



Los eicosanoides como reguladores de procesos inflamatorios e inmunológicos en la tuberculosis pulmonar

Eicosanoids as regulators of inflammation and immunology process during pulmonary tuberculosis

Ana Luisa Escalona-Sarabia,* Esmeralda Juárez[†]

*Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; [†]Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

RESUMEN. La tuberculosis (TB) humana es un problema de salud pública. Aunque es una enfermedad curable, el protocolo de tratamiento actual es largo y difícil de mantener. Debido al limitado avance de nuevos tratamientos en los últimos años, las terapias dirigidas al hospedero han tomado un mayor interés, siendo una de las propuestas la intervención en la ruta metabólica de los eicosanoides, los cuales son mediadores químicos locales que favorecen o limitan la inflamación. Durante la TB, un estado de hiperinflamación genera daño al parénquima deteriorando la función respiratoria. A pesar de la importancia de este circuito, los reportes sobre su utilidad en tuberculosis en ocasiones son controversiales y no concluyentes. Con el objetivo de conocer e integrar la información publicada, en este trabajo se analizaron diversos estudios que buscan definir el papel de los eicosanoides en la infección por *M. tuberculosis*. Para ello, analizamos el papel de los eicosanoides posinfección *in vivo* o *in vitro*, y las intervenciones terapéuticas en su ruta metabólica *in vivo* pre- o posinfección. Además, proponemos un algoritmo que permita para optimizar futuras investigaciones sobre eicosanoides y su utilización como blancos terapéuticos de la TB.

Palabras clave: tuberculosis, eicosanoides, terapias dirigidas al hospedero.

ABSTRACT. Human tuberculosis (TB) is a public health problem. Although it is a curable disease, the actual treatment protocol is long and difficult to maintain. Because of the limit progress of new therapies during the latest years, host direct therapies have taken more interest, being one of the proposals the intervention on the eicosanoids' metabolic route. Eicosanoids are local chemical mediators that promote or limit inflammation progress. During TB, hyperinflammation generates damage to the pulmonary parenchyma with the subsequent deterioration of respiratory function. Despite the importance of this circuit, reports about the utility in tuberculosis sometimes are controversial or not conclusive. With the aim of knowing and integrate the information published, in this review we search and analyze different studies that look forward to defining the eicosanoids' role on *M. tuberculosis* infection. For this, we review the role of eicosanoids post-infection *in vivo* or *in vitro*, and the modification of their metabolic route before or after infection. We also propose an algorithm to optimize the future investigations of eicosanoids and their utility as therapeutic target during TB.

Keywords: tuberculosis, eicosanoids, host-directed therapies.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) humana, ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*, es una de las 10 principales causas de muerte en el mundo.¹ En México se reportan más de 20,000 casos nuevos por año, mayoritariamente la forma

pulmonar.^{2,3} La inflamación crónica que se presenta en los pulmones causa daño al parénquima y deterioro de la función respiratoria,^{4,5} convirtiendo al circuito inflamatorio un blanco terapéutico para preservar la función pulmonar. Así, las terapias dirigidas al hospedero, como moduladores de citocinas (IFN- γ y TNF- α), antifibróticos, o moléculas que activan macrófagos son ideales por su capacidad de modular al sistema inmune y limitar el daño tisular posinfección.^{6,7}

Intervenir la ruta metabólica de los eicosanoides es una opción terapéutica para prevenir la inflamación y preservar la función pulmonar. Los eicosanoides son lípidos derivados de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por sus siglas en inglés) que se obtienen de la ingesta de ácidos grasos omega-6 o ω -6 (ácido araquidónico [AA]) y omega-3 o ω -3 (ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA]). Estos lípidos son sintetizados enzimáticamente por

Correspondencia:

Dra. Esmeralda Juárez

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

Correo electrónico: ejuarez@iner.gob.mx

Recibido: 15-II-2022; aceptado: 10-V-2022.

Citar como: Escalona-Sarabia AL, Juárez E. Los eicosanoides como reguladores de procesos inflamatorios e inmunológicos en la tuberculosis pulmonar. *Neumol Cir Torax.* 2022; 81 (2): 109-120. <https://dx.doi.org/10.35366/108497>

lipoxigenasas (LOX) y/o ciclooxigenasas (COX) en leucocitos, células endoteliales y plaquetas.⁷ Existen dos familias principales de los PUFA con actividades antagónicas, los proinflamatorios y los prorrresolutorios.

Los eicosanoides proinflamatorios incluyen a los tromboxanos, prostaglandinas y prostaciclina sintetizados por la COX-2, y a los leucotrienos, sintetizados por las 5 y 15-LOX a partir del AA. Los eicosanoides proinflamatorios son quimioatrayentes de neutrófilos, activan la fagocitosis en macrófagos alveolares,⁸ median el tráfico de células,⁹ e inducen necrosis, edema, aumento del flujo sanguíneo y producción de citocinas proinflamatorias. Los eicosanoides prorrresolutorios, o mediadores lipídicos especializados en resolución de la inflamación (SPM por sus siglas en inglés), son sintetizados por las 5 y 15-LOX e incluyen las lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas.¹⁰ Estos lípidos limitan el influjo de neutrófilos, bloquean la producción de especies reactivas de oxígeno, inducen apoptosis y aumentan la actividad fagocítica de los macrófagos favoreciendo el regreso a la homeostasis y la regeneración celular.^{11,12}

A pesar de lo importante que este circuito es para las infecciones respiratorias, su contribución en la regulación de la inflamación en TB requiere ser revisada en función de los modelos experimentales publicados. En esta revisión, consideraremos los mecanismos moleculares de los eicosanoides involucrados en el proceso de regulación de la inflamación durante la TB en modelos animales; observaremos que algunos fenómenos que se presentan en modelos animales no se pueden replicar en humanos y viceversa; y evaluaremos la validez de utilizar terapias dirigidas al hospedero en función de los mecanismos moleculares que los eicosanoides regulan.

Modelos experimentales utilizados para estudiar el papel que los eicosanoides juegan en la tuberculosis

Para definir el papel que los eicosanoides desempeñan en la infección por *M. tuberculosis* establecimos tres diseños experimentales: 1) cuantificación de eicosanoides posinfección; 2) intervención terapéutica realizada *in vivo* con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) antes de la infección; y 3) intervención terapéutica con PUFA posinfección.

Cuantificación de eicosanoides posinfección. Modelos con animales infectados *in vivo* con cepas virulentas de *M. tuberculosis* (H37Rv, Erdman o HN878), así como muestras de pacientes, revelan cambios en los niveles de eicosanoides durante y después de la infección con TB que correlacionan con la severidad de la enfermedad.^{13,14} Los eicosanoides principalmente estudiados son los derivados del AA: PGE2, lipoxina A4 (LXA4) y LTB4. La presencia de LXA4 y LTB4 está asociada a necrosis y daño tisular,¹² mientras que la presencia de PGE2, o su receptor EP2, tienen efectos opuestos y se asocian a resistencia a la in-

fección.¹²⁻¹⁴ El aumento de LXA4 se asocia con una mayor susceptibilidad a la enfermedad y PGE2 con una respuesta protectora. En el tejido pulmonar de pacientes con TB pulmonar se observa la presencia de AA y LTA4H (leucotrieno A4 hidrolasa) en los centros necróticos y la presencia de ciclooxigenasa en la periferia de las lesiones.¹⁵ Los pacientes con TB pulmonar, TB multidrogorresistente (MDR) o TB latente tienen mayores cantidades circulantes de PGE2, LTB4 y LXA4 que las personas sanas.¹⁶⁻¹⁸

Aunque en algunos estudios se midieron otros eicosanoides, como maresina (Mar1, Mar2), resolvina RvD (RvD1-6) y RvE (RvE1-4); prostaglandinas (PGF2, PGD2), protectinas (PD1) y precursores de eicosanoides 12-HETE o 15-HETE,¹⁹⁻²¹ no se encontró relevancia de éstos en TB individualmente. Más bien, los efectos de los eicosanoides dependen de su contribución relativa.²² Por ejemplo, un aumento en la proporción de LTB4/Mar1 en suero distingue a pacientes de individuos sanos,¹⁹ la proporción LTB4/LXA4 disminuye postratamiento,¹³ las conexiones entre SPM y lípidos proinflamatorios son mayores en pacientes con TB-DM en comparación con pacientes con sólo TB,²⁰ y los niveles de PGE2 dependen de la proporción entre LTB4/LXA4.²³

