X JORNADAS URUGUAYAS Y V LATINOAMERICANAS DE BUIATRIA
16 - 19 de Junio de 1982, Paysandú, R.O.U.

TERAPIA CORTISONICA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS

G. Ballarini[1]

RESUMEN

El autor considera los recientes criterios de uso de los glicocorticoides en el tratamiento de las enfermedades infecciosas del bovino. Después de una breve reseña sobre el sistema inmunitario y sobre la inmunomodulación farmacológica, se consideran las principales actividades farmacológicas de los glicocorticoides, que pueden ser útiles o dañosas, en el tratamiento de las infecciones y de las parasitosis de los bovinos. Por último se consideran las indicaciones prácticas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas de los bovinos con cortisónicos y las precauciones que deben tenerse para evitar inconvenientes.

INTRODUCCION

Una amplia y prolongada experiencia clínica sobre el uso de los glicocorticoides (GC) en los animales domésticos ha puesto en evidencia sus efectos favorables y desfavorables, ha permitido precisar las indicaciones, la modalidad de suministración y las dosis. A su vez, el mejor conocimiento actual de los mecanismos inmunitarios, ha permitido interpretar la actividad de los glicocorticoides (o cortisónicos) en los procesos infecciosos y conocer las consecuencias negativas o positivas que pueden ocurrir. El problema práctico, de uso o no uso de los glicocorticoides en animales con enfermedades infecciosas (o con superinfecciones de tal tipo) es bastante complicado debido a las interacciones que se constituyen entre: infección-inmunidad-terapia quimioantibiótica-tratamiento glicocorticoideo. El motivo de esta exposición es dar un cuadro de la situación actual, y en particular, responder a las necesidades de los veterinarios prácticos sobre el empleo de los GC en aquellos animales en los que se encuentran presentes procesos infecciosos. Para simplificar limitaremos nuestra exposición a los problemas relativos a la medicina bovina.

---

[1] Catedrático de Clínica Médica Veterinaria.
Director del Instituto de Clínica Médica Veterinaria de la Universidad de Parma (Italia).
Miembro del Comité Científico para la Alimentación Animal de la Comunidad Económica Europea.

DATOS SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO Y SOBRE LA INMUNOMODULACION FARMACOLOGICA.

La inmunidad con sus diversas variedades (congénita o adquirida; natural o artificial; humoral o tisular; específica o inespecífica, etc.) encuentra una referencia en aquello que actualmente se define como "sistema inmunitario". Se trata de un "sistema" con una anatomía, fisiología, farmacología, patología, clínica y terapia propia y que tiene el derecho (como por ejemplo el sistema hormonal) de ser considerado en modo autónomo y al mismo tiempo en relación a los otros sistemas y aparatos del organismo. Ciertamente, no es esta la sede más adaptada para examinar aunque sea solo superficialmente todas las características del sistema-inmunitario. Nos limitaremos a algunas de ellas.

Desde un punto de vista anatómico y por diversos motivos embriológicos de tipo comparado podemos distinguir 3 "subsistema" principales que se interrelacionan:- 1) sub-sistema linfocitario de tipo T (o timo-dependiente) o de la inmunidad célulo-mediata o tisular; 2) sub-sistema linfocitario de tipo B (o burso-dependiente) o de la inmunidad humoral; 3) sub-sistema del complejo inmunosecretorio- (o inmunidad de las mucosas). Numerosas relaciones hacen que los tres subsistemas sean interdependientes, durante el desarrollo, en lo que se refiere a sus funcionamientos, a su farmacología, patología y clínica.

Desde un punto de vista fisiológico a los sub-sistemas indicados se relacionan: 1) una inmunidad de tipo prevalentemente celular en la cual tienen una notable importancia los fenómenos de fagocitosis (esto ocurre por ejemplo en la defensa contra los tumores y contra algunas infecciones como tuberculosis y brucelosis); 2) una inmunidad prevalentemente humoral en la cual tienen destacada importancia las reacciones Antígeno-Anticuerpo (es el caso de la defensa contra algunas virosis y toxinas bacterianas); 3) una inmunidad de tipo secretorio que tiene lugar a nivel de las mucosas sobretodo a través de anticuerpos particulares (inmunoglobulinas secretorias); la defensa contra muchas infecciones intestinales son ejemplo de este tipo.

