

La inmunomodulación puede contribuir al mecanismo de acción de los antimicrobianos

Hay evidencias científicas sobre el efecto inmunomodulador de los antimicrobianos (sobre todo macrólidos y quinolonas). Esta información, nos sugiere la necesidad de valorar este efecto como criterio de selección de un agente antimicrobiano para el tratamiento de un proceso infeccioso.

Palabras clave: antimicrobiano, inflamación, inmunomodulación.
Clin. Vet. Peq. Anim, 27 (4): 225-231, 2007

L.J. Fraile

Centre de Recerca en
Sanitat Animal (CReSA)
Edificio CReSA
Campus Universitari de
Bellaterra
08193 Bellaterra
Barcelona

Introducción

La introducción de los antimicrobianos en medicina humana y veterinaria ha sido uno de los logros médicos más relevantes del siglo veinte. El primer agente antimicrobiano estuvo disponible en el año 1930. Desde entonces, se han desarrollado muchos compuestos nuevos; sin embargo, la disponibilidad de un gran número de antimicrobianos no ha disminuido el esfuerzo que se realiza para encontrar nuevas indicaciones para fármacos antiguos o para desarrollar productos nuevos que suelen presentar un espectro de actividad más amplio ¹⁻³.

El antimicrobiano ideal debe afectar al microorganismo, pero sin afectar las células de los mamíferos. Sin embargo, las bacterias comparten muchas rutas metabólicas con las células eucariotas. Por tanto, es inevitable que algunas sustancias tengan efectos inesperados o indeseables. De modo ocasional, estos efectos “no deseados” pueden ser útiles terapéuticamente. Los principios de la terapia antibiótica, incluyendo el diseño de regímenes racionales de dosificación, se basan en un triángulo terapéutico que incluye las relaciones entre la bacteria responsable de la infección, el animal enfermo y el fármaco utilizado para tratar la infección (ver gráfico 1). En este triángulo no se suele analizar en profundidad la posible interacción que pueden tener los antimicrobianos sobre el sistema inmune ⁴. (Fig. 1)

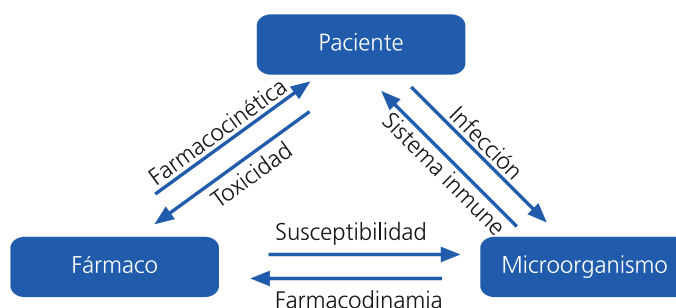


Figura 1. Análisis de la posible interacción que pueden tener los antimicrobianos sobre el sistema inmune.

Para la elección del fármaco y su dosis, el clínico debe equilibrar cuidadosamente los efectos buscados y los efectos indeseables del agente seleccionado. El objetivo fundamental de la terapia es proveer una concentración de fármaco efectiva, en el sitio de infección, durante un tiempo suficiente para obtener una curación tanto clínica como bacteriológica, evitando al mismo tiempo, tanto como sea posible, la aparición de efectos indeseables ⁵. Son efectos indeseables la toxicidad del fármaco en el animal tratado, el desarrollo

de resistencias microbianas al fármaco administrado y, en animales de consumo, la presencia de residuos en tejidos comestibles por encima de los niveles tolerables ⁶. Otros factores que debe sopesar el clínico a la hora de seleccionar un antimicrobiano son el bienestar de los animales y el coste económico del tratamiento. Así mismo, no se deberían olvidar otros posibles efectos que pueden tener los antimicrobianos a la hora de contribuir a solucionar el cuadro clínico en los animales afectados. Entre estos otros efectos hay que considerar la actividad que pueden tener los antimicrobianos sobre el sistema inmune ⁷.

En resumen, la elección del antimicrobiano y el diseño de un régimen de dosificación dependen del conocimiento del microorganismo causante de la enfermedad (experiencia clínica o aislamiento), de la acción del fármaco sobre el microorganismo (farmacodinamia), de la acción del fármaco sobre el animal tratado (toxicidad), de la disposición del fármaco en ese animal en particular (farmacocinética) junto con otras consideraciones como son la aparición de resistencias, el bienestar animal, otros efectos positivos que pueden producir los antibióticos y el coste económico del tratamiento ^{8,9}.

