



# Uso de antioxidantes en pacientes con tuberculosis

## Use of antioxidants in patients with tuberculosis

Marcos Emiliano Reyes-Lazcano,\*<sup>‡</sup> Dora Rosete-Olvera,\* Silvia Guzmán-Beltrán\*

\*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México;

<sup>‡</sup>Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla.

**RESUMEN.** La tuberculosis es un problema de salud pública, datos de la Organización Mundial de la Salud mencionan que una cuarta parte de la población está infectada, pero sólo de 5 a 10% desarrollará la tuberculosis activa. Cuando el patógeno entra al hospedero se inducen los mecanismos de defensa activando el sistema inmune, promoviendo la eliminación de las micobacterias. La interacción de las células con el patógeno activa la liberación de citocinas y se induce la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Sin embargo, una respuesta continua y exacerbada conlleva estrés oxidante e inflamación crónica en el tejido pulmonar, produciendo daño celular y tisular. A pesar de tener una terapia antituberculosis establecida, las micobacterias presentan mecanismos de defensa para evadir la respuesta inmune del hospedero, lo que le permite sobrevivir por décadas. La persistencia del patógeno contribuye al desarrollo de resistencia a los fármacos de primera línea, aumentando la tasa de mortalidad. Actualmente varios estudios han demostrado que el uso de antioxidantes como las vitaminas A, C y E, así como el N-acetilcisteína y algunos oligoelementos como el zinc y el selenio son utilizados como terapia complementaria junto con los fármacos antituberculosos, mejorando la salud del paciente. Los antioxidantes contrarrestan el estado de oxidación, disminuyen la respuesta inflamatoria exacerbada en el hospedero y potencian la eficacia de los antibióticos de primera línea. El objetivo de esta revisión es evidenciar el efecto benéfico de diversos antioxidantes en estudios clínicos, con el fin de proponer su uso como terapia complementaria.

**Palabras clave:** tuberculosis, estrés oxidante, inflamación, antioxidantes.

### Abreviaturas:

ATRA = ácido transretinoide.  
ERN = especies reactivas de nitrógeno.  
ERO = especies reactivas de oxígeno.  
GSH = glutatión.  
GSNO = S-nitrosoglutatión.  
IFN- $\gamma$  = interferón gamma.

**ABSTRACT.** Tuberculosis is a public health problem, statistics from the World Health Organization mentions that a quarter of the population is infected, but only 5 to 10% may develop the active tuberculosis. This infection mainly affects the lungs but can spread to other organs. When the pathogen enters the host, defense mechanisms are induced which activates the immune system and promotes the elimination of mycobacteria. The interaction of immune cells with the pathogen activates the release of cytokines and the production of reactive oxygen and nitrogen species. However, a continuous and exacerbated response leads to oxidative stress and chronic inflammation in the lung tissue, producing cellular and tissue damage. Despite having established anti-tuberculosis treatment, mycobacteria have defensive mechanisms to evade the host's immune response that permits them to survive for decades. The persistence of the pathogen contributes to the development of resistance to first-line drugs, increasing the mortality rate. Currently, several studies have shown that the use of antioxidants such as: vitamins A, C, and E, other than N-acetyl cysteine and some trace elements such as zinc and selenium used as complementary therapy together with anti-tuberculosis drugs improve the patient health. Antioxidants counteract the oxidation state, reduce the exacerbated inflammatory response in the host and enhance the effectiveness of first-line antibiotics. The objective of this review is to demonstrate the beneficial effect of various antioxidants in clinical studies to propose their use as complementary therapy.

**Keywords:** tuberculosis, oxidant stress, inflammation, antioxidants.

IL = interleucinas.  
MDA = malondialdehído.  
NAC = N-acetilcisteína.  
NF- $\kappa$ B = núcleo del factor nuclear kappa.  
NK = *natural killer*.  
PKC = proteína quinasa C.  
TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral-alfa.  
UI = unidades internacionales.

### Correspondencia:

**Dra. Silvia Guzmán-Beltrán**

Departamento de Microbiología en Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

**Correo electrónico:** sguzman@iner.gob.mx

Recibido: 07-XI-2023; aceptado: 16-V-2024.

**Citar como:** Reyes-Lazcano ME, Rosete-Olvera D, Guzmán-Beltrán S. Uso de antioxidantes en pacientes con tuberculosis. Neumol Cir Torax. 2023; 82 (3):174-182. <https://dx.doi.org/10.35366/116816>

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*, se transmite por vía aérea, esto sucede cuando una persona con tuberculosis tose, estornuda o escupe, porque genera gotitas de Flügge que contienen micobacterias. De acuerdo con datos reportados por la Organización Mundial de la Salud, se estima que un cuarto de la población mundial está infectada por esta bacteria, pero sólo de 5-10% desarrollará signos y síntomas. En 2021, se registraron 10.6 millones de casos en todo el mundo.

La tuberculosis afecta principalmente a los pulmones, pero puede afectar otros sitios del cuerpo, cuando la micobacteria ingresa al tejido pulmonar, las células presentadoras de antígeno liberan interleucinas (IL) -6 y -12, seguido de la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-23, IL-1 $\beta$  e IL-17 por parte de los linfocitos, lo que provoca la activación de los macrófagos, que a su vez producen factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), y promueven la eliminación de las micobacterias intracelulares. Los macrófagos inducen la producción de péptidos y proteínas antimicrobianas, así como especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN) como mecanismo de defensa.<sup>1</sup> Cuando la producción de ERO y ERN es continua y exacerbada, conduce a una inflamación crónica en el tejido pulmonar creando estrés oxidante, necrosis y cavitaciones en el tejido pulmonar.<sup>2</sup> Las micobacterias que logran evadir la respuesta inmune penetran a los macrófagos no infectados y se replican dentro de éstos, formando un granuloma en los pulmones.<sup>3</sup>