El sistema inmunitario indudablemente tiene una patología propia, algunos aspectos de la cual eran notorios desde hace tiempo, pero que ahora, debido a los intensos estudios realizados en el tema se conocen con más detalles. La agammaglobulinemia y la leucopenia congénita son ejemplos de enfermedades congénitas del sistema inmunitario; la inmunodepresión por numerosas causas (tóxicas, virales, etc.) son ejemplos de "patología" por daño al sistema inmunitario; los fenómenos anafilácticos o alérgicos son ejemplos de disturbios en la regulación del funcionamiento del sistema inmunitario (en particular, del subsistema humoral para la anafilaxis y del celulo-mediato para la alergia); las enfermedades por autoagresión y el mismo desarrollo de los tumores son importantes capítulos de la patología del sistema inmunitario.

De cuanto hemos expuesto no es para asombrarse que se halla desarrollado una clínica del sistema inmunitario, con una terapia correlativa. En el mismo modo se ha ido formando, aunque estamos en los inicios, una farmacología del sistema, con investigaciones en condiciones de normalidad (farmacología verdadera y propia) y en condiciones patológicas (farmacología clínica). Los adyuvantes de la inmunidad, bien conocidos ya que desde hace tiempo vienen agregados a la vacuna inactivada (hidróxido de aluminio y otros) son ejemplos de fármacos capaces de estimular la inmunidad. A estos fármacos, recientemente se han agregado el tetramisol-levamisol (estimulante de la inmunidad celulo-mediata) y la vitamina E a altas dosis (estimulante de la inmunidad humoral). Dentro de los fármacos con capacidad para deprimir la inmunidad, tenemos a los glicocorticoides (depresores de la inmunidad celulo-mediata)

La disponibilidad de fármacos capaces de modificar la respuesta inmunitaria con una intensidad evidente y sobretodo con una modalidad bien definida para cada fármaco, ha abierto el camino a la "inmunomodulación farmacológica" es decir, a la posibilidad de "regular" la respuesta inmunitaria (aumentándola o disminuyéndola según los casos) en relación a las necesidades.

La "inmunomodulación" es un sector de investigación y de aplicación práctica en el cual se pone máximo interés sobre todo en los establecimientos de cría intensiva de animales, en los cuales están bastente difundidos los estados de "inmunodepresión" ligados a carencias alimentarias (principalmente de algunos aminoácidos), toxicosis ambientales o alimentarias, stress, infecciones virales que le-

sionan el sistema inmunitario (por ejemplo la Rino Bronquitis Infecciosa o IBR;- el virus de la Diarrea Viral Bovina o BVD).

Desde otro punto de vista, en medicina veterinaria tampoco faltan los problemas- sanitarios ligados a una excesiva estimulación del sistema inmunitario (por ejemplo en algunas enfermedades infecciosas hiperagudas de los terneros), mientras - que la inmuno-estimulación autógena, causa de las enfermedades autoinmunes, son más frecuentes en los animales viejos y por lo tanto son raras en los establecimientos bovinos.

ACTIVIDAD DE LOS GLICOCORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO

DE LAS INFECCIONES DE LOS BOVINOS.

Como es notorio los glicocorticoides tienen numerosas actividades que esquemáticamente pueden ser reconocidas: por su acción de "sustitución" de la normal producción de glicocorticoides endógenos; por su actividad anti-inflamatoria; por la capacidad que tienen de intervenir en los equilibrios orgánicos (fisiológicos o patológicos) de los animales; por su actividad inmunosupresora en lo que se refiere a la inmunidad celulo-mediata (denominada también histíogena, tisular o celular). Muy esquemáticamente consideraremos las ventajas y las eventuales desventajas de los tratamientos glicocorticoideos en las infecciones de los bovinos y en relación de los tres sectores de actividad ya indicados.

Actividad sustitutiva de los glicocorticoides endógenos.