Como se ha comentado anteriormente, un efecto inesperado que pueden producir los antibióticos es su efecto sobre el sistema inmune (immunomodulación). En principio, no se puede asumir que este efecto sea positivo en todos los ca-

sos, ya que las condiciones clínicas varían mucho en cuanto a su curso (agudo versus crónico) y en cuanto a los órganos o sistemas que pueden afectar. Antes de abordar propiamente la inmunomodulación que pueden ejercer los antibióticos, el autor cree necesario hacer una breve revisión del sistema inmune centrándose en aquellos aspectos que pueden ser más relevantes para facilitar la comprensión posterior del artículo.

Inmunomodulación de los antibióticos

Introducción al sistema inmune

La defensa del organismo frente a ataques “físicos” o producidos por microorganismos depende del sistema inmune. Por ejemplo, en respuesta al ataque de agentes infecciosos, el sistema inmune debe destruir el microorganismo y mantener la “salud” del individuo.

La inducción de una respuesta inmune eficiente necesita de la interacción precisa entre los componentes del sistema inmune innato, que responde de forma rápida, limitada en el tiempo e inespecífica, y el sistema inmune adquirido, que reconoce antígenos concretos. El sistema inmune innato ejerce su actividad a través de factores humorales (p.e: secreciones mucosales) y factores séricos (p.e: complemen-

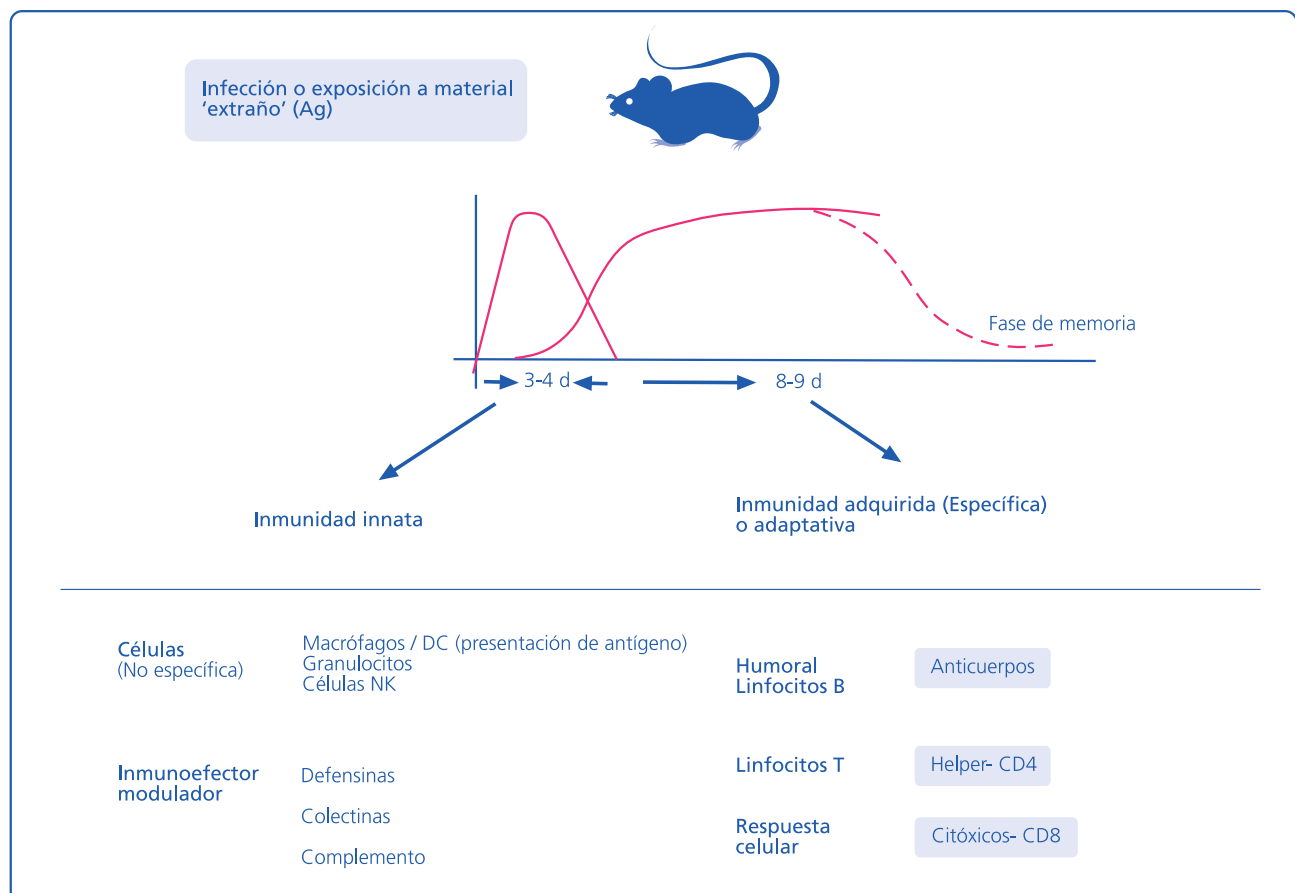


Figura 2. Factores que están implicados en la respuesta inmune tras una “agresión” a un mamífero.