La relación entre PGE2 y LXA4 es antagónica en cultivos de macrófagos, LXA4 induce necrosis y PGE2 induce apoptosis para protección celular ante la infección.²⁴⁻²⁶ Al igual que en las determinaciones realizadas *in vivo*, el aumento de LXA4 está asociado con una mayor susceptibilidad a la infección, mayor grado de inflamación y carga bacilar. Además, la infección por *M. tuberculosis* aumenta la liberación de AA en macrófagos y su transformación por la 5-LOX produciendo LXA4.²⁴ La inhibición de la síntesis de LXA4 protege contra la necrosis,¹² y por lo mismo, su inducción parece ser una estrategia de supervivencia de la micobacteria. Respecto a los SPM, RvD1 y Mar1, éstos inducen mecanismos antiinflamatorios y restauran la síntesis de péptidos antimicrobianos en macrófagos humanos infectados con la cepa virulenta *M. tuberculosis* H37Rv.²⁵ La falta de medición de otros eicosanoides impide conocer el impacto real del circuito inflamación-resolución durante la infección por *M. tuberculosis*.

Intervenciones terapéuticas realizadas *in vivo* antes de la infección. Las investigaciones en las que se administran eicosanoides o se aplican terapéuticos que modifican sus rutas metabólicas antes de la infección permiten explicar los mecanismos involucrados durante el proceso de enfermedad. Las intervenciones más comunes son el uso de dietas enriquecidas con ácidos grasos omega-3 y omega-6, dietas deficientes en esos ácidos grasos, y fármacos inhibidores de la síntesis de eicosanoides.

Ratones tratados con dietas suplementadas con ω -6^{26,27} y cobayos alimentados con suplementos de ω -3²⁸ presentan un aumento en la carga bacteriana, pero ratones

BALB/c y C3HeB/FeJ alimentados con dietas enriquecidas en omega-3 muestran reducción de la carga bacteriana y de la cantidad de citocinas proinflamatorias liberadas al ambiente local.^{26,29,30} En humanos, un estudio longitudinal-prospectivo reveló que había mayor riesgo a desarrollar TB a mayor consumo de colesterol y un menor riesgo a

desarrollar TB a mayor consumo de ω -3 y ω -6 de origen marino.³¹ Sin embargo, debido a sus efectos biológicos antagonísticos, es difícil llegar a una conclusión cuando el consumo es variado y ocurre antes de la infección.

La intervención medicamentosa incluye inhibidores de 5-LOX o COX-2 para manipular la ruta metabólica. Inhibir

Tabla 1: Efecto de la suplementación con eicosanoides durante la infección por *M. tuberculosis* H37Rv.

Cepa de ratón/modelo	Eicosanoide administrado	Tratamiento	Efectos principales	Ref.
SV129 y deficientes de 5-LOX	LTB4 tratamiento único	<i>In vivo</i>	LTB4 induce IFN- γ , disminuye TNF- α , favorece la necrosis y aumenta la patogenicidad y mortalidad. Aumenta TNF- α en ratones deficientes de 5-LOX	19
C57BL/6	PGE2 tratamiento único	<i>In vivo</i>	PGE2 reduce el exceso de IFN- γ , la necrosis y el daño pulmonar y no interfiere con la acción de los antibióticos	37
C3HeB/FeJ	Dieta enriquecida con hierro + AIN-93G (suplemento de EPA/DHA)	<i>In vivo</i>	EPA/DHA + hierro causa disminución de IL-1, TNF- α e IFN- γ y aumento de carga bacteriana. Suplementos solos disminuyen inflamación y anemia. EPA/DHA disminuye carga bacteriana, aumenta SPM y reclutamiento de células T	64
C3HeB/FeJ	Dieta enriquecida de EPA/DHA + rifapir + RIF (rifampicina)-INH (isoniazida)	<i>In vivo</i>	Dieta enriquecida con EPA/DHA reduce la producción de citocinas proinflamatorias (IFN- γ IL-1 β , IL-6, IL-1 α). La dieta con EPA/DHA eleva SPM, reduce lípidos proinflamatorios y disminuye el daño pulmonar	74
Monocitos de pacientes con TB e individuos sanos tratados con ibuprofeno	PGE2	<i>Ex vivo/in vitro</i>	PGE2 reduce IFN- γ e TNF- α , la expresión de receptores de superficie (SLAMF1, CD31, CD46, CD80, CD86, MHC1) necesarios para la activación de células T y receptores (SLAMF1, PD-L1) en neutrófilos. PGE2 protege al huésped de una inflamación excesiva y promueve la autofagia	69
MDM de donadores sanos	Bloqueadores o agonistas de los receptores de PGE2, EP2 o EP4	<i>In vitro</i>	Tratamiento con agonistas de EP2 resulta en menor necrosis celular. Tratamiento con antagonistas de EP4 resulta en inhibición de COX-2	67
Monocitos de donadores sanos	Análogos de AA	<i>In vitro</i>	Análogos de AA inducen muerte celular tanto por apoptosis como por necrosis. Necrosis inducida por derivados de AA en monocitos requiere movilización de calcio, producción de especies reactivas de oxígeno, enzimas que modulan el calcio, PLA2 y calpaínas	53
Células mononucleares de sangre de donadores de estatus desconocido	Ácidos grasos (AG) de cadena corta (C4)	<i>In vitro</i>	AG de cadenas cortas no afectan expresión de COX-2, pero disminuyen IL-10 y proliferación de Th17	54
MDM de donadores sanos	RvD1, RvD2, PDX, LXA4 o Mar1 sin tratamiento convencional	<i>In vitro</i>	RvD1, LXA4 y Mar1 reducen producción de TNF- α . RvD1 y Mar1 inducen mecanismos antiinflamatorios y antimicrobianos y traslocación de NF- κ B. RvD1 y PDX aumentan fagocitosis	25

Todos los experimentos realizados con distintas cargas bacterianas. Todos los tratamientos administrados en distintos esquemas posinfección. Rifapir (150 mg rifampicina + 75 mg isoniazida + 400 mg pirazinamida + 275 mg etambutol).

Tabla 2: Efecto de la inhibición farmacológica de la síntesis de eicosanoides en la infección por *M. tuberculosis*.

