infecciosas bacterianas (final de la incubación), se produce un notable incremento en la actividad Corticotrófica y Corticosuprarrenal: en efecto, se encuentra un nivel elevado en el plasma de A.C.T.H. y de otros valores de 17 - 0 H - C S. La administración de A.C.T.H. no provoca un ulterior aumento de Corticoides plasmáticos, por lo que constituye una prueba que la Adrenal es solicitada hasta el máximo en sus posibilidades secretorias.

2. La fase de defervescencia: (remisión, curación): es caracterizada, por una actividad endocrina bien diferente. Se atenúa la hiperactividad Corticotrófica hipofisiaria y se reduce paralelamente el nivel plasmático de 17 - 0 H - C S. En esta fase se puede observar el despertar de la actividad Somatotrófica Hipofisiaria, que parece ser debida los procesos reparativos que caracterizan la convalecencia.

En las enfermedades por virus la estimulación Hipófisis-Adrenal es mucho menos intensa que en las enfermedades bacterianas, verosimilmente por la escasa y ocasional presencia del virus en círculo. Es bien notorio pues, que los virus son responsables sobre todo de daños celulares y que solo limitadamente emplean los mecanismos defensivos humorales.

Veremos ahora las principales propiedades bio-farmacológicas de los Glucocorticoides de particular interés clínico en el tratamiento de las enfermedades infecciosas bacterianas.

Los efectos de un tratamiento cortisónico de las enfermedades infecciosas bacterianas aparecen como la resultante de cuatro fundamentales propiedades de los Corticosteroides:

1. Propiedad immuno-supresiva
2. Propiedad antiflorestica
3. Propiedad inhibitoria sobre la actividad del eje hipofisiario-suprarrenal
4. Acciones metabólicas diversas

¿Cuánta importancia tienen estas propiedades para un racional empleo de los Corticosteroides en el tratamiento de las enfermedades infecciosas bacterianas?

1. Propiedad inmuno-supresiva

La propiedad inmuno-supresiva de los Corticoides, debe ser considerada de manera particular a la luz de las más recientes experiencias, en base a las cuales ha resultado que los Corticoides Gluco-activos, aparte de liberar los anticuerpos preformados inhiben la respuesta anticorporal en función de la dosis empleada. Respecto a una determinada dosis de antígenos, cantidades progresivamente crecientes de Cortisona inhiben la respuesta de anticuerpos a medida proporcionalmente mayor hasta la completa supresión de la producción de anticuerpos. Por dosis de antígenos progresivamente menores el dosaje Cortisónico suficiente para eliminar la respuesta de anticuerpos es por consiguiente más bajo.

Sobre la base de estos datos experimentales se ha sostenido, hace tiempo, que la secreción Adrenalínica de los Glucocorticoides sirven para inhibir fisiológicamente la respuesta de anticuerpos respecto a las cargas más chicas de antígenos penetrados bajo cualquier manera en el organismo. Tiene por lo tanto un obvio significado final de "ahorro" en la reacción del organismo, no siendo éste obligado a cualquiera sea, aunque mínima, introducción de antígenos.

Es notoria que la estimulación antigénica explica un inmediato efecto actuante sobre el eje hipófisis-adrenal con el incremento consiguiente en la producción de Glucocorticoides pronto a suspender la respuesta de anticuerpos hasta que el antígeno no haya superado un determinado nivel que se ha denominado: "Umbral de tolerancia fisiológica de los antígenos".

La inhibición de la respuesta anticorporal obtenida con altas dosis de Corticoides no se acompañan de efectos depresivos sobre los centros inmunitarios inespecíficos, que permanecen normalmente activos durante el bloqueo inmunitario de los Corticoides.

Todos estos hechos pueden volverse lógicos, bajo cualquier aspecto, en la su ministración terapéutica con los Corticoides. En efecto, ella se traduce por una elevación del "umbral de tolerancia del antígeno", de particular utilidad en numerosas situaciones patológicas. Por esto y otros tantos motivos es que con buena dirección, se ha hablado de los Corticoides como elementos de regulación en la respuesta inmunitaria del organismo, por acción sobre la tolerancia de los antígenos y sobre las respuestas a los mismos.

2. Propiedad antiflogística

Por lo que concierne a la acción antiflogística de los Corticoides, parece explicarse fundamentalmente por mecanismos de protección de la célula y de los propios estímulos y además, de aquellos efectos lesivos de la reacción antígeno-anticuerpos. La entidad de la acción anti-inflamatoria de los Corticoides es muy diversa, según del estado evolutivo del foco inflamatorio: es limitada en la fase llamada "exudativa", elevada en la sucesiva fase "granulomatosa" e ínfima o módica (y de tipo variable) en la última fase llamada "cicatricial". Bajo este ambiente es muy útil recordar que los Corticoides ejercitan una acción inhibitoria sobre las células mesenquimales, ocurriendo fenómenos de hipotrofia: bajo esta forma está obstaculizada la constitución del granuloma inflamatorio que representa uno de los dispositivos de "secreción" y de "digestión" del agente patógeno.

La actividad anti-inflamatoria de los Corticoides, de un lado pueden constituirse en el medio más idóneo para liberar tejidos y parénquimas de los procesos inflamatorios, por otro lado se puede impedir también la localización del agente patógeno: es obviamente éste último, el elemento de gran interés práctico-aplicativo porque deja al agente etiológico al descubierto, frente al accionar de los antibióticos.

Es por esta propiedad que, por ejemplo, los Glucocorticoides pueden ser utilizados para mejorar la acción de los antibióticos, y para reagudizar procesos y lesiones de antigüedad a fines de poder llegar a la curación correspondiente.

3. Propiedad inhibitoria de la actividad en el eje hipofisis-adrenal

Habíamos mencionado la propiedad de los Corticoides de inhibir la actividad del eje hipofisis-adrenal, a través del bien notorio mecanismo de "feedback" negativo.

En la administración terapéutica esto lleva a la observación de un fenómeno fisiológico que constituye uno de los más serios problemas en cada tratamiento Corticosteroideo. En el caso de las enfermedades infecciosas, esta propiedad de los Corticoides aparece sobre todo en la fase aguda. Se debe considerar en efecto, que el enfermo infeccioso agudo tiene en actividad un verdadero desencadenamiento funcional del sector Corticotropínico Hipofisiario, con la consiguiente sobre-estimulación adrenálica y con el inconveniente agotamiento funcional de la misma. Es bien notorio lo nocivo que pueden resultar tales actitudes funcionales en el curso de una infección o de una intoxicación y lo propicio del efecto de los Corticoides que, frenando la hiperactividad Corticotropínica, ponen en reposo las Adrenales. Una hiperactividad del sistema Hipofisis-adrenal arriesga, en efecto, a este último y sobre todo a las mismas adrenales, al peligro de un "agotamiento" que favorece también una localización, a nivel adrenal, de los agentes patogénicos de la enfermedad infecciosa (Adrenalitis aguda, aploplesia Adrenal, etc.), durante el curso de enfermedades bacterianas septicémicas). Causa también insuficiencias hormonales subagudas - crónicas post - enfermedad (convelescencia prolongada, etc.).