En la mayor parte del mundo, el tratamiento estándar para la tuberculosis pulmonar consiste en un esquema de isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por dos meses como fase intensiva.<sup>4</sup> Posteriormente, sigue la fase de mantenimiento que consiste en un esquema de isoniácida y rifampicina por cuatro meses. En esta fase se toma el esquema de tres días a la semana.<sup>5</sup> A pesar de ser un tratamiento eficaz para la tuberculosis sensible, se ha demostrado que dichos fármacos también pueden producir estrés oxidante.<sup>6,7</sup>

Se ha demostrado que los pacientes con tuberculosis presentan un estado oxidante e inflamatorio crónico antes y durante la terapia antituberculosis al menos en los primeros dos meses de tratamiento. Se han detectado diversos productos de oxidación en pacientes con tuberculosis, por ejemplo: el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>8</sup> y los lipoperóxidos como el malondialdehído (MDA) y el 8-isoprostano.<sup>2</sup> También se ha observado disminución en enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, la catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa,<sup>9</sup> así como moléculas antioxidantes como el glutatión (GSH),<sup>10</sup> la vitamina A, C y E.<sup>11</sup>

Se ha evidenciado que niveles altos de ERO y ERN en pacientes con tuberculosis pulmonar ocasiona una disminu-

ción en la respuesta inmune y en la capacidad antioxidante, lo que contribuye a una inflamación exacerbada que lleva a una disfunción pulmonar.<sup>9</sup> Además, se ha reportado que el aumento en la lipoperoxidación altera el perfil lipídico de los pacientes, lo cual ocasiona disminución de los niveles de colesterol total. El colesterol es esencial para el funcionamiento adecuado del sistema inmunológico.<sup>12</sup> Los linfocitos requieren colesterol para llevar a cabo correctamente su función (induce la diferenciación y su efecto citotóxico).<sup>13</sup> Los macrófagos también requieren colesterol para la función fagocítica, la motilidad celular, la exocitosis y la endocitosis.<sup>14</sup> Por ello, la disminución del colesterol por lipoperoxidación provoca disfunción en las células inmunes durante la tuberculosis.

Los principales efectores de este aumento de ERO y ERN son los macrófagos infectados que generan estallido respiratorio; posteriormente, como estas moléculas no son neutralizadas de manera adecuada, conducen al estrés oxidante que conlleva daño celular afectando al ADN, a la membrana lipídica y a las proteínas.<sup>9</sup> Los antioxidantes son sustancias que pueden contrarrestar el estrés oxidante y evitar el daño celular y tisular.

El objetivo de esta revisión es evidenciar en estudios clínicos los efectos sinérgicos/potenciadores de seis antioxidantes principales como son la vitamina A, C, E, N-acetilcisteína (NAC), selenio (Se) y zinc (Zn), como terapia complementaria al esquema antituberculosis (Figura 1).

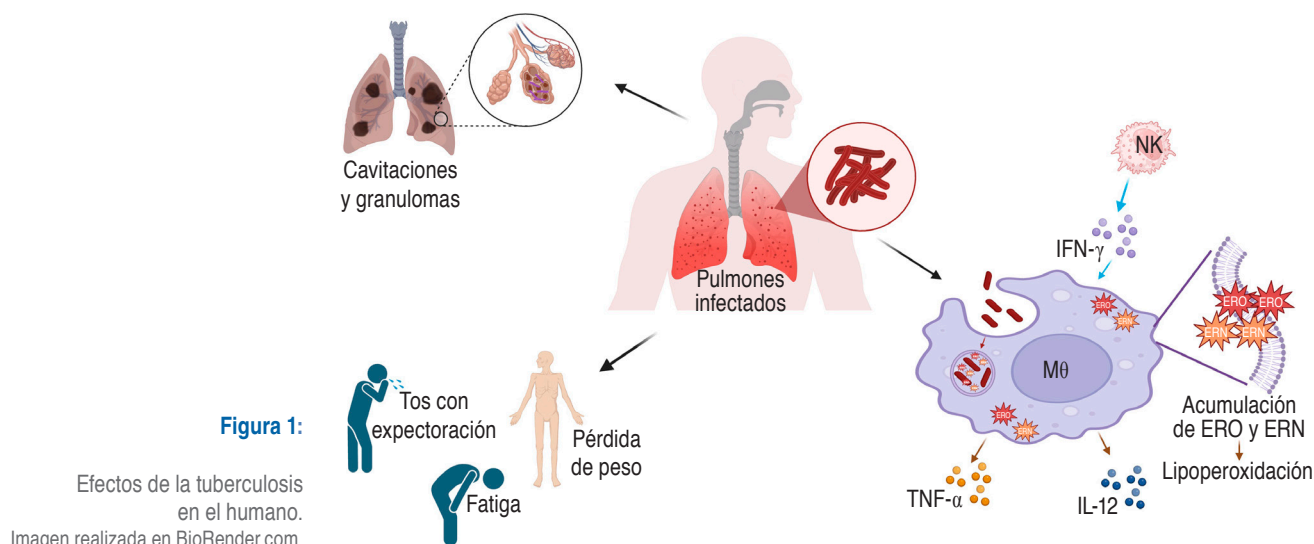
## LOS ANTIOXIDANTES DISMINUYEN EL DAÑO PULMONAR EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS

### Uso de vitaminas con actividad antioxidante

#### Vitamina A

La vitamina A es una molécula liposoluble, que se obtiene por la dieta a través de productos de origen animal en forma de vitamina A (retinol y sus derivados) o como provitamina A (carotenoides) de origen vegetal, caracterizado por una estructura de cadena isoprenoide insaturada.<sup>15</sup> Tiene diversas funciones en el cuerpo humano; una de ellas es mantener la homeostasis de los tejidos epiteliales y las mucosas, a través de su metabolito, el ácido retinoico formado a partir del retinol<sup>16</sup> (forma circulante de la vitamina A). Las principales moléculas bioactivas son los derivados oxidados 11-cis-retinal y el ácido transretinoide (ATRA, por sus siglas en inglés).<sup>15</sup> El ATRA favorece al sistema inmune, promoviendo la diferenciación y la función de células inmunitarias (principalmente células T y B).<sup>17</sup>

La deficiencia de vitamina A se asocia a un índice alto de infecciones, particularmente infecciones respiratorias, que contribuye a la morbilidad y a la mortalidad.<sup>18</sup> Con



relación a esto, se demostró en un modelo *in vivo* que las células epiteliales obtenidas de secreciones nasofaríngeas de pacientes pediátricos con deficiencia en vitamina A presentan mayor adherencia bacteriana sobre la superficie celular, después de 15 horas de coincubación de las células epiteliales con *Klebsiella pneumoniae*, lo cual representa un factor de riesgo para adquirir una infección respiratoria.<sup>18</sup>

En un estudio clínico realizado en Indonesia, se formaron dos grupos de 15 pacientes cada uno, el grupo control sólo recibió tratamiento antituberculosis, mientras que el otro grupo adicionalmente recibió terapia complementaria con vitamina A. Se demostró que los pacientes con terapia complementaria disminuyeron la carga bacteriana ya que, en el análisis de las baciloscopias, los pacientes negativizan en 2.4 semanas posterior a la suplementación con vitamina A, en comparación del grupo placebo que dieron negativo hasta 4.1 semanas en promedio.<sup>19</sup>

En otro estudio, hacen una comparación del grupo placebo con el grupo que recibe terapia complementaria con vitamina A, a una dosis diaria de 5,000 UI (unidades internacionales) por vía oral y Zn con una dosis diaria de 15 mg por vía oral por seis meses. Se demostró que el uso de estos antioxidantes mejora la eficacia de los fármacos antituberculosis. Además, los pacientes con terapia complementaria al cabo de dos semanas negativizaron la baciloscopia hasta en 23% (n = 40 pacientes) en comparación con el grupo placebo con 13%.<sup>20</sup> Otro aspecto que mejoró a los dos meses fue la disminución en el tamaño de las cavitaciones analizadas en la radiografía de tórax, además que aumentaron 5% de su peso corporal. Adicionalmente, a los seis meses de tratamiento complementario tuvieron una ganancia de 16.7% de su peso corporal inicial<sup>20</sup> (Figura 2).

### Vitamina C

La vitamina C o ácido ascórbico es una molécula hidrosoluble, es una lactona de seis carbonos del ácido 2-ceto-L-glucónico, posee una agrupación endiol (dos grupos hidroxilo en los extremos de un doble enlace entre C2 y C3).<sup>21</sup>

La vitamina C posee un papel importante en el sistema inmunológico, ya que induce la actividad microbicida, la migración celular, la fagocitosis y la generación de trampas extracelulares en neutrófilos, induce la diferenciación de células *natural-killer*,<sup>22</sup> incrementa la proliferación de los linfocitos.<sup>23</sup>

En estudios *in vivo*, la vitamina C mantiene el equilibrio redox intracelular, pues utiliza al ascorbato como receptor de electrones, neutralizando a varias ERO como superóxidos, radicales hidroxilos, oxígeno en singulete y ácido hipocloroso, generados por la respiración metabólica y la fosforilación oxidativa mitocondrial.<sup>23</sup> Su capacidad antioxidante se alcanza con una dosis fisiológica entre 75-120 mg/día.<sup>24</sup>

Se ha demostrado que los niveles de la vitamina C y E, así como la glutatión reductasa se encuentran disminuidos durante la infección por tuberculosis.<sup>11</sup> En un estudio realizado en la India, demostraron que al utilizar la vitamina C como coadyuvante, los pacientes mostraron aumento significativo en el porcentaje de hemoglobina (% Hb) con 53.5% al final de seis meses, también aumentaron de peso en 5% a los dos meses y 13.1% a los seis meses con respecto a la media inicial. Asimismo, aumentaron los niveles basales de vitamina C y colesterol en comparación al grupo que sólo recibió tratamiento antituberculosis al final de seis meses de terapia.<sup>25</sup> De hecho, se ha demostrado que la administración combinada de las vitamina C y E con los medicamentos antituberculosis potencian la eficacia del tratamiento<sup>26</sup> (Figura 3).

