



# Los ácidos grasos poliinsaturados y sus derivados regulan infecciones respiratorias

## Polysaturated fatty acids and their derivatives regulate respiratory infections

Andy Ruiz,<sup>\*,‡</sup> Aida Susana Romero-García,<sup>‡</sup> Raúl Mancilla-Jiménez,<sup>‡</sup> Esmeralda Juárez<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, CDMX, México;

<sup>‡</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México.

**RESUMEN.** La regulación de la inflamación es un proceso fisiopatológico complejo que depende de la producción de lípidos oxigenados derivados de los ácidos grasos poliinsaturados esenciales, como el omega-3 y el omega-6, entre los que se encuentran las lipoxinas, resolvinas y protectinas, denominados mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación (SPM, del inglés *specialized pro-resolving lipid mediators*). La actividad de éstos se asocia con el control de procesos respiratorios infecciosos al modular la producción de citocinas proinflamatorias, evitar el daño por necrosis asociado a la inflamación, disminuir cargas microbianas y promover la regeneración de los tejidos. En este trabajo revisamos los aspectos bioquímicos, inmunológicos y fisiopatológicos de los SPM en la regulación de la inflamación en infecciones respiratorias.

**Palabras clave:** Ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, inflamación, infecciones respiratorias, mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación.

### INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales (PUFA, del inglés *polyunsaturated fatty acids*), como el omega-3, se obtienen de fuentes ricas de pescado, salmón, nueces y semillas de lino, mientras que las fuentes ricas en omega-6 incluyen aceites vegetales de maíz, cártamo, girasol, soja y algunos productos animales.<sup>1-3</sup>

El estudio de los PUFA ha incrementado por su participación en la regulación de respuestas inflamatorias,

**ABSTRACT.** The regulation of inflammation is a complex pathophysiological process that depends on the production of oxygenated lipid derivatives essential polyunsaturated fatty acids, like omega-3 and omega-6, among which are the lipoxins resolvins and protectins, called specialized pro-resolving lipid mediators (SPM). Their activity is associated with the control of respiratory infection processes to modulate the production of proinflammatory cytokines, avoiding damage due to inflammation-associated necrosis, reducing microbial loads, and promoting tissue remodeling. Therefore, we review some of the biochemical, physiological and immunological aspects of SPM in the regulation of inflammation in respiratory infections.

**Keywords:** Eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, inflammation, respiratory infections, specialized pro-resolving lipid mediators.

como la producción de mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación (SPM, del inglés *specialized pro-resolving lipid mediators*). Los SPM derivados de los PUFA como el ácido linoleico (C18:  $\Delta 2$ , n-6), ácido araquidónico (AA, C20:  $\Delta 4$ , n-6), ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:55,8,11,14,17) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:64,7,10,13,16,19) son generados a partir de reacciones enzimáticas mediadas por lipooxigenasas (LOX) y/o ciclooxigenasas (COX), que incluyen protectinas y resolvinas de la serie D, derivadas del DHA, resolvinas de la serie E, derivadas del EPA, y lipoxinas, derivadas del AA, como se muestra en la *Figura 1*.<sup>4-9</sup>

Tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, los SPM promueven el aclaramiento bacteriano al estimular la producción de péptidos antimicrobianos,<sup>7,10</sup> incrementan la actividad fagocítica de los macrófagos<sup>11-13</sup> y disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias. Además, ayudan en la reparación tisular, aumentan las defensas del hospedero y mejoran su supervivencia.<sup>14,15</sup>

Se tiene evidencia de que las infecciones respiratorias se ven afectadas por el estado nutricional del paciente, el

#### Correspondencia:

**Dra. Esmeralda Juárez**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, CDMX, México.

**Correo electrónico:** esmeraldajc@yahoo.com

Recibido: 30-VIII-2021; aceptado: 31-III-2022.

**Citar como:** Ruiz A, Romero-García AS, Mancilla-Jiménez R, Juárez E. Los ácidos grasos poliinsaturados y sus derivados regulan infecciones respiratorias. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (1): 41-51. <https://dx.doi.org/10.35366/105531>

estado metabólico, la medicación, las complicaciones y el curso de la enfermedad pulmonar propiamente dicha,<sup>16-22</sup> por lo que lograr el equilibrio entre los efectos protectores y perjudiciales de la respuesta inmune pueden ayudar a disminuir la morbimortalidad y las complicaciones en infecciones respiratorias. Por lo tanto, investigar los aspectos bioquímicos, inmunológicos y fisiopatológicos de los PUFA y sus derivados ayudarán a vislumbrar rutas, vías de administración y formulaciones nutricionales que ayuden a seleccionar estrategias para erradicar a los patógenos de vías respiratorias.