De lo anteriormente expuesto es preciso señalar las indicaciones para el tratamiento Corticosteroideo en las enfermedades infecciosas, y en qué condiciones sería indicado, para que sea clínicamente necesario.

En el enfermo infeccioso, con forma septicémica Hipertóxica e Hiperpirética con expresión Hiperférica, la terapia cortisónica encuentra su ubicación de elección. Bajo estas condiciones resulta también útil el efecto antiflogístico periférico capaz de atenuar el edema polivisceral y de conducir a la rápida recuperación de notables partes de los parénquimas funcionantes. El efecto inmuno-supresivo impide el refuerzo de anticuerpos pronto a reaccionar con el antígeno bacteriano diseminado en los más diversos órganos y tejidos y por lo tanto protege la célula de las no siempre favorables consecuencias de la reacción antígeno-anticuerpo. El efecto inhibitorio sobre la actividad Corticotropínica hipofisiaria deja en reposo a una adrenal en peligro de agotamiento funcional.

Con el tratamiento Glucocorticosteroideo se previene, entre otros, el "encapsulamiento" y el "secuestro" de las bacterias, por lo tanto se mantiene su "disponibilidad" a los antibióticos y/o quimioterápicos.

Además con esto va remarcado el principio sobre el cual el tratamiento Cortisónico debe ser instaurado, asociándolo con una terapia antibiótica activa - contra el germen responsable de la enfermedad. De lo contrario, con los Corticoides se atenuaría sólo la sintomatología clínica tóxica-infecciosa, sin incidir sobre la proliferación del germen en la sangre y en los tejidos.

Debe quedar bien claro que la enfermedad infecciosa aguda no requiere la administración de A.C.T.H. que, por obvios motivos, están a la vez contra indicados.

4. Acción es metabólicas diversas;

El uso de los Corticoides es útil además bajo otros aspectos, Los Corticoides controlan eficazmente las condiciones de Stress y de alergias.

Esto no sólo es consecuencia de la infección sino también factor y causa desencadenante y condicionante de su surgimiento (típico es el caso de la fiebre de embarque). Por su acción euforizante, hiperglucemiante y apetitígena los Corticoides son además un medio eficiente para controlar el cuadro general de enfermedad correlacionado a la infección. Importante son además otras actividades fármaco-clínicas de los Corticoides que interfieren sobre los procesos morbosos, o por lo menos anormales, en caso de enfermedades infeccio-

sas: actividad neoglucocénica (anti-acetónica), aumento de los leucocitos neutrófilos, funcionalidad mejorada en el aparato nervioso, cardio-circulatorio, digestivo. De particular importancia es además la acción protectora sobre los endotelios vasculares, pudiendo prevenir así los fenómenos de trombosis (sobre todo micro trombosis de los vasos más pequeños) que muchas veces suceden a faltas en la revascularización y por ende en la curación, con la correspondiente restitución completa ("restitutio ad integrum") de la lesión.

Concluyendo: reafirmamos que lo dicho hasta ahora, se refiere a las enfermedades bacterianas y no a aquellas virales, en las cuales no se dispone hasta el momento actual de una terapia etiológica segura.

Con esta situación el tratamiento Corticónico de la enfermedad infecciosa aguda debe ser conducido a dosaje pleno, de modo que se puedan aprovechar las propiedades biológicas, farmacológicas y fármaco-clínicas del fármaco en sí.

La duración del tratamiento deberá ser por lo tanto breve. Al retroceder el período agudo cesa cada indicación del tratamiento Corticosteroideo (al menos si no se quiere una "reagudización").

Por estos motivos el uso de los Corticoides no sólo es racional y oportuno, sino además clínicamente necesario, por lo tanto justificado en el tratamiento de las enfermedades infecciosas bacterianas agudas, obviamente asociándolo a una terapia antibiótica eficaz.

Hemos hasta ahora considerado las enfermedades infecciosas bacterianas y no precisamente aquellas virales. Sobre este último punto es oportuno recordar que el empleo de los Corticoides en la enfermedad viral se encuentra con limitaciones en la falta de fármacos activos sobre la infección viral, y en el hecho de que, en dichas enfermedades no hay normalmente, una elevada estimulación del eje hipófisis-adrenal. Los Corticoides pueden aún ser útiles en las virosis a formas hiper-activas, tóxicas, dismetabólicas (Cetosis, etc.) autoagresivas (mielitis desmielinizantes post-infectiva, etc.) y en las complicaciones bacterianas.

Asociaciones entre Glucocorticoides y Químio-antibióticos

Lo anteriormente expuesto explica como y por qué, es útil un tratamiento combinado, en la enfermedad infecciosa bacteriana aguda, de antibióticos más Corticoides. Es aún oportuno subrayar algún otro concepto que rechace la racionalidad y por lo tanto la oportunidad del uso de tales asociaciones.

El organismo animal se defiende de muchas causas nocivas y sobre todo de la infección, con la inflamación, que tiende a circunscribir (encapsular) el foco infeccioso y así impide la difusión. Por otro lado la inflamación reduce la acción de los antibióticos, no pudiendo difundirse en el área inflamada, que es precisamente donde más se necesitan. La asociación antibiótico-Corticoides supera este inconveniente, porque los Corticoides reducen la inflamación y permiten al antibiótico alcanzar el área infecciosa, previniendo por lo tanto el pasaje a la cronicidad de la inflamación, abreviando el transcurso de la convalecencia, etc. Obviamente huelga repetirlo, es necesaria la presencia de un antibiótico seguramente activo, o mejor, de una asociación antibiótica que tenga un amplio espectro de actividad antibacteriana.

Bajo este perfil los Corticoides pueden ser útiles también en el tratamiento de las infecciones crónicas: por sus acciones antigranulomatosas pueden "reagudizar" focos infecciosos en los cuales el antibiótico no penetraría con facilidad a causa de una insuficiente vascularización.

La reagudización comprende una vascularización mejorada y por consecuencia la llegada a nivel del foco (infeccioso) de una cantidad mayor de antibióticos, anticipando la completa curación del proceso.