En las infecciones agudas existe una fuerte activación del asa hipofiso-suprarenal, con producción de elevadas cantidades de glicocorticoides. Esto adviene sobretodo en las infecciones bacterianas y en particular en aquellas que provocan septicemia. Los graves cuadros clínicos de la sepsis bacteriana de los animales- jóvenes son debidos a una menor capacidad de respuesta del asa hipofiso-suprarenal. Del mismo modo las prolongadas convalescencias que son frecuentes en los animales jóvenes después de enfermedades infecciosas bacterianas, son de adjudicar a un agotamiento suprarenal por una estimulación exagerada y prolongada de - la glándula en el transcurso de la enfermedad. No son de olvidar los casos de grave insuficiencia suprarenal, algunas veces ligada a una "apoplejía suprarenal que se verifica en los animales jóvenes en el curso de enfermedades infecciosas- agudas. Es entonces evidente, la oportunidad, en las infecciones bacterianas y sobre todo de los animales jóvenes, de reducir la activación del asa cortico-suprarenal y de poner en "reposo" las suprarenales (para hacerlas "ahorrar" en vista de la sucesiva etapa de convalescencia). Bajo el aspecto ahora considerado,- el tratamiento de una enfermedad infecciosa bacteriana aguda, es racional y útil

Del mismo modo, una actividad de inhibición de la excesiva activación del asa hipofiso-suprarenal conduce a una regularización prevalentemente de tipo indirecto del equilibrio hormonal inducido por la enfermedad infecciosa aguda (aumento de la actividad tiroidea; disminución de la actividad somatotropa y gonadotropa).

Se precisa, que el tratamiento glicocorticoideo se debe realizar con elevadas dosis y en asociación a un tratamiento antibacteriano eficaz: en la práctica con - la contemporánea suministración de antibióticos o quimioterápicos de amplio es-- pectro y en lo posible bactericidas. También se aclara que un tratamiento como - el indicado, realizado con altas dosis de glicocorticoides y por un período de tiempo de algunos días, al máximo de 7 a 10 días, como ocurre en la práctica, no puede en absoluto producir una "atrofia" anatómica y/o funcional de las suprarenales.

En las infecciones virales en forma pura, sin complicaciones bacterianas(!!) de hecho no existe una relevante estimulación del asa hipofiso-suprarenal; basta -- pensar en la frecuencia con la cual se tiene la "hipertemia presintomática" es - decir en animales que están "aparentemente" bien. Además, para las infecciones - virales no existe la posibilidad práctica de una quimio-antibioticoterapia. Por estos motivos no es entonces necesario y ni siquiera útil un tratamiento glico-- corticosteroideo de las enfermedades infecciosas virales agudas.

En las infecciones bacterianas crónicas es posible encontrarse con una insuficien

cia suprarenal, pero estas se deben a lesiones de la glándula o a su agotamiento por una excesiva estimulación precedente ("fase de agotamiento" del Sindrome de Stress). En estos casos, un tratamiento con glicocorticoides puede ser útil pero se debe realizar a dosis limitadas y sobretodo con una suministración que respete el bioritmo normal del asa hipofiso-suprarenal de los rumiantes (administrar a la hora 13 del día).

No es de olvidar que el tratamiento con elevadas dosis de glicocorticoides en animales con enfermedades infecciosas agudas, conduce a una disminución de la sintomatología clínica, por las modificaciones que veremos más adelante. Este "mejoramiento", no corresponde necesariamente a una disminución de la infección sino solamente de sus consecuencias. Este aspecto debe ser tenido en cuenta por el veterinario actuante al evaluar la eficacia de la terapia antibacteriana.

Actividad anti-inflamatoria.

Bien conocido es este efecto de los glicocorticoides, y que en los procesos infecciosos existen fenómenos flogísticos en diversos grados. Esquemáticamente, es útil recordar que los glicocorticoides tienen una elevada actividad principalmente sobre la fase II de la inflamación (de tipo "granulomatoso" o de la proliferación celular), menor en la fase I (o "exudativa" de tipo prevalentemente vasomotor) y muy reducida en la fase III o fase de la "cicatrización conectival".

Por otra parte, en las infecciones, la componente inflamatoria es ampliamente variable y más intensa en las infecciones bacterianas (sobretodo a Gram+) menos en las fúngicas y aún menos en aquellas virales y protozoáricas (en estas últimas tienden a predominar los fenómenos de necrosis).

De lo expuesto, resulta que la actividad anti-inflamatoria de los glicocorticoides en las enfermedades infecciosas debe ser guiada, prevalentemente por el tipo de la inflamación y no por el agente etiológico actuante. Aún con estas limitaciones se trata de una terapia de notable interés práctico.