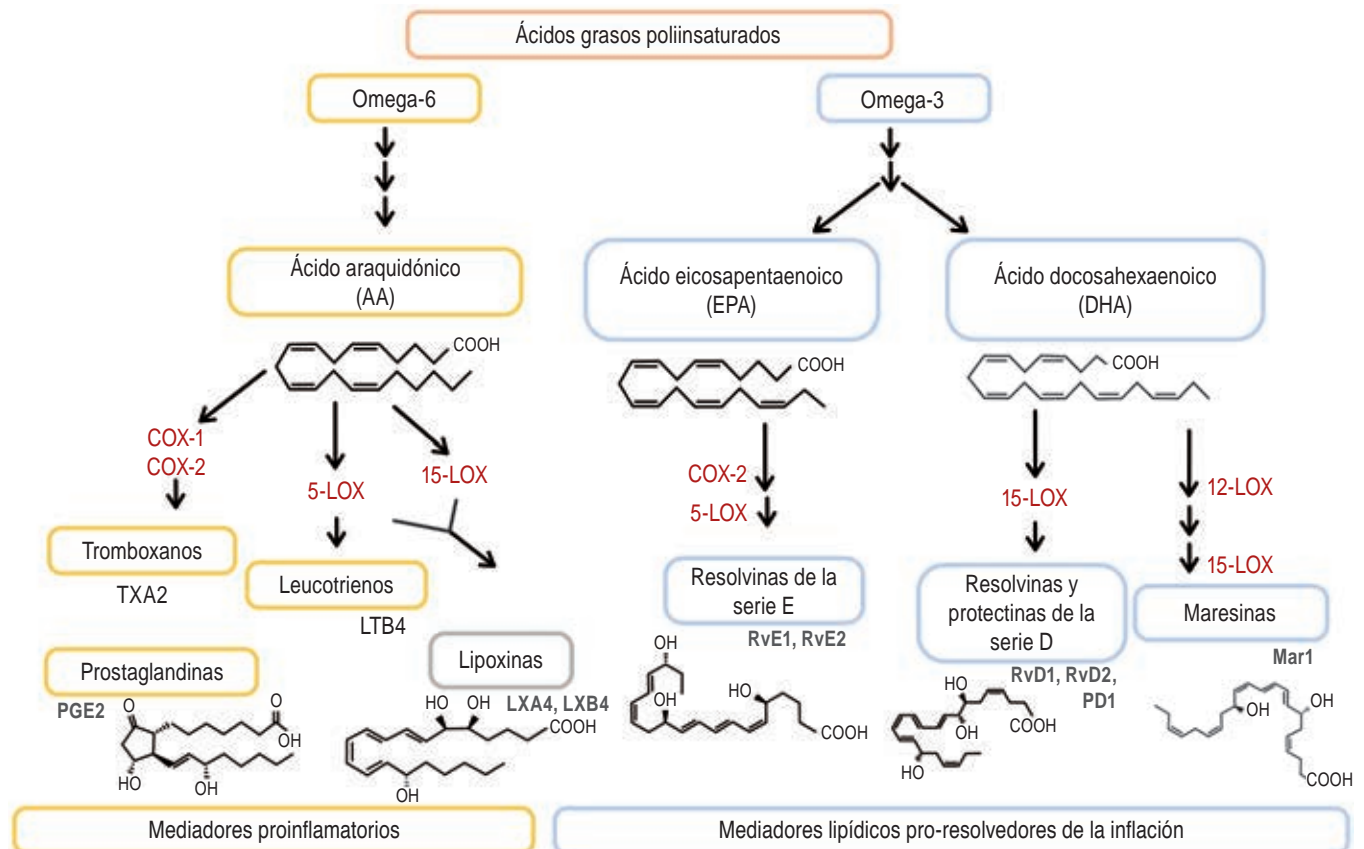
### PAPEL FISIOLÓGICO DE LOS SPM

Las acciones biológicas de los SPM están mediadas por la activación de receptores afines. La señalización inicia localmente por los receptores asociados a proteínas G específicos (GPCR, por sus siglas en inglés *G protein-coupled receptors*) que se expresan en diferentes tipos de células (células polimorfonucleares [PMN], células dendríticas, monocitos, macrófagos, células epiteliales, fibroblastos, adipocitos, etcétera) y promueven selectividad tisular, ejer-

ciendo su acción ante respuestas extracelulares. En la [Tabla 1](#) se muestran algunos de los receptores SPM encontrados hasta el momento, así como sus agonistas, antagonistas y genes reguladores.<sup>23-30</sup>

ALX fue el primer receptor identificado, éste es activado por ligandos endógenos afines, incluidos la lipoxina A4 (LXA4) y las resolvinas D1 y D3 (RvD1 y RvD3), así como las desencadenadas por aspirina (AT-LXA4, AT-RvD1). RvD1 activa al receptor GPR32 que conduce a la regulación de varios micro-ARN (miRNA) involucrados en la orquestación de la inflamación aguda, incluidos miR-(miRNA)146b, miR-208a y miR-219. Este receptor también media las acciones biológicas de RvD5 en el contexto de infecciones bacterianas, por lo que su activación por RvD5 conduce a una mayor fagocitosis bacteriana en los macrófagos humanos y a una baja regulación de varios genes proinflamatorios, incluidos NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa).<sup>31,32</sup>

El efecto biológico de las resolvinas está mediado por los receptores ALX, FPR2, DRV1, GPCR32, DRV2, GPCR18,



**Figura 1:** Biosíntesis de los mediadores lipídicos proinflamatorios y pro-resolvedores de la inflamación.

**Tabla 1:** Receptores, genes y agonistas de los *specialized pro-resolving lipid mediators* en diversas células.

SPM	Receptores GPCR	Gen	Antagonista	Célula
RvD1	ALX, ALX/FPR2, FPR2, DRV1, GPCR32/ ALX	GPCR32	–	PMN, CD, monocitos, macrófagos, células epiteliales, fibroblastos
RvD2	DRV2, DRV/GPCR2, DRV2/GPCR18, GPCR18	–	–	NK, PMN, linfocitos, monocitos, macrófagos, células epiteliales
RvD3	ALX, DRV1	–	–	Linfocitos, PMN, monocitos, macrófagos
RvD5	DRV1, DRV1/GPCR32	GPCR32	–	PMN
AT-RvD1	ALX/FPR2	–	–	NK, PMN, linfocitos, monocitos, macrófagos, células epiteliales
RvE1	ChemR23, ERV	CMKLR1	BLT1	PMN, monocitos, macrófagos
RvE2	ERV1/ChemR23	CMKLR1	BLT1	Monocitos, macrófagos
LXA4	ALX, FPR2	FPR2	CB1	Linfocitos, NK, PMN, linfocitos, monocitos, macrófagos, células epiteliales
AT-LXA4	ALX, DRV1/GPCR32	GPCR32	–	NK, PMN, linfocitos, monocitos, macrófagos, células epiteliales
Mar1	–	–	BLT1	PMN, monocitos, macrófagos

SPM = mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación (*specialized pro-resolving lipid mediators*); GPCR = receptores asociados a proteínas G (*G protein-coupled receptors*); RvD1 = resolvin D1; ALX = receptor de lipoxinas (*lipoxins receptor*); FPR2 = receptor de péptidos N-formilo 2 (*N-formyl peptide receptor 2*); PMN = células polimorfonucleares; GPCR32 = receptor 32 asociado a proteína G (*G protein-coupled receptor 32*); CD = células dendríticas; RvD2 = resolvin D2; DRV2 = receptor de resolvin D2 (*resolvin D2 receptor*); DRV = receptor de resolvinas de la serie D (*D-series resolvin receptor*); GPCR2 = receptor 2 asociado a proteína G (*G protein-coupled receptor 2*); GPCR18 = receptor 18 asociado a proteína G (*G protein-coupled receptor 18*); NK = células asesinas naturales (*natural killer*); RvD3 = resolvin D3; DRV1 = receptor de resolvin D1 (*resolvin D1 receptor*); RvD5 = resolvin D5; AT-RvD1 = resolvin D1 desencadenada por aspirina (*aspirin-triggered resolvin D1*); RvE1 = resolvin E1; ERV = receptor de resolvinas de la serie E (*E-series resolvins receptor*); CMKLR1: receptor quimera similar a quimiocina 1 (*chemerin chemokine-like receptor 1*); RvE2 = resolvin E2; ERV1 = receptor de resolvin E1 (*resolvin E1 receptor*); LXA4 = lipoxina A4; CB1 = receptor cannabinoide tipo 1 (*cannabinoid receptor type 1*); AT-LXA4 = lipoxina A4 desencadenada por aspirina; Mar1 = maresina 1.

ChemR23 o ERV1. Se ha demostrado que RvD1 inhibe el NF- $\kappa$ B canónico (p65/p50) y la activación de la vía NF- $\kappa$ B no canónica (p50/p50), lo que conduce a la inhibición de apoptosis y bloqueo en la producción de citocinas proinflamatorias, reduciendo la migración transendotelial de PMN, aumentando la actividad de los macrófagos, lo que resulta en la eliminación de células apoptóticas.<sup>33</sup> Por otra parte, RvD1 es capaz de activar PPAR $\gamma$  (receptor de peroxisoma proliferador activado gamma) y suprimir la degradación de NF- $\kappa$ B vía p65.<sup>34</sup>

Algunos estudios han demostrado que RvD2 activa el receptor DRV2/GPCR18 controlando las funciones de fagocitos tanto en humanos como en ratones para dichos receptores, donde infecciones bacterianas fueron controladas, mejorando la supervivencia en murinos y brindando protección de órganos, mientras que estas acciones fueron mermadas en ratones transgénicos Knockout (KO) para DRV2.<sup>35</sup>

En el caso de RvE1, se ha demostrado que tiene una función como agonista para ChemR23/ERV y antagonista para el receptor LTB4 (BLT1) en PMN. Siendo capaz de inhibir el anión superóxido de PMN en respuesta al TNF- $\alpha$  o al péptido bacteriano N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (f-MetLeuPhe), además estimula la fagocitosis de PMN

apoptóticos por macrófagos. Mientras que en un modelo de periodontitis de conejo, la administración de RvE1 dio lugar a la regeneración de tejidos dañados, incluyendo hueso, en comparación con el uso de aspirina o esteroides como la dexametasona, inhibió selectivamente el tromboxano, demostrando su capacidad de ejercer efectos antiinflamatorios.<sup>26</sup>

Las evaluaciones de las concentraciones de los SPM en el organismo se realizan mediante técnicas de alta resolución estructural como cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS, del inglés *liquid chromatography-mass spectrometry*), metabololipidómica y espectroscopia UV. La información reportada a la fecha, sugiere que los niveles basales de los SPM están en los intervalos submicromolar y nanomolar.<sup>23,29,30,34,36,37</sup> Shivakoti et al.<sup>38</sup> realizaron un estudio comparativo de las concentraciones de algunos SPM, donde determinaron que pacientes australianos diabéticos (DM) presentaban concentraciones más altas de RvD1, RvD2, RvE1, RvE2 y Mar1 en suero, en comparación con pacientes con tuberculosis (TB) y pacientes con TB y diabetes (TB-DM), lo que indica que la infección promueve un desbalance entre estos mediadores lipídicos, dando pie a considerar los niveles de SPM como biomarcadores de enfermedad.