¿Las características propiedades de los Corticoides no podrían determinar una caída de las defensas orgánicas, y por lo tanto un agravamiento de la infección?

Lo anteriormente expuesto debería responder esta pregunta. No es verdaderamente superfluo el subrayar todavía algunos aspectos de este problema y una consideración particular, merecen la posibilidad de complicaciones que se ma

nifiestan durante el curso del tratamiento cortisónico.

En medicina humana se ha examinado la diseminación de una enfermedad tuberculosa, clínicamente silenciosa. El fenómeno, que aún no se ha observado en medicina veterinaria, es debido a un efecto de "permeabilización" de las barreras conectivas que se explican por los Corticoides funcionando sobre los componentes celulares y fibrilares del mesénquima. Esta acción permeabilizante como ya hemos dicho, no puede resultar nociva si se asocia el Corticoide con un tratamiento antibiótico adaptado a las circunstancias, pero aún podría quedar la duda relativa a la posibilidad que esta asociación Corticoides Antibióticos sea usada en el tratamiento de enfermedades a bacterias no sensibles al antibiótico en cuestión, circunstancia que no puede considerarse imposible.

Sobre este punto se necesitan tener presente los factores siguientes: en cada tratamiento con antibióticos es importante tratar que éstos sean activos sobre los micro-organismos en causa (de aquí resulta la utilidad de usar asociaciones antibióticas), y en el supuesto caso que no fueran activos sobre la propia entidad bacteriana, causa principal de la infección, puede todavía desarrollar actividad sobre las bacterias de coacción, complicación, etc., que siempre acompañan a las enfermedades de los animales.

La presencia de un Corticoide no puede agravar el cuadro de una enfermedad aguda, y se está seguro de esto porque en la enfermedad aguda, el propio organismo produce el máximo de Corticoides que le es posible. Por otra parte los inconvenientes de los tratamientos Corticosteroideos están bien especificados sólo en una muy notoria situación: tratamiento Cortisónico prolongado en una forma infecciosa crónica, siendo esta una situación rarísima o mejor excepcional en la medicina bovina.

Se concluye que un tratamiento Corticosteroideo de breve duración en animales con enfermedades agudas, aunque las bacterias actuantes sean "intono" o en parte no sensibles al antibiótico usado, no puede ser dañoso ni contraproducente, siempre y cuando el Veterinario actuante tenga la advertencia de no confundir sobre el plano diagnóstico, las modificaciones del cuadro clínico inducidas por el Corticoide, con la consiguiente curación o por lo menos con un mejoramiento definitivo. Por otra parte es obvio que los animales tendrán una ventaja correlacionada a la disminución de la condición de stress, al incremento del apetito, etc.. Además no se deberá temer algún daño relativo a la disminución de las defensas orgánicas, ya que se ha especificado anteriormente, que el tratamiento Cortisónico, de modo absoluto, no interfiere sobre las defensas orgánicas de naturaleza específica, sobre las cuales se basa la defensa orgánica en el primer período de la enfermedad infecciosa. Queda además para considerar que la sola respuesta parcial al tratamiento realizado, llevará al Veterinario a modificar el tratamiento, eligiendo el antibiótico que considere más adecuado al caso, elección hecha sobre la base de estudios que se habrán realizado en el intervalo, o sobre la base de las características clínicas de la enfermedad que en su transcurso se habrá revelado.

Resulta por lo tanto que las características propiedades de los Corticosteroides no pueden determinar una disminución de las defensas orgánicas significativa, en caso de las enfermedades infecciosas agudas, o por tratamiento de breve duración, aunque se tratase de infecciones no sensibles a los antibióticos usados. Cuando se trata de casos crónicos, habrá que tener mayor cautela en la elección del antibiótico (¡Antibiograma!) el que deberá ser seguramente activo contra el microorganismo en causa.

Indicaciones sobre tratamientos de algunas enfermedades infecciosas de los bovinos

Bronconeumonía y Neumonía Infecciosa: además de lo ya referido sobre las infecciones respiratorias agudas con disnea, las asociaciones Glucocorticoides más antibióticos se han usado con resultado favorable en el tratamiento de la Bronconeumonía de los terneros por Schille. Buenos resultados también fueron obtenidos por Martín en la Neumonía proliferativa, con Dexametasona y antibióticos.

Brucelosis: la Brucelosis de los bovinos, ovinos, etc. no es una enfermedad objeto de tratamiento. También es útil saber que en los tratamientos de las lesiones locales en el caballo, Dietz, Nagel y Turich han obtenido resultados interesantes en las Sinovitis Brucelósicas con las inyecciones intraviales a base de Hidrocortisona y antibióticos (Neomicina y Bacitracina). Los Glucocorticoides disminuyen además, la respuesta inmunitaria en la inoculación de la vacuna antibrucelósica Buck 19 (Martín).

Queratoconjuntivitis infecciosa: el tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa de los ruminantes con los antibióticos de amplio espectro ha sido completada últimamente, por la asociada administración de los Glucocorticoides (Dimic, Mihajlovic y Andric.)

Enteritis infecciosa: sobre todo se ha estudiado la Enteritis infecciosa de los animales jóvenes. En la Enteritis infecciosa bacteriana de los terneros, buenos resultados se han obtenido por Paton; al respecto se debe observar lo referente sobre las infecciones endotóxicas. Martín en la Enteritis por Coliformes con intensa fenomenología tóxica y deshidratación, aconseja la administración de Glucocorticoides por la vía endovenosa.

Fiebre Criptogénica: la Fiebre Criptogénica constituye un conjunto de afecciones morbosas que pueden ser clasificadas entre infecciones y las enfermedades del Colágeno.

Sobre su determinismo se cree que la responsabilidad se encuentra en los tratamientos antibióticos o quimioterápicos insuficientes, inadecuados. El comienzo de esta afección febril es más o menos netamente infeccioso, de origen sobre todo bacteriano, también viral; progresivamente los signos clínicos de la infección vienen a ser sustituidos por un cuadro clínico de índole netamente Mesenquimal (Colagenosis), caracterizado fundamentalmente por Leucopenia, alteraciones del cuadro proteinémico, fiebre periódica resistente a los antibióticos y a menudo Linfadenopatías; mientras tanto, el factor inicial infeccioso se va volviendo siempre menos importante, la evolución del proceso morbo, entonces, corre hacia una Reticulo-endoteliosis sistemática siendo así, esta forma, un evento no excepcional. En estos casos la terapia con Glucocorticoide nos deja, a menudo, resultados sorprendentes; en medicina humana las indicaciones de la Corticoterapia es por lo tanto un hecho normal.