Además, no debe olvidarse que los glicocorticoides, por su destacada actividad "antigranulomatosa" tienden a impedir la formación de barreras celulo-conectivales alrededor de los focos infecciosos. Obviamente, esto es una desventaja si falta una adecuada protección antibactérica, pero si esta última existe, la actividad antigranulomatosa de los glicocorticoesteroides es extremadamente útil, en cuanto que permite a los mismos fármacos antibacterianos alcanzar la profundidad de los focos infecciosos y viene así impedida, o por lo menos obstaculizada, la formación de focos infecciosos crónicos. También en este caso, obviamente es necesaria la asociación de un tratamiento quimio-antibiótico de adecuada eficacia, de amplio espectro y en lo posible bactericida.

En las enfermedades infecciosas crónicas de tipo "granulomatoso" es posible tener una reagudización del proceso infeccioso como consecuencia de la actividad antigranulomatosa de los glicocorticoides. Sin embargo, como se puede recabar de la amplia experiencia madurada en medicina humana para la tuberculosis, esto es posible solo para tratamientos glicocorticoesteroideos muy prolongados (del orden de meses !!), los que no ocurren en la medicina bovina.

Modificaciones de los equilibrios orgánicos.

Los tratamientos con glicocorticoides modifican favorablemente diversos procesos orgánicos alterados por la enfermedad infecciosa. En las infecciones agudas, los glicocorticoides aumentan la glicemia y el tono muscular; alivian la depresión general y del sistema nervioso y tienen acción "euforizante"; aumentan el hambre, la diuresis y mejoran la retención de electrolitos. La acción "homeostática" de los glicocorticoides es extremadamente útil, en el caso de grave stress ligado a la enfermedad infecciosa aguda. Se trata de un intervento que obra sobre las consecuencias de la infección, pero no por esto menos importante; también porque, es obvio, el tratamiento glicocorticoesteroideo debe ser siempre asociado a un tratamiento antibacteriano eficaz.

Actividad inmunosupresora.

Los glicocorticoides tienen unaactividad inmunosupresora, pero que se limita a

la inmunidad célulo-mediata. Tal actividad se desarrolla además en dependencia de las dosis y de la duración del tratamiento. El haber olvidado esta particularidad ha inducido a no pocos errores y equívocos.

Los glicocorticoides no modifican los normales poderes de defensa inespecíficos. En particular, no disminuyen los medios de defensa celular, si aumentan la resistencia de los leucocitos a las toxinas bacterianas y la actividad fagocitaria. Tampoco los normales medios de defensa de tipo químico (enzimas proteolíticas, antienzimas, etc.,) ni las barreras mecánicas (producción de mucus) son influenciados en forma negativa por los glicocorticoides. También quí, por su acción de "sosten" de la actividad celular ellos pueden mejorar las defensas orgánicas inespecíficas locales y generales.

Los glicocorticoides, no tienen una actividad reelevante sobre la inmunidad humoral. En general no modifican el cuadro seroproteico ni tampoco el porcentaje de las inmunoglobulinas séricas (incluso pueden aumentarlas por "liberación" de las preformadas). Aún se discute si los glicocorticoides pueden reducir la producción de anticuerpos por estímulos antigénicos contemporáneos al tratamiento glicocorticoesteroideo mismo, pero en línea de máxima se piensa que esto no suceda. Relacionado a esto, existen investigaciones precisas realizadas sobre bovinos y relativas a la respuesta inmunitaria por Brucellas.

En cambio, interfieren sobre la inmunidad célulo-mediata. Por tener estos efectos son necesarias posologías elevadas y sobretodo prolongadas, como ha resultado también de la experiencia adquirida en la inmunosupresión usada en la conservación de transplantes de órganos o tejidos. Los tratamientos con clicocorticoides de breve duración, aún con dosis elevadas, no modifican en modo sensible la inmunidad celular.

De lo expuesto hasta ahora, resulta que una actividad inmunosupresora no es de temer por las infecciones a inmunidad humoral total (por ejemplo tétanos, enterotoxemias, etc.) o prevalentemente humoral (colibacilosis, salmonelosis; infecciones por virus como en PI3, rabia, etc.). En las infecciones con inmunidad celulo-mediata (total o prevalente) una inmunodepresión, por los glicocorticoides no tiene una importancia práctica sensible, si existe una contemporánea actividad anti-infecciosa (por ejemplo en las infecciones bacterianas como tuberculosis y brucelosis), mientras puede tener importancia en las infecciones virales, para las cuales no existe la posibilidad de un tratamiento anti-infeccioso específico Entran en este caso, y son de señalar, porque están bien documentadas en los bovinos, las infecciones por IBR,BVD y por Virus Sincicial, que son destacadas también como "infecciones inmunodependientes" y que pueden tener reavivaciones y agravamientos como consecuencia de los tratamientos glicocorticoesteroides.