Modelo experimental	Fármaco	Función del fármaco	Efectos principales	Ref.
Ratones C57BL/6 infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Zileuton + tratamiento convencional	Inhibidor 5-LOX	Aumenta la cantidad de PGE2 sin interferir con los antibióticos convencionales	37
Ratones C3HeB/FeJ infectados con <i>M. tuberculosis</i> Erdman	T863	Inhibidor de síntesis de triglicéridos	Aumenta los productos de 5-LOX y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- β), los prostanoïdes, la carga bacilar y la infiltración de neutrófilos	43
Ratones C57BL/6J infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	SC-26196	Inhibe FADS-2, formación de ω -3	Infección crónica induce la síntesis de nuevos PUFA para generar eicosanoides (sobre todo AA). Inhibir la síntesis de PUFA no tiene efectos sobre el crecimiento bacteriano en hígado ni en pulmón	44
Ratones BALB/c infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	SBG o SBG + NA + tratamiento convencional	SBG es inhibidor de TGF- β , NA es inhibidor de COX-2	Incremento de neumonía en ratones con bloqueadores (SBG o NA), pero menos fibrosis pulmonar. Los bloqueadores potencian la actividad de los antibióticos	45
Ratones BALB/c infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	NA	Inhibidor de COX-2	El bloqueo de COX-2 al inicio de la infección causa aumento de inflamación intersticial y perivascular, áreas neumónicas y carga bacteriana. El bloqueo en fase avanzada de la infección causa aumento del área de granuloma, IFN- γ , TNF- α , e iNOS con disminución de área neumónica y carga bacteriana	46
Ratones C3HeB/FeJ infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Ibuprofeno + tratamiento convencional	Ibuprofeno es inhibidor de COX-2	Ibuprofeno reduce la producción de citocinas proinflamatorias (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-1 α)	74
Ratones suizo albino infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Diclofenaco + STR (estreptomicina)	Diclofenaco es inhibidor de COX-2	Diclofenaco disminuye citocinas inflamatorias (IL-2, TNF- α , IFN- γ), induce actividad antimicrobiana, potencia la actividad antibiótica de STR y aumenta la sobrevida	47
Ratones C3HeB/FeJ y CB6F1 infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv y Erdman	Celecoxib o ibuprofeno	Ambos son inhibidores de COX-2	Celecoxib deteriora la respuesta inmune de las células T CD4+. El efecto de ambos inhibidores de COX-2 depende de la carga bacteriana inicial de la infección, cuando la carga bacteriana y la inflamación son muy altas, se ve un beneficio al poner inhibidores de la COX-2	75
Ratones C3HeB/FeJ infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Aspirina + rifampicina	Aspirina es inhibidor de COX-2	Aspirina reduce IL-1 α , aumenta TNF- α , IL-17, IL-1 β e IL-6 y reduce el daño pulmonar	42
Ratones BALB/C infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Aspirina o ibuprofeno + INH	Aspirina e ibuprofeno son inhibidores de COX-2	Aspirina inhibe la actividad antibiótica de INH pero ibuprofeno no. Ninguno de los inhibidores de COX-2 por sí solos tienen efectos en la carga bacteriana	38
Ratones BALB/C infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Aspirina o ibuprofeno + PZA (pirazinamida)	Aspirina e ibuprofeno son inhibidores de COX-2	Reducción de inflamación con ibuprofeno o aspirina. Combinación de aspirina o ibuprofeno con PZA aumenta el efecto antibacteriano reduciendo la carga bacteriana en hígado y pulmón	76
Ratones C3HeB/FeJ infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Ibuprofeno	Inhibidor de COX-2	Ibuprofeno disminuye gravedad de lesiones necróticas, reduce carga bacteriana y aumenta la sobrevida	50
BMDM de ratones C57/6BL infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	siRNA para COX-2 + PG	Inhibidor de COX-2	Inhibición de COX-2 causa aumento de carga bacteriana asociada a inhibición de la autofagia en macrófagos infectados	77

Continúa la Tabla 2: Efecto de la inhibición farmacológica de la síntesis de eicosanoides en la infección por *M. tuberculosis*.

Modelo experimental	Fármaco	Función del fármaco	Efectos principales	Ref.
BMDM de ratones C57BL/6 infectados con <i>M. tuberculosis</i> Erdman	IFN- γ + T863	Inhibidor de síntesis de triglicéridos	IFN- γ promueve la formación de gotas lipídicas durante la infección. T863 impide la formación de estas gotas y disminuye cantidad de prostaglandinas y LXB4	78
BMDM de ratones C57BL/6J infectados con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	SC-26196	Inhibidor de FADS-2	Reducción de la transcripción de genes de inflamación (TNF- α , IL-1 β , IL-6) y la producción de especies reactivas de oxígeno. Inducción de síntesis de nuevos PUFA para generación de PGE2, PGD2, TXB2, LXA4 y como nutriente para la micobacteria	44
Plasma de pacientes con TB	Ibuprofeno + tratamiento convencional	Inhibidor de COX-2	Menor cantidad de PGE2 en pacientes con ibuprofeno. Los pacientes con más PGE2 tuvieron reducción de lesiones radiológicas, respuesta proliferativa de células T y secreción de IFN- γ y de TNF- α	48
Pacientes con TB pulmonar	Etoricoxib + tratamiento convencional	Etoricoxib es inhibidor de COX-2	Inhibición de COX-2 causa reducción de la frecuencia de células supresoras derivadas de mieloides (M-MDSC), de necrosis y de severidad de la enfermedad	49
Pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar	Celecoxib + tratamiento convencional	Celecoxib es inhibidor de COX-2	Inhibir COX-2 reduce inflamación por activación de la vía 5-LOX con reducción de citocinas proinflamatorias y producción de LXA4. Pacientes con cavidades tenían mayores concentraciones de LXA4	52
Sangre completa de donadores sanos infectada <i>in vitro</i> con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Celecoxib + RIF o PZA	Celecoxib es inhibidor de COX-2	Inhibición de COX disminuye respuesta de células T. Celecoxib solo no presenta efectos antibacterianos y su uso no potencializa efecto de los antibióticos	79
Células mononucleares de sangre de donadores sanos y pacientes con TB infectadas <i>in vitro</i> con <i>M. tuberculosis</i> H37Ra	HQL79 o NS398	HQL79 es inhibidor de PGD2 y NS398 de COX-2	Disminución de PGE2 disminuye la cantidad de linfocitos T reguladores, pero no afecta la producción de IL-10 y TNF- α	80

Todos los experimentos realizados con distintas cargas bacterianas. Si no está especificado no se incluyó en el esquema terapéutico ningún antibacteriano. Rifampin (150 mg rifampicina + 75 mg isoniazida + 400 mg pirazinamida + 275 mg etambutol).

la 5-LOX tiene efectos negativos porque aumenta la susceptibilidad a la infección disminuyendo la cantidad de leucocitos y aumentando la carga bacteriana.³²⁻³⁴ El mecanismo molecular implicado es incierto, pues la 5-LOX participa en la síntesis de LTB4 y LXA4 a partir del AA, ambos con efectos antagónicos, y también en la producción de resolvinas a partir de DHA y EPA, las cuales son proresolutorias. En los casos en que se administró inhibidor de 5-LOX, la ausencia de resolvinas, y no la de LTB4, podría ser la razón de la falta de control de la infección.

La inhibición de la COX-2 tiene beneficios como disminución de carga bacteriana, el tamaño y presencia de granulomas y la mortalidad.^{19,32-35} La inhibición de la COX-2 implica el bloqueo de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, cuyos efectos biológicos en TB no han sido explorados. Esta estrategia tiene potencial profiláctico para personas expuestas por contacto cercano a los pacientes. Sin embargo, en la mayoría de estos ensayos, los tratamien-

tos se administraron antes de la infección y se continuaron durante la infección, por lo que es difícil saber si el resultado se debe a la activación de mecanismos previos a la infección o al sostenimiento de los mismos posinfección.

Intervenciones terapéuticas realizadas posinfección.

Las intervenciones realizadas posinfección incluyen suplementación directa de eicosanoides (Tabla 1) o inhibición farmacológica de su síntesis (Tabla 2). Los esquemas que utilizan cambios en la dieta o agonistas de PGE2, LTB4 u otros eicosanoides posinfección son escasos. En general, la suplementación directa con eicosanoides reduce la producción de citocinas proinflamatorias, influye en la patogenicidad¹⁹ o confiere protección.^{36,37} Paradójicamente, PGE2 es un proinflamatorio con efectos inmunosupresores.¹² Además, RvD1 y Mar1 tienen efectos antiinflamatorios sin detrimento de los mecanismos antimicrobianos.²⁵

Por otro lado, durante la infección se producen eicosanoides de ambos tipos,³⁸⁻⁴⁰ y las dietas con suplementos

de DHA/EPA tienen efectos antiinflamatorios,^{41,42} pero la relación entre ambos fenómenos se desconoce. Se requieren más investigaciones para conocer el verdadero potencial de la suplementación con DHA/EPA durante la TB en humanos.