### Vitamina E

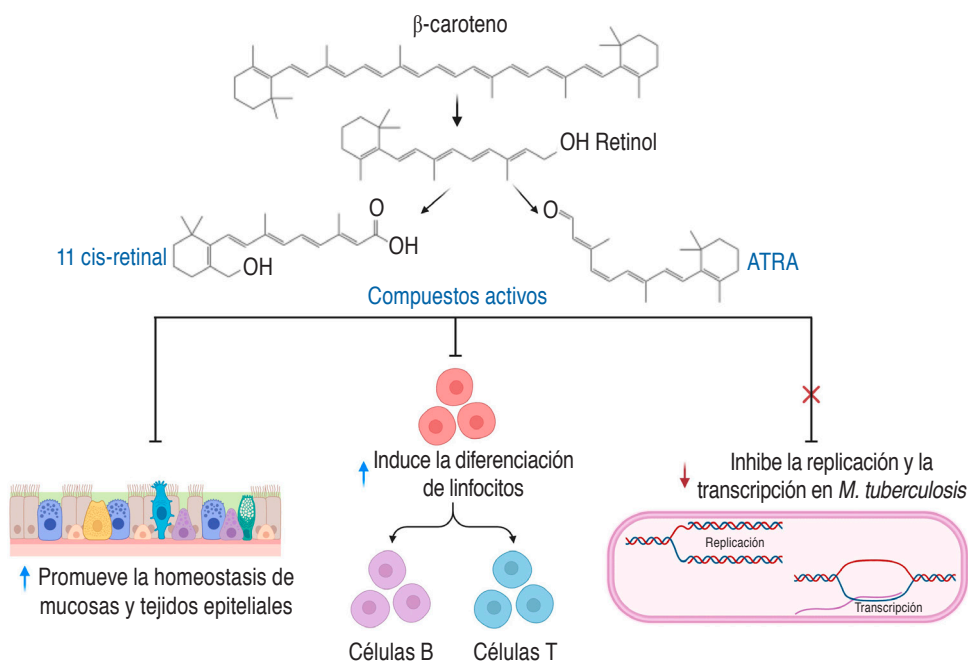
La vitamina E es una molécula liposoluble, que contiene ocho isómeros: cuatro tocoferoles ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y  $\delta$ -tocoferol) y cuatro tocotrienoles ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y  $\delta$ -tocotrienoles), su nombre depende del número y localización de los grupos metilo en el anillo de cromanol, los tocotrienoles tienen una cadena lateral isoprenoide, mientras que los tocoferoles tienen una cadena fitílica.<sup>27</sup>

La vitamina E es un importante antioxidante, que se encuentra principalmente en las membranas celulares, tiene una función protectora en contra de la lipoperoxidación,

puesto que la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad provoca un aumento en la captación de colesterol por los macrófagos, aumentando los productos de lipoperoxidación y estimulando los procesos ateroscleróticos.<sup>27</sup> Por ello, la función protectora de la vitamina E desempeña su papel esencial al disminuir los radicales libres de la membrana, evitando el flujo al citoplasma y daño intracelular.<sup>28</sup> Se ha demostrado que la vitamina E inhibe la actividad de la proteína quinasa C (PKC) al aumentar la desfosforilación de PKC- $\alpha$  mediante la activación de la proteína fosfatasa A2, lo cual genera que se inhiba la agregación plaquetaria, se reduce la proliferación de macrófagos, neutrófilos y células

Figura 2:

Efecto de la vitamina A durante la tuberculosis. El 11 cis-retinal y el ATRA (ácido transretinoico) son compuestos activos derivados del retinol. Estos compuestos permiten la homeostasis de mucosas y tejidos epiteliales durante una infección, promueve la diferenciación de linfocitos e inhibe la replicación y la transcripción bacteriana. Imagen realizada en BioRender.com.



### Vitamina C

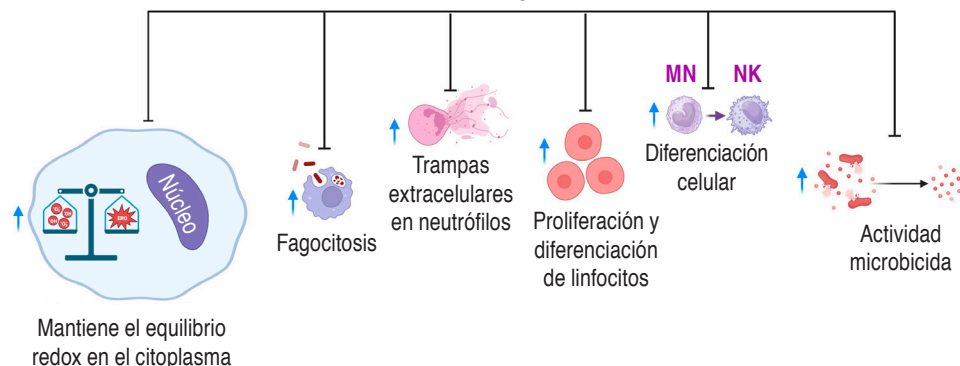
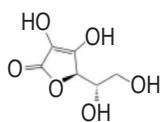
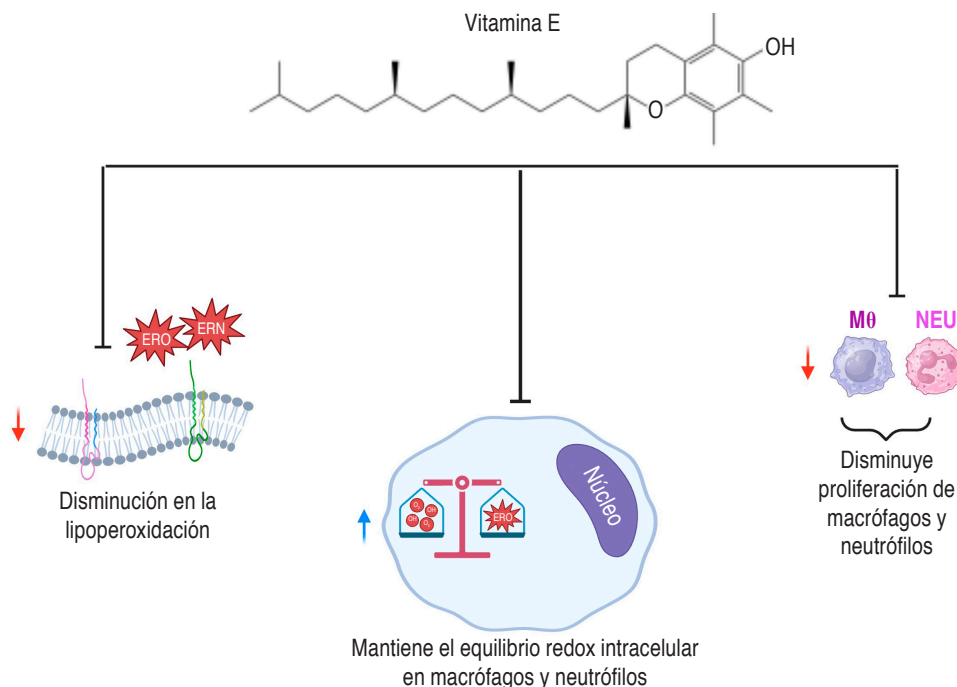