to) y mediante componentes celulares tales como las células natural killer, los granulocitos, los macrófagos y las células dendríticas. Por otra parte, el sistema inmune adquirido responde de modo más lento, pero más duradero en el tiempo. Esta parte del sistema inmune ejerce su actividad a través de factores humorales (anticuerpos específicos) y celulares (Linfocitos) ¹⁰. En el Gráfico 2 se puede observar un resumen de todos los factores que están implicados en la respuesta inmune tras una "agresión" a un mamífero. Se exponen datos procedentes de ratón porque es una de las especies de las que se dispone de una información más precisa. (Fig. 2)

La interacción crítica entre el sistema inmune innato y el adquirido tiene lugar mediante las células presentadoras de antígeno. Estas células pueden ser monocitos, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, fibrocitos y células dendríticas. Por otra parte, los linfocitos B también pueden actuar como células presentadoras de antígeno, pero no en respuestas primarias sino que lo harían en respuestas secundarias (el sistema inmune ya habría estado expuesto a ese antígeno). Un elemento crítico en esta interacción son las células dendríticas (CDs) llamadas "células presentadoras de antígeno profesionales" ¹¹. Las CDs desempeñan un papel

crucial como reguladores de la respuesta inmune, tanto innata como específica, ya que intervienen tanto en respuestas primarias como secundarias. Dicha función reguladora la ejercen no sólo mediante la producción de factores solubles, sino también a través de la interacción con otras células del sistema inmune. Esta última actividad es especialmente relevante en la función presentadora de antígenos para la activación específica de linfocitos que desencadenan una respuesta inmune protectora¹². Las células dendríticas endocitan y procesan muy eficientemente la mayor parte de los antígenos, incluyendo los virus y las vacunas, generando péptidos que se presentan en la superficie celular asociados al sistema principal de histocompatibilidad (MHC). Esta presentación provoca la asociación de los linfocitos T "helper" y su estimulación cuando reconocen antígenos asociados al MHC de clase II. Si el antígeno se presenta asociado al MHC de clase I, normalmente sintetizado dentro de la propia célula, serán los linfocitos T "citotóxicos" los que se activarán. Las CDs también intervienen en la activación de los linfocitos B de dos formas, indirectamente a través de la activación de los linfocitos T "helper" que a su vez estimulan a los linfocitos B, y directamente mediante la liberación de citoquinas como los interferones (IFN) de tipo I o la presentación