La inhibición farmacológica de la síntesis de eicosanoides durante la infección por *M. tuberculosis* (Tabla 2) descansa principalmente en el uso *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo* de inhibidores de la COX-2 (ácido niflúmico [AN], aspirina, celecoxib, etoricoxib o ibuprofeno). Esta inhibición generalmente causa reducción de la inflamación por disminución de la producción de citocinas, reducción del daño tisular y aumento en la supervivencia. Controversialmente, inhibir la COX-2 puede aumentar la carga bacteriana cuando el tratamiento se aplica en fases tempranas de la infección,⁴³ probablemente debido a los efectos inmunosupresores de PGE2,¹² mientras que el uso tardío de estos inhibidores permite una mejor resolución de la enfermedad, con reducción de la carga bacteriana y la inflamación, lo que protege contra el daño tisular.^{33,44-47} Es necesario tomar con precaución la inhibición de la COX-2, pues sus efectos inmunosupresores pueden afectar al paciente durante las primeras fases de la enfermedad y se requieren más estudios para determinar su eficacia en TB.

Mecanismos moleculares asociados al metabolismo de los eicosanoides en la infección por *M. tuberculosis*

Durante las primeras horas de infección, el AA de la membrana nuclear y plasmática es procesado por las COX-1 y COX-2 en PGH2, la cual es convertida a PGE2 por cPGES, mPGES-1 o PGES-2.⁴⁸ En macrófagos infectados, la producción de PGE2 se correlaciona con disminución de la fagocitosis, producción de óxido nítrico, prevención de necrosis, aumento de citocinas proinflamatorias e inducción de apoptosis, protegiendo la membrana mitocondrial, promoviendo la reparación de la membrana plasmática y aumentando el control de la inmunidad innata ante la infección micobacteriana.^{14,18,49} PGE2 también activa la autofagia potenciando la eliminación de la bacteria en autofagolisosomas. La autofagia, por su parte, controla la inflamación mediante regulación de señalizaciones de la inmunidad innata, modulación de la secreción de mediadores inmunes y eliminación de agonistas endógenos del inflammasoma.⁵⁰

Después de las primeras 24 horas postinfección, aumenta la producción de LXA4³⁷ en macrófagos, la cual provoca un cambio en el metabolismo de AA a cargo de la

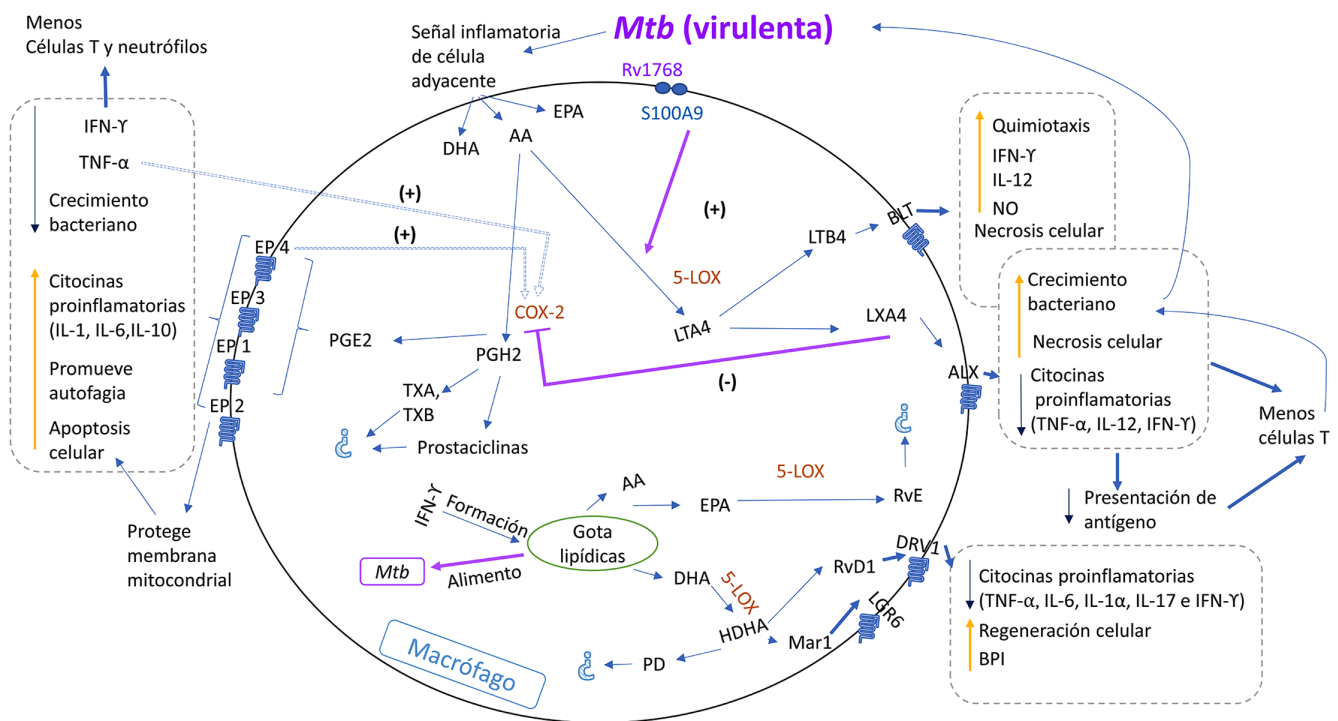


Figura 1: Mecanismos moleculares involucrados en el metabolismo de los eicosanoides durante la infección por *M. tuberculosis*. La infección con la cepa virulenta de *M. tuberculosis* activa la ruta metabólica de LTA4 para la producción de LTB4 y LXA4, cuyos efectos celulares son antagónicos. Al mismo tiempo, ocurre un bloqueo en las señales asociadas a COX-2, paradójicamente induciendo mecanismos proinflamatorios adicionales. Receptores y precursores de eicosanoides tomados de: Esser-von Bieren J⁹ y Duvall MG, et al.⁸⁰