## SPM EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS

El sistema respiratorio humano suele dividirse en vías respiratorias superiores y bajas. Las vías respiratorias superiores incluyen cavidades nasales, cavidad oral, senos paranasales, nasofaringe y laringe (que juegan un rol importante en la eliminación de partículas). Las vías respiratorias bajas incluyen la tráquea, bronquios principales, bronquios terminales y bronquios respiratorios, así como los alvéolos.<sup>39,40</sup> Las infecciones pueden afectar a ambas vías respiratorias, siendo las más frecuentes la rinofaringitis aguda (resfriado común, ocasionado por rinovirus, coronavirus y el virus respiratorio sincitial [VRS]), y más raramente por enterovirus, influenza y parainfluenza).<sup>41-47</sup> En modelos murinos se ha demostrado que la infección por virus de la influenza H5N1 causa una desregulación en la expresión y señalización de SPM, tales como las lipoxinas,<sup>48</sup> mientras que la administración exógena de PD1 logra inhibir la infección de este virus mejorando la supervivencia y función pulmonar.<sup>49</sup> Por otra parte, Ramón et al.<sup>50</sup> demostraron un efecto coadyuvante con la administración del ácido 17(S)-hidroxidocosahexaenoico (17-HDHA) tras la vacunación contra la influenza, al incrementar significativamente los niveles de anticuerpos anti-H1N1 en suero, así como el número de células B en médula ósea de murinos.

Otras de las infecciones frecuentes son la faringoamigdalitis (inflamación de las membranas orofaríngeas y amígdalas palatinas, ocasionada comúnmente por adenovirus, parainfluenza, virus de Epstein-Barr, Cocksackievirus y *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico del grupo A)<sup>43,44,51-53</sup> y la rinosinusitis (inflamación de la mucosa que reviste los senos paranasales, ocasionada por *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Bacteroides* sp. y *Fusobacterium* sp.).<sup>51,54,55</sup> En un modelo de infección con *H. influenzae* se ha encontrado que la administración de AT-RvD1 regula el transporte de leucocitos al pulmón, incrementando la fagocitosis de neutrófilos por macrófagos y reduciendo los niveles de la interleucina 6 (IL-6) y TNF- $\alpha$ .<sup>56</sup>

Por otra parte, la permeabilidad del epitelio alveolar puede desencadenar una respuesta inflamatoria por la entrada de diferentes agentes exógenos y endógenos que pueden estimular de forma persistente al organismo, lo que implica un reto para el mantenimiento de la homeostasis y la resolución de la inflamación.

Algunos microorganismos tienen la capacidad de establecerse de forma crónica como *Mycobacterium tuberculosis*, causante de TB, que maneja las cifras más altas de muertes por enfermedad infecciosa en todo el mundo después del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>57-59</sup> En un modelo experimental de ratones deficientes en la 5-lipoxygenasa (5-LO, enzima encargada de la producción de lipoxinas), parece tener un mejor control de la infección

por *M. tuberculosis* en comparación con ratones silvestres infectados con *M. tuberculosis* tratados con un inhibidor de la 5-LO, donde estos últimos tuvieron una mayor mortalidad y mayor carga bacteriana. Estos resultados sugieren que el control de la infección está relacionada con la producción de leucotrienos (vía proinflamatoria) más que por la producción de lipoxinas (vía antiinflamatoria).<sup>60</sup> Mientras que en otro modelo *in vitro* de macrófagos humanos infectados con la cepa virulenta Mtb H37Rv tratados exógenamente con RvD1 y Mar1 se indujo la expresión de péptidos antimicrobianos como BPI (*bactericidal permeability-increasing protein*) y la catelicidina humana LL37, regulando la producción de TNF- $\alpha$  y controlando el crecimiento intracelular de Mtb.<sup>10</sup> Estas investigaciones nos muestran estrategias que pueden llegar a utilizarse para apoyar el tratamiento actual de la TB, ya sea por suplementación de los precursores de los SPM como DHA/EPA o por administración exógena de los propios SPM.

Dentro de otros agentes externos que pueden causar afecciones respiratorias están los alérgenos (p. ej., las proteínas Derp2, presentes en las heces de los ácaros del polvo), partículas no degradables (como el asbesto) e incluso los cristales de partículas endógenas (p. ej., el colesterol),<sup>61-63</sup> sin dejar de lado el humo del cigarro, asociado a enfermedades respiratorias crónicas, cardiovasculares y tumorales, que afectan la capacidad fagocítica de los macrófagos.<sup>39,64-68</sup> Algunas investigaciones han demostrado que análogos de prostaglandinas y lipoxinas tienen propiedades físico-químicas que mejoran el uso de los glucocorticoides, ya que una disminución de estos últimos mejoran los efectos adversos, así como la resistencia a los esteroides en asma.<sup>69-71</sup> Además, en un modelo de asma alérgica, se determinó que la administración de algunos activadores como TLR7 (*toll like receptor 7*) incrementaban los SPM derivados del DHA como PD-1, 17-HDHA y 14-HDHA ayudando al control de la eosinofilia caracterizada en este modelo animal, así como en otro modelo por administración intraperitoneal de RvE1.<sup>72,73</sup>

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRN), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la lesión pulmonar aguda (ALI, *acute lung injury*) y el asma, son afecciones del sistema respiratorio que presentan altas incidencias, morbilidad y mortalidad. La EPOC es caracterizada por la limitación del flujo aéreo y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas o a gases. El humo del tabaco es el principal factor de riesgo,<sup>74-76</sup> le sigue la contaminación del aire,<sup>77,78</sup> la exposición laboral a polvos y productos químicos, la recurrencia de infecciones respiratorias durante la niñez o la predisposición genética. Algunos estudios en modelos murinos se han enfocado en la administración exógena de LXA4, ya que este SPM compite con las proteínas amiloides séricas A (SAA, *Serum amyloid A*) por los GPCR FPRR/ALX, SAA incrementa considerablemente en infecciones y está

