



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**Utilidad de los modelos experimentales
animales para evaluar el papel que los
eicosanoides desempeñan en la
tuberculosis humana: Estudio de revisión**

TESIS

Que para obtener el título de
MÉDICA VETERINA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

Ana Luisa Escalona Sarabia

Asesora:

Dra. Esmeralda Juárez Carvajal



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi madre y a mi padre, por darme su apoyo y amor incondicional.

A mis hermanos por ser los mejores amigos y una inspiración en mi vida.

A Lua que ha compartido conmigo todos estos años de estudio universitario y siempre me comparte su alegría.

A los animales de laboratorio que dan su vida para que otros sigan viviendo y que han inspirado esta tesis, esperando que este trabajo sea de utilidad en un futuro y poder retribuirles todo lo que ellos nos han dado.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco ampliamente a mi asesora, por ser un apoyo constante durante este proceso, por compartirme su conocimiento, darme las herramientas necesarias y recibirme con los brazos abiertos para realizar este trabajo.

A mi familia por estar presente y pendiente de mi crecimiento personal y educativo; por darme amor, alegría, apoyo y confianza día a día.

A mis amigas y amigos por ser parte vital de mi vida, por los momentos felices que compartimos juntos y darme un empujón siempre que lo necesito.

A mis sinodales que me dieron sus consejos y comentarios sobre este trabajo.

A la Facultad y las personas que conocí en ella: a los maestros y compañeros, por ser parte de este proceso y compartirme sus experiencias y conocimientos profesionales.

A todas las personas con las que he coincidido en algún momento y me aportaron durante este proceso.

Por último, agradezco a todos los animales de compañía que he tenido a lo largo de la vida, porque ellos me inspiraron en este sueño de ser MVZ.

CONTENIDO

	PÁGINA
RESUMEN	1
LISTA DE ABREVIATURAS	2
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 Antecedentes	6
1.1.1 Importancia de la tuberculosis en humanos y animales	6
1.1.1.1 Tuberculosis humana	6
1.1.1.2 Tuberculosis en animales domésticos, zoológicos y en vida libre	9
1.1.2 Modelos experimentales para el estudio de la tuberculosis	11
1.1.2.1 Patógenos	11
1.1.2.2 Modelos animales	12
1.1.3 Mediadores de la inflamación reportados en TB	14
1.1.3.1 Los eicosanoides	14
1.2. Justificación de la importancia del tema	17
1.3. Descripción del problema de estudio	18

1.4. Objetivos	18
2. REVISIÓN SISTEMÁTICA	19
3. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	21
3.1 Modelos animales que actualmente se utilizan para estudiar el papel que los eicosanoides juegan en la tuberculosis	21
3.2 Modelos experimentales que se utilizan para estudiar el papel que los eicosanoides juegan en la tuberculosis	22
3.2.1 Cuantificación de eicosanoides post-infección <i>in vivo</i>	23
3.2.2 Cuantificación de eicosanoides post-infección en cultivos celulares	27
3.2.3 Efecto de la administración de eicosanoides <i>in vivo</i> antes de la infección	30
3.2.4 Efecto de la modificación de eicosanoides post-infección	34
3.3 Consideraciones necesarias para la interpretación de los resultados en estos modelos	43
3.4 Mecanismos moleculares involucrados en los modelos experimentales animales y humanos. Coincidencias y discrepancias.	48
4. ALGORITMO	53
5. OBSERVACIONES FINALES	56
6. REFERENCIAS	57

RESUMEN

Escalona Sarabia Ana Luisa. Utilidad de los modelos animales experimentales para evaluar el papel que los eicosanoides desempeñan en la tuberculosis humana: Estudio de revisión (bajo la dirección de: Dra. Esmeralda Juárez Carvajal)

La tuberculosis humana (TB) 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 sobre la inducción o inhibición de eicosanoides.

Los eicosanoides son mediadores químicos locales que actúan favoreciendo y limitando el proceso inflamatorio. Durante la TB, un estado de hiperinflamación genera daño al parénquima pulmonar con el posterior deterioro de la función respiratoria. A pesar de lo importante que es este circuito, los reportes acerca de su utilidad en tuberculosis son en ocasiones controversiales, y en otras no concluyentes.

