

Indicaciones no Infecciosas de los Antimicrobianos

Dr. Estuardo Tercero Muxi , Infectólogo, Guatemala
Dr. Carlos Mejía Villatoro Infectólogo, Hospital Roosevelt, Guatemala

Resumen

En cualquier época de la historia existen ejemplos de utilización de diversos métodos para combatir las infecciones. Estos métodos a partir de mohos y otras sustancias culminaron con el descubrimiento de la penicilina en 1929. A partir de ese entonces el uso de antimicrobianos ha tenido un efecto fundamental en el tratamiento de infecciones. Sin embargo en los últimos años, los antibióticos han tenido un papel importante en el tratamiento de enfermedades no infecciosas. El motivo de la presente revisión es brindar un panorama general del papel no infeccioso de los antimicrobianos. Tema que podría resultar un tanto extraño pero que sin embargo es útil ya que además explica algunos de los efectos colaterales de los antimicrobianos durante su uso convencional.

Abstract

At any time in history there are examples of using various methods to fight infection. These methods from mold and other substances led to the discovery of penicillin in 1929. Since then the use of antimicrobials has had a fundamental effect on the treatment of infections. However in recent years, antibiotics have played an important role in the treatment of non-infectious diseases. The purpose of this review is to provide an overview of non-infectious role of antimicrobials. Topic that might be a bit strange but nevertheless is useful and explains sometimes the side effects of antimicrobials.

Introducción

El tratamiento antimicrobiano ha constituido uno de los mayores avances de la humanidad en su lucha contra las enfermedades infecciosas, desde la primera mitad del siglo XX. Ya en la era de la Penicilina uno de los efectos secundarios, mediado por la reacción inmunitaria ocasionada por la muerte y lisis bacteriana. Esta reacción fue descrita por Jarish Herxheimer, cuando al tratar pacientes con diagnóstico de Sífilis observó que desencadenan una respuesta inflamatoria febril, usualmente autolimitada.

En los años 90s otros autores mostraron que el tratamiento con carbapenems, inducía menor liberación de endotoxina, luego de la muerte celular, en comparación con otros agentes betalactámicos.

En esa misma época, investigadores japoneses, americanos y europeos, notaron el papel de los macrólidos para inhibir la formación del biofilm en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, particularmente fibrosis quística y pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, en donde su administración disminuía el riesgo de colonización e infección del árbol bronquial con *Pseudomonas aeruginosa* y otros gérmenes.

Por ello el conocer este mecanismo de acción de los antimicrobianos, puede en algunos casos clínicos, ser de utilidad en el manejo de los mismos, presentando aquí solamente algunos de los más comunes.

TETRACICLINAS

La primera tetraciclina fue conocida como aureomicina en los años 1940s. Sus primeras indicaciones de uso fueron leptospirosis, fiebre tifoidea y granuloma inguinal. En 1950 se Billiotet y col. Publican 54 casos tratados con tetraciclina por reumatismo¹. El mecanismo de acción de las tetraciclinas en contra de las bacterias se conoce que es sobre interferencia en la síntesis proteica por medio de unión a la subunidad 30S ribosomal (S3, 7,8,14, 18 y 19) lo cual impide el acoplamiento del tARN ocasionando una disfunción para acoplar aminoácidos.

Sin embargo los efectos anti-inflamatorios y otros usos encontrados en diversas enfermedades se deben a mecanismos de acción diferentes al bacteriano. De estos la inhibición de la metaloproteinasas es uno de los más estudiados. Las metaloproteinasas son una familia de genes que codifican enzimas cuya característica es poseer un metal que por lo regular es cinc. Entre estas se encuentran los genes ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) conjunto de 19 genes numerados del 1 al 20 (no hay 11). Las proteasas son enzimas que “cortan” las proteínas en dos o más partes.

Este es un proceso de “cuidar y mantener en orden” músculo, y tejido conjuntivo. Son fundamentales en el proceso de desgaste, ruptura y reparación.