Infecciones endotóxicas: sobre todo por bacterias Gram negativas (Colibacilosis, Salmonelosis, etc.), constituyen, una de las principales indicaciones de los tratamientos combinados entre Glucocorticoides y antibióticos (Weil y Miller). El uso de los Glucocorticoides se vuelve entonces indispensable (asociado siempre a la terapia rehidratante, antishock, etc.) en las formas Hiperpiréticas e Hipertóxicas, con tendencias colapsantes (Shock infeccioso).

Infecciones respiratorias agudas dispneizantes: de variada etiología -- (bacteriana, viral, asociada, etc.), las enfermedades respiratorias agudas dispneizantes, son particularmente frecuentes en los animales jóvenes, en los cuales además, se encuentra particular gravedad sobre todo a nivel de los criaderos intensivos. Aparte de la grave disnea están caracterizados por la facilidad en adquirir complicaciones colapsantes. De un punto de vista anatómico-clínico, pueden resumirse en Laringitis o Laringotraqueitis agudas edematosas (estenosis aguda), Bronquitis agudas primitivas o consecutivas a la difusión de las laringo-traqueo-bronquitis; bronconeumonía aguda. En todas estas formas anatómico-clínicas predominan los fenómenos edematosos, y sucesivamente hiperplásticos, condicionando así, a los fenómenos obstructivos a nivel de las vías aéreas, causantes de la insuficiencia respiratoria. En estas condiciones la acción anti-inflamatoria de los Glucocorticoides puede ser de extrema utilidad, pero es oportuno recordar también que para obtener resultados favorables, es necesario utilizar elevadas posologías (obviamente en asociación con anti-histamínicos, anti-espasmódicos, etc.) y siempre bajo una eficaz protección antibiótica. Estas formas fueron tratadas con Glucocorticoides y antibióticos en los terneros por Schille.

Onfalovasculitis bacteriana: en los terneros el tratamiento con Glucocorticoides y antibióticos (penicilina más estreptomycin) es considerado de elección por Schille.

Peritonitis bacteriana: el tratamiento de las peritonitis en los animales grandes es seguido por Numas y Kersje con asociaciones de Glucocorticoides y Antibióticos, dando óptimos resultados. Martín refiriéndose a las peritonitis localizadas, derivadas de las Reticulitis traumáticas, mantiene — que la falta de respuesta a una terapia combinada de Glucocorticoides más antibióticos, debe indicar el camino rápido hacia la intervención quirúrgica.

Poliartritis infecciosa: en los terneros, la poliartritis infecciosa es una de las principales indicaciones para el tratamiento de los Glucocorticoides asociados a antibióticos (asociación de Penicilina y Estreptomycin). Las curaciones se han visto tan solo con un tratamiento.

Sepsis: son aconsejados los tratamientos con Glucocorticoides asociados a los antibióticos sobre todo en aquellas Sepsis por bacterias Gram-negativas. Resultados más limitados parecen obtenerse en aquellas Sepsis por bacterias Gram-positivas.

Tripanosomiasis: según Luckins los Esteroides sintéticos y principalmente la Betametasona si fuera aplicada a los animales infestados provocarían el desarrollo de una forma gravísima y fulminante de Tripanosomiasis.

Viruela: de las experiencias de Cilli y Col. resulta que en la Viruela de los rumiantes, los Glucocorticoides ejercen efectos protectivos de carácter temporario relacionado sobre todo a la actividad antiflogística, pero en un segundo tiempo pueden favorecer la extensión del proceso infeccioso con el correspondiente agravamiento del mismo. Este agravamiento parece atribuirse a alteraciones bioenzimáticas de la Célula huésped, favoreciendo la penetración y el sucesivo desarrollo del virus.

IV. PRINCIPALES INDICACIONES DE LOS TRATAMIENTOS CORTISONICOS EN MEDICINA VETERINARIA

Los Glucocorticoides pueden ser empleados en medicina veterinaria con los siguientes fines:

1. Suplir una actividad Adrenálica insuficiente (en sentido absoluto o relativo), (terapia de sustitución)
2. Deprimir una actividad Adrenálica anormal (terapia Adrenodepresiva)
3. Aprovechar las acciones farmacológicas de los Corticoides (neoglucogénesis, acciones anti-inflamatorias, etc.), (terapia farmacológica)

Esta última es la finalidad o el fin más usado y sobre el cual nos detendremos de modo particular. Los problemas prácticos relativos al uso de los Glucocorticoides en los bovinos son numerosos y complejos; en esta exposición nos detendremos sobre algunos aspectos generales y sobre algunas formas morbosas de particular importancia.

POSOLOGIA Y ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

La administración terapéutica de los Glucocorticoides debe tener los siguientes fines:

- llegada del fármaco a la sede de acción preelegida (y posiblemente sólo en esta sede), en las concentraciones más oportunas;
- mantenimiento de las concentraciones del fármaco en la sede pre-elegida, por el tiempo establecido y con el mínimo de dosis suministrada;

- administración del fármaco con posología y esquemas de tratamiento que reduzca los inconvenientes al mínimo.

A estos fines son de tener presente los siguientes elementos de características generales:

- la administración local (con ninguno o reducida absorción) permite elevadas concentraciones del fármaco, reduciendo de esta forma los inconvenientes;
- la administración por vía endovenosa, entre todas las parenterales y en relación a la administración por vía oral, asegura rapidez de acción y ausencia de residuos en el punto de inoculación;
- la administración de un fármaco "retardado", manteniendo el nivel hemático constante, puede inducir a irregularidades en la cronofisiología de las secreciones Adrenales.

Para el bovino, las recientes búsquedas de Seren han establecido que el ritmo de la cortisolemia presenta un ritmo nictemeral caracterizado por un valor máximo alrededor de la hora 13, y de un valor mínimo hacia la hora 18. Un ulterior aumento de estas hormonas se revela sobre la hora 0:30.

Se tienen por lo tanto dos máximos y dos mínimos diarios, por lo cual el bovino, es el único animal hasta ahora caracterizado por un doble ritmo circadiano, posiblemente dependiente de los ácidos grasos alimenticios. La hormona adrenocorticotropa presenta las variaciones diarias análogas a aquellas descritas para el Cortisol. Seren ha estudiado, además, las variaciones en las concentraciones plasmáticas de los Glucocorticoides en respuesta a la administración de varias dosis A.C.T.H. por vía intramuscular. Las variaciones son proporcionales al logaritmo de la dosis; esta hormona A.C.T.H. exógena anula el normal bioritmo del Cortisol y de la Corticosterona, el día de la administración no induciendo todavía a un prolongado agotamiento Adrenal; el día posterior a la administración de A.C.T.H., el bioritmo de los Glucocorticoides se presenta con las mismas características y la misma intensidad.

