

INFLUENCIA DE LOS ANTIMICROBIANOS SOBRE LA RESPUESTA INMUNE

H. SUMANO*; S. CABALLERO.

Departamento de Fisiología y Farmacología. FMVZ, UNAM.

La actividad fagocítica y antibacteriana de los macrófagos es la clave de los mecanismos de defensa del organismo y la diferencia entre la supervivencia o persistencia de una infección. Por ejemplo, las partículas infectantes a nivel pulmonar son fagocitadas por los macrófagos alveolares y las destruyen o transportan vía el aparato mucociliar hacia la orofaringe. Se ha establecido que la función de los macrófagos alveolares es de vital importancia en la integridad del tracto respiratorio. Se sabe, por ejemplo, que durante una infección por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, los macrófagos alveolares reducen su tamaño y se alteran sus funciones, debido al efecto de las citotoxinas de la bacteria. Así, los macrófagos alveolares se tornan incapaces de detener el crecimiento y proliferación bacteriana. Es esencial considerar que un agente antibacteriano puede ejercer efectos perjudiciales o benéficos sobre la respuesta inmune. La eficacia clínica de muchos antibacterianos no solo depende de su efecto directo, sino que puede basarse también en su habilidad para promover una o todas las funciones de los macrófagos alveolares por ejemplo, la quimiotaxis, la fagocitosis y la lisis bacteriana. En algunos casos los antibióticos logran alcanzar concentraciones intracelulares, tal es el caso de la trovafloxacina y la tilmicosina que tienen la capacidad de concentrarse en los macrófagos alveolares y así ejercer un efecto lítico sobre los microorganismos celulares (5).

El estudio de la influencia de los antimicrobianos sobre la respuesta inmune es un campo relativamente nuevo y de gran auge en la información generada. Se ha establecido que las fluoroquinolonas y todos los antibióticos beta-lactámicos tienen un efecto muy débil o no tienen influencia favorable ni antagonista sobre la actividad fagocitaria, por ejemplo, en un estudio llevado a cabo *in vitro* se encontró que la lomefloxacina parece no tener efecto sobre la actividad de los macrófagos pulmonares, ni sobre la formación de oxígeno en las células fagocíticas para actuar en contra de *M. tuberculosis*.

Los macrólidos agentes antimicrobianos que se usan en medicina veterinaria por su actividad contra de *Mycoplasma sp.*, tienen un lugar poco preponderante en el control de las enfermedades del cerdo, tanto porque la eritromicina es poco palatable, como porque la mayoría de los patógenos respiratorios del cerdo son Gram negativos. Sin embargo, algunos de ellos presentan actividades inmunomoduladoras, v.g. la tilmicosina y la josamicina. Los macrólidos eritromicina, roxitromicina y claritromicina incrementan significativamente el crecimiento de los macrófagos alveolares; la azitromicina, la eritromicina y la claritromicina estimulan la fagocitosis, la quimiotaxis y la actividad citocida contra *Candida albicans*. Asimismo, los macrólidos se concentran en macrófagos alveolares y leucocitos polimorfonucleares y son activos contra el crecimiento bacteriano intracelular (2).

Aunque se ha informado que la josamicina reduce la producción de anticuerpos, es probable que este macrólido ejerza un efecto positivo sobre la fagocitosis, quimiotaxis y lisis bacteriana, pues se ha observado que en muchos países donde se ha usado empíricamente el control aparente de las infecciones asociadas a enfermedades respiratorias por *Mycoplasma*, logra buenos resultados clínicos (3). En un estudio llevado a cabo por Sumano y Ocampo, 1996 (4), la administración de josamicina demostró incrementar la capacidad fagocítica y quimiotáctica de los macrófagos alveolares *in vitro*. En contraste, eritromicina administrada a dosis bajas reduce el número de neutrófilos y las concentraciones de interleucina 8 (IL-8) (citocina quimiotáctica) en lavados broncoalveolares, en pacientes humanos con enfermedad pulmonar crónica. La eritromicina parece perjudicar la producción de IL-8 por los macrófagos alveolares y reduce la acumulación de neutrófilos en las vías aéreas.

En un estudio en el que se trató a unos ratones infectados experimentalmente con tuberculosis, se les administró isoniacida, rifampicina, eritromicina, cefotaxima y ofloxacina. Los tres últimos fármacos inducían un incremento de la actividad de los macrófagos alveolares, si su curso no excedía de 2-4 semanas; los fármacos restantes, inhibieron la actividad de los macrófagos por un tiempo corto, estimulándola posteriormente.

Es difícil definir en la actualidad la influencia de los antimicrobianos y otros fármacos sobre la respuesta inmune e integrar dicha respuesta al pronóstico clínico. Por ejemplo, uno de los primeros fármacos con actividad inmunomoduladora fue el levamisol, que inicialmente se utilizó para tratar enfermedades parasitarias. Estudios recientes indican que en seres humanos la respuesta a la hipersensibilidad retardada mediada por células T se ve incrementada con la adición de levamisol. En problemas de inmunodeficiencia se aumenta la cantidad de células T *in vitro* y hay un aumento en la potencia a la reactividad *in vivo* en las pruebas cutáneas. El levamisol promueve la oxidación de una molécula precursora de la sustancia supresora de la respuesta inmunológica (SIRS), que proporciona un efecto adicional al levamisol actuando en la artritis reumatoide. Sus efectos pueden definirse como inmunostimulantes son en todo caso inmunomoduladores, en algunos casos incrementa la respuesta inmune celular, o humoral y en otros inhibe la respuesta inmune (5).