Estas proteasas están muy activas durante el crecimiento, inflamación y en enfermedades destructoras como osteoporosis y artritis reumatoide. Juegan un papel importante en la síntesis de colágena, inflamación, migración celular y neoformación vascular entre otras. Estas propiedades son las que permiten el uso de tetraciclinas como inhibidores de las metaloproteasa en enfermedades como artritis reumatoide como fármacos modificadores de la enfermedad. Aparte de reumatología las tetraciclinas han sido estudiadas en diversos tumores, enfermedades neurodegenerativas como Huntington y esclerosis lateral amiotrófica tanto en forma experimental en animales como en algunos reportes de casos²⁻¹⁸.

DORXICLOROQUINA

La hidroxiclороquina es un antipalúdico clásico aprobado por la FDA en 1955. Sin embargo su uso en lupus eritematoso sistémico y en artritis reumatoide en conjunto con metotrexato o sulfasalzina es ampliamente reconocido¹⁹. Actualmente está siendo investigado también en Síndrome de Sjogren, osteoartritis, porfirias, cáncer pulmonar de células pequeñas y activación inmune en pacientes con HIV, reacción injerto contra huésped, asma y otros síndromes de hipersensibilidad respiratorios.

El mecanismo antipalúdico de la hidroxiclороquina es idéntico a la cloroquina. Se acumula en las vacuolas del parásito dentro de los eritrocitos ocasionando una distorsión en el metabolismo de los fosfolípidos por incremento del pH. En las vacuolas intracitoplasmáticas de los leucocitos, macrófagos y monocitos incrementa el pH de 4 a 6 lo cual se cree que ejerce su efecto inmunoregulador. El incremento en el pH vacuolar reduce el procesamiento de antígenos, estabiliza las membranas lisosomales, inhibe la toxicidad mediada por células y disminuye la formación de complejos inmunes. Los receptores de antígenos del Complejo Mayores de Histocompatibilidad (MHA) de clase II también se interfieren en cuanto a el acoplamiento de receptores y expresión.

El mecanismo exacto de cómo todo esto ocurre se desconoce. Sin embargo se puede concluir que la cloroquina modula la respuesta inmune a la baja, situación útil en el marco de las enfermedades producidas por hipersensibilidad y/o autoinmunidad²⁰⁻³¹.

MACROLIDOS

La eritromicina y algunos de sus derivados tienen propiedades gastrointestinales como procinéticos. Esto ocurre en el caso de la eritromicina por estimular las células principales de la mucosa gástrica, y activar la secreción de pepsina. El efecto estimulador sobre la motilidad gastroduodenal inducido por claritromicina ha sido estudiado y se presume un efecto beneficioso aditivo al tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.

Otro mecanismo encontrado en los macrólidos es mediante la expresión proapoptótica de genes mediados por CHOP mejor conocido como DDIT3 “DNA-damage-inducible transcript 3”; que regula BIM, BAX, DR5 y TRB3. El gen DDIT3 está ubicado en el cromosoma 12: bp 57,516,587 to 57,520,516. Entre sus funciones es un factor de transcripción de múltiples funciones en la respuesta al estrés del retículo endoplásmico (RE). Juega un papel importante en la respuesta a una amplia variedad de estrés celular e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en respuesta a estrés del RE. Se ha encontrado que este efecto podría ser útil en mieloma múltiple. La claritromicina induce una acumulación de LC3-II sin afectar mTOR o AKT lo que finalmente llevan a la muerte celular al detener el proceso de autofagia de los lisosomas.

Este fenómeno puede explicar cómo la claritromicina, combinada con la talidomida, aumenta los efectos citotóxicos de este último sobre las células de mieloma múltiple y sugiere que la modificación de la autofagia podría representar un nuevo enfoque para la terapia, como ha sido demostrado por Mark, Kato y otros 35-38.

Por otro lado, claritromicina y azitromicina, mejoran los parámetros clínicos en pacientes con fibrosis quística y asma. El mecanismo propuesto es por alterar la activación de macrófagos a partir de la activación genes NOS2 y TNF. NOS2 juega un papel importante en la ruptura oxidativa en los macrófagos M1 necesarios para matar los microorganismos internalizados. El exceso de expresión de genes NOS2 puede ser perjudicial, especialmente en el contexto de una respuesta inflamatoria excesivamente-M1 [16], que conduce a daño pulmonar y una disminución de la función pulmonar 39.