Con el objetivo de conocer e integrar la información publicada que muestra las condiciones experimentales y mecanismos moleculares involucrados entre los modelos animales, en este trabajo se buscaron y analizaron diversos estudios recuperados de PubMed, SCOPUS, Google Académico y Scielo que buscan definir el papel que los eicosanoides tienen en la infección por *M. tuberculosis*.

Para su análisis los experimentos encontrados se clasificaron en cuatro modelos: Cuantificación de eicosanoides post-infección *in vivo* o *in vitro*, modificación de eicosanoides *in vivo* antes o después de la infección. En ellos se observó una gran variabilidad de procedimientos y mecanismos terapéuticos y se analizaron las coincidencias y discrepancias entre ellos, lo que permitió realizar un algoritmo para optimizar futuras investigaciones sobre eicosanoides y su utilización como blancos terapéuticos durante la TB.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA- Ácido araquidónico

ADA- Adenosina desaminasa

AG- Ácidos grasos

BCG- Bacilo de Calmette-Guérin

BPI- Proteína bactericida de aumento de permeabilidad

BSL-2- Laboratorio de bioseguridad 2

BSL-3- Laboratorio de bioseguridad 3

COX- Ciclooxygenasas

DGAT1- Diacilglicerol O-Aciltransferasa 1

DHA- ácido docosahexaenoico

DM-Diabetes mellitus

ELISA- Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

EP- Receptor de PGE2

EPA- ácido eicosapentaenoico

ETH, EMB, E- Etambutol

FADS- Desaturasa de ácidos grasos

GM-CSF- Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

HEWL-lisozima de huevo de gallina

HIF-Factor inducible por hipoxia

i.g.-Intragástrica

IGRA- ensayos de liberación de IFN- γ

i.m.-Intramuscular

i.n.-Intranasal

i.p.-Intraperitoneal

i.t.-Intratraqueal

i.v.-Intravenosa

IFN-Interferón

IL- Interleucina

INH, H- Isoniazida

IRF- Factores de regulación de interferón

LOX- Lipoxigenasas

LPS- Lipopolisacárido

LT- Leucotrieno

LTA4H- Hidrolasa de leucotrieno A4

LX-Lipoxina

Mar-Maresina

MDR-Tuberculosis multidrogo-resistente

MDM- Macrófagos derivados de monocitos

M-MDSC- Células supresoras derivadas de mieloides

Mtb- *Mycobacterium tuberculosis*

NA- Ácido niflúmico

NO-Óxido nítrico

OIE- Organización Mundial de Sanidad Animal

p.i.=Post-infección

PCR- Reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés

PDX-Protectina D1

PG- Prostaglandina

PLA2- Fosfolipasa A2

PLC- Fosfolipasa C

PMN- leucocitos polimorfonucleares

PPD- Derivado proteico purificado de *M. tuberculosis*

PUFA- Ácidos grasos poliinsaturados, por sus siglas en inglés

PZA, PYR, Z- Pirazinamida

RIF, RMP, R- Rifampicina

RvD- Resolvina de la serie D

SADER- Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural

SBG- Betaglucano soluble

s.c.- Subcutánea

SENASICA- Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria.

SPM- Mediadores lipídicos especializados en resolución, por sus siglas en inglés

STR, S- Estreptomicina

TB- Tuberculosis humana

TG- Triglicéridos

TGF- Factor de crecimiento transformante

TNF- Factor de necrosis tumoral

TST- Prueba cutánea a la tuberculina o prueba de Mantoux

UFC- Unidad formadora de colonias

v.o.= Vía oral

1. Introducción

1.1.1 Antecedentes

1.1.1 Importancia de la tuberculosis en humanos y animales

1.1.1.1 Tuberculosis humana

En 1882 Robert Koch descubrió a *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo alcohol ácido-resistente, aerobio estricto causante de la tuberculosis humana (TB), una de las enfermedades infecciosas más antiguas conocidas y que en la actualidad sigue siendo un problema de salud pública. Esta enfermedad es una de las 10 principales causas de muerte y la principal causa por un único agente infeccioso con un registro de 4,000 muertes diarias en promedio en el mundo (1).

En México se reportan más de 20,000 casos nuevos de tuberculosis por año siendo los grupos más afectados (62%), hombres de 25-54 años (2). De estos casos, más del 80% presenta la forma pulmonar. Las entidades federativas con mayor número de casos y muertes por tuberculosis son: Baja California, Veracruz, Guerrero, Sonora, Tamaulipas, Chiapas, Nuevo León y Tabasco (3).