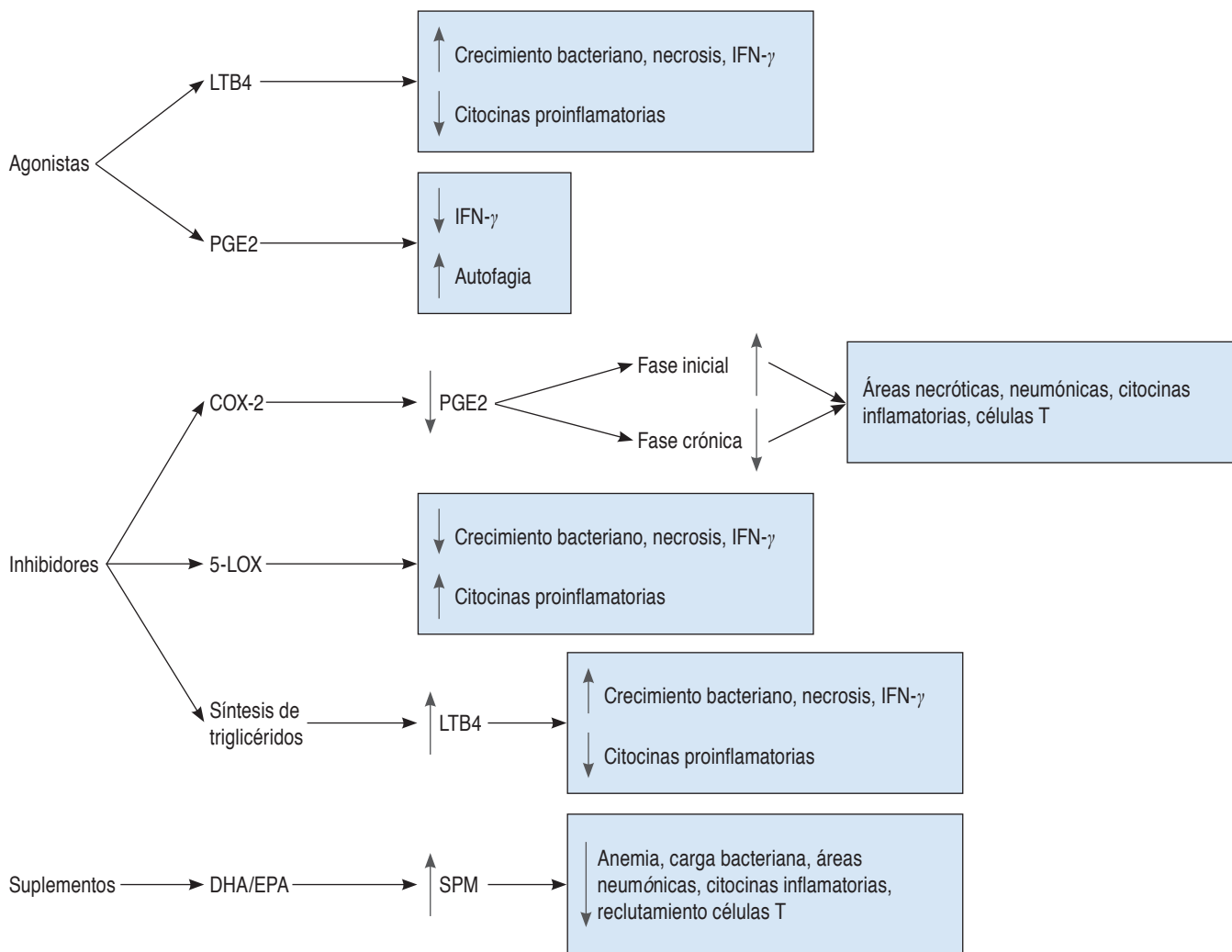


Figura 2: Alcances de las intervenciones sobre las rutas metabólicas de los eicosanoides posinfección con *M. tuberculosis*. Las principales intervenciones terapéuticas reportadas son el uso de agonistas o inhibidores de los componentes de la ruta metabólica de los eicosanoides y la modificación a la dieta con los precursores. Flechas rojas indican disminución y flechas verdes aumento en la producción del metabolito o en la magnitud del fenómeno biológico descrito como consecuencia de la intervención.

5-LOX.²⁴ El aumento en los niveles de LXA4 está asociado con reducción de necrosis, carga bacilar, citocinas proinflamatorias, permeabilidad vascular, entrada de leucocitos polimorfonucleares (PMN) a los sitios de la inflamación y de la respuesta protectora tipo Th1.^{14,15,18}

El efecto de la 5-LOX sobre el AA también provoca un aumento de LTB4. Durante las primeras fases de inflamación, sólo las células mesoteliales y macrófagos son capaces de liberar LTB4 al espacio pleural en respuesta de un estímulo de inflamación inicial. Establecido el proceso inflamatorio, otras células, como los neutrófilos, producen LTB4 amplificando el proceso inflamatorio.⁵¹ LTB4, a su vez, induce necrosis, aumento en la producción de óxido nítrico y quimiotaxis (Figura 1).

Por otro lado, el AA también se metaboliza en tromboxanos y prostaciclina,^{19,52} pero éstos no se han asociado a TB. Otros PUFA de la membrana que se metabolizan durante la inflamación y estrés celular son el DHA y EPA. La conversión de precursores omega-6 y omega-3 en PUFA es controlada por enzimas desaturasas de ácidos grasos (FADS) 1 y 2.³⁶ Posteriormente, éstos son transformados por la 5-LOX en maresina, protectinas y resolvinas. Aunque han sido reportados durante la TB,^{35,53,54} se desconoce la participación de estos eicosanoides en el proceso de la enfermedad, a excepción de resolvina D1 (RvD1) y maresina 1 (Mar1) que contribuyen al control de la infección por *M. tuberculosis in vitro*, mediante el aumento de la proteína bactericida de aumento de permeabilidad (BPI) y regeneración celular.²⁵

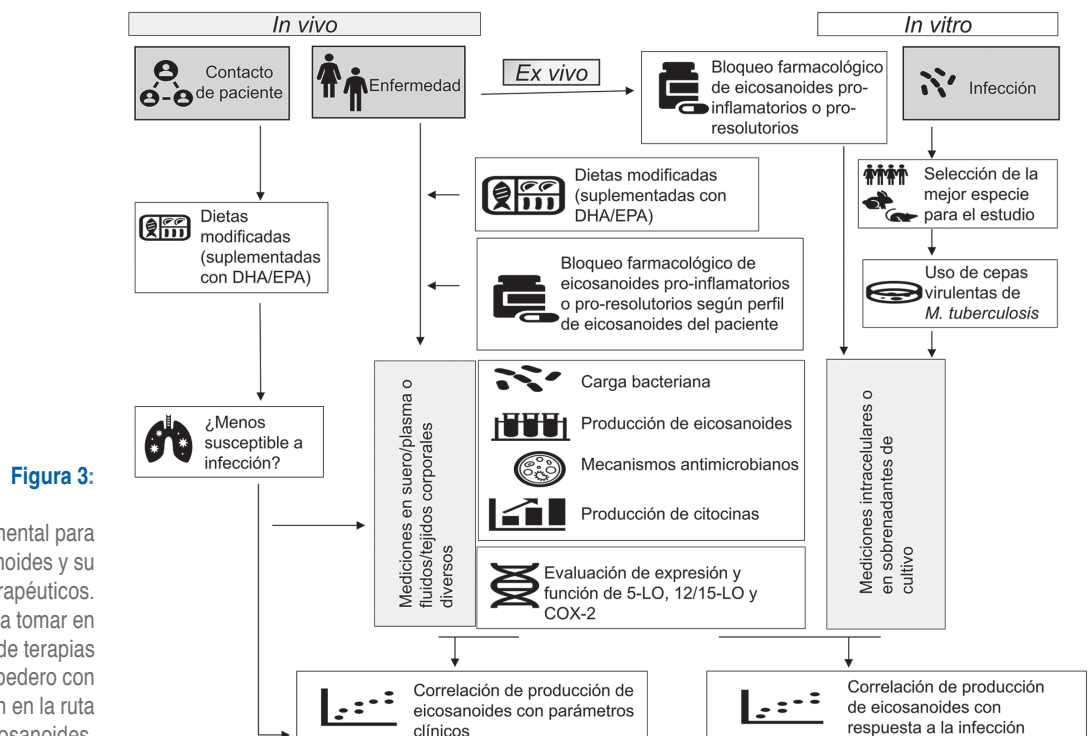
Alcances de las terapias de intervención de la ruta metabólica de los eicosanoides

Las intervenciones realizadas posinfección han permitido entender los alcances de estas terapias dirigidas al hospedero (Figura 2). Actualmente se han inhibido tres rutas metabólicas involucradas en la síntesis de eicosanoides: COX-2, 5-LOX y la síntesis de triglicéridos. Los inhibidores de COX-2 disminuyen la producción de PGE2 provocando efectos diferentes dependiendo del tiempo en el que son administrados;⁴³ al inicio de la enfermedad, inducen un aumento de las áreas necróticas, una mayor cantidad de citocinas inflamatorias y de células T;³⁷ en cambio, la inhibición de COX-2 en etapas crónicas disminuye las lesiones y la severidad de la enfermedad.³⁶ En general, no se encontraron interferencias con el uso de los antibióticos convencionales.