CEFTRIAXONA

La ceftriaxona es una de las cefalosporinas con mayor uso tanto intrahospitalario como comunitario. Su efecto antibacteriano se debe a su unión con las PBP o “Penicillin binding proteins” bacterianas, inhibiendo los inhibidores de autolisinas con lo cual la pared celular pierde su estabilidad y se destruye por la acción de autolisinas 40.

Entre los usos recientes, no infecciosos de la ceftriaxona se encuentra el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS). El mecanismo de acción es diferente al antibacteriano y se relaciona con el receptor de glutamato GLP-1 o EEAT2.

Los antibióticos que contienen un anillo de β -lactámicos muestran efectos anti-glutamato que sustentan su eficacia en modelos animales. La actividad convulsiva inducida por cocaína es inhibida por ceftriaxona, ácido clavulánico, o tazobactam pero no por el vancomycin antibiótico no- β -lactama. Estos resultados sugieren que algunos beta-lactámicos podrían ofrecer una alternativa en enfermedades del SNC causadas por el aumento de la transmisión del glutamato. Ceftriaxona a dosis de 4 gramos diarios, aumenta la actividad del EEAT2 en astrocitos responsables del 90% de la captación de glutamato cerebral. Lo anterior hace atractivo el uso de ceftriaxona en enfermedades como esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, apoplejía, depresión, adicción y otras 41-43.

FLUROQUINOLONAS:

La evidencia de que las quinolonas, además de los macrólidos, como agentes inmunomoduladores, ha sido importante, particularmente después del desarrollo de la ciprofloxacina, reportándose su capacidad de reducir la producción de citokinas pro-inflamatorias como IL-1, IL6, IL12 y TNF α

En modelos animales se ha encontrado en ratones acción antibacteriana, aun contra gérmenes anaerobios, sin que la bacteria sea susceptible a la ciprofloxacina⁴⁴. Alguna evidencia ha sido propuesta por autores en relación a usos terapéuticos no infecciosos como en el caso de quinolonas en el cuál el estudio de Paul M, propone un efecto posiblemente anti-neoplásico de las quinolonas debido a la reducción total en la mortalidad por todas las causas. Un efecto anti-neoplásico por regulación de VEGF (vascular endothelial growth factor) ha sido también propuesto en tetraciclinas 45-46.

OTROS

Se ha descrito ampliamente el papel inmunomodulador de los medicamentos antifúngicos, como los imidazólicos, así como el de los medicamentos antivirales, así como también el potencial efecto negativo de la muerte celular, que induce mayor respuesta por-inflamatoria, como en el caso de los medicamentos antituberculosos, que pueden producir la Reacción Paradójica de empeoramiento con el tratamiento, reacción que usualmente requiere tratamiento con esteroides sistémicos, similar al Síndrome de Reconstitución inmune, relacionado con el inicio de los medicamentos antiretrovirales^{47, 48}

CONCLUSIÓN

El uso de los antimicrobianos se está expandiendo más allá de su efecto microbicida. Nuevos blancos moleculares se están encontrando mediante el conocimiento emergente en biología molecular. Estos mecanismos en el ser humano permiten su utilización en diversas enfermedades no infecciosas que van desde problemas pulmonares, reumáticos hasta cáncer. Es una ventana recién abierta que nos permite ver un horizonte diferente de los antimicrobianos.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

La elaboración de este artículo no ha sido patrocinada por ninguna persona o Industria Farmacéutica