La patogenia de la enfermedad (Figura 1) comienza con la transmisión de la micobacteria por vía aérea a través de la inhalación de aerosoles que depositan pequeñas cantidades de la bacteria en el pulmón. Estos patógenos son fagocitados por macrófagos pulmonares en cuyo interior permanecen y se replican. La bacteria ha desarrollado mecanismos que inhiben la apoptosis de los macrófagos y la formación del fagolisosoma, los macrófagos infectados mueren por necrosis, mecanismo de muerte celular que permite a la micobacteria escapar e

infectar a nuevos macrófagos (4).

El proceso de la infección es limitado por la respuesta celular dependiente de linfocitos T; esta se produce cuando los antígenos micobacterianos son procesados por células dendríticas y macrófagos (células presentadoras de antígeno) y presentados a los linfocitos T CD4+ y CD8+. Los linfocitos T CD4+ producen citocinas tipo Th1: IL-2, TNF-β e IFN-γ. El IFN-γ es un potente activador de macrófagos, que ayuda a que estos sean capaces de matar y digerir los bacilos intracelulares que los infectan. Como resultado de todo este proceso, en los sitios donde hay multiplicación de micobacterias se acumulan macrófagos y linfocitos T que progresivamente forman granulomas en cuyo interior se eliminan las bacterias (4). Los granulomas generalmente están formados por macrófagos rodeados de linfocitos. Sin embargo, la bacteria también ha desarrollado la capacidad de retrasar la presentación de antígeno a las células T como otro mecanismo de defensa (5). Este retraso en la activación de las células T genera que el control de la replicación de la bacteria ocurra tardíamente.

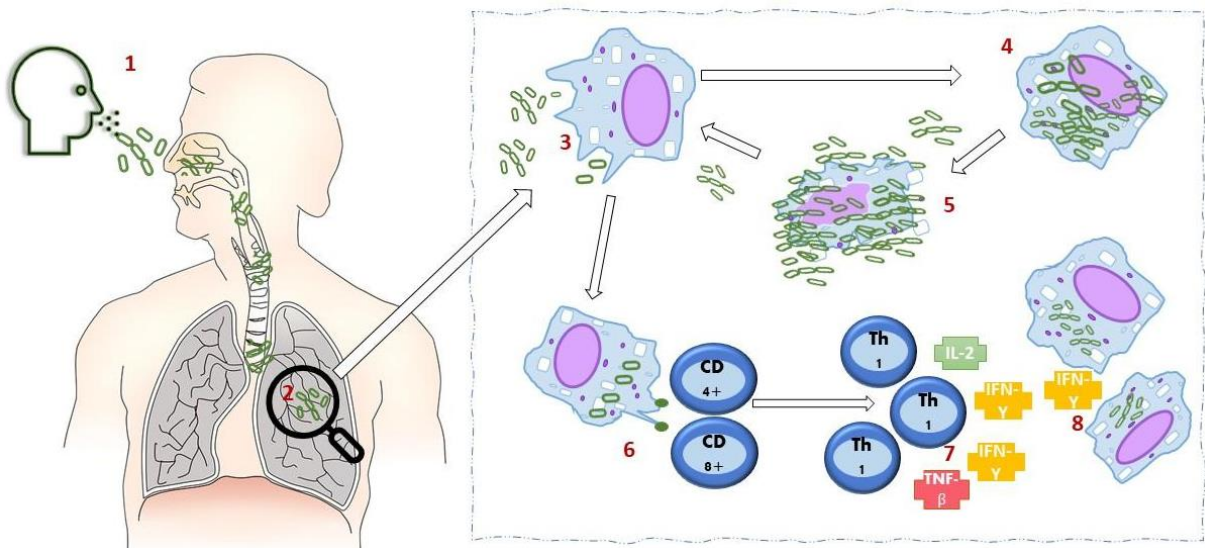


Figura 1 Mecanismo de infección de *M. tuberculosis*. La transmisión ocurre por vía aérea (1). Las bacterias logran acceso al espacio alveolar (2); allí, son fagocitadas por macrófagos alveolares (3). Las micobacterias se replican dentro de los macrófagos (4), lo que causa necrosis de macrófagos y liberación de bacterias (5) logrando así diseminar la infección. Dentro de los macrófagos infectados ocurre el procesamiento de antígenos bacterianos y presentación a linfocitos T (6), los cuales consecuentemente producen citocinas tipo

Th1 como IFN- γ , IL-2 y TNF- α , β (7). El IFN- γ estimula mecanismos bactericidas que permiten eliminar la micobacteria que se encuentra dentro de los macrófagos circundantes (8).