**Tabla 2:** Acción de los *specialized pro-resolving lipid mediators* en diferentes modelos experimentales.

SPM	Célula o modelo de estudio	Acción	Referencias
Mar1	Células epiteliales bronquiales	Reducción de IL-6, TNF- $\alpha$ e IL-8, disminución de la acumulación de neutrófilos	13
	Macrófagos humanos	Induce la expresión de BPI, regula la producción de TNF- $\alpha$ e induce el control del crecimiento intracelular de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10
AT-RvD1	Células epiteliales bronquiales	Modula la activación de células de lavado broncoalveolar inducidas por LPS y la respuesta inmune del ácaro <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	95
RvE1	Modelos murinos de neumonía	Reduce IL-1 $\beta$ , IL-6, infiltración de PMN, mejora la supervivencia y disminuye las cargas bacterianas	11
	Modelos murinos de enfermedad crítica	Inhibe la translocación y la activación de NF- $\kappa$ B (p65)	96
RvD1	Modelo murino	En infecciones por <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> limita la infiltración de PMN, ayuda al aclaramiento bacteriano y aumenta la resolución de la infección	97
	Modelo murino	En ratones expuestos a largo plazo al humo del cigarrillo, redujo enfisema y el agrandamiento del espacio aéreo, así como la inflamación, el estrés oxidativo y la muerte celular	12
	Macrófagos alveolares humanos	En macrófagos alveolares humanos de pacientes con EPOC y sin EPOC disminuyeron los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$ , mientras que aumentó la fagocitosis y promovió un fenotipo de macrófagos M2	68,98
	Macrófagos humanos	Induce la expresión de BPI e LL37, regula la producción de TNF- $\alpha$ e induce el control del crecimiento intracelular de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10
PD1	Eosinófilos humanos	Pacientes con deterioro PD1 contribuyen a la persistencia asmática severa y gravedad de la enfermedad, disminuyen las moléculas de adhesión (CD11b y L-selectina), disminuye la quimiotaxis	96
LXA4	Sueros y modelos murinos	Regulan negativamente las respuestas protectoras de linfocitos Th1 contra la infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
DHA, EPA y ALA	Fibroblastos pulmonares humanos y línea celular bronquial (BEAS-2B)	Provocan una amplificación de las respuestas inflamatorias a los componentes virales y bacterianos, con producción de IL-6 y CXCL8	15

SPM = mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación (*specialized pro-resolving lipid mediators*); Mar1 = maresina 1; IL-6 = interleucina 6; v TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*); IL-8 = interleucina 8; BPI = proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (*bactericidal/permeability-increasing protein*); AT-RvD1 = resolvin D1 desencadenada por aspirina; LPS = lipopolisacárido; RvE1 = resolvin E1; IL-1 $\beta$  = interleucina 1 $\beta$ ; PMN = células polimorfonucleares; NF- $\kappa$ B = factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (*nuclear factor- $\kappa$ B*); RvD1 = resolvin D1; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LL37 = catelicidina; PD1 = protectina D1; LXA4 = lipoxina A4; DHA = ácido docosahexaenoico (*docosahexaenoic acid*); EPA = ácido eicosapentaenoico; ALA = ácido  $\alpha$ -linolénico ( *$\alpha$ -linolenic acid*); CXCL8 = quimiocina 8 (del inglés *Chemokine [C-X-X motif] ligand 8*).

relacionado en el reclutamiento excesivo de neutrófilos en EPOC, por lo tanto, ambos actúan como antagonistas, lo que puede ayudar a prevenir la inflamación crónica y el enfisema pulmonar.<sup>75,76,79</sup>

Por otra parte, el SDRN, el SDRA y ALI son enfermedades relacionadas con el sistema surfactante pulmonar, pero también ocurren con mayor frecuencia en el contexto de neumonía, sepsis, aspiración de contenido gástrico o trauma severo, a diferencia del asma, considerada como un trastorno inflamatorio heterogéneo altamente prevalente de las vías respiratorias por inflamación ocasionada por diversos alérgenos.<sup>80-82</sup> Eickmeier et al.<sup>83</sup> encontraron

que la administración de AT-RvD1 en un modelo murino de ALI disminuyó la cantidad de neutrófilos del líquido de lavado broncoalveolar, mejoró la integridad de la barrera epitelial y endotelial, disminuyó significativamente los niveles de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como la translocación nuclear de p65 fosforilada por NF- $\kappa$ B, por lo que este SPM podría funcionar también para el SDRN y SDRA.

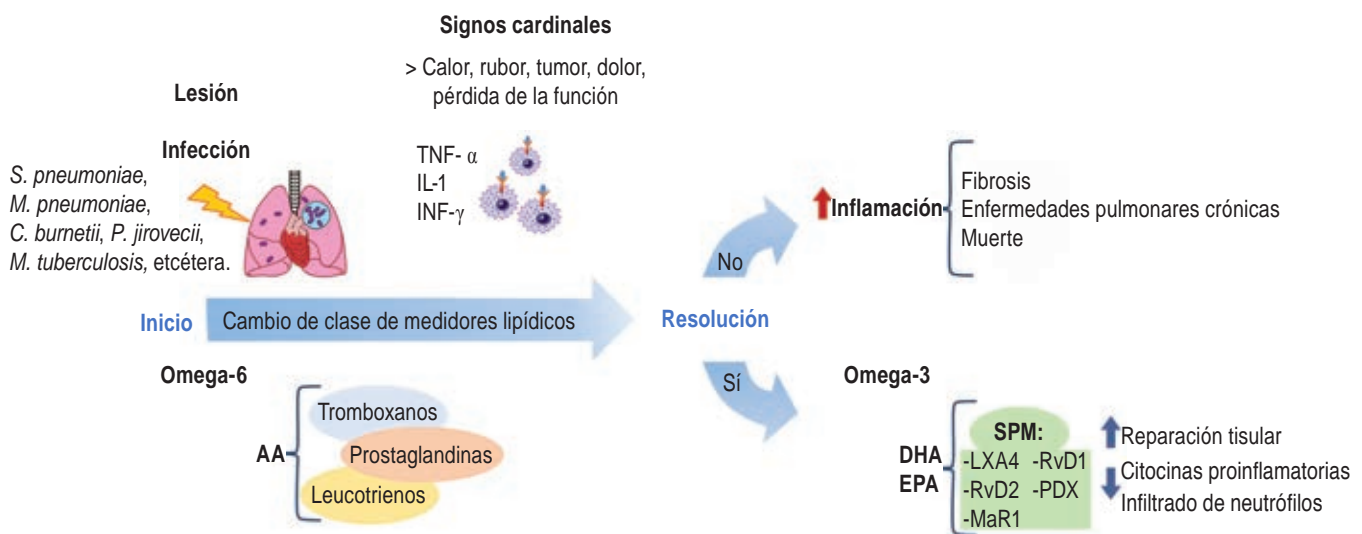
En la actualidad, la enfermedad de COVID-19 ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2, ha impulsado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para combatir la gravedad de la enfermedad, enfocándose en la eliminación

de las respuestas exacerbadas por producción de citocinas proinflamatorias,<sup>84</sup> donde algunos grupos se enfocaron en los precursores de los SPM, como la suplementación del PUFA omega-3, encontrando mejoras en algunos parámetros de la función respiratoria y renal de pacientes críticos con COVID-19 evaluados durante un mes, en comparación con pacientes sin suplementación.<sup>85</sup> La evaluación de los niveles de algunos SPM en pacientes diagnosticados con COVID-19 mostró que pacientes críticos presentaban concentraciones más bajas de los SPM que quienes fueron dados de alta.<sup>86,87</sup> Recchiuti *et al.*<sup>88</sup> encontraron en un modelo *in vitro* de macrófagos con o sin fibrosis quística expuestos a la glicoproteína S (*Spike 1*) del virión SARS-CoV-2, que tanto RvD1 como RvD2 fueron capaces de regular las funciones inflamatorias al modular miR-16, miR-29a y miR-103, y simultáneamente incrementaron selectivamente miR-223 y miR-125a, involucrados en la activación de NF- $\kappa$ B y la polarización inflamatoria de los macrófagos. No obstante, queda pendiente dilucidar si los diferentes factores de riesgo asociados a la enfermedad que incluyen edad avanzada, hipertensión, diabetes, obesidad u otras comorbilidades tienen alguna asociación con los SPM.