La inhibición de 5-LOX reduce el crecimiento bacteriano y la necrosis, pero aumenta las citocinas proinflamatorias;²³ se desconoce si este efecto se debe al aumento de LXA4 o a la reducción de LTB4. La síntesis de triglicéridos regula a la alza la 5-LOX, pero la inhibición de éstos reduce la carga bacteriana, posiblemente porque representa disminución de nutrientes.^{38,40} Con el uso de suplementos alimenticios DHA/EPA, modelos animales revelan una reducción en anemia, inflamación y la carga bacteriana y aumento de la síntesis de SPM.⁵⁴ Se desconoce el impacto que esta intervención tendría en humanos; sin embargo, se sabe que SPM

derivados del DHA/EPA, MAR1 y RvD1 en cultivos *in vitro* de células humanas tienen efectos de regeneración celular y disminución de la inflamación.²⁵ Sin embargo, estudios sobre polimorfismos genéticos reportan una mayor susceptibilidad a la enfermedad en poblaciones con variaciones en genes de 5-LOX,⁸ LTA4H⁵⁵ o EP2;⁵⁶ mientras que en otros no se reportan asociaciones entre esos mismos genes y la gravedad de enfermedad.⁵⁷⁻⁵⁹

Aunque los modelos animales ofrecen una variedad de recursos para el estudio de la tuberculosis, algunas limitaciones de los modelos experimentales utilizados actualmente impiden el análisis crítico y la implementación de intervenciones terapéuticas en humanos. Por ejemplo, no todas las cepas de ratón experimentan una respuesta predominantemente inflamatoria, mientras que humanos inmunocompetentes experimentan exacerbación de la inflamación.³⁵ La variedad de cepas de ratón utilizadas influye en el resultado; en muchos casos fue necesario modificar algún gen que permitiera el estudio de la ruta metabólica de interés.⁶⁰ Los ratones C3HeB/FeJ y Sv129 son extremadamente susceptibles a la infección por *M. tuberculosis* y los C57BL/6J y BALB/c son resistentes.⁶¹⁻⁶³ En ratones, la acción biológica de PGE2 es mediada por cuatro proteínas ligadas a receptores de prostanoïdes EP1, EP2, EP3 y EP4. Estos receptores también son expresados en macrófagos humanos.¹⁴ No obstante, en macrófagos murinos infectados hay mayor cantidad de EP4 en comparación con EP2, lo que no ocurre en macrófagos humanos.⁶⁴



En humanos, la forma más frecuente es la tuberculosis pulmonar; sin embargo, en investigación se estudia principalmente el plasma y células sanguíneas de donadores, que no reflejan lo que ocurre en el espacio alveolar. Actualmente, distintos tipos de tomografías se han utilizado para el monitoreo de la historia natural de la enfermedad, pero es difícil poder llevar a cabo estudios experimentales en humanos.⁶⁵

Otros modelos animales se han utilizado. Por ejemplo, conejos infectados con *M. tuberculosis* HN878 producen lesiones parecidas a las encontradas en humanos. Los patrones de distribución de AA dentro del granuloma son similares en humanos y conejos,¹⁵ lo que haría del conejo un mejor modelo; sin embargo, en conejos normalmente se utilizan cepas *M. bovis* para el estudio de tuberculosis,⁶⁵ los conejos son más caros de mantener y su gran susceptibilidad al estrés demanda un control estricto de los factores ambientales. Además, las distintas respuestas biológicas entre razas y las posturas de las distintas asociaciones de defensa de los animales impiden que se tenga más información.⁶⁶

En cuanto a la suplementación con ω -3 (omega-3), los modelos experimentales son muy diversos y no predicen con el resultado esperado en humanos. Inclusive, las dosis experimentales utilizadas no representan de manera realista el aporte de la dieta en humanos;⁶⁷ la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) recomienda una ingesta diaria de 250 mg de EPA + DHA.⁶⁸ En los últimos años, la demanda de suplementos ha ido en aumento, pero se desconoce la cantidad necesaria de consumo de cada uno de ellos por separado, ya que cada uno tiene un metabolismo diferente.⁶⁹ En México, también se desconoce el consumo promedio de DHA/EPA; sin embargo, a raíz de la pandemia de COVID-19, el consumo de pescado (fuente principal de estos ácidos grasos) se redujo en los hogares entre un 27-43%.⁷⁰ Para los animales de laboratorio, las últimas tablas de requerimientos nutricionales del *National Research Council* (NRC) publicado en 1995 no especifican las cantidades de PUFA necesarios en la dieta,⁷¹ pero se sabe que es importante su administración para evitar una deficiencia de ácidos grasos que provoca signos como: dermatitis, hígado graso, baja de peso y problemas reproductivos.⁷² Las recomendaciones alimentarias van cambiando conforme a nuevos descubrimientos en el área nutricional.^{68,69}

Finalmente, los estudios realizados *ex vivo/in vitro* no reflejan completamente la complejidad de la estructura pulmonar ni las interacciones patógeno-hospedero.⁷³ Los estudios en sangre completa *ex vivo* tienen la ventaja sobre los cultivos *in vitro* de permitir evaluar la integración de los efectos de las terapias antimicrobianas a través de la respuesta inmune del hospedero³⁷ y permiten cada vez acercarnos más a conocer los mecanismos moleculares involucrados en la TB.

Requerimientos de los futuros diseños experimentales

Las intervenciones en la ruta metabólica de los eicosanoides ofrecen diferentes blancos terapéuticos para TB que permiten reducir la inflamación pulmonar para preservar la funcionalidad del pulmón sin pérdida de la inmunidad antimicrobiana. Para que futuras investigaciones permitan conocer mejor el mecanismo de acción de los eicosanoides y proponer esquemas terapéuticos efectivos en TB, se requiere optimizar las estrategias experimentales (*Figura 3*). Ya sea que se trate de investigaciones *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo*, será importante el uso de cepas virulentas de TB para entender mejor las interacciones metabólicas huésped-parásito. Además, es necesario priorizar las investigaciones en humanos, *in vitro* y *ex vivo*, tanto pacientes con TB como sus contactos. Para conocer el alcance real de las intervenciones en la ruta de los eicosanoides será necesaria la medición de la carga bacteriana, producción de citocinas y la actividad antimicrobiana celular, así como definir el perfil completo de producción de eicosanoides con miras a medicina personalizada, tomando en cuenta el perfil previo y la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente.

CONCLUSIONES

Debido a que los eicosanoides ofrecen blancos terapéuticos de interés para la TB, es importante optimizar los modelos experimentales y su impacto en la generación de estos blancos. Las dietas con suplementación de DHA/EPA y el bloqueo farmacológico ya sea de eicosanoides proinflamatorios o prorrresolutorios podrían ser benéficas tanto para el paciente como el contacto del paciente. Los eicosanoides no sólo tienen funciones en la respuesta inflamatoria, sino que actúan también como mediadores del proceso de patogénesis, por lo que es necesario profundizar la investigación para entender mejor el potencial que tienen los eicosanoides como futuras terapias dirigidas al hospedero.

Agradecimientos

Esmeralda Juárez agradece el apoyo de CONACyT (grant A3-S-35173).

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: WHO; 2020. Available in: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
2. Organización Mundial de la Salud. Perfil de tuberculosis: México. OMS; 2019. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22ES%22&iso2=%22MX%22