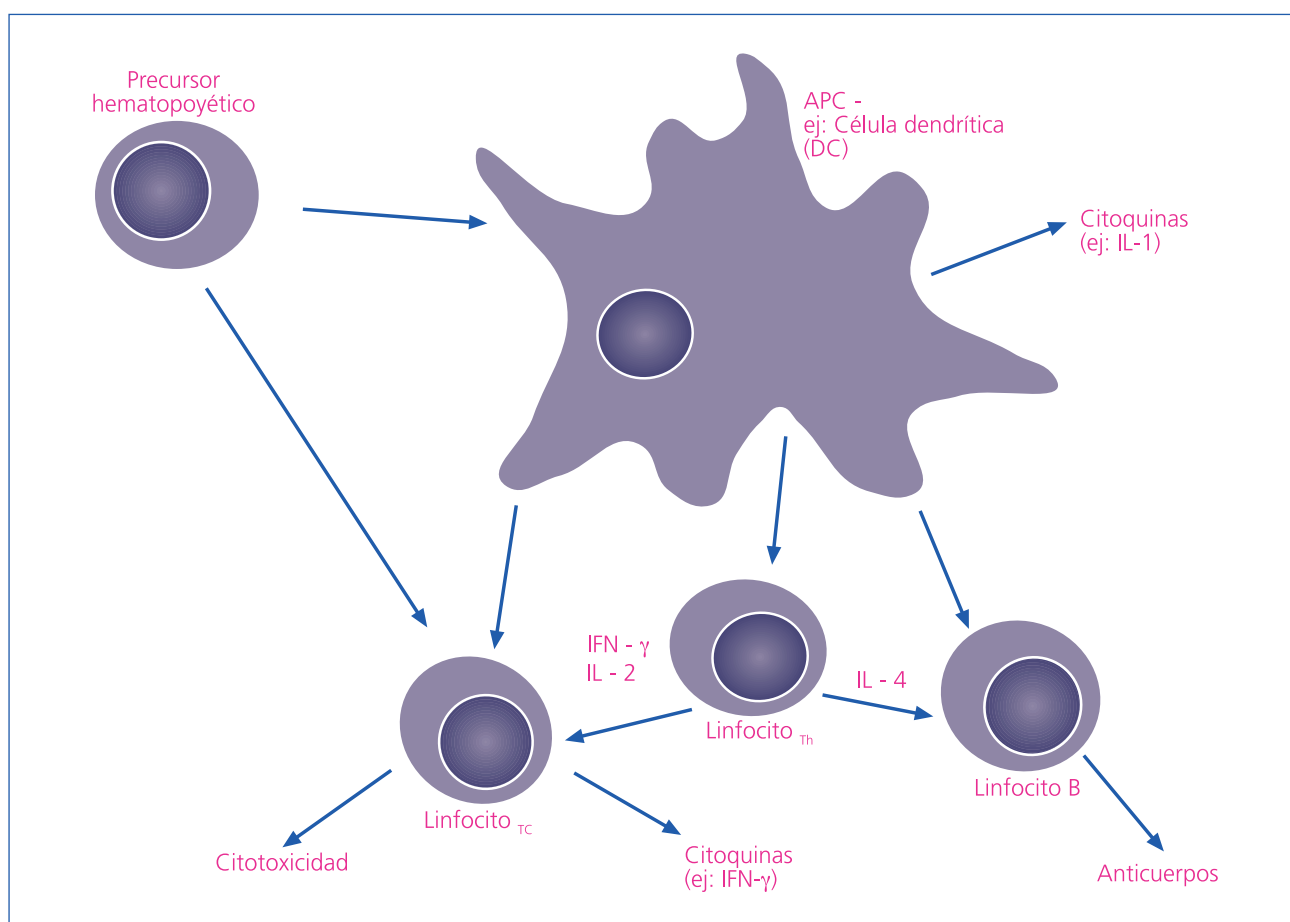


Figura 3. Actividad de las células dendríticas a la hora de "enlazar" el sistema inmune innato con el adquirido.

antigénica ¹³. La actividad de las células dendríticas a la hora de “enlazar” el sistema inmune innato con el adquirido se puede observar en la Fig. 3.

Los componentes celulares de la respuesta inmune específica son los linfocitos T y B. Los linfocitos T están asociados a la respuesta inmune celular y a la regulación de la respuesta inmune; sin embargo los linfocitos B están asociados a la respuesta inmune humoral específica (producción de anticuerpos). La respuesta inmune celular citotóxica, específica de los linfocitos T, es importante para destruir células tumorales o células infectadas con patógenos intracelulares, tales como los virus. La función de las células presentadoras de antígeno es presentar éste a los linfocitos (T y B) que presentan especificidad frente a esos epítomos (Gráfico 3). Los linfocitos B interactúan directamente con el antígeno (mediante el receptor de células B) para diferenciarse en células plasmáticas con capacidad de producir anticuerpos. No obstante, para que se produzca esta interacción es necesario que los linfocitos B interactúen con linfocitos Thelper. Estos linfocitos Thelper interactúan con los linfocitos B mediante contacto directo y mediante la producción de citoquinas que intervienen en esta interacción (Gráfico 3). Los linfocitos T no pueden interaccionar directamente con el antígeno y necesitan obligatoriamente que éste haya sido “presentado” en asociación con el complejo de histocompatibilidad tipo 2 (a linfocitos T helper) o con el complejo de histocompatibilidad tipo 1 (a linfocitos T citotóxicos). Por tanto, los linfocitos T helper son importantes para la inmunidad humoral y celular. El tipo particular de respuesta inmune (predominio de celular versus humoral) va a depender de la diferenciación del precursor de los Linfocitos Thelper (Tho) en células Th1 o Th2. Este proceso de maduración depende de la concentración local de citoquinas, la carga antigénica y del modo de presentación de antígeno. Las células Th1 producen predo-

minantemente Interferon γ y favorece la respuesta inmune celular mientras que las células Th2 secretan mayoritariamente IL-4 y favorecen la inmunidad humoral ^{14,15}.

Activación de las defensas inmunes innatas

Cuando ocurre una agresión después de la inmunización o de una infección se liberan unos mediadores exógenos (no producidos por el sistema inmune) que actúan como “señales de peligro”. Estos mediadores interactúan con macrófagos y neutrófilos, células dendríticas y mastocitos en el lugar físico de la agresión (ver Gráfico 4) que producen un mayor reclutamiento de componentes del sistema inmune mediante la liberación de mediadores endógenos (producidos por el sistema inmune). Un efecto muy importante en este proceso es el incremento en la permeabilización del endotelio así como la liberación de quimioquinas que atraen un mayor número de leucocitos (sobre todo neutrófilos y monocitos) hacia la zona de agresión. Estos dos tipos celulares son claves en la respuesta inflamatoria aguda. En el proceso inflamatorio agudo también están presentes células dendríticas que tras capturar el antígeno, migran hacia los órganos linfoides donde se va a producir la presentación del antígeno. Estas células dendríticas pueden ser residentes en el órgano donde se ha producido la agresión (p.e: células de langerhans en la piel o residentes en las mucosas) o pueden migrar desde la sangre (células dendríticas “circulantes”) ¹⁶.