La posología de los Glucocorticoides es variable, dicha variación está en íntima relación con los siguientes parámetros:

- Glucocorticoides y su preparación farmacéutica;
- Vías de administración;
- Efectos que se quieran obtener y duración de la acción;
- Planes de terapia (terapia continua o terapia intermitente);
- Características de las especies y eventualmente de las razas;
- Respuesta individual de tipo fisiológico, farmacológico y posibles inconvenientes.

A título informativo, en la tabla N° 1, hemos resumido la posología media usada en los principales Glucocorticoides y sus diferentes vías de administración, mientras en la tabla N° 2, hemos resumido la actividad relativa de los más importantes Glucocorticoides.

Desde un punto de vista clínico, necesitamos recordar que la posología de los Glucocorticoides, aún siguiendo los criterios generales que encontramos en la tabla N° 1, deberán adaptarse al caso, sobre la base de la respuesta clínica de la evolución de la enfermedad, etc.

También en medicina bovina, no sólo por motivos teóricos, sino sobre todo por motivos prácticos, se ha impuesto desde hace tiempo, la terapia intermitente, es decir la administración de los Glucocorticoides una vez al día o una vez = cada dos y también cada tres días. La Corticoterapia intermitente ha encontrado siempre su respectivo consentimiento veterinario en la práctica, aunque no se tuvieran precisas indicaciones sobre el ritmo diario de la cortisolemia del bovino.

Actualmente, contrariamente a lo conocido para otros animales y para el hombre, y sobre la base de lo referido hasta el momento -se debería practicar - de preferencia - la administración de los Glicocorticoides alrededor de la -

hora 13. Podría esto, ser muy importante sobre todo para aquellos tratamientos prolongados.

Por otra parte, en ocasión de enfermedad aguda, es importante retener que -- existen simultáneamente, notables modificaciones en el ritmo circadiano en la cortisolemia, por lo cual no es posible hacer una precisa relación a las condiciones fisiológicas. Además, al tener individualizado que el biorritmo circadiano es la expresión de una interacción de ritmos a más alta frecuencia (de 3 horas), hace concluir que en condiciones de enfermedad se pueda seguir una corticoterapia intermitente en otros momentos de la jornada que no sea precisamente la hora 13, aunque los tratamientos sean de breve duración como generalmente son acostumbrados a aplicarse en buiatría.

A la vez es de retener como no indicada --por motivos teóricos y prácticos-- --aplicativos-- la corticoterapia continua con más de una administración diaria con la finalidad de obtener niveles hemáticos elevados y constantes.

CONSEJOS EN LA TERAPIA CORTISONICA DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES Y FORMAS MORBOSAS DE LOS BOVINOS

Enfermedades alérgicas. En el ámbito de las reacciones alérgicas de hipersensibilidad, están comprendidas reacciones de cuatro tipos:

1. Reacciones anafilácticas (humoral e inmediata);
2. R. citolítica o citotóxicas (humoral e inmediata);
3. R. de complejos tóxicos (humoral e inmediata);
4. R. de hipersensibilidad celular o retardada (llamada de tipo tuberculínico). En las reacciones de los tipos 1., 2., y 3. los glucocorticoides tienen una eficacia limitada y de orden indirecto, ya que son depresores de la síntesis de anticuerpos y estabilizadores de la membrana lisosomal. Las reacciones de tipo 4., son en cambio, inhibidas en un modo más elevado.

Cetosis los glucocorticoides son usados en el tratamiento de la Cetosis bovina por sus acciones fármaco-biológicas y aprovechando las siguientes actividades:

- incremento de la neoglucogénesis.
- disminución en la utilización periférica de la glucosa (Hipogalactia).
- actividad sobre el metabolismo lipídico.
- acciones eucenestésicas, euforizante y apetitígena.
- control de Stress (en la cetosis secundarias a mastitis, metritis, etc.)

En el tratamiento de la Cetosis con glucocorticoides, se necesita ante todo= buscar la normalización de la glicemia y del metabolismo glucídico hepático, evitando la hiperglicemia (por lo tanto también una glucosuria).

Por consiguiente son oportunas, posologías no demasiadas elevadas de Glucocorticoides, asociadas siempre a glucosa o fármacos glucogenéticos (propionato, glicoles propilénicos, etc.)

Mastitis ante todo se necesita un tratamiento quimioantibiótico eficaz; los glucocorticoides son indicados en el tratamiento de las mastitis parenquimatosas agudas, con la administración por la vía parenteral, precoz y a dosis elevada. Las finalidades principales son:

- contralor de los fenómenos inflamatorios mamarios, sobre todo prevención del encapsulamiento de los microorganismos (cronización);
- acciones antistress general;
- protección del endotelio vascular y prevención de la trombosis, a fines de tener un correspondiente "restitutio ad integrum"; con ausencia de sequestro, necrosis, etc.

Enfermedades del aparato respiratorio en la neumonía, traqueo-bronquitis, los Glucocorticoides pueden ser usados unidos a los quimio antibióticos para controlar componentes inflamatorios, alérgicos, stressantes y para obtener actividad análoga a aquellas indicadas para las mastitis parenquimatosas agudas.

En el ámbito de las enfermedades del aparato respiratorio, un lugar particular tienen algunos síndromes dispeizantes sobre base alérgica, a menudo asociados a parasitismo (como la neumonía proliferativa por Dictyocaulus viviparus).

También en el enfisema pulmonar agudo, "bovine asthma", "hay fever", "fogfever", "summer snyfles", etc. En todas estas formas se han obtenido resultados positivos con el uso de los glucocorticoides.

Hipoadrenalismo agudo. Se ha verificado en todos los estados de shock, en las enfermedades infecciosas bacterianas agudísimas y agudas (sobre todo si hay deshidratación, toxemia, etc., como en las enteritis de los animales jóvenes).

Generalmente es un hipoadrenalismo relativo y con hiperactividad de la glándula (producción hormonal elevada por parte de la Adrenal, pero aún todavía insuficiente a los requerimientos metabólicos del organismo. La Hiperfunción prolongada de la Glándula Adrenal no sólo provoca su agotamiento, sino favorece en sí a los fenómenos patológicos (alteraciones regresivas, implantes de focos infecciosos, etc.) de los cuales puede derivar un hipoadrenalismo absoluto (total o parcial). En estos casos es inútil un tratamiento con A.-C.T.H. y la terapia Corticosteroidea debe estar hecha con una posología que no sólo supla a las elevadas necesidades orgánicas (terapia sustitutiva), sino que deje en reposo (al menos temporalmente) a la Adrenal, por lo que impide el correspondiente agotamiento, las localizaciones de procesos infectivos etc., preservándola para la sucesiva fase de convalecencia (terapia Adrenodepresiva). En este caso los cortisónicos desarrollan también efectos farmacológicos útiles (hiperglicemia, etc.).