Figura 3:

Efecto celular de la vitamina C durante la tuberculosis. La vitamina C mantiene el equilibrio redox intracelular, induce fagocitosis y la generación de trampas extracelulares de DNA en neutrófilos. Además, promueve la diferenciación de las células NK e inhibe el crecimiento bacteriano. Imagen realizada en BioRender.com.

**Figura 4:**

Modo de acción antioxidante de la vitamina E. Es capaz de neutralizar a las ERO y ERN, evita la lipoperoxidación de las membranas celulares, mantiene el equilibrio redox y disminuye la proliferación de neutrófilos (NEU) y macrófagos (Mq) evitando inflamación exacerbada. Imagen realizada en BioRender.com.



del músculo liso vascular. También se ha observado una disminución en la producción de superóxido en neutrófilos y macrófagos.<sup>29</sup>

En un estudio realizado en la India, se determinó el efecto benéfico de la vitamina E como terapia complementaria en pacientes con tuberculosis durante seis meses, demostraron que al utilizar la vitamina E como coadyuvante, aumenta significativamente el porcentaje de hemoglobina (% Hb) con 40.7% al final de seis meses. Los pacientes aumentaron de peso 6.6% a los dos meses y 16.6% a los seis meses con respecto a la media inicial. También incrementaron los niveles basales de vitamina E y colesterol en comparación al grupo control que sólo recibió tratamiento antituberculosis al final de seis meses de terapia.<sup>25</sup>

En otro estudio de casos y controles, el grupo tratado con terapia antituberculosis que recibió vitamina E como terapia complementaria, en una dosis de 140 mg vía oral de forma diaria por dos meses, mostraron disminución significativa de 63% en los niveles de la velocidad segmentaria globular, con respecto a su valor inicial, en comparación con el grupo control que disminuyó 34.5%. También hubo aumento significativo de 29% en los niveles séricos de vitamina E con respecto a su valor inicial, mientras que el grupo control aumentó 4.9%. Por otro lado, para determinar los niveles de oxidación en los pacientes, analizaron la concentración de MDA, mostrando que a los dos meses de tratamiento hubo disminución a 40% con respecto a su valor inicial en comparación al grupo control que disminuyó a 13.3%.<sup>28</sup>

Es importante mencionar que la dosificación de la vitamina C y E no se ha estandarizado con base en su toxicidad,

por lo que se necesita establecer la dosis óptima para su administración en pacientes con tuberculosis, para que puedan ser aplicadas de forma estandarizada como terapia complementaria (Figura 4).

#### *N-acetilcisteína (NAC)*

Es un antioxidante que neutraliza directamente a las ERO y es precursor e inductor del GSH endógeno.<sup>30</sup> Desempeña un papel crucial en la defensa celular contra el estrés oxidante por medio de la estimulación del GSH. NAC aumenta los niveles de GSH en los macrófagos, esto induce la formación de la S-nitrosoglutatión (GSNO).<sup>31</sup> La GSNO es un generador endógeno del óxido nítrico. Este último tiene efecto antibacteriano directo, generando estrés oxidante en la micobacteria y dañando sus constituyentes celulares.<sup>32</sup>

Se ha demostrado que NAC disminuye la respuesta de citocinas tipo TH2,<sup>31</sup> reduce la producción de IL-4 y la respuesta humoral.<sup>33</sup> En otro estudio, NAC favorece la respuesta TH1, induce la producción de IFN- $\gamma$ , contribuye al control de la replicación de las micobacterias y mejora la eficacia de los fármacos antituberculosis.<sup>31</sup>

En un estudio realizado en la India en pacientes con tuberculosis con terapia coadyuvante con NAC, a una dosis diaria de 600 mg por vía oral por dos meses, se demostró que después de tres semanas los pacientes mostraron una recuperación significativa, ya que 95.83% fueron negativos en las baciloscopias y hubo disminución de 87% en la infiltración pulmonar en comparación con el grupo placebo con 58.35 y 33%, respectivamente.<sup>31</sup>



En otro estudio realizado en Brasil, emplearon NAC como terapia complementaria a una dosis de 600 mg por vía oral dos veces al día por ocho semanas, mostraron que 61.1% de los pacientes con NAC negativizan la baciloscopia en comparación con 33.3% en el grupo control. Con respecto al análisis radiológico, 45% del grupo que recibió NAC mejoró la imagen radiológica en comparación con 30.8% del grupo control, sin presentar efectos adversos significativos.<sup>34</sup>

En un estudio realizado en Irán, evaluaron el efecto hepatoprotector de NAC en dos grupos de pacientes: el control, que sólo recibió terapia antituberculosis, y el otro grupo con suplementación con NAC, a una dosis de 600 mg por vía oral dos veces al día por dos semanas. Midieron dos enzimas marcadoras de daño hepático: la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa. Al inicio no hubo diferencias significativas, pero en la semana uno y dos el grupo control aumentó significativamente ambas enzimas. Este grupo desarrolló 37.5% de hepatotoxicidad por la terapia antituberculosis, mientras que el grupo suplementado con NAC mantuvo sus valores constantes de ambas enzimas evitando daño al hígado<sup>35</sup> (Figura 5).