TRATAMIENTOS GLICOCORTICOESTEROIDEO Y PARASITOSIS

El problema de las interferencias de los tratamientos glicocorticoesteroideos sobre las parasitosis, comprendidas tanto las protozoáricas como las provocadas por helmintos, no ha sido aún examinado con la profundidad y con la precisión que merece.

En líneas generales, basándonos en las amplias y numerosas observaciones prácticas, podemos decir que los tratamientos con glicocorticoides no interfieren sobre las parasitosis por helmintos. También respecto a esto, existen zonas oscuras en lo que se refiere a las fases larvarias de los parásitos y a la inmunidad de tipo prevalentemente celulo-mediato presente en estas fases.

Para las parasitosis por protozoarios hemáticos y sobre todo para aquellas con "premunición" y con una inmunidad de tipo celulo-mediato prevalente, los glicocorticoides pueden tener consecuencias, que si bien no provocan un agravamiento, si pueden provocar una reactivación del estado de cronicidad, esto si se siguen tratamientos con cortisónicos de elevada actividad y durante un cierto tiempo.

GUIA PRACTICA TERAPEUTICA

De cuanto se ha dicho, se puede concluir que la experiencia acumulada sobre el

uso de los glicocorticoides en el tratamiento de las enfermedades infecciosas de los bovinos, ha redimensionado muchos de los temores que existían con respecto a los daños de la inmunosupresión. Al mismo tiempo se han recabado numerosos datos que hacen tener como útil el tratamiento glicocorticoideo en muchas enfermedades infecciosas y más precisamente en aquellas con una inmunidad, total o solo parcial, de tipo humoral, sobre todo si se asocian quimio-antibióticos.

Son de tratar con glicocorticoides, de modo preferencial los animales con enfermedades infecciosas bacterianas agudas, en forma septicémica hipertóxica e hiperpirética con impronta hiperérgica. En estos casos resulta muy útil el efecto antiflogístico periférico, capaz de atenuar, aunque no de inhibir, el fenómeno inflamatorio polivisceral y de conducir a una rápida y notable recuperación de un cierto porcentaje de parénquimas. Además, es útil la acción anti-fibroplástica y antigranulomatosa que condiciona una completa recuperación anatómica y funcional, siempre que subsista un eficaz control de la infección. El efecto inmunosupresor, también es útil porque regulariza una situación, que de hecho, es de hiperactividad. La duración de estos tratamientos glicocorticoesteroideos debe ser breve, del orden de algunos días (con un glicocorticoide de acción prolongada, como por ejemplo la dexametasona-21-isonicotinato, es suficiente una única suministración). Al pasar el período agudo, cesan las indicaciones al tratamiento con glicocorticoides. En la convalescencia, el tratamiento cortisónico generalmente está contraindicado.

En las infecciones bacterianas agudas es de preguntarse, si se pueden tener daños como consecuencia de un tratamiento con glicocorticoides al que no se ha asociado a un tratamiento antibactérico eficaz: por ejemplo si se uso un quimio-antibiótico no activo contra la infección. A este propósito es necesario recordar que los glicocorticoides no alteran los mecanismos de defensa inespecíficos, sobre los cuales se basa prevalentemente, la defensa orgánica al comienzo de la enfermedad. Por este motivo, no son de temer inconvenientes de un cierto relevo. Ampliamente útiles son entonces la actividad antiinflamatoria y la regularización de la homeostasis orgánica.

Una precaución a tener, verdadera y propia contraindicación, es la de no usar los glicocorticoides en algunas infecciones virales a inmunidad celulo-mediata (llamadas infecciones inmunodependientes), que en el bovino sus principales representantes son las provocadas por el IBR, BVD y por el Virus Sincicial Respiratorio.

SUMMARY

The author considers the most recent principles for the use of glicocorticoids in the treatment of the infections diseases of cattle. After a short review on the inmunitary system and on pharmacological inmunomodulation the author considers the main pharmacological activities of corticoids which may be useful or noxious in the treatment of infections and parasitosis of cattle. At the end the practical trends for the treatment of infectious diseases with corticoids and the precautions to take to avoid troubles are considered.