Como se ha visto a lo largo del texto, el análisis de los efectos biológicos de los SPM en las infecciones respiratorias

puede dar lugar a nuevas propuestas de inmunomodulación terapéutica. De manera reciente, De Toledo y colaboradores<sup>64</sup> demostraron que la fracción 39 del moco de la babosa *Phyllocaulis boraceiensis* contiene PUFA con potente actividad antiviral contra el virus del sarampión y el virus de la influenza. La viabilidad celular y la toxicidad del moco se evaluaron en células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) mediante el ensayo de Bromuro de 3-(4,5- dimetilazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT), donde demostraron que PUFA hidroxilados interferían con la unión del virus de la influenza al receptor de la célula huésped, provocando reducción en los títulos virales.

Por otra parte, en un modelo *in vitro* de neutrófilos humanos, la administración de lipoxina desencadenada por aspirina (15-epi-LXA4) anula la supresión de la apoptosis de neutrófilos con mieloperoxidasa (MPO, enzima con actividad microbicida) al bloquear la señalización mediada por la integrina  $\beta_2$ , mejorando la resolución de la lesión pulmonar sostenida por MPO.<sup>89-91</sup> Mientras tanto, en un modelo murino se evaluó la lesión pulmonar aguda por inyección intraperitoneal de *Escherichia coli* en ratones y se encontró que el tratamiento posterior con 15-epi-LXA4 promovió la apoptosis de neutrófilos y mejoró la resolución de la inflamación en la lesión pulmonar, comparable a



**Figura 2:** Respuesta inflamatoria y su resolución. Después de daño o infección por algún microorganismo se inicia una respuesta inflamatoria aguda, que activa los signos cardinales (calor, rubor, tumor, dolor o pérdida de la función) con producción de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, INF- $\gamma$ , etc.) e infiltrado neutrofílico. En este proceso también participan prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos que provienen de la síntesis del ácido araquidónico para intentar eliminar a los patógenos o agentes nocivos. Esta respuesta proinflamatoria cambia hacia un fenotipo antiinflamatorio con la participación de los mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación. Estos mediadores lipídicos provienen de la síntesis del ácido eicosapentaenoico y del ácido docosahexaenoico ingeridos en la dieta como ácidos grasos omega-3 y omega-6. La resolución de la respuesta inflamatoria llega con la reparación del tejido y restauración de la homeostasis, pero si no hay un cambio de clase de los mediadores lipídicos proinflamatorios al fenotipo antiinflamatorio, puede desplazarse hacia una inflamación crónica, con repercusiones sistémicas y deletéreas para el hospedero.

TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ); IL-1 = interleucina 1; AA = ácido araquidónico; DHA = ácido docosahexaenoico; EPA = ácido eicosapentaenoico; SPM = mediadores lipídicos pro-resolvedores de la inflamación; LXA4 = lipoxina A4; RvD1 = resolvina D1; Mar1 = maresina 1; RvD2 = resolvina D2; PDX = protectina DX; *Streptococcus pneumoniae*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Coxiella burnetii*; *Pneumocystis jirovecii*; *Mycobacterium tuberculosis*.

ratones tratados con RvD1 previo a ALI por LPS, donde la RvD1 mejora la tasa de supervivencia de ratones expuestos a ALI con inhibición de TNF- $\alpha$ , IL-6 y disminución de la expresión de COX-2.<sup>92</sup> Resultados similares se han encontrado con la administración de RvE1 en un modelo murino de neumonía, con exposición a *E. coli*, donde hubo reducción en la producción de citocinas proinflamatorias, disminución de PMN y reducción de las cargas bacterianas de *E. coli*, mejorando la supervivencia de los murinos.<sup>11</sup>

Por otro lado, Raposo et al.<sup>93</sup> evaluaron la ingesta nutricional de vitamina C, vitamina E, DHA, AA, selenio y zinc, en una cohorte con más de 1,500 individuos de entre 25 a 64 años que fueron seguidos durante nueve meses, encontraron una asociación en la susceptibilidad a la infección del tracto respiratorio superior en mujeres que en hombres por disminución en el consumo de DHA, AA y vitaminas C y E. En contraposición, en fibroblastos pulmonares humanos y línea celular bronquial (BEAS-2B) se ha demostrado que los PUFA como el DHA, EPA y ALA ( $\alpha$ -linolénico) provocan una amplificación de las respuestas inflamatorias a los componentes virales y bacterianos, con producción de IL-6 y CXCL8, lo que sugiere que los ácidos grasos poliinsaturados no tienen efectos antiinflamatorios en estas células pulmonares.<sup>94</sup> Un breve resumen de la acción de los SPM se muestran en la *Tabla 2*.

## PARTICIPACIÓN DE LOS SPM EN LA RESOLUCIÓN DE INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta del sistema inmunológico de un organismo al daño ocasionado por patógenos o por sustancias de naturaleza biológica, química, física o mecánica y, dependiendo de la duración, puede clasificarse en aguda o crónica.

La inflamación aguda comprende cambios significativos en niveles plasmáticos de histamina, bradiquinina, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-2 e IL-6), cruciales para controlar y eliminar a agentes nocivos,<sup>99-104</sup> pero si la inflamación aguda se mantiene, conduce a inflamación crónica con repercusiones sistémicas y deletéreas para el hospedero, como infiltración tisular por agregados de leucocitos (formación de granulomas), biosíntesis descontrolada de colágeno, dando lugar a fibrosis o cirrosis, pérdida permanente de la función del tejido normal (*functio laesa*) o lesiones oxidativas en el ácido desoxirribonucleico (ADN), dando lugar a enfermedades degenerativas como enfermedades autoinmunes, trastornos cardiovasculares, osteoporosis, artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, ciertos tipos de cáncer e incluso la muerte.<sup>103</sup>

Por lo que es perentorio la participación de los SPM en el mantenimiento y la respuesta de la inflamación, realizando el cambio de un fenotipo proinflamatorio a uno

antiinflamatorio, ayudando así a la reparación del tejido y al restablecimiento de la homeostasis,<sup>105</sup> como se muestra en la *Figura 2*.<sup>104</sup>

## CONCLUSIONES

Los PUFA y sus derivados, los SPM, tienen un efecto protector y de control en la eliminación de microorganismos patógenos, inflamación y reparación tisular, lo que los hace candidatos importantes para la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, así como posibles biomarcadores. Es necesario profundizar en el conocimiento de sus mecanismos de señalización, vías de síntesis, producción de sus epímeros e investigaciones que evalúen el consumo de PUFA y los niveles de SPM en sujetos sanos respecto a pacientes con enfermedades respiratorias para comprender mejor la relación entre los perfiles generales de PUFA en la dieta y su impacto en futuras intervenciones nutricionales o farmacológicas como estrategias para erradicar a patógenos de diversas afecciones respiratorias.

## Agradecimientos

Andy Ruiz agradece al Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas de la UNAM, así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca recibida durante sus estudios y agradece los comentarios realizados por el Dr. José Ángel Santiago Terrones.