### Selenio (Se)

Es un oligoelemento esencial, ya que interactúan con proteínas en forma de cofactores; el selenio se incorpora cotraduccionalmente a la cadena polipeptídica como parte del aminoácido selenocisteína, formando selenoproteínas, las cuales tienen funciones esenciales en la célula.<sup>36</sup>

Diversas selenoproteínas participan en la activación, la proliferación y la diferenciación de células involucradas en la respuesta inmune innata y adaptativa. También participan en la regulación inmunológica, la cual es crucial para

prevenir inflamación exacerbada.<sup>37</sup> Se ha demostrado que diversas enzimas antioxidantes contienen selenocisteína, tales como glutatión peroxidasa y las tiorredoxinas sintetasas y cuya función dependen de los niveles de Se. De hecho, se ha sugerido una relación entre la deficiencia de Se con mayor susceptibilidad a adquirir tuberculosis.<sup>38</sup>

En estrategias nuevas para erradicar las cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, se ha recurrido a la nanomedicina, principalmente a la administración de nanopartículas metálicas con selenio.<sup>39</sup> Se ha propuesto al selenio como terapia complementaria, ya que posee diversos mecanismos de acción, se ha sugerido que tiene efecto bactericida, pues afecta la envoltura celular de la micobacteria, lo que facilita la incorporación de los antibióticos al citoplasma, evita la permanencia en el fagosoma y facilita la fusión fagosoma-lisosomal de *Mycobacterium tuberculosis*, activando el sistema bactericida del macrófago e induciendo la autofagia mediante señalización PI3K/Akt/mTOR.<sup>39</sup>

En un estudio clínico doble ciego realizado en Tanzania, se reclutaron 887 pacientes con tuberculosis pulmonar, se asignaron en dos grupos: el grupo placebo conformado por 471 pacientes y el grupo con terapia complementaria conformado por 416 pacientes, donde se usó una dosis de 100 µg de Se; después de un mes de tratamiento, los pacientes redujeron significativamente en 45% el riesgo de reinfección durante el resto del tratamiento. Además, se redujo el fracaso al tratamiento hasta en 34%.<sup>40</sup> En otro estudio en Pakistán, se reclutaron 80 pacientes con tuberculosis pulmonar de recién diagnóstico (no mayor a dos meses), se dividieron de forma aleatoria en dos grupos: el control y el suplementado con 40 pacientes cada uno. El grupo suplementado con Se, a una dosis de 100 µg/día por vía oral por seis meses, demostró disminución significativa

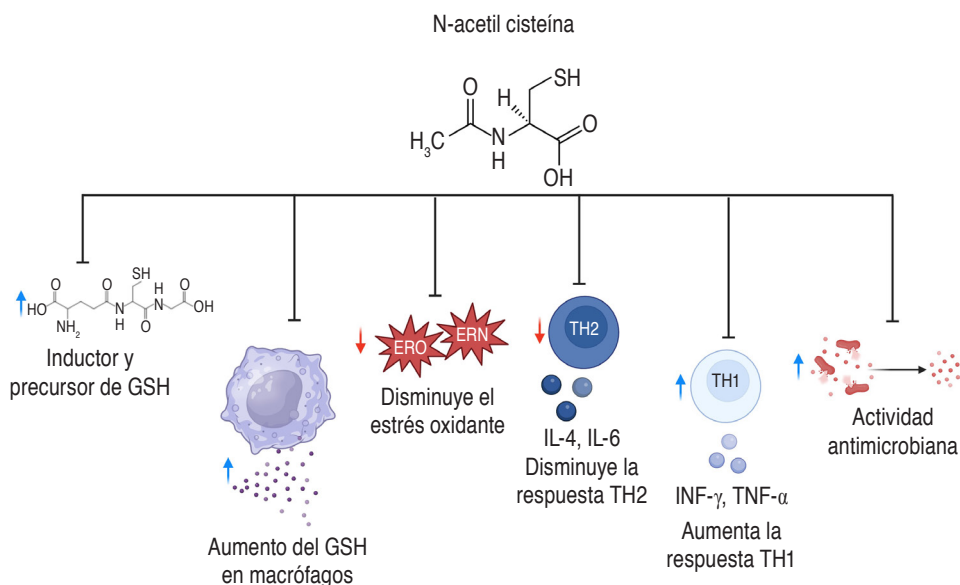


Figura 5:

Modo de acción antioxidante de la N-acetilcisteína. El mecanismo principal es inducir la producción de glutatión endógeno en los macrófagos y neutralizar directamente a las ERO y ERN. Disminuye la respuesta TH2 e induce la respuesta TH1 generando un efecto bactericida e induciendo INF-γ y TNF-α. Imagen realizada en BioRender.com.

en el recuento de leucocitos en comparación con el grupo placebo, demostrando el control de la infección. Además, se evidenció que la concentración de Se en sangre aumentó significativamente hasta en 106% en comparación con el grupo control que sólo aumentó 6.1%. Con respecto al estado de oxidación, los niveles de MDA disminuyeron hasta en 25.3% en el grupo suplementado, en comparación con el grupo placebo que disminuyó 17.8% sus niveles séricos.<sup>41</sup> Con base en lo anterior, el Se es un suplemento idóneo durante el tratamiento de tuberculosis.