La TB puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano; sin embargo, la forma más frecuente es la tuberculosis pulmonar. Otros lugares donde se puede manifestar son: nódulos linfáticos, riñones, sistema nervioso central y huesos. El cuadro clínico en estos casos depende del órgano afectado (4). Sin embargo, pocas personas presentan síntomas poco tiempo después de la infección; algunos presentan síntomas después de meses o años, pero el resultado más común de la infección es la tuberculosis latente, en la cual no hay presencia de ningún síntoma y la persona no es contagiosa. En casos de inmunosupresión se puede llegar a reactivar la infección y desarrollarse la enfermedad (6).

En el caso de la tuberculosis pulmonar, la principal manifestación es la tos con flemas (expectoración) de más de 15 días que se puede acompañar de fiebre por las tardes, pérdida de peso sin causa aparente, sudoraciones nocturnas, falta de apetito y sensación de cansancio. En casos graves también se puede notar dolor de pecho, dificultad para respirar, sangrado al toser y dolor de cabeza (3).

El diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se realiza a través de la prueba cutánea a la tuberculina (empleando PPD) o prueba de Mantoux (Mantoux tuberculin skin test, TST, por sus siglas en inglés), baciloscopia o cultivo bacteriológico de una muestra de esputo; para tuberculosis extrapulmonar se realiza PCR, medición de la enzima adenosina desaminasa (ADA) o TST y en caso de tuberculosis latente el diagnóstico se hace con TST o ensayos de liberación de IFN- γ (IGRA). El tratamiento de la enfermedad se basa en la administración de fármacos bactericidas y bacteriostáticos divididos en dos fases con una duración total de seis meses. Los primeros dos meses de tratamiento se conocen como fase intensiva, durante la

cual se administran cuatro fármacos diariamente: Isoniazida (INH, H), Rifampicina (RIF, RMP, R), Pirazinamida (PZA, PYR, Z) y Etambutol (ETH, EMB, E) o Estreptomicina (STR, S). La segunda fase es la fase de sostén; dura cuatro meses en los que se administran H y R tres veces por semana (4,6–8). Este tratamiento es muy largo y necesita una vigilancia constante para evitar abandono.

En México y en otros países del mundo la vacunación contra tuberculosis con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se aplica de manera universal y gratuita a todos los recién nacidos. Con esta vacuna se previene la aparición de formas graves de tuberculosis como la del sistema nervioso central o meníngea (3). Desafortunadamente esta vacuna es menos efectiva en los adultos.

1.1.1.2 Tuberculosis en animales domésticos, zoológicos y en vida libre

Clásicamente, el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) incluye a distintas especies de micobacterias: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. pinnipedii*. El humano es el hospedero natural y reservorio de *M. tuberculosis* y el ganado bovino doméstico de *M. bovis*. No obstante, *M. tuberculosis* ha sido identificada en un amplio rango de especies: primates no humanos, bovinos, elefantes y otros ungulados, carnívoros exóticos, mamíferos marinos y psitácidos (9).

La transmisión de la tuberculosis de animales al hombre es poco frecuente, menos del 10% de los casos que se presentan son de origen zoonótico y principalmente son causados por *M. bovis*, este se transmite por contacto directo con animales infectados o de forma indirecta, a través del consumo de leche contaminada o contacto con material infectado. Clínicamente en humanos las infecciones causadas por *M. tuberculosis* y *M. bovis* son parecidas con una

tendencia de *M. bovis* a una infección extrapulmonar (10).

La enfermedad en animales se ha manifestado sobre todo en el ganado y animales en cautividad (9), sin embargo, se tienen reportes de la presencia de la micobacteria en animales silvestres en todo el mundo, siendo los cerdos salvajes y venados los que tienen la mayor prevalencia (11), pero también hay reportes en tejones, mapaches, coyotes, gatos ferales, zarigüeyas, zorros, zorrillos, etcétera (12).

La