Como muchos aspectos de la inmunología, la respuesta inflamatoria puede ser beneficiosa o perjudicial para el individuo. En algunos órganos esta respuesta es crítica, ya que afecta directamente a la funcionabilidad del órgano, tal y como es el caso del pulmón ¹⁷. Como se describe en muchos libros de inmunología, las consecuencias directas de la inflamación son la vasodilatación y la reducción en

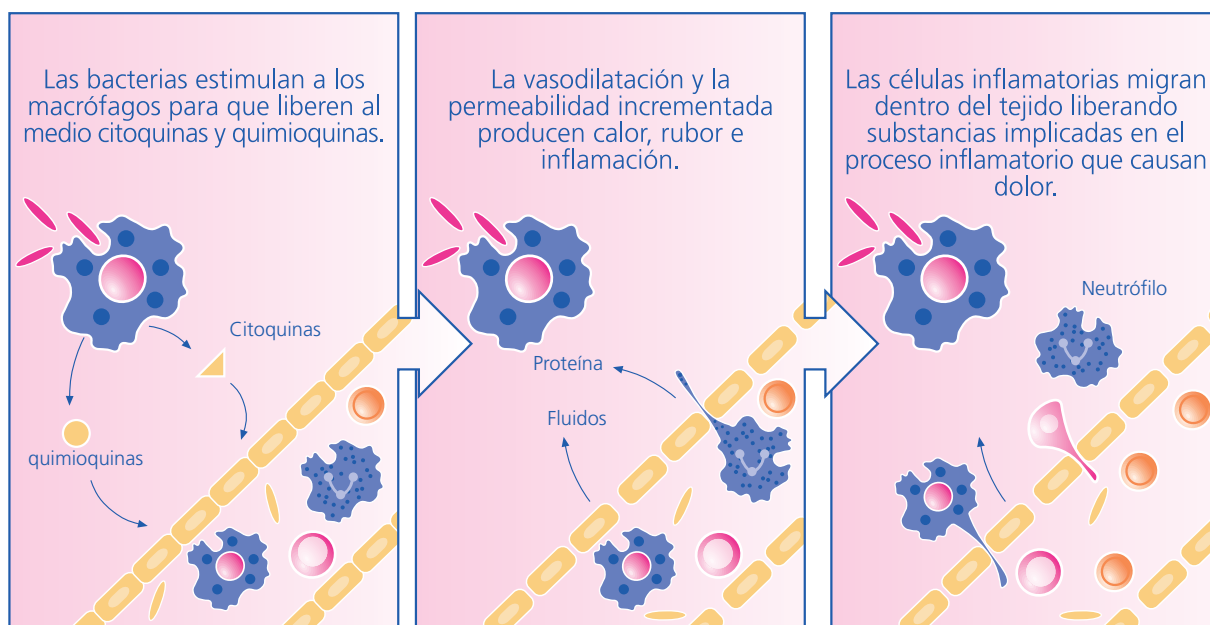


Figura 4. Mediadores que interactúan con macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y mastocitos en el lugar físico de la agresión.

© 2001 Garland Science

el flujo sanguíneo, como consecuencia de la dilatación de los capilares, el incremento en la permeabilidad capilar que permite el paso de células y fluidos a los tejidos y la acumulación de células inmunes reactivas. La respuesta inflamatoria se puede clasificar en aguda y crónica. La inflamación aguda se caracteriza por los cuatro síntomas clásicos: rubor, tumor, calor y dolor. Los síntomas asociados a la inflamación crónica no son tan claros como en el caso de la aguda y se desarrolla porque la respuesta inflamatoria aguda ha sido ineficaz para eliminar el agente patógeno del organismo. Las diferencias principales entre la respuesta inflamatoria aguda y la crónica se pueden observar en la Tabla 1 centrándose a nivel pulmonar en especies de interés veterinario ¹⁷ (Fig. 4 y Tabla 1):

Acción de los antibióticos sobre el sistema inmune

Hemos comentado previamente que el sistema inmune es complejo desde el punto de vista estructural y funcional. Por tanto, se entiende fácilmente que es difícil delimitar, desde un punto de vista meramente clínico, el efecto positivo o negativo que pueden tener los antibióticos como consecuencia de su interacción directa con células del sistema inmune. La información disponible procede, en muchas ocasiones, de medicina humana y de modelos de infección experimental cuya extrapolación directa a medicina veterinaria no es obvia. A pesar de estas limitaciones, cada vez se dispone de más evidencias científicas sobre la acción de los antimicrobianos sobre el sistema inmune ^{18,19}. A continuación se revisa la información disponible sobre varias familias de antimicrobianos:

Macrólidos

En el caso de los macrólidos se describe un efecto antiinflamatorio, una mayor actividad fagocítica de los neutrófilos y un incremento de la actividad Th1. En el caso concreto de la actividad antiinflamatoria se describe que los macrólidos ejercen un efecto sobre ²⁰⁻²³:

- La quimiotaxis e infiltración de los neutrófilos
- La producción de citoquinas proinflamatorias (IL1, IL-6, IL-8, TNF- α).
- La formación de leucotrieno B4.
- La producción de moléculas de adhesión para neutrófilos.

Estos efectos contribuyen a disminuir el proceso inflamatorio. En el caso concreto de la telitromicina (macrólido de uso en medicina humana) se producen una disminución en los niveles de IL-6 e IL-10 que es dosis dependiente ²⁴.

Fluorquinolonas

Como en el caso de los macrólidos, hay una clara tendencia a que las fluorquinolonas inhiban la síntesis de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6, IL-12 y TNF- α ²⁵. Este efecto puede ser muy relevante en determinadas situaciones, ya que se puede explicar la eficacia in vivo del tratamiento con quinolonas a pesar de que la bacteria responsable del cuadro clínico no presente sensibilidad frente a estos microbianos. Así, en un modelo de infección intraabdomi-

Inflamación	Respuesta celular	Citoquinas proinflamatorias	Quimioquinas	Proteínas séricas	Otros factores
Aguda	Neutrófilos Eosinófilos Mastocitos Células fagocíticas activadas (sobre todo macrófagos)	Sobre todo producidas por monocitos y macrófagos: -TNF α -IL-1 -IL-6	IL-8 CXCL1 CXCL2 CXCL3	Proteínas de fase aguda (inducida su producción por IL-6) Sistema del complemento Sistema de las Kininas Proteínas asociadas a la coagulación	Prostaglandinas Tromboxanos Leucotrienos
Crónica	Linfocitos Macrófagos Células plasmáticas	Se producen las mismas citoquinas que en la inflamación aguda, pero se mantienen durante mucho tiempo	Muy parecidas a las que se producen en inflamación aguda	En principio, también intervienen, pero su importancia cambia.	En principio, también intervienen, pero su importancia cambia.

Tabla 1. Diferencias principales entre una inflamación aguda y crónica.

nal en ratones por *Bacteroides fragilis*, se ha observado que las quinolonas no presentan actividad frente a esta bacteria pero que la administración de estos antimicrobianos mejora mucho la clínica. Los autores asociaron este efecto a la disminución del TNF- α . Este dato coincide con lo descrito por otros autores en el sentido de que las fluorquinolonas protegen a los ratones de una muerte inducida por lipopolisacáridos por la disminución en la producción de TNF- α y IL-12 y el incremento en el nivel de IL-10. A esta última citoquina se le asocia la regulación de la respuesta inflamatoria para evitar el daño que podría ocasionar al organismo si es excesiva la respuesta ²⁵.

Por otra parte, aunque no hay datos concluyentes, se ha asociado a este grupo farmacológico una mayor actividad hematopoyética. Esta actividad la llevaría a cabo a través del incremento en los niveles de CSF (factor estimulante de colonias). Curiosamente también se ha asociado a las quinolonas el incremento en los niveles de otras citoquinas tales como IL-2 e INF- γ . Por tanto, la primera consecuencia clínica que se podría obtener es que las quinolonas pueden contribuir a la resolución del cuadro clínico en aquellas enfermedades en las que la inmunidad celular es clave para superar la enfermedad. No obstante, se dispone de muy poca información al respecto en este punto para sacar conclusiones generales. Merece la pena destacar que recientemente se ha publicado que la marbofloxacin puede ser una opción válida en el tratamiento de la leishmaniosis canina precisamente por el efecto inmunomodulador descrito anteriormente ²⁶. Esta fuera del objetivo de este artículo entrar a describir sobre qué ruta intracelular puede afectar las quinolonas para disminuir o incrementar la producción de varias citoquinas pero parece que pueden ejercer su efecto modificando los factores de transcripción.

Lincosamidas y tetraciclinas

Existe muy poca información disponible sobre el efecto inmunomodulador que pueden tener estos dos grupos de antibióticos. En cualquier caso parece que pueden ejercer un efecto antiinflamatorio pero no se conoce con precisión el mecanismo de acción ²⁷.