3. Secretaría de Salud. Tuberculosis. México: Secretaría de Salud; 2016. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/tuberculosis>
4. Tobin DM. Host-directed therapies for tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(10): a021196. doi: 10.1101/cshperspect.a021196.
5. Hawn TR, Matheson AI, Maley SN, Vandal O. Host-directed therapeutics for tuberculosis: can we harness the host? Microbiol Mol Biol Rev. 2013;77(4):608-627. doi: 10.1128/mmr.00032-13.
6. Cooper AM, Mayer-Barber KD, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. Mucosal Immunology. 2011;4(3):252-260. doi: 10.1038/mi.2011.13.
7. Martínez MAP, Puertollano MA, Puertollano E. Host immune resistance and dietary lipids. In: Watson RR, Zibadi S, Preedy VR. Dietary components and immune function. New York, NY: Humana Press; 2010. pp. 131-153.
8. Herb F, Thye T, Niemann S, Browne ENL, Chinbuah MA, Gyapong J, et al. ALOX5 variants associated with susceptibility to human pulmonary tuberculosis. Hum Mol Genet. 2008;17(7):1052-1060. doi: 10.1093/hmg/ddm378.
9. Esser-von Bieren J. Eicosanoids in tissue repair. Immunol Cell Biol. 2019;97(3):279-288. doi: 10.1111/imcb.12226.
10. 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):1-17. doi: 10.1016/j.mam.2017.08.002.
11. Nore KG, Jorgensen MJ, Dyrhol-Riise AM, Jenum S, Tonby K. Elevated levels of anti-inflammatory eicosanoids and monocyte heterogeneity in *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease. Front Immunol. 2020;11:579849. doi: 10.3389/fimmu.2020.579849.
12. Chen M, Divangahi M, Gan H, Shin DSJ, Hong S, Lee DM, et al. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: opposing roles of PGE 2 and LXA 4 in the induction of macrophage death. J Exp Med. 2008;205(12):2791-2801. doi: 10.1084/jem.20080767.
13. 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. doi: 10.1172/jci23949.
14. Kaul V, Bhattacharya D, Singh Y, van Kaer L, Peters-Golden M, Bishai WR, et al. An important role of prostanoid receptor EP2 in host resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. J Infect Dis. 2012;206(12):1816-1825. doi: 10.1093/infdis/jis609.
15. Marakalala MJ, Raju RM, Sharma K, Zhang YJ, Eugenin EA, Prideaux B, et al. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized. Nat Med. 2016;22(5):531-538. doi: 10.1038/nm.4073.
16. Lee JY, Jung YW, Jeong I, Joh JS, Sim SY, Choi B, et al. Immune parameters differentiating active from latent tuberculosis infection in humans. Tuberculosis. 2015;95(6):758-763. doi: 10.1016/j.tube.2015.08.003.
17. 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 (Basel). 2021;10(10):1572. doi: 10.3390/antiox10101572.
18. Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Silveira-Mattos PS, Nogueira B, Shi R, Wei W, et al. Changes in inflammatory protein and lipid mediator profiles persist after antitubercular treatment of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: A prospective cohort study. Cytokine. 2019;123:154759. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154759.
19. Sorgi CA, Soares EM, Rosada RS, Bitencourt CS, Zoccal KF, Pereira PAT, et al. Eicosanoid pathway on host resistance and inflammation during *Mycobacterium tuberculosis* infection is comprised by LTB4 reduction but not PGE2 increment. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020;1866(3):165574. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165574.
20. 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. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2019.106398.
21. Assis PA, Espíndola MS, Paula-Silva FW, Rios WM, Pereira PA, Leao SC, et al. *Mycobacterium tuberculosis* expressing phospholipase C subverts PGE2 synthesis and induces necrosis in alveolar macrophages. BMC Microbiol. 2014;14(1):128. doi: 10.1186/1471-2180-14-128.
22. Pedruzzi G, Das PN, Rao KVS, Chatterjee S. Understanding PGE2, LXA4 and LTB4 balance during *Mycobacterium tuberculosis* infection through mathematical model. J Theor Biol. 2016;389:159-170. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.10.025.
23. Divangahi M, Desjardins D, Nunes-Alves C, Remold HG, Behar SM. Eicosanoid pathways regulate adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. Nat Immunol. 2010;11(8):751-758. doi: 10.1038/ni.1904.
24. Liu S, Xie Y, Luo W, Dou Y, Xiong H, Xiao Z, et al. PE_PGRS31-S100A9 Interaction Promotes Mycobacterial Survival in Macrophages Through the Regulation of NF- κ B-TNF- α Signaling and Arachidonic Acid Metabolism. Front Microbiol. 2020;11:845. Available in: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.00845/full>
25. 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(1);74:105694. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105694.
26. Jordao L, Lengeling A, Bordat Y, Boudou F, Gicquel B, Neyrolles O, et al. Effects of omega-3 and -6 fatty acids on *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and in mice. Microbes Infect. 2008;10(12-13):1379-1386. doi: 10.1016/j.micinf.2008.08.004.
27. Bonilla DL, Fan YY, Chapkin RS, McMurray DN. Transgenic mice enriched in omega-3 fatty acids are more susceptible to pulmonary tuberculosis: Impaired resistance to tuberculosis in fat-1 mice. J Infect Dis. 2010;201(3):399-408. doi: 10.1086/650344.
28. McFarland CT, Fan YY, Chapkin RS, Weeks BR, McMurray DN. Dietary polyunsaturated fatty acids modulate resistance to *Mycobacterium tuberculosis* in guinea pigs. J Nutr. 2008;138(11):2123-2128. doi: 10.3945/jn.108.093740.
29. Nienaber A, Ozturk M, Dolman RC, Blaauw R, Zandberg L, King S, et al. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids promote antibacterial and inflammation-resolving effects in *Mycobacterium tuberculosis*-infected C3HeB/FeJ mice, dependent on fatty acid status. Br J Nutr. 2020;127(3):384-397.
30. 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 Leukot Essent Fatty Acids. 2021;170:102304. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102304.
31. Soh AZ, Chee CBE, Wang YT, Yuan JM, Koh WP. Dietary cholesterol increases the risk whereas pufas reduce the risk of active tuberculosis in Singapore Chinese. J Nutr. 2016;146(5):1093-1100. doi: 10.3945/jn.115.228049.
32. 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.