Enfermedades del aparato digestivo (enteritis del ternero); En esta forma se utiliza la acción anti-shock y preventiva (o curativa) del hipoadrenalismo agudo, así como la acción favorable de los glucocorticoides en todas las infecciones bacterianas con elevadas toxino génesis (Salmonelosis, Colibacilosis, etc.). En estas formas rebosadas es particularmente importante una eficaz actividad quimioantibiótica.

Enfermedades de la piel. Generalmente se utiliza la acción antialérgica y antipruriginosa, por lo tanto los Glucocorticoides son usados como tratamientos sintomáticos en muchas enfermedades cutáneas.

Enfermedades del aparato locomotor. Son objetos de tratamientos las distorsiones entre 1a, y 2a. falanges, las artritis, las osteoperiostitis, las sinovitis (tenosinovitis y bursitis), la laminitis aguda (podoflematitis) y la paresia espástica. Los resultados son, en cambio, diversos por la falta de un esquema clínico-terapéutico preciso, y porque a menudo los tratamientos son seguidos sin tener en cuenta los caracteres del proceso flogístico. En efecto, es notorio que los Glucocorticoides son escasamente eficaces en las primeras fases (exudativas) de la flogosis y en las últimas (cicatriciales), mientras tanto son eficaces en las fases intermedias subagudas (histoproliferativas). De aquí la oportunidad, y a menudo la necesidad, de las asociaciones entre Glicocorticoides y otros fármacos antiflogísticos (bencidamina, Fenilbutazona, indometacina).

Shock. Diversos son los tipos de shock (operatorio, tóxico, anafiláctico), pero en medicina bovina es sobre todo importante el infeccioso frecuente y grave en los terneros.

La etiopatogénesis del shock es compleja y no es éste el lugar más oportuno para analizarla: fundamentalmente será suficiente recordar que los glicocorticoides tienen un importante rol en la prevención y en el tratamiento del shock.

Enfermedades genitales de la vaca: los glicocorticoides han resultado útiles en el tratamiento de las metritis y metroperitonitis (asociados a quimioanti

bióticos). En la vaca parece que pueden acelerar la involución uterina puerperal.

Los glicocorticoides mejoran, además, el edema mamario de la vaca y la toxemia gravídica.

ASPECTOS NEGATIVOS DE LOS TRATAMIENTOS CON GLUCOCORTICOIDES EN LOS BOVINOS

Señalaremos algunos aspectos negativos de los tratamientos con Glucocorticoides en los bovinos, marcando solamente aquellos directamente unidos en su específica actividad farmacológica.

Interacciones con otros fármacos

Inducción del parto. Es una característica de los Corticosteroides sintéticos, con la sustitución del hidrógeno en la posición 16. La inducción del parto es posible en el último tercio de la gestación y necesitan posologías=decrecientes al avanzar el tiempo de preñez.

Es posible, también, inducir el parto con aplicaciones de pomadas endometriales conteniendo el respectivo Corticoide. A menudo el parto no es seguido de la correspondiente secundinación.

La inducción artificial del parto ha sido usada con fines terapéuticos para las enfermedades de la madre (toxemia gravídica, hidropesias de las envolturas fetales, enfermedades renales, fracturas, cardiopatías, etc.) y del feto (macrosomía, etc.). Se receta, además, por finalidades zootécnicas, organización específica de las empresas rurales y por fines científicos.

Hipogalactia. El fenómeno parece estar relacionado a la reducida utilización a nivel mamario, de la glucosa hemática, pudiendo ser utilizada con fines terapéuticos en casos de Cetosis, Mastitis agudas, etc.

Fenómenos anafilactoides. Se han observado en bovinos de algunas zonas sobre todo donde se practican vacunaciones con vacunas conteniendo carboximetilcelulosa; los glicocorticoides pueden contener dicha carboximetilcelulosa produciéndose el fenómeno anafilactoide.

Tabla Nº 1. Caracteres fármaco-clínicos de los Glucocorticoides más usados en Medicina Veterinaria (por orden de actividad).

NOTA: IV: Inyección endovenosa; IS: Inyección subcutánea; IM: Inyección intramuscular; IA: Inyección intraarticular; PO: Administración per os.

FLUMETASONA (6 alfa-difluor-16 alfa metilprednisolona). Posiblemente el glucocorticoide más potente disponible (700 veces más activo que la Cortisona en el Test del depósito en el hígado del ratón) dotado de potente acción antiinflamatoria, y de escasa actividad mineralocorticoide.

Posología: Caballo y bovino: mg. 1.25 - 5 IV, IM, IA
 Perro mg. 0.0625 - 0.25 IM, IV, SC.
 mg. 1 IA.
 Gato mg. 0.03125 IM, IV, SC.

Precauciones: NO usar elevados dosajes en ruminantes grávidos.

FLUCINOLONA ACETONIDA (derivado de la Flumetasona por el agregado de átomos de Carbonos en las posiciones 16 y 17). Reducida actividad mineralocorticoide. Muy activa por uso tópico.

TRIAMCINOLONA (9 alfa-fluor-16 alfa hidroxiprednisolona). Posiblemente el glucocorticoide de más baja actividad mineralocorticoide aunque, en el inicio del tratamiento puede provocar diuresis con una limitada pérdida de Na. En relación a los otros glucocorticoides está dotado de efectos estimulantes sobre el SNC más escasos. En casos particulares con dosajes elevados y prolongadas administraciones puede provocar hiporexia, enflaquecimiento, debilidad muscular, hipoproteïnemia, eritema cutáneo, somnolencia, etc..

Posología: Caballo y bovino: mg. 12 - 30 IM, SC.
 mg. 6 - 30 IA.
 Perro y gato mg. 1 - 2/Kg.p.v. PO, IM, SC (per os y por tratamientos prolongados, reducir el dosaje hasta llegar a mg. 0.02 - 0.04/Kg.p.v.)
 mg. 1 - 3 IA.

Precauciones: NO usar elevados dosajes en ruminantes grávidos.

DESAMETOSONA (9 alfa fluor -16 alfa metilprednisolona). Tiene los mismos efectos fármaco-clínicos de los demás prednisolónicos sucesivamente considerados, con menores efectos mineralocorticoides.