### Zinc (Zn)

Es un oligoelemento esencial que desempeña un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos, como la función inmunitaria y la cicatrización de heridas. Se sabe que interviene en el desarrollo y la función de las células inmunitarias, participa en la supervivencia, proliferación y diferenciación de monocitos, células polimorfonucleares, *natural killer* (NK), así como de linfocitos T y B.<sup>42</sup>

El Zn es un componente esencial de las vías de transducción de señales que eliminan patógenos y conducen a la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, también participa en la modulación de la respuesta proinflamatoria al inhibir la translocación al núcleo del factor nuclear kappa (NF- $\kappa$ B), un factor de transcripción que induce la respuesta proinflamatoria.<sup>43</sup>

En varios estudios demostraron que el Zn tiene una función esencial en el metabolismo de la vitamina A, pues en pacientes con tuberculosis, los niveles séricos de Zn se encuentran disminuidos, afectando la absorción intestinal del retinol.<sup>44</sup> Sin embargo, al recibir vitamina A (5,000 UI) y Zn (15 mg) como terapia complementaria en pacientes con tuberculosis después de dos meses de tratamiento, los pacientes mejoraron su estado clínico significativamente, la baciloscopia negativizó el número y el tamaño de las cavitaciones disminuyeron significativamente.<sup>45</sup> En un estudio en la India, se demostró que al recibir terapia complementaria con Zn hubo mejoría clínica, los pacientes aumentaron de peso y hubo una conversión negativa en la baciloscopia analizada en el esputo.<sup>46</sup>

### CONCLUSIONES

Con base en los estudios realizados en diferentes países, se demostró que los pacientes que usan antioxidantes mejoran la sintomatología, aumentan de peso de forma significativa y mejoran su salud en comparación con los pacientes que sólo reciben su terapia antituberculosis. El uso de antioxidantes disminuye el daño pulmonar, ya que es posible reducir el área y el tamaño de las cavitaciones que se generan por la infección. Además, el paciente deja de ser bacilífero más rápidamente en comparación con los pacientes que

no reciben antioxidantes, esto evita la propagación de las micobacterias a personas que se encuentran en contacto estrecho con el paciente.

En cuanto al estado proinflamatorio y al desequilibrio en el estado redox, se demostró que los antioxidantes contribuyen a la homeostasis tempranamente, ya que disminuyen el estado inflamatorio exacerbado, así como el estado de oxidación, disminuyen considerablemente la concentración de los lipoperóxidos y aumentan el nivel de antioxidantes endógenos como el glutatión.

### REFERENCIAS

1. Ravesloot-Chavez MM, Van Dis E, Stanley SA. The innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:611-637. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-010426.
2. 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.
3. Vázquez RN, Stewart LG, Quesada LL, Falcón AY. Evasión de la respuesta inmune: una lección del *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Arch Med Camagüey*. 2015;19(4):419-427. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552015000400014&lng=es&tling=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400014&lng=es&tling=es)
4. Soler N. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar: estado actual. *Med Integr*. 2001;38(5): 232-239. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-tratamiento-tuberculosis-pulmonar-estado-actual-13018827>
5. Caruso E, Mangan JM, Maiuri A, Bouwkamp B, DeLuca N. Tuberculosis testing and latent tuberculosis infection treatment practices among health care providers - United States, 2020-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(44):1183-1189. doi: 10.15585/mmwr.mm7244a2.
6. Hou W, Nsengimana B, Yan C, Nashan B, Han S. Involvement of endoplasmic reticulum stress in rifampicin-induced liver injury. *Front Pharmacol*. 2022;13:1022809. doi: 10.3389/fphar.2022.1022809.
7. Preziosi P. Isoniazid: metabolic aspects and toxicological correlates. *Curr Drug Metab*. 2007;8(8): 839-851. doi: 10.2174/138920007782798216.
8. Amaral EP, Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Nogueira B, Akrami KM, Andrade BB. The interplay between systemic inflammation, oxidative stress, and tissue remodeling in tuberculosis. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(6):471-485. doi: 10.1089/ars.2020.8124.
9. Vidhya R, Rathnakumar K, Balu V, Pugalendi KV. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in pulmonary tuberculosis patients before and after anti-tubercular therapy. *Indian J Tuberc*. 2019;66(3):375-381. doi: 10.1016/j.ijtb.2018.11.002.
10. Parchwani D, Singh SP, Patel D. Total antioxidant status and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis. *Natl J Community Med*. 2011;2(2):225-228. Available in: <https://njcmindia.com/index.php/file/article/view/1886#:~:text=https%3A/njcmindia.com/index.php/file/article/view/1886>
11. Vijayamalini M, Manoharan S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Cell Biochem Funct*. 2004;22(1):19-22. doi: 10.1002/cbf.1039.