REFERENCIAS

1. GOASGUEN P, EZANNO J [An attempt to treat acute articular rheumatism with terramycin; results of 54 cases]. BILLIOTTET J. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1955 Jun 17-24;71(19-20):720-3. French.
2. Brundula V, Rewcastle NB, Metz LM, Bernard CC, Yong VW: Targeting leukocyte MMPs and transmigration: minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis. Brain. 2002 Jun;125(Pt 6):1297-308. Pubmed
3. Sutton TA, Kelly KJ, Mang HE, Plotkin Z, Sandoval RM, Dagher PC: Minocycline reduces renal microvascular leakage in a rat model of ischemic renal injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2005 Jan;288(1):F91-7. Epub 2004 Sep 7. Pubmed
4. Koistinaho M, Malm TM, Kettunen MI, Goldsteins G, Starckx S, Kauppinen RA, Opdenakker G, Koistinaho J: Minocycline protects against permanent cerebral ischemia in wild type but not in matrix metalloproteinase -9-deficient mice. J Cereb Blood Flow Metab. 2005 Apr;25(4):460-7. Pubmed
5. Lee CZ, Yao JS, Huang Y, Zhai W, Liu W, Guglielmo BJ, Lin E, Yang GY, Young WL: Dose-response effect of tetracyclines on cerebral matrix metalloproteinase-9 after vascular endothelial growth factor hyperstimulation. J Cereb Blood Flow Metab. 2006 Sep;26(9):1157-64. Epub 2006 Jan 4. Pubmed
6. Machado LS, Kozak A, Ergul A, Hess DC, Borlongan CV, Fagan SC: Delayed minocycline inhibits ischemia-activated matrix metalloproteinases 2 and 9 after experimental stroke. BMC Neurosci. 2006 Jul 17;7:56. Pubmed
7. Sasamura H, Takahashi A, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Kitamura H, Itoh N, Tsukamoto T: Inhibitory effect on expression of angiogenic factors by antiangiogenic agents in renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2002 Mar 4;86(5):768-73. Pubmed
8. Yao JS, Chen Y, Zhai W, Xu K, Young WL, Yang GY: Minocycline exerts multiple inhibitory effects on vascular endothelial growth factor-induced smooth muscle cell migration: the role of ERK1/2, PI3K, and matrix metalloproteinases. Circ Res. 2004 Aug 20;95(4):364-71. Epub 2004 Jul 15. Pubmed
9. Rocchetti R, Talevi S, Margiotta C, Calza R, Corallini A, Possati L: Antiangiogenic drugs for chemotherapy of bladder tumours. Chemotherapy. 2005 Oct;51(6):291-9. Epub 2005 Oct 13. Pubmed
10. Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S, Bian J, Guo L, Farrell LA, Hersch SM, Hobbs W, Vonsattel JP, Cha JH, Friedlander RM: Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. Nat Med. 2000 Jul;6(7):797-801. Pubmed
11. Sanchez Mejia RO, Ona VO, Li M, Friedlander RM: Minocycline reduces traumatic brain injury-mediated caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction. Neurosurgery. 2001 Jun;48(6):1393-9; discussion 1399-401. Pubmed
12. Kim HS, Suh YH: Minocycline and neurodegenerative diseases. Behav Brain Res. 2009 Jan 23;196(2):168-79. Epub 2008 Oct 11. Pubmed
13. Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozd M, Kim BY, Ona V, Li M, Sarang S, Liu AS, Hartley DM, Wu DC, Gullans S, Ferrante RJ, Przedborski S, Kristal BS, Friedlander RM: Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. Nature. 2002 May 2;417(6884):74-8. Pubmed
14. Matsuki S, Iuchi Y, Ikeda Y, Sasagawa I, Tomita Y, Fujii J: Suppression of cytochrome c release and apoptosis in testes with heat stress by minocycline. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Dec 19;312(3):843-9. Pubmed
15. Chu HC, Lin YL, Sytwu HK, Lin SH, Liao CL, Chao YC: Effects of minocycline on Fas-mediated fulminant hepatitis in mice. Br J Pharmacol. 2005 Jan;144(2):275-82. Pubmed