Posología: Bovino: mg. 5 - 20 IM, IV, PO.
 Caballo. mg. 2.5 - 5 IM
 Gato y perro: mg. 0.125 - 1 IM, PO.

Precauciones: NO usar elevados dosajes en ruminantes grávidos.

PREDNISOLONA y ACETATO DE PREDNISOLONA (delta-1,4 pregnadieno - 3 - 20 diena - 11 beta, 17 alfa, 21 triol). Por la vía oral o parenteral tiene parecido efecto que la Prednisona. Usado localmente no tiene efecto sistémico; el acetato es soluble.

Posología y precauciones: ver Prednisona.

METILPREDNISOLONA y ACETATO DE METILPREDNISOLONA (6-alfa-metilprednisolona). Muy similar a la Prednisolona, pero con menores efectos glucocorticoides.

Posología: casi los dos tercios de la Prednisona y Prednisolona.

Precauciones: NO usar elevados dosajes en ruminantes grávidos.

FLUORPREDNISOLONA (9 alfafluorprednisolona). Muy similar a las precedentes, en los bovinos tiene una buena eficacia neoglucogenética y escasos efectos mineralocorticoides.

Posología: Bovinos: mg. 100 PO y 20 - 40 mg. IM.

Precauciones: NO usar elevados dosajes en ruminantes grávidos.

CORTISONA ACETATO (17 hidroxí-11 dehidrocorticosterona-21-acetato). El pri

Tabla Nº 1 (Continuación)

por glucocorticoide usado en terapia, eficaz por la vía oral o parenteral, pero NO por aplicación tópica, porque es activo solo cuando es transformado por el organismo en Hidrocortisona; muy costoso.

Posología: Caballo y bovino: mg. 1000 - 1500 IM.
 mg. 50 - 250 IA
 Perro: mg. 2/kg. p.v. IM.
 mg. 2/kg. p.v. PO en 3-4 veces al día
 mg. 10-15 por inyección subconjuntiva

Precauciones: NO usar elevados dosajes en rumiantes grávidos.

PREDNISONA (delta-1,4 pregnadieno-17 alfa, 21 diol-3,11,20 triona). Tiene menores acciones mineralocorticoides que la Cortisona, pero numerosos efectos colaterales indeseables.

Posología: Caballo y bovino: mg. 100 - 300 IM
 mg. 50 - 250 IA
 Perro: mg. 0,50 - 2Kg. p.v. IM, PO
 mg. 1 - 2 por inyección subconjuntiva. -

Precauciones: NO usar elevados dosajes en rumiantes grávidos.

HIDROCORTISONA e HIDROCORTISONA ACETATO (17 Hidroxicorticosterona). Es la réplica sintética de una hormona producto de la glándula Adrenal. En la administración oral y parenteral tiene los mismos efectos que la Cortisona y puede ser usada también en aplicaciones locales sobre todo el Acetato).

Posología: La misma que la de la Cortisona.

Precauciones: NO usar elevados dosajes en rumiantes grávidos.

Jornadas de Buiatría. VI Uruguayas. III Latinoamericanas
7 al 10 de junio de 1978 - Paysandú, Uruguay

CUADRO 2.- ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS MÁS IMPORTANTES COMPUESTOS CORTICOSTEROIDES CON RELACION A LA HIDROCORTISONA

Corticosteroides	Actividad antiinflamatoria (seg. Fried. y col. 1966)	Neoglucogénesis (seg. Boland, 1961)	Actividad antixudativa (seg. Boland, 1961)
Hidrocortisona	1	1	1
Prednisona	4	4	4
9 alfa-prednisona	10	42	25
Desametasona	50	20	200
Triamcinolona	--	7	--
Flumetasona	120	165	730

PREGUNTAS FORMULADAS AL DR. GIOVANNI BALLARINI
AL FINALIZAR LA EXPOSICION DEL TEMA

PREGUNTA : (Dr. H. ANDRESEN). En general los glucocorticoides estabilizan las membranas celulares y por lo tanto la integridad de la célula. Esto aparentemente no ocurre con los linfocitos de acuerdo con lo que explicó; ¿debemos suponer entonces que la destrucción de los linfocitos explicaría la reactivación de infecciones por IBR, al favorecer la liberación del virus, que posiblemente esté latente en los linfocitos? Favor confirmar e indicar en qué otras infecciones latentes -quizás piroplasmosis y anaplasmosis ocurre esto-.

RESPUESTA : Una respuesta exacta y precisa es imposible, porque actualmente se conoce la existencia de: numerosas categorías de linfocitos con características todavía no aclaradas.

Aún no teniendo experiencia directa y personal, no es oportuno el uso de glucocorticoides en animales con infecciones a protozoarios, en los cuales la inmunidad es celular como en el caso de los virus.

PREGUNTA : (Dra. Teresa SAYANES). Aclarar la acción de los corticoides en los procesos alérgicos.

RESPUESTA : En la alergia están presentes muchos mediadores químicos (histaminas, kalikreina, etc.). Cada especie tiene sus características; en la anafilaxia del hombre y el cobayo, la histamina es muy importante. En el bovino, no. Se puede decir que los corticoides no tiene acción anti-mediadores químicos de la alergia y de la anafilaxia, pero vuelven a las células más resistentes a todos estos factores, por lo cual el organismo resiste más y por eso en la práctica los veterinarios la usan como "antialérgica".

PREGUNTA : (Dr. Carlos Eduardo VIÑOLES). ¿Qué acción tienen los corticoides sobre la actividad cardíaca (tono-frecuencia)? Desarrollar la acción fisiopatológica.

RESPUESTA : La cortisona como otros fármacos, disminuye poco los factores fisiológicos normales. Pero en condiciones anormales (sobre todo bajo) los corticoides modificarían estos factores. No es posible mejorar la actividad cardiocirculatoria si las condiciones son normales. Pueden mejorar el tono cardíaco, el trabajo y en consecuencia normalizar la frecuencia (sobre todo mejorar el metabolismo miocárdico debido al aumento de la glicemia). Mejorando la funcionalidad del miocardio, la cortisona mejora la sensibilidad de éste a los digitálicos, aunque esto supone una interacción entre los fármacos, de lo cual conocemos poco.

PREGUNTA : (Dr. Alberto MACHADO). ¿Por qué no sería importante las horas de aplicación cuando hay stress?. La aplicación de corticoides en horas no apropiadas ¿no agravaría el cuadro?. Acción de los corticoides en la glándula mamaria ¿se recomienda su uso en mastitis?. Efectos teratogénicos ¿es peligrosa en vacas gestantes?.