12. Pérez-Guzmán C, Vargas MH. Hypocholesterolemia: a major risk factor for developing pulmonary tuberculosis? *Med Hypotheses*. 2006;66(6):1220-1230. doi: 10.1016/j.mehy.2005.12.041.
13. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H. La hipocolesterolemia: un hallazgo frecuente que se asocia a la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2002;15(1):7-11.
14. Parivakkam Mani A, K S, K DK, Yadav S. Assessment of lipid profile in patients with pulmonary tuberculosis: an observational study. *Cureus*. 2023;15(5):e39244. doi: 10.7759/cureus.39244.
15. Carazo A, Macáková K, Matousová K, Krcmová LK, Protti M, Mladenka P. Vitamin A update: forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients*. 2021;13(5):1703. doi: 10.3390/nu13051703.
16. Roche FC, Harris-Tryon TA. Illuminating the role of vitamin A in skin innate immunity and the skin microbiome: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(2):302. doi: 10.3390/nu13020302.
17. Podell BK, Aibana O, Huang CC, DiLisio JE, Harris MC, Ackart DF, et al. The impact of vitamin A deficiency on tuberculosis progression. *Clin Infect Dis*. 2022;75(12):2178-2185. doi: 10.1093/cid/ciac326.
18. Chandra RK. Increased bacterial binding to respiratory epithelial cells in vitamin A deficiency. *BMJ*. 1988;297(6652):834-835. doi: 10.1136/bmj.297.6652.834.
19. Sari DK, Marpaung AP, Siagian P, Arrasyid NK. Vitamin A supplementation in pulmonary tuberculosis patients on acceleration of Sputum conversion in Medan city. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(20):3505-3508. doi: 10.3889/oamjms.2019.688.
20. Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):720-727. doi: 10.1093/ajcn/75.4.720.
21. Oro JR de X, Donnamaría MC. Acción farmacológica, biofísicoquímica y estructura dinámica de la vitamina C. *Acta Farm Bonaerense*. 2006;25(1):145-154. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/6814>
22. Mauro-Martín IS, Garicano-Vilar E. Papel de la vitamina C y los  $\beta$ -glucanos sobre el sistema inmunitario. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2015;19(4):238-245. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.14306/renhyd.19.4.173>
23. Leelahavanichkul A, Somporn P, Bootprapan T, Tu H, Tangtanatakul P, Nuengjumnon R, et al. High-dose ascorbate with low-dose amphotericin B attenuates severity of disease in a model of the reappearance of candidemia during sepsis in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(3):R223-R234. doi: 10.1152/ajpregu.00238.2014.
24. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two faces of vitamin C-Antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*. 2020;12(5):1501. doi: 10.3390/nu12051501.
25. Madhavi M, Samudram P, Kumar AH, Victor L. Effect of antioxidant vitamins C and E supplementation on its plasma levels and on lipid profile in pulmonary tuberculosis patients. *Am J Infect Dis*. 2009;5(3):263-272. doi: 10.3844/ajidsp.2009.263.272.
26. Vilcheze C, Kim J, Jacobs WR Jr. Vitamin C potentiates the killing of *Mycobacterium tuberculosis* by the first-line tuberculosis drugs isoniazid and rifampin in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3):e02165-e02117. doi: 10.1128/aac.02165-17.
27. Miyazawa T, Burdeos GC, Itaya M, Nakagawa K, Miyazawa T. Vitamin E: regulatory redox interactions. *IUBMB Life*. 2019;71(4):430-441. doi: 10.1002/iub.2008.
28. Seyedrezazadeh E, Ostadrahimi A, Mahboob S, Assadi Y, Ghaemmagami J, Pourmogaddam M. Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients. *Respirology*. 2008;13(2):294-298. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01200.x.
29. Lee GY, Han SN. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*. 2018;10(11):1614. doi: 10.3390/nu10111614.
30. Gillissen A. Actualizan el uso terapéutico de la N-Acetilcisteína y los mecanismos de acción involucrados. *Pneumologie*. 2011;65(9):549-557.
31. Mahakalkar SM, Nagrale D, Gaur S, Urade C, Murhar B, Turankar A. N-acetylcysteine as an add-on to directly observed therapy short-l therapy in fresh pulmonary tuberculosis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Perspect Clin Res*. 2017;8(3):132-136. doi: 10.4103/2229-3485.210450.
32. Qian H, Ye Z, Pi L, Ao J. Roles and current applications of S-nitrosoglutathione in anti-infective biomaterials. *Mater Today Bio*. 2022;16:100419. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100419.
33. Hernández AS. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009;5(1):1-5. doi: 10.1016/j.reuma.2008.11.012.
34. Safe IP, Lacerda MVG, Printes VS, Praia Marins AF, Rebelo Rabelo AL, Costa AA, et al. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis: An open-label, randomized, phase II trial (RIPENACTB Study). *PLoS One*. 2020;15(6):e0235381. doi: 10.1371/journal.pone.0235381.
35. Baniassadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(10):1235-1238. doi: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b.
36. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. Selenium-dependent antioxidant enzymes: actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(5):66. doi: 10.3390/antiox7050066.
37. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705-743. doi: 10.1089/ars.2011.4145.
38. Muzembo BA, Mbendi NC, Ngatu NR, Suzuki T, Wada K, Ikeda S. Serum selenium levels in tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;50:257-262. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.07.008.
39. Ifijen IH, Atoe B, Ekun RO, Ighodaro A, Odiachi IJ. Treatments of *Mycobacterium tuberculosis* and *Toxoplasma gondii* with selenium nanoparticles. *Bionanoscience*. 2023;13(1):249-277. doi: 10.1007/s12668-023-01059-4.
40. Villamor E, Mugusi F, Urassa W, Bosch RJ, Saathoff E, Matsumoto K, et al. A trial of the effect of micronutrient supplementation on treatment outcome, T cell counts, morbidity, and mortality in adults with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2008;197(11):1499-1505. doi: 10.1086/587846.
41. Hussain MI, Ahmed W, Nasir M, Mushtaq MH, Sheikh AA, Shaheen AY, et al. Immune modulatory and anti-oxidative effect of selenium against pulmonary tuberculosis. *Pak J Pharm Sci*. 2019;32(2 Supplementary):779-784.
42. Bonaventura P, Benedetti G, Albareda F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):277-285. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008.



43. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. doi: 10.3390/nu9060624.
44. Ali W, Ahmad I, Srivastava VK, Prasad R, Kushwaha RA, Saleem M. Serum zinc levels and its association with vitamin A levels among tuberculosis patients. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5(1):130-134. doi: 10.4103/0976-9668.127310.
45. Visser ME, Grewal HM, Swart EC, Dhansay MA, Walzl G, Swanevelder S, et al. The effect of vitamin A and zinc supplementation on treatment outcomes in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):93-100. doi: 10.3945/ajcn.110.001784.
46. Lawson L, Thacher TD, Yassin MA, Onuoha NA, Usman A, Emenyonu NE, et al. Randomized controlled trial of zinc and vitamin A as co-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Trop Med Int Health*. 2010;15(12):1481-1490. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02638.x.

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