33. Franco LH, Oliveira e Paula M, Wowk PF, da Fonseca DM, Sérgio CA, Fedatto PF, et al. Leukotrienes are not essential for the efficacy of a heterologous vaccine against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(7):645-650. doi: 10.1590/s0100-879x2010007500053.
34. Peres-Buzalaf C, de Paula L, Frantz FG, Soares EM, Medeiros AI, Peters-Golden M, et al. Control of experimental pulmonary tuberculosis depends more on immunostimulatory leukotrienes than on the absence of immunosuppressive prostaglandins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;85(2):75-81. doi: 10.1016/j.plefa.2011.04.024.
35. Kroesen VM, Rodríguez-Martínez P, García E, Rosales Y, Díaz J, Martín-Céspedes M, et al. A beneficial effect of low-dose aspirin in a murine model of active tuberculosis. *Front Immunol.* 2018;9(1):798. doi: 10.3389/fimmu.2018.00798.
36. Mayer-Barber KD, Andrade BB, Oland SD, Amaral EP, Barber DL, Gonzales J, et al. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. *Nature.* 2014;511(7507):99-103. doi: 10.1038/nature13489.
37. Pellegrini JM, Tateosian NL, Morelli MP, Rollandelli A, Amiano NO, Palmero D, et al. Immunosuppressive role of PGE2 during human tuberculosis. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.04.236257>
38. Xiong W, Wen Q, Du X, Wang J, He W, Wang R, et al. Novel function of cyclooxygenase-2: suppressing mycobacteria by promoting autophagy via the protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway. *J Infect Dis.* 2018;217(8):1267-1279. doi: 10.1093/infdis/jiy033.
39. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(8):511-523. doi: 10.1038/nri3859.
40. Saka HA, Valdivia R. Emerging roles for lipid droplets in immunity and host-pathogen interactions. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012;28(1):411-437. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-153958.
41. Nienaber A, Baumgartner J, Dolman RC, Ozturk M, Zandberg L, Hayford FEA, et al. Omega-3 fatty acid and iron supplementation alone, but not in combination, lower inflammation and anemia of infection in mycobacterium tuberculosis-infected mice. *Nutrients.* 2020 Sep 1;12(9):1-22.
42. Hayford FEA, Ozturk M, Dolman RC, Blaauw R, Nienaber A, Loots DT, et al. Longer-term Omega-3 LCPUFA more effective adjunct therapy for tuberculosis than ibuprofen in a C3HeB/FeJ tuberculosis mouse model. *Front Immunol.* 2021;12:659943. doi: 10.3389/fimmu.2021.659943.
43. Rangel Moreno J, Estrada García I, De La Luz García Hernández M, Aguilar Leon D, Marquez R, Hernández Pando R. The role of prostaglandin E2 in the immunopathogenesis of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology.* 2002;106(2):257-266. Available in: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2567.2002.01403.x>
44. Dutta NK, Mazumdar K, Dastidar SG, Park JH. Activity of diclofenac used alone and in combination with streptomycin against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(4):336-340. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.04.016.
45. Mortensen R, Clemmensen HS, Woodworth JS, Therkelsen ML, Mustafa T, Tonby K, et al. Cyclooxygenase inhibitors impair CD4 T cell immunity and exacerbate *Mycobacterium tuberculosis* infection in aerosol-challenged mice. *Commun Biol.* 2019;2(1):288. doi: 10.1038/s42003-019-0530-3.
46. Byrne ST, Denkin SM, Zhang Y. Aspirin antagonism in isoniazid treatment of tuberculosis in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(2):794-795. doi: 10.1128/aac.01145-06.
47. Byrne ST, Denkin SM, Zhang Y. Aspirin and ibuprofen enhance pyrazinamide treatment of murine tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;59(2):313-316. Available in: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkl486>
48. Naftalin CM, Verma R, Gurumurthy M, Hee KH, Lu Q, Yeo BCM, et al. Adjunctive use of celecoxib with anti-tuberculosis drugs: evaluation in a whole-blood bactericidal activity model. *Sci Rep.* 2018;8(1):13491. doi: 10.1038/s41598-018-31590-4.
49. Garg A, Barnes PF, Roy S, Quiroga MF, Wu S, García VE, et al. Mannose-capped lipoarabinomannan- and prostaglandin E2-dependent expansion of regulatory T cells in human *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur J Immunol.* 2008;38(2):459-469. doi: 10.1002/eji.200737268.
50. Pellegrini JM, Martin C, Morelli MP, Schander JA, Tateosian NL, Amiano NO, et al. PGE2 displays immunosuppressive effects during human active tuberculosis. *Sci Rep.* 2021;11(1):13559. Available in: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-92667-1>
51. Pace E, Pace E, Profita M, Melis M, Bonanno A, Paterno A, et al. LTB4 is present in exudative pleural effusions and contributes actively to neutrophil recruitment in the inflamed pleural space. *Clin Exp Immunol.* 2004;135(3):519-527. doi: 10.1111/j.1365-2249.2003.02387.x.
52. Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol.* 2006;119(3):229-240. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16540375/>
53. Laval T, Pedró-Cos L, Malaga W, Guenin-Macé L, Pawlik A, Mayau V, et al. De novo synthesized polyunsaturated fatty acids operate as both host immunomodulators and nutrients for *Mycobacterium tuberculosis*. *Elife.* 2021;10:e71946. doi: 10.7554/eLife.71946.
54. Hernández-Pando R, Orozco-Esteves H, Maldonado HA, Aguilar-León D, Vilchis-Landeros MM, Mata-Espinosa DA, et al. A combination of a transforming growth factor- β antagonist and an inhibitor of cyclooxygenase is an effective treatment for murine pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol.* 2006;144(2):264-272. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03049.x.
55. Tobin DM, Vary JC, Ray JP, Walsh GS, Dunstan SJ, Bang ND, et al. The Itah locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans. *Cell.* 2010;140(5):717-730. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.013.
56. Liang L, Zhang Q, Luo LL, Yue J, Zhao YL, Han M, et al. Polymorphisms in the prostaglandin receptor EP2 gene confers susceptibility to tuberculosis. *Infect Genet Evol.* 2016;46:23-27. doi: 10.1016/j.meegid.2016.10.016.
57. Rito T, Ferreira J, Cavadas B, Soares P, Oliveira O, Richards MB, et al. Association of leukotriene A4 hydrolase with tuberculosis susceptibility using genomic data in Portugal. *Microorganisms.* 2019;7(12):650. doi: 10.3390/microorganisms7120650.
58. Narendran G, Kavitha D, Karunaianantham R, Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Reddy SD, et al. Role of LTA4H polymorphism in tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome occurrence and clinical severity in patients infected with HIV. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163298. doi: 10.1371/journal.pone.0163298.
59. Curtis J, Kopanitsa L, Stebbings E, Speirs A, Ignatyeva O, Balabanova Y, et al. Association analysis of the LTA4H gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis in 9115 subjects. *Tuberculosis (Edinb).* 2011;91(1):22-25. doi: 10.1016/j.tube.2010.11.001.
60. MGI-Mouse Genome Informatics. The international database resource for the laboratory mouse [Internet]. [Cited 2021 nov 27]. Available in: <http://www.informatics.jax.org/>

61. Marquis JF, LaCourse R, Ryan L, North RJ, Gros P. Genetic and functional characterization of the mouse Trl3 locus in defense against tuberculosis. *J Immunol*. 2009;182(6):3757-3767. Available in: <https://www.jimmunol.org/content/182/6/3757>
62. Wu Y, Liu F, Zhang Y, Wang Y, Guo Z, Zhang Y. Characterization of promoter of the tuberculosis-resistant gene intracellular pathogen resistance 1. *Immunol Res*. 2016;64(1):143-154. doi: 10.1007/s12026-015-8732-3.
63. Chackerian A, Behar S. Susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*: lessons from inbred strains of mice. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83:279-285. doi: 10.1016/s1472-9792(03)00017-9.
64. Nishimura T, Zhao X, Gan H, Koyasu S, Remold HG. The prostaglandin E2 receptor EP4 is integral to a positive feedback loop for prostaglandin E2 production in human macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *FASEB J*. 2013;27(9):3827-3836. doi: 10.1096/fj.13-228858.
65. Guinn KM, Rubin EJ. Tuberculosis: just the FAQs. *American Society for Microbiology. mBio*. 2017;8(6):e01910-e01917. doi: 10.1128/mbio.01910-17.
66. Clark S, Hall Y, Williams A. Animal models of tuberculosis: guinea pigs. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(5):a018572. doi: 10.1101/cshperspect.a018572.
67. Dawa S, Menon D, Arumugam P, Kumar Bhaskar A, Mondal M, Rao V, et al. Inhibition of granuloma triglyceride synthesis imparts control of *Mycobacterium tuberculosis* through curtailed inflammatory responses. *Front Immunol*. 2021;12:1-16. doi: 10.1101/2021.05.10.443218.
68. GLOBEFISH. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available in: <https://www.fao.org/in-action/globefish/fishery-information/resource-detail/es/c/1052148/>
69. Lachmandas E, van den Heuvel CN, Damen MS, Cleophas MC, Netea MG, van Crevel R. Diabetes mellitus and increased tuberculosis susceptibility: The role of short-chain fatty acids. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6014631. doi: 10.1155/2016/6014631
70. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2021.
71. National Research Council (US) Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition. Nutrient requirements of laboratory animals: Fourth Revised Edition, 1995. Washington (DC): National Academies Press (US); 1995. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK231927/>
72. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr*. 1993;123(11):1939-1951. Available in: <https://academic.oup.com/jn/article/123/11/1939/4722783>
73. Marín Franco JL, Genoula M, Corral D, Duette G, Ferreyra M, Maio M, et al. Host-derived lipids from tuberculous pleurisy impair macrophage microbicidal-associated metabolic activity. *Cell Rep*. 2020;33(13):108547. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108547.
74. Escobar-Álvarez E, Peláez CA, García LF, Rojas M. Human monocyte differentiation stage affects response to arachidonic acid. *Cell Immunol*. 2010;264(1):61-70. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.04.012.
75. Vilaplana C, Marzo E, Tapia G, Díaz J, García V, Cardona PJ. Ibuprofen therapy resulted in significantly decreased tissue bacillary loads and increased survival in a new murine experimental model of active tuberculosis. *J Infect Dis*. 2013;208(2):199-202. doi: 10.1093/infdis/jit152.
76. Knight M, Braverman J, Asfaha K, Gronert K, Stanley S. Lipid droplet formation in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages requires IFN- γ /HIF-1 α signaling and supports host defense. *PLoS Pathog*. 2018;14(1):e1006874. doi: 10.1371/journal.ppat.1006874.
77. Jontvedt Jorgensen M, Jenum S, Tonby K, Mortensen R, Walzl G, du Plessis N, et al. Monocytic myeloid-derived suppressor cells reflect tuberculosis severity and are influenced by cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Leukoc Biol*. 2021;110(1):177-186. doi: 10.1002/jlb.4a0720-409rr.
78. Jontvedt Jorgensen M, Nore KG, Aass HCD, Layre E, Nigou J, Mortensen R, et al. Plasma LOX-products and monocyte signaling is reduced by adjunctive cyclooxygenase-2 inhibitor in a phase I clinical trial of tuberculosis patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:669623. doi: 10.3389/fcimb.2021.669623.
79. Chiang N, Libreros S, Norris PC, de La Rosa X, Serhan CN. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J Clin Invest*. 2019;129(12):5294-5311. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657786/>
80. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:144-155. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.001.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.