RESPUESTA: 1. Bajo un fuerte stress, hay mucha producción de ATCH y cortisona. En la práctica el veterinario llega luego de 2 o 3 días de empezar el cuadro y encuentra una corteza adrenal posiblemente agotada. 2. Sólo en las mastitis aguda parenquimatosa por vía parenteral, uso cortisona. Esto es así por dos razones: a) disminuye la producción de leche -- (menor dilución del antibiótico); b) tiene buena acción protectora de los endotelios vasculares, por lo cual reduce la trombosis, con lo que es posible la circulación normal en el tejido, con reducción de abscesos y secuestros. En la mastitis crónica nunca daría cortisona por vía intramamaria, por un simple motivo: si en el pomo existen antibióticos y cortisona, los primeros duran de 1 a 2 días mientras que la acción anti granulomatosa de la cortiso-

na dura 4 o 5 días, cuando no existe ya más antibiótico. También se han visto casos de aborto, por una rápida absorción de la cortisona de la ubre a la sangre. 3. Cualquier fármaco activo, en cuanto puede modificar las células jóvenes del feto, puede tener efectos teratógenos. Pero los riesgos de la cortisona comoteratógena, son despreciables, por que se usan en casos muy graves donde está en juego la vida de la madre.

PREGUNTA : (Dr. W. KLEIST). Explicar brevemente cual es la respuesta insulínica a la hiperglicemia por glucocorticoides.

RESPUESTA : El aumento de la glicemia dado por los corticoides, es seguido por un aumento de la insulina y así se alcanza la normalidad.

PREGUNTA : (Dr. GRANE). La liberación de anticuerpos preformados por la acción de los glucocorticoides ¿tiene alguna utilidad inmunológica?

RESPUESTA : La inmunidad es una memoria de una enfermedad o contacto ya tenido. Por lo tanto siempre que hay anticuerpos, ya hubo antes enfermedad o contacto con los antígenos. Es probable que la causa anterior (etiología) se repita.

PREGUNTA : (Dr. E. LUCA). Puede ampliar el concepto de uso de corticoides y parálisis inmunológica.

RESPUESTA : No tenemos experiencia reciente. Existe una relación antígeno-anticuerpo. La cortisona reduce la respuesta de producción de anticuerpos, en respuesta a dosis fija de antígenos. Esto depende de la dosis de cortisona. Si la dosis es muy alta puede aparecer una especie de "parálisis" inmunológica. La parálisis inmunológica guarda relación más con la inmunidad celular que con la inmunidad humoral.

PREGUNTA : (Dres. Leopoldo AMORIM, A. NIN y Carlos SUAREZ). Si podría explicar nuevamente por qué no es deseable el uso de corticoides en las enfermedades víricas.

RESPUESTA : Frente a una infección bacteriana el organismo responde con células y exudados para bloquear al microorganismo. Cuando cura, quedan cicatrices que no son útiles para el órgano aunque el animal haya sobrevivido. En el caso de las bacterias que son sensibles a los antibióticos, la cortisona puede usarse para disminuir la cicatriz. Como no tenemos antibióticos para los virus y además estos producen necrosis, la inflamación en realidad sirve además, para "limpiar" el daño producido. Por eso la cortisona no sirve. Hay excepciones como el caso de meningitis donde cortisona y diuréticos pueden usarse para disminuir el edema cerebral a la espera de que el organismo actúe.

PREGUNTA : (Dr. Adolfo BORTAGARAY). Quisiera que me explicara la diferencia de los mecanismos de acción anti-inflamatoria entre los corticoides y otros fármacos anti-inflamatorios tipo fenil-butazona.

RESPUESTA : El problema de la quimioterapia infecciosa es muy amplio y merece una mesa redonda, pero podríamos decir que la fenil-butazona estabiliza las moléculas (por lo tanto estabiliza por lisosomas) y regula la micro-circulación. En las infecciones agudas hay una irregularidad de la circulación que causa mala oxigenación (dolores y necrosis). De ahí su acción.

PREGUNTA : (Dr. Carlos BURGUES). Si difiere la respuesta al tratamiento con corticoides en las principales especies domésticas.

RESPUESTA : En general la respuesta es bastante uniforme. Con el bovino hay diferencias en el bio-ritmo de secreción y diferencias metabólicas por el tipo de alimentación y su producción. Por lo tanto no es cuestión de especies, sino de tipo e intensidad de los metabolismos.

PREGUNTA : (Dr. Diego ROCHINOTTI). Aumenta la incidencia de queloides cicatrizales con el uso de corticoides.

RESPUESTA : Diría que no. Los queloides están en relación a la STH y son porcentualmente mayores en animales de gran tamaño (dentro de una -

misma especie) porque tienen supuestamente mayores niveles de STH. No me pregunten si los corticoides, al modificar la actividad hipotálamo-hipófisis, - podría modificar también la cantidad de STH. No lo sé.

PREGUNTA : (Dr. Jorge BALTAR). Deber considerarse los corticoides inmunosupresores.

RESPUESTA : Sí.

PREGUNTA : (Dr. Angel TAMAGNINI). Si mi concepto no está equivocado, en la anafilaxia, los mediadores químicos son liberados por la destrucción de las células, puede ocurrir que al aumentar los corticoides la resistencia de la membrana celular y de los orgánulos citoplasmáticos disminuya la liberación de los mediadores químicos?

RESPUESTA : Sí, sobretodo si se hacen tratamientos preventivos muy precoces, cosa muy difícil en veterinaria. Con carácter experimental, en la enfermedad del edema del cerdo a E. coli haciendo tratamientos con cortisona 2 o 3 días antes del día previsto para el destete, y manteniendo algunos días después del tratamiento con cortisona, la enfermedad no aparece. Pero esto no es práctico en veterinaria.

PREGUNTA : (Dr. R. LEANIZ). ¿Por qué no deben administrarse corticoides en afecciones víricas manifiestas o latentes y por qué es recomendable en la bacteriosis? ¿Hay estímulo inmunitario y por qué vía?

RESPUESTA : Hay enfermedades donde la inmunidad es debida a los anticuerpos circulantes (tétanos, etc.) hay otros casos (brucelosis, leptopirosis, etc.) donde la inmunidad es prevalentemente celular; finalmente hay otras que son mixtas como la salmonella, coli, etc.. Por lo tanto los corticoides, como actúan disminuyendo la actividad celular no pueden usarse en estos casos. Por ejemplo, la vacunación con cepa Buck 19 y la administración de cortisona son incompatibles, porque la cortisona impide la formación de inmunidad. No hay interferencias cuando la inmunidad es prevalentemente humoral. Todo depende del tipo de inmunidad que cada clase de enfermedad tiene.