Implicaciones terapéuticas

En medicina veterinaria, los antibióticos se utilizan para controlar las infecciones bacterianas en todos los casos. Esta afirmación es cierta también en medicina humana en la inmensa mayoría de las ocasiones. Sin embargo, hay enfermedades respiratorias crónicas en las que se utilizan antibióticos macrólidos sólo por su efecto inmunomodulador ²⁸. Esta "curiosidad" terapéutica ha hecho plantearse a algunos laboratorios de medicina humana desarrollar moléculas muy parecidas a los macrólidos pero sin actividad antibiótica. Por otra parte, hay datos muy recientes en medicina humana que demuestran que, en un tratamiento antibiótico propiamente dicho en que se utilizan macrólidos o quinolonas en su terapéutica, el efecto inmunomodulador no puede considerarse "marginal". Estos datos, que han aparecido en la literatura científica, nos sugieren la necesidad de valorar el

efecto inmunomodulador de un grupo de antibióticos a la hora de seleccionarlos para una determinada indicación terapéutica. En este proceso de selección asumimos que las opciones disponibles son igualmente válidas para controlar la infección bacteriana. A continuación se expone, a modo de ejemplo, una entidad patológica en la que este efecto inmunomodulador puede ser relevante a la hora de seleccionar unos antibióticos u otros.

Septicemias y endotoxemias

Muchos síntomas que se observan en potros y perros septicémicos (depresión, fiebre, taquipnea, y taquicardia) tienen su origen en el cuadro endotóxico (presencia de toxinas circulantes) asociado a esta entidad patológica. Por esta razón, esta indicada la administración de AINES (antiinflamatorios no esteroideos) junto con la administración de fluidoterapia de soporte vía endovenosa. El uso de AINES como terapia adyuvante en el tratamiento de la septicemia neonatal equina se utiliza ampliamente y está apoyado por gran cantidad de datos procedentes de publicaciones científicas ^{29,30}. Sin embargo, el uso de AINES en clínica canina es muy controvertido por la gran susceptibilidad que presentan estos animales a desarrollar úlceras gástricas. De hecho, muchos clínicos caninos no usan estos fármacos a pesar de la gravedad de este proceso ³¹.

Desde un punto de vista fisiopatológico estos animales están padeciendo una respuesta inflamatoria aguda "diseminada" por todo el organismo; por tanto, los niveles de citoquinas proinflamatorias son muy elevados. Este hecho puede conducir, si no se controla adecuadamente, a la muerte del animal por un cuadro de shock. Desde un punto de vista terapéutico, existe un amplio consenso entre los clínicos equinos y caninos sobre la necesidad de utilizar antimicrobianos en el caso de septicemias en équidos y perros. La estrategia consiste en utilizar una antibioterapia que sea capaz de controlar la infección producida por diversos microorganismos (tanto gram negativos como gram positivos). Se utilizan ampliamente las combinaciones de penicilina con aminoglucósidos, cefalosporinas solas o en combinación con aminoglucósidos y trimetoprim-sulfadiacinas entre otros. En este caso, la combinación de varios antibióticos no intenta conseguir, a priori, un efecto sinérgico sino ampliar el espectro de acción antimicrobiana. En el caso de las septicemias caninas el planteamiento terapéutico es muy parecido al caso de los équidos pero se suele utilizar, además de las combinaciones de fármacos comentados anteriormente, la combinación de cefalosporina y una quinolona ³².

Tal y como hemos dicho anteriormente, si asumimos que la pauta posológica es adecuada para controlar la infección bacteriana con independencia de la combinación de fármacos seleccionados, las quinolonas presentarían una ventaja adicional para el tratamiento de esta patología, frente a los otros antibióticos que presentan actividad frente a gérmenes gram negativos (aminoglucósidos y sulfadiacina-trimetoprim), por el hecho de tener un efecto antiinflamatorio mediante la disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias.

Conclusión

Cada vez se dispone de más evidencias científicas sobre la acción de los antimicrobianos sobre el sistema inmune. Así, hay datos muy recientes que demuestran que el efecto inmunomodulador no puede considerarse "marginal" en

un tratamiento antibiótico en el que se utilizan macrólidos o quinolonas en su terapéutica. Esta información, que ha aparecido en la literatura científica, nos sugiere la necesidad de valorar el efecto inmunomodulador como criterio de selección de un antimicrobiano para el tratamiento de un proceso infeccioso.

Title

Immunomodulation could contribute to the antimicrobial mechanisms of action

Summary

The effect of antimicrobials on the immune system (immunomodulation) may be defined as unexpected. This effect is not positive in all the circumstances because the clinical situations (acute versus chronic) and the affected organs are very different. Recent information shows that this immunomodulator effect cannot be overlooked in treatments where macrolides or quinolones are used. For this reason, this effect must be taken account in the selection process of antibiotics if we assume that the posology of the different options available (several antimicrobials) is correct to control the bacterial infection.

Key words: inflammation, immunomodulation, antibiotic.