En medicina veterinaria hay varios ejemplos al respecto, pues se sabe que los agentes químicos inmunomoduladores como el mastim incrementan la respuesta inmune celular y humoral así como la fagocitosis. El dostim actúa a través del incremento de macrófagos, fagocitos, activación del complemento e incremento de las concentraciones de lisozima. Estos agentes se han utilizado en bovinos para corregir problemas de mastitis, diarreas, retención placentaria y enfermedades del aparato respiratorio. Asimismo, el levamisol y la clorometina (otro agente inmunostimulante), se han probado en combinación con agentes antibióticos, mejorando la resolución de problemas de mastitis asociados a *Streptococcus agalactiae*, en comparación con la administración de los antibióticos solos (3).

Cuando existen problemas de mastitis es común utilizar fármacos que produzcan inhibición de la respuesta inflamatoria (glucocorticoides) a través, en parte, de la disminución de la función de los neutrófilos. Sin embargo, cuando se utilizan agentes antiinflamatorios no esteroideos como el ácido acetil salicílico y la flunixinina producen un incremento en la fagocitosis aún a concentraciones elevadas. Estos efectos estimulantes de la fagocitosis se han atribuido a la inhibición de la producción de prostaglandinas, ya que estas ejercen un efecto inhibitorio sobre la fagocitosis, por lo que cuando son inhibidas se evita el efecto antifagocítico.

Uno de los problemas principales para el tratamiento antibacteriano de las mastitis en los bovinos es que algunos antibacterianos son moderadamente eficaces y requieren un tiempo prolongado de retiro para no dejar residuos. La falta de eficacia de los antibacterianos está relacionada, en parte, con la capacidad de sobrevivencia de las bacterias en células fagocíticas o en células accesorias de la glándula mamaria. Sin embargo, otro grupo de sustancias inmunomoduladoras como las citocinas han sido usadas para coadyuvar la acción de los antibacterianos utilizados en el tratamiento de mastitis, ya que activan a las células fagocíticas contra las infecciones, por ejemplo las causadas por *S. aureus* (2).

Es importante señalar, que deben interpretarse los resultados *in vitro* con cierta precaución, ya que las condiciones del medio en el que se llevan a cabo los bioensayos no reproducen a menudo las condiciones del medio en el que ha de actuar el antimicrobiano. Por ejemplo, se sabe que la presencia de la leche reduce en un 20-70% la eficacia de los antimicrobianos. Daley, *et al.*, 1992 (1), sugieren administrar antibacterianos junto con interleucina 2 (IL-2) recombinante, ya que se ha demostrado que la administración de IL-2 con cefapirina, mejora la eficacia terapéutica contra la mastitis (17%), en comparación con la cefapirina sola, manteniendo su actividad biológica hasta por 14 días. Otro punto de vista, sugiere que cuando los antibióticos son eficaces contra la mastitis, tienen propiedades que afectan los mecanismos de defensa del huésped. Paape, M.J., *et al.*, 1991 (2), han observado que las características morfológicas, la actividad fagocítica y bactericida de los neutrófilos se ve afectada significativamente (inhibida), por la administración de antibióticos.

Una cosa es cierta, la influencia de los antimicrobianos sobre la respuesta inmune es peculiar a cada fármaco y no se pueden hacer generalizaciones de grupo por ejemplo, los aminoglicósidos como la gentamicina y la amikacina inhiben la fagocitosis, mientras que la estreptomina no lo hace; o bien el cloramfenicol produjo inhibición de la fagocitosis, mientras que el florfenicol y el tiamfenicol no. Al parecer la clase química y el cambio de la configuración bioquímica de la base molecular puede cambiar el efecto de los antibióticos sobre la fagocitosis.

Existe una gran variedad de enfoques experimentales destinados a mejorar la respuesta inmune. De hecho, la industria farmacéutica mundial está más dedicada a encontrar inmunostimulantes de gran potencia que a la búsqueda de nuevos antimicrobianos. Esto permite visualizar lo importante que puede ser para su efecto clínico ponderar las capacidades inmunomoduladoras de los antimicrobianos. Es menester recordar que se ha señalado que aunque muchos antimicrobianos curen una enfermedad, pueden hacer más susceptibles a los animales a otros agentes infectantes posteriores.

Bibliografía

1. Daley, M.J., Furda, G.J., Douegherty, R., *et al.*: Potentiation of antibiotic therapy of bovine mastitis by recombinant bovine IL-2. *J. Dairy Sci.* 75: suppl. 1: 283, 1992.
2. Paape, M.J., Miller, H.R. and Ziv, G. (1991): Pharmacologic enhancement or suppression of phagocytosis by bovine neutrophils. *Am. J. Vet. Res.* 52: 363-366.
3. Prescott, J.F. and Baggot, J.D. (1993): *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 2nd. De. Iowa State University. PRESS/AMES. USA.
4. Sumano, H.S. y Ocampo, C.L. (1996): Efecto de la josamicina en los macrófagos porcinos. *Acon. Por.* 4 (2): 12-15.
5. Van Vlem R., Vanholder, P., De Paape, D. *et al.*, (1996): Immunomodulating effects of antibiotics: Literature Review. *Infection* 24: 275-291.