16. Heo K, Cho YJ, Cho KJ, Kim HW, Kim HJ, Shin HY, Lee BI, Kim GW: Minocycline inhibits caspase-dependent and -independent cell death pathways and is neuroprotective against hippocampal damage after treatment with kainic acid in mice. *Neurosci Lett*. 2006 May 8;398(3):195-200. Epub 2006 Feb 15. Pubmed
17. Mansson R, Hansson MJ, Morota S, Uchino H, Ekdahl CT, Elmer E: Re-evaluation of mitochondrial permeability transition as a primary neuroprotective target of minocycline. *Neurobiol Dis*. 2007 Jan;25(1):198-205. Epub 2006 Oct 24. Pubmed
18. Kim HS, Suh YH: Minocycline and neurodegenerative diseases. *Behav Brain Res*. 2009 Jan 23;196(2):168-79. Epub 2008 Oct 11. Pubmed
19. Gary S, Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes, and James R. O'Dell. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Ninth Edition 2013:61, 917-940.e6
20. Chen FY, Xue B, Wang H. [Analysis of the clinical efficacy of yiqi fumai injection combined hydroxychloroquine sulfate tablet for treating Sjogren's syndrome]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2012 Dec;32(12):1621-3. Chinese.
21. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Adamson J, Arden NK, Birrell F, Cockayne S, Dickson J, Doherty M, Dziedzic KS, Grainger A, Hewitt CE, O'Neill TW, Scott DL, Vincent TL, Wakefield RJ, Watt FE, Torgerson DJ, Conaghan PG. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis (HERO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013 Mar 2;14:64. doi: 10.1186/1745-6215-14-64.
22. Karlsson JA, Neovius M, Nilsson JÅ, Petersson IF, Bratt J, van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomised, controlled, SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1927-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202062
23. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, Smail A, Limal N, Perard L, Desmurs-Clavel H, Boutin du LT, Asli B, Kahn JE, Pourrat J, Sailler L, Ackermann F, Papo T, Sacré K, Fain O, Stirnemann J, Cacoub P, Jallouli M, Leroux G, Cohen-Bittan J, Tanguy ML, Hulot JS, Lechat P, Musset L, Amoura Z, Piette JC. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 1;72(11):1786-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202322. Epub 2012 Nov 10.
24. Singal AK, Kormos-Hallberg C, Lee C, Sadagoparamanujam VM, Grady JJ, Freeman DH Jr, Anderson KE. Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec;10(12):1402-9. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.038. Epub 2012 Sep 14.
25. Paton NI, Goodall RL, Dunn DT, Franzen S, Collaco-Moraes Y, Gazzard BG, Williams IG, Fisher MJ, Winston A, Fox J, Orkin C, Herieka EA, Ainsworth JG, Post FA, Wansbrough-Jones M, Kelleher P; Hydroxychloroquine Trial Team. Effects of hydroxychloroquine on immune activation and disease progression among HIV-infected patients not receiving antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jul 25;308(4):353-61. doi: 10.1001/jama.2012.6936.
26. Fong T, Trinkaus K, Adkins D, Vij R, Devine SM, Tomasson M, Goodnough LT, Lopez S, Graubert T, Shenoy S, Dipersio JF, Khoury HJ. A randomized double-blind trial of hydroxychloroquine for the prevention of chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Oct;13(10):1201-6.
27. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) versus NSAID with hydroxychloroquine in treatment of chemotherapy-related arthropathy: open-label multicenter pilot study.
28. Kim HA, Choi HJ, Baek HJ, Lim MJ, Park W, Lee J, Choi SJ, Yoon BY, Choi ST, Song JS, Koh BR, Suh CH. *J Rheumatol*. 2012 Sep;39(9):1902-3. doi: 10.3899/jrheum.120179.
29. Gilman AL, Schultz KR, Goldman FD, Sale GE, Krailo MD, Chen Z, Langholz B, Jacobsohn DA, Chan KW, Ryan RE, Kellick M, Neudorf SM, Godder K, Sandler ES, Sahdev I, Grupp SA, Sanders JE, Wall DA. Randomized trial of hydroxychloroquine for newly diagnosed chronic graft-versus-host disease in children: a Children's Oncology Group study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jan;18(1):84-91. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.05.016. Epub 2011 May 30.

30. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial.
31. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E, Zickert A, Theander J, Thörner A, Hellström H, Teleman A, Dackhammar C, Akre F, Forslind K, Ljung L, Oding R, Chatzidionysiou A, Wörner M, Bratt J.
32. Pustorino S1, Turiano S, Pizzimenti C, Calipari G, Federico G, D'Amico G, Sinopoli C, Martinez P, Guerri O, Lizza G, et al. [Effects of intravenous administration of clarithromycin on plasma levels of gastrin and group I pepsinogen]. Clin Ter. 1994 Oct;145 (10):277-81.
33. Bortolotti M, Annese V, Mari C, Lopilato C, Porrazzo G, Miglioli M Dose-related stimulatory effect of clarithromycin on interdigestive gastroduodenal motility. - Digestion - 2000; 62(1); 31-7
34. Acalovschi M, Dumitrascu DL, Hagiuc C. Oral clarithromycin enhances gallbladder emptying induced by a mixed meal in healthy subjects. Eur J Intern Med. 2002 Mar;13(2):104-107.
35. Mark TM, Bowman IA, Rossi AC, Shah M, Rodriguez M, Quinn R, Pearse RN, Zafar F, Pekle K, Jayabalan D, Ely S, Coleman M, Chen-Kiang S, Niesvizky R. Thalidomide, clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone therapy in newly diagnosed, symptomatic multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2014 Mar 25
36. Kato H, Onishi Y, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fujiwara T, Fukuhara N, Ishizawa K, Takagawa M, Harigae H. Addition of clarithromycin to lenalidomide/low-dose dexamethasone was effective in a case of relapsed myeloma after long-term use of lenalidomide. Ann Hematol. 2013 Dec;92(12):1711-2. doi: 10.1007/s00277-013-1761-x. Epub 2013 Apr 28
37. Rossi A, Mark T, Jayabalan D, Christos P, Zafar F, Pekle K, Pearse R, Chen-Kiang S, Coleman M, Niesvizky R. BiRD (clarithromycin, lenalidomide, dexamethasone): an update on long-term lenalidomide therapy in previously untreated patients with multiple myeloma. Blood. 2013 Mar 14;121(11):1982-5
38. Nakamura M, Kikukawa Y, Takeya M, Mitsuya H, Hata H. Clarithromycin attenuates autophagy in myeloma cells. Int J Oncol. 2010 Oct;37(4):815-20.
39. Theodore J. Cory, Susan E. Birket, Brian S. Murphy, Don Hayes, Michael I. Anstead, Jamshed F. Kanga, Robert J. Kuhn, Heather M. Bush, and David J. Feola Impact of azithromycin treatment on macrophage gene expression in subjects with cystic fibrosis Journal of Cystic Fibrosis, 2014-03-01, Volume 13, Issue 2, Pages 164-171
40. Jarrod W. Johnson, Jed F. Fisher, and Shahriar Mobashery. Bacterial cell-wall recycling. Ann N Y Acad Sci. Jan 2013; 1277(1): 54-75. Published online Nov 16, 2012. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06813.x
41. Berry JD, Shefner JM, Conwit R, Schoenfeld D, Ker-oack M, Felsenstein D, Krivickas L, David WS, Vriesendorp F, Pestronk A, Caress JB, Katz J, Simpson E, Rosenfeld J, Pascuzzi R, Glass J, Re-zania K, Rothstein JD, Greenblatt DJ, Cudkowicz ME, Design and initial results of a multi-phase randomized trial of ceftriaxone in amyotrophic lateral sclerosis. - PLoS ONE - 2013; 8(4); e61177
42. S.M. Rawls, F. Karaca, I. Madhani, V. Bhojani, R.L. Martinez, M. Abou-Gharbia, and R.B. Raffa β -lactamase inhibitors display anti-seizure properties in an invertebrate assay Neuroscience, 2010-09-15, Volume 169, Issue 4, Pages 1800-1804
43. Lorne Zinman, and Merit Cudkowicz, Lorne Zinman, and Merit Cudkowicz, Emerging targets and treatments in amyotrophic lateral sclerosis, Lancet Neurology, The, 2011-05-01, Volume 10, Issue 5, Pages 481-490
44. (Ref: Fraile LJ. La inmunomodulación puede contribuir al mecanismo de acción de los antimicrobianos Clin. Vet. Peq. Anim, 27 (4): 225-231, 2007)
45. Paul M, Gafter-Gvili A, Fraser A, Leibovici L - The anti-cancer effects of quinolone antibiotics? Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - Nov 2007; 26(11); 825-31
46. Kothari M, Simon SR - Chemically modified tetracyclines inhibit VEGF secretion by breast cancer cell lines. Cytokine - Aug 2006; 35(3-4); 115-25
47. Lawn, SD, Bekker, LG, Wood, R. *How effectively does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control.* AIDS 2005; 19:1113.
48. McIlleron H et al. *Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome.* Journal of Infectious Diseases, 2007, 196 Suppl 1:S63-S75.