Bibliografía

- Alibaldi FS, Lees P. Antibiotic treatment for animals: Effect on bacterial population and dosage regimen optimisation. *Int. J. Antimicrobial Agents*. 2000; 14:307-313.
- Prescott JF, Baggot JD, Walker RD. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 3. ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 2000, pp 3-12.
- Lees P, Concordet D, Alibaldi F, Toutain PL. Drug selection and optimization of dosage schedules to minimize antimicrobial resistance. En Frank M. Aarestrup (ed): Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin, ASM Press, Washington DC, 2006, pp. 49- 71.
- Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides-an underappreciated Benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions?. *J. Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 55:10-21.
- Lees P, Cunningham FM, Elliott J. Principles of pharmacodynamics and their application in veterinary pharmacology. *J. Vet. Pharmacol. Therap*. 2004; 27: 397-414.
- Lees P, Alibaldi F. Rational dosing of antimicrobial drugs: animals versus humans. *Int J. Antimicrobial Agents*. 2002; 19: 269-284.
- Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Reviews of anti-infective agents*. 2005; 40(1): 127-135.
- Mckellar QA, Sanchez Bruni SF, Jones DG. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Therap*. 2004; 27: 503-514.
- Brunton L, Lazo J, Parker K. En Goodman & Gilman's (ed): The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill education, 2006, pp 230-265.
- Kuby J. Overview of the immune system. En Kuby, J. (ed): Immunology, W.H. Freeman and Company, 1997 pp. 3-24.
- Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2000; 18:767-811.
- Bergtold A, Desai DD, Gavhane A, Clynes R. Cell surface recycling of internalized antigen permits dendritic cell priming of B cells. *Immunity*. 2005; 23:503-514.
- Le Bon, A; Tough, D. F. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr Opin Immunol* 2002; 14:432-436.
- Park SJ, Lee YC, Rhee YK, Lee HB. The effect of long-term treatment with erythromycin on Th1 and Th2 cytokines in diffuse panbronchiolitis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 324:114-117.
- Williams AC, Galley HF, Watt AM, Webster NR. Differential effects of three antibiotics on T helper cell cytokine expression. *J. Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56: 502-506.
- Kuby J. Overview of the immune system. En Kuby, J. (ed): Immunology, W.H. Freeman and Company, 1997 pp. 3-24.
- Thacker EL. Lung inflammatory responses. *Vet. Res*. 2006; 37:469-486.
- Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2005; 18(2): 125-131.
- Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Rev anti-infective agents*. 2005; 40(1): 127-135.
- Rubin BK. Immunomodulatory properties of macrolides: Overview and historical perspective. *Am. J. Med*. 2004; 117(Supl. 9A): 25-45.
- Siddiqui J. Immunomodulatory effects of macrolides: implications for practicing clinicians. *Am. J. Med*. 2004; 117(Supl 9A): 265-295.
- Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am. J. Med*. 2004; 117(Supl 9A): 55-115.
- Bishai WR. Macrolide immunomodulatory effects and symptom resolution in acute exacerbation of chronic bronchitis and acute maxillary sinusitis: A focus on clarithromycin. *Expert review of anti-infective therapy*. 2006; 4(3): 405-416.
- Niclau DP, Tessier R, Rubinstein I, Nightingale CH. In vivo immunomodulatory profile of telithromycin in a murine pneumococcal infection model. *Pharmazie*. 2006; 61(4): 343-347.
- Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. *Infection*. 2005; 33(2): 55-70.
- Vouldoukis I; Rougier S; Dugas B; Pino P; Mazier D; Woehrlé F. Canine visceral leishmaniasis: comparison of in vitro leishmanicidal activity of marbofloxacin, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate. *Vet Parasitol*. 2006; 135(2):137-46.
- Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Reviews of anti-infective agents*. 2005; 40(1): 127-135.
- Park SJ, Lee YC, Rhee YK, Lee HB. The effect of long-term treatment with erythromycin on Th1 and Th2 cytokines in diffuse panbronchiolitis. *Biochemical and Biophysical Res Comm* 2004; 324:114-117.
- Wichtel MEG, Buys E, DeLuca J, Stringel G. Pharmacologic considerations in the treatment of neonatal septicemia and its complications. *Vet. Clin. North Am. Equine Practice*. 1999; 15(3): 725-746.
- Roy MF. Sepsis in adults and foals. *Vet. Clin. Equine* 2004; 20: 41-61.
- Ettinger SJ. Sección IV Consideraciones terapéuticas en medicina veterinaria. En Tratado de Medicina interna veterinaria. Tercera edición. Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I., 1992, pp 401-535.
- Prescott JF, Baggot JD, Walker RD. Antimicrobial use in dogs and cats. In antimicrobial therapy in veterinary medicine. 3. ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 2000, pp 537-576.