## REFERENCIAS

1. Tvrzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: Their role in human metabolism, health and disease - a review. part 1: Classification, dietary sources and biological functions. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011;155(2):117-130. Available in: <https://doi.org/10.5507/bp.2011.038>
2. Conway MC, Mulhern MS, McSorley EM, van Wijngaarden E, Strain JJ, Myers GJ, et al. Dietary determinants of polyunsaturated fatty acid (PUFA) status in a high fish-eating cohort during pregnancy. Nutrients. 2018;10(7):927. doi: 10.3390/nu10070927.
3. Pateiro M, Domínguez R, Varzakas T, Muneke PES, Movilla Fierro E, Lorenzo JM. Omega-3-rich oils from marine side streams and their potential application in food. Marine Drugs. 2021;19(5):233. Available in: <https://doi.org/10.3390/md19050233>
4. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid mediators in the resolution of inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;7(2):a016311. Available in: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016311>
5. Wang Q, Yan SF, Hao Y, Jin SW. Specialized pro-resolving mediators regulate alveolar fluid clearance during acute respiratory distress syndrome. Chin Med J (Engl). 2018;131(8):982-989. Available in: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.229890>
6. Norris PC, Libreros S, Serhan CN. Resolution metabolites activated by hypoxic environment. Sci Adv 2019;5(10):eaax4895. Available in: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax4895>

7. Xia H, Wang J, Sun S, Wang F, Yang Y, Chen L, et al. Resolvin D1 alleviates ventilator-induced lung injury in mice by activating PPAR  $\gamma$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Biomed Res Inter.* 2019;2019:6254587. Available in: <https://doi.org/10.1155/2019/6254587>
8. Levy BD, Abdunour REE, Tavares A, Brüggemann TR, Norris PC, Bai Y, et al. Cysteinyl maresins regulate the prophlogistic lung actions of cysteinyl leukotrienes. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):335-344. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.028>
9. Pamplona R, Borrás C, Jové M, Pradas I, Ferrer I, Viña J. Redox lipidomics to better understand brain aging and function. *Free Radic Biol Med.* 2019;144:310-321. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.016>
10. Ruiz A, Sarabia C, Torres M, Juárez E. Resolvin D1 (RvD1) and maresin 1 (Mar1) contribute to human macrophage control of *M. tuberculosis* infection while resolving inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105694. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105694>
11. Seki H, Fukunaga K, Arita M, Arai H, Nakanishi H, Taguchi R, et al. The anti-inflammatory and proresolving mediator resolvin E1 protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury. *J Immunol.* 2010;184(2):836-843. Available in: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901809>
12. Hsiao HM, Thatcher TH, Colas RA, Serhan CN, Phipps RP, Sime PJ. Resolvin D1 reduces emphysema and chronic inflammation. *Am J Pathol.* 2015;185(12):3189-3201. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.08.008>
13. Nordgren TM, Bauer CD, Heires AJ, Poole JA, Wyatt TA, West WW, et al. Maresin-1 reduces airway inflammation associated with acute and repetitive exposures to organic dust. *Transl Res.* 2015;166(1):57-69. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.01.001>
14. Bafica A, Scanga CA, Serhan C, Machado F, White S, Sher A, et al. Host control of *Mycobacterium tuberculosis* is regulated by 5-lipoxygenase-dependent lipoxin production. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1601-1606. Available in: <https://doi.org/10.1172/jci23949>
15. Rutting S, Zakarya R, Bozier J, Xenaki D, Horvat JC, Wood LG, et al. Dietary fatty acids amplify inflammatory responses to infection through p38 MAPK signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60(5):554-568. Available in: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0215oc>
16. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176(4):473-482. Available in: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.8581>
17. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al.; and GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle.* 2019;10(1):207-217. Available in: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12383>
18. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, de Waele E, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1644-1668. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.028>
19. Lee RJ, Hariri BM, McMahon DB, Chen B, Doghramji L, Adappa ND, et al. Bacterial D-amino acids suppress sinonasal innate immunity through sweet taste receptors in solitary chemosensory cells. *Sci Signal.* 2017;10(495):eaam7703. Available in: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aam7703>
20. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3978-3989. Available in: <https://doi.org/10.1172/jci129186>
21. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;132:41-48. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.03.004>
22. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4807-4817. Available in: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab555>
23. Arita M, Ohira T, Sun Y-P, Elangovan S, Chiang N, Serhan CN. Resolvin E1 Selectively Interacts with Leukotriene B 4 Receptor BLT1 and ChemR23 to Regulate Inflammation. *J Immunol.* 2007;178(6):3912-3917. Available in: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3912>
24. Miyata J, Fukunaga K, Iwamoto R, Isoe Y, Niimi K, Takamiya R, et al. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):353-360.e1-2. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.048>
25. Orr SK, Butler KL, Hayden D, Tompkins RG, Serhan CN, Irimia D. Gene expression of proresolving lipid mediator pathways is associated with clinical outcomes in trauma patients. *Crit Care Med.* 2015;43(12):2642-2650. Available in: <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001312>
26. Chiang N, Serhan CN. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol Aspects Med.* 2017;58:114-129. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.005>
27. Virág L, Jaén RI, Regdon Z, Boscá L, Prieto P. Self-defense of macrophages against oxidative injury: Fighting for their own survival. *Redox Biol.* 2019;26:101261. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101261>
28. Tang Q, Che C, Lin J, He H, Zhao W, Lv L, et al. Maresin1 regulates neutrophil recruitment and IL-10 expression in *Aspergillus fumigatus* keratitis. *Int Immunopharmacol.* 2019;69:103-108. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.032>
29. Dasilva G, Medina I. Lipidomic methodologies for biomarkers of chronic inflammation in nutritional research:  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 lipid mediators. *Free Radic Biol Med.* 2019;144:90-109. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.017>
30. Colas RA, Dalli J, Chiang N, Vlasakov I, Sanger JM, Riley IR, et al. Identification and actions of the maresin 1 metabolome in infectious inflammation. *J Immunol.* 2016;197(11):4444-4452. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600837>
31. Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, Yacoubian S, Lee CH, Yang R, et al. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(4):1660-1665. Available in: <https://doi.org/10.1073/pnas.0907342107>
32. Serhan CN, Chiang N, Dalli J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. *Mol Aspects Med.* 2018;64:1-17. doi: 10.1016/j.mam.2017.08.002.
33. Polus A, Zapala B, Razny U, Gielicz A, Kiec-Wilk B, Malczewska-Malec M, et al. Omega-3 fatty acid supplementation influences the whole blood transcriptome in women with obesity, associated with pro-resolving lipid mediator production. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1861(11):1746-1755. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.08.005>



34. Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, Yacoubian S, Lee CH, Yang R, et al. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(4):1660-1665. doi: 10.1073/pnas.0907342107.
35. Chiang N, de la Rosa X, Libreros S, Serhan CN. Novel Resolvin D2 Receptor Axis in Infectious Inflammation. *J Immunol*. 2017;198(2):842-851. doi: 10.4049/jimmunol.1601650.
36. Spite M, Clària J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab*. 2014;19(1):21-36. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.10.006>
37. Wood PL, Cebak JE. Lipidomics biomarker studies: Errors, limitations, and the future. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;504(3):569-575. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.188>
38. Shivakoti R, Dalli J, Kadam D, Gaikwad S, Barthwal M, Colas RA, et al. Lipid mediators of inflammation and Resolution in individuals with tuberculosis and tuberculosis-diabetes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2020;147:106398. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106398>
39. Rosete ODP, Archundia SFJ, Cabello GC, Manjarrez ZME. Patogenia de las infecciones respiratorias por virus. *Rev Inst Nal Enfer Resp Mex*. 2002;15(4):239-254. Available in: <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2002/in024h.pdf>
40. Zepp JA, Morrisey EE. Cellular crosstalk in the development and regeneration of the respiratory system. *Nat Rev Mol Cell Biology*. 2019;20:551-566. doi: 10.1038/s41580-019-0141-3.
41. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. *American family physician*. 2019;100(5):281-289. Available in: <https://www.aafp.org/afp/2019/0901/p281.html>
42. Marcone DN, Carballal G, Reyes N, Ellis A, Rubies Y, Vidaurreta S, et al. Respiratory pathogens in infants less than two months old hospitalized with acute respiratory infection. *Revista Argentina de Microbiología*. 2021;53(1):20-26. Available in: <https://www.aafp.org/afp/2019/0901/p281.html>
43. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(10):1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.
44. Greninger AL, Rybkina K, Lin MJ, Drew-Bear J, Marcink TC, Shean RC, et al. Human parainfluenza virus evolution during lung infection of immunocompromised individuals promotes viral persistence. *J Clin Invest*. 2021;131(23):e150506. doi: 10.1172/JCI150506.
45. Wang H, Yuan M, Yang E, Chen D, Su A, Wu Z. Enterovirus 71 infection induced Aquaporin-4 depolarization by increasing matrix metalloproteinase-9 activity. *Neuroscience Letters*. 2021;759:136049. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136049.
46. Griffiths CD, Bilawchuk LM, McDonough JE, Jamieson KC, Elawar F, Cen Y, et al. IGF1R is an entry receptor for respiratory syncytial virus. *Nature*. 2020;583(7817):615-619. doi: 10.1038/s41586-020-2369-7.
47. Yu J, Liu C, Xiao Y, Xiang Z, Zhou H, Chen L, et al. Respiratory syncytial virus seasonality, Beijing, China, 2007-2015. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(6):1127-1135. doi: 10.3201/eid2506.180532.
48. Cilloniz C, Pantin-Jackwood MJ, Ni C, Goodman AG, Peng X, Proll SC, et al. Lethal dissemination of H5N1 influenza virus is associated with dysregulation of inflammation and lipoxin signaling in a mouse model of infection. *Journal of virology*. 2010;84(15):7613-7624. doi: 10.1128/JVI.00553-10.
49. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, et al. The Lipid Mediator Protectin D1 Inhibits Influenza Virus Replication and Improves Severe Influenza. *Cell*. 2013;153(1):112-125. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.027.
50. Ramón S, Baker SF, Sahler JM, Kim N, Feldsott EA, Serhan CN, et al. The specialized proresolving mediator 17-HDHA enhances the antibody-mediated immune response against influenza virus: a new class of adjuvant? *J Immunol*. 2014;193(12):6031-6040. doi: 10.4049/jimmunol.1302795.
51. Ebrahimi Taj F, Noorbakhsh S, Ghavidel Darestani S, Shirazi E, Javadinia S. Group A  $\beta$ -hemolytic Streptococcal Infection in Children and the Resultant Neuro-psychiatric Disorder; a Cross Sectional Study; Tehran, Iran. *Basic Clin Neurosci*. 2015 Jan;6(1):38-43. PMID: 27504155; PMCID: PMC4741265.
52. Verma N, Patel S, Osborn V, McBride S, Riaz N, Lee A, et al. Prognostic significance of human papillomavirus and Epstein-Bar virus in nasopharyngeal carcinoma. *Head & Neck*. 2020;42(9):2364-2374. doi: 10.1002/hed.26245.
53. Pallon J, Sundqvist M, Roost M, Hedin K. Association between bacterial finding, antibiotic treatment and clinical course in patients with pharyngotonsillitis: a registry-based study in primary healthcare in Sweden. *BMC Infect Dis*. 2021;21:779. doi: 10.1186/s12879-021-06511-y.
54. Badr DT, Gaffin JM, Phipatanakul W. Pediatric Rhinosinusitis. Vol. 3, *Current Treatment Options in Allergy*. Springer Nature; 2016. p. 268-281. doi: 10.1007/s40521-016-0096-y.
55. Albu S. Chronic rhinosinusitis—an update on epidemiology, pathogenesis and management. *J Clin Med*. 2020;9(7):2285. doi: 10.3390/jcm9072285.
56. Croasdel A, Lacy SH, Thatcher TH, Sime PJ, Phipps RP. Resolvin D1 dampens pulmonary inflammation and promotes clearance of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Journal of Immunology*. 2016;196(6):2742-2752. doi: 10.4049/jimmunol.1502331.
57. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva. 2021. Available in: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
58. Guzmán-Beltrán S, Carreto-Binaghi LE, Carranza C, Torres M, Gonzalez Y, Muñoz-Torrico M, et al. Oxidative stress and inflammatory mediators in exhaled breath condensate of patients with pulmonary tuberculosis. a pilot study with a biomarker perspective. *Antioxidants*. 2021;10(10):1572. doi: 10.3390/antiox10101572.
59. Nienaber A, Ozturk M, Dolman RC, Zandberg L, Hayford FE, Brombacher F, et al. Beneficial effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on tuberculosis in mice. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2021;170:102304. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102304.
60. Peres CM, de Paula L, Medeiros AI, Sorgi CA, Soares EG, Carlos D, et al. Inhibition of leukotriene biosynthesis abrogates the host control of Mycobacterium tuberculosis. *Microbes Infect*. 2007;9(4):483-489. doi: 10.1016/j.micinf.2007.01.006.
61. Wang X, Yang Q, Wang P, Luo L, Chen Z, Liao B, Li G. Derp2-mutant gene vaccine inhibits airway inflammation and up-regulates Toll-like receptor 9 in an allergic asthmatic mouse model. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28(4):287-293. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21337914/>
62. Le Y, Cao W, Zhou L, Fan X, Liu Q, Liu F, et al. Infection of Mycobacterium tuberculosis Promotes Both M1/M2 Polarization and MMP Production in Cigarette Smoke-Exposed Macrophages. *Fron Immunol*. 2020;11:1902. doi: 10.3389/fimmu.2020.01902.

63. Nakayama M. Macrophage recognition of crystals and nanoparticles. *Front Immunol.* 2018;9:103. doi: 10.3389/fimmu.2018.00103.
64. De Toledo-Piza AR, de Oliveira MI, Negri G, Mendonça RZ, Figueiredo CA. Polyunsaturated fatty acids from *Phyllocaulis boraceiensis* mucus block the replication of influenza virus. *Arch Microbiol.* 2018;200(6):961-970. doi: 10.1007/s00203-018-1507-1.
65. Abdillahi SM, Tati R, Nordin SL, Baumgarten M, Hallgren O, Bjermer L, et al. The pulmonary extracellular matrix is a bactericidal barrier against *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Implications for an *in vivo* innate host defense function of collagen VI. *Front Immunol.* 2018;9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01988.
66. Aragon IM, Pérez-Mendoza D, Moscoso JA, Faure E, Guery B, Gallegos MT, et al. Diguanylate cyclase DgcP is involved in plant and human *Pseudomonas* spp. infections. *Environ Microbiol.* 2015;17(11):4332-4351. doi: 10.1111/1462-2920.12856.
67. Galvan Morales MA. Effect of human beta defensin-2 in epithelial cell lines infected with respiratory viruses. *J Bioanal Biomed.* 2015;07(04). doi: 10.4172/1948-593X.1000135.
68. Croasdell A, Thatcher TH, Kottmann RM, Colas RA, Dalli J, Serhan CN, et al. Resolvins attenuate inflammation and promote resolution in cigarette smoke-exposed human macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(8):L888-901. doi: 10.1152/ajplung.00125.2015.
69. Kytikova O, Novgorodtseva T, Denisenko Y, Antonyuk M, Gvozdenko T. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina.* 2019;55(6):284. doi: 10.3390/medicina55060284.
70. Insuela DBR, Ferrero MR, Coutinho D de S, Martins MA, Carvalho VF. Could arachidonic acid-derived pro-resolving mediators be a new therapeutic strategy for asthma therapy? *Front Immunol.* 2020;11:580598. doi: 10.3389/fimmu.2020.580598
71. Ono E, Dutilleul S, Kazani S, Wechsler ME, Yang J, Hammock BD, et al. Lipoxin generation is related to soluble epoxide hydrolase activity in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(8):886-897. doi: 10.1164/rccm.201403-0544OC.
72. Hatchwell L, Collison A, Girkin J, Parsons K, Li J, Zhang J, et al. Toll-like receptor 7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax.* 2015;70(9):854-861. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
73. Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Kawata T, Shimizu Y, et al. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;367(2):509-515. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.01.012.
74. Sun X, Feng X, Zheng D, Li A, Li C, Li S, et al. Ergosterol attenuates cigarette smoke extract-induced COPD by modulating inflammation, oxidative stress and apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(13):1523-1536. doi: 10.1042/CS20190331.
75. Yoshida M, Minagawa S, Araya J, Sakamoto T, Hara H, Tsubouchi K, et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. *Nature Communications.* 2019;10(1):3145. doi: 10.1038/s41467-019-10991-7.
76. Vij N, Chandramani-Shivalingappa P, van Westphal C, Hole R, Bodas M. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;314(1):C73-87. doi: 10.1152/ajpcell.00110.2016.
77. Torres M, Carranza C, Sarkar S, Gonzalez Y, Osornio Vargas A, Black K, et al. Urban airborne particle exposure impairs human lung and blood *Mycobacterium tuberculosis* immunity. *Thorax.* 2019;74(7):675-683. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212529.
78. Rivas-Santiago CE, Sarkar S, Cantarella P, Osornio-Vargas Á, Quintana-Belmares R, Meng Q, et al. Air pollution particulate matter alters antimycobacterial respiratory epithelium innate immunity. *Infect Immun.* 2015;83(6):2507-2517. doi: 10.1128/IAI.03018-14.
79. Bozinovski S, Anthony D, Anderson GP, Irving LB, Levy BD, Vlahos R. Treating neutrophilic inflammation in COPD by targeting ALX/FPR2 resolution pathways. *Pharmacol Ther.* 2013;140(3):280-289. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.007.
80. Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, Haworth O, Song H, Kazani S, et al. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol.* 2007;178(1):496-502. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.496.
81. Chen H, Li Z, Dong L, Wu Y, Shen H, Chen Z. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1009-1018. doi: 10.2147/COPD.S196210.
82. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):18. doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.
83. Eickmeier O, Seki H, Haworth O, Hilberath JN, Gao F, Uddin M, et al. Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunology.* 2013;6(2):256-266. doi: 10.1038/mi.2012.66.
84. Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, Gartung A, Cortés-Puch I, Sime PJ, et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(2):337-340. doi: 10.1007/s10555-020-09889-4.
85. Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, Gholamalazadeh M, Bourbour F, Bagheri SE, et al. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *J Transl Med.* 2021;19(1):128. doi: 10.1186/s12967-021-02795-5.
86. Palmas F, Clarke J, Colas RA, Gomez EA, Keogh A, Boylan M, et al. Dysregulated plasma lipid mediator profiles in critically ill COVID-19 patients. *PLoS ONE.* 2021;16(8):e0256226. doi: 10.1371/journal.pone.0256226.
87. Schwarz B, Sharma L, Roberts L, Peng X, Bermejo S, Leighton I, et al. Cutting edge: severe sars-cov-2 infection in humans is defined by a shift in the serum lipidome, resulting in dysregulation of eicosanoid immune mediators. *J Immunol.* 2021;206(2):329-334. doi: 10.4049/jimmunol.2001025.
88. Recchiuti A, Patrino S, Mattoscio D, Isopi E, Pomilio A, Lamolinara A, et al. Resolvin D1 and D2 reduce SARS-CoV-2-induced inflammatory responses in cystic fibrosis macrophages. *FASEB J.* 2021;35(4):e21441. doi: 10.1096/fj.202001952R.
89. Sekheri M, el Kebir D, Edner N, Filep JG. 5-Epi-LXA 4 and 17-epi-RvD1 restore TLR9-mediated impaired neutrophil phagocytosis and accelerate resolution of lung inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(14):7971-7980. doi: 10.1073/pnas.1920193117.
90. Kebir D El, Filep JG. Modulation of neutrophil apoptosis and the resolution of inflammation through  $\beta$ 2 integrins. *Front Immunol.* 2013;4. doi: 10.3389/fimmu.2013.00060.
91. El Kebir D, Filep JG. Targeting neutrophil apoptosis for enhancing the resolution of inflammation. *Cells.* 2013;2(2):330-348. doi: 10.3390/cells2020330.
92. Wang B, Gong X, Wan J yuan, Zhang L, Zhang Z, Li H zhong, et al. Resolvin D1 protects mice from LPS-induced acute lung injury. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(4):434-441. doi: 10.1016/j.pupt.2011.04.001.

93. Raposo SE, Fondell E, Ström P, Bälter O, Bonn SE, Nyrén O, et al. Intake of Vitamin C, vitamin E, selenium, zinc and polyunsaturated fatty acids and upper respiratory tract infection - a prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(4):450-457. doi: 10.1038/ejcn.2016.261.
94. Rutting S, Zakarya R, Bozier J, Xenaki D, Horvat JC, Wood LG, et al. Dietary fatty acids amplify inflammatory responses to infection through p38 MAPK signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60(5):554-568. doi: 10.1165/rcmb.2018-02150C.
95. de Oliveira JR, da Silva PR, Rogério A de P. AT-RvD1 modulates the activation of bronchial epithelial cells induced by lipopolysaccharide and Dermatophagoides pteronyssinus. *Eur J Pharmacol.* 2017;805:46-50. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.029.
96. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(8):551-567. doi: 10.1038/nrd.2016.39.
97. Chiang N, Dalli J, Colas RA, Serhan CN. Identification of resolvin D2 receptor mediating resolution of infections and organ protection. *J Exp Med.* 2015;212(8):1203-1217. doi: 10.1084/jem.20150225.
98. De Sousa JR, Vasconcelos PFDC, Quaresma JAS. Functional aspects, phenotypic heterogeneity, and tissue immune response of macrophages in infectious diseases. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2589-2611. doi: 10.2147/IDR.S208576.
99. Asija R, Prajapat R, Vyas P, Kumar V. A brief cause of acute inflammation: an overview. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics.* 2014;2(22):31-35. Available in: <http://www.jddt.in/index.php/jddt/article/view/250>
100. Zumla A, Rao M, Parida SK, Keshavjee S, Cassell G, Wallis R, et al. Inflammation and tuberculosis: Host-directed therapies. *J Intern Med.* 2015;277(4):373-387. doi: 10.1111/joim.12256.
101. Kuprash DV, Nedospasov SA. Molecular and Cellular Mechanisms of Inflammation. *Biochemistry (Mosc).* 2016;81(11):1237-1239. doi: 10.1134/S0006297916110018.
102. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity.* 2014;40(3):315-327.
103. Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: Endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:51-67. doi: 10.1038/nri.2015.4.
104. Fredman G. DELineating resolution of inflammation. *Nat Immunol.* 2019;20(1):2-3. doi: 10.1038/s41590-018-0278-9.
105. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: New hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB Journal.* 2017;31(4):1273-1288. doi: 10.1096/fj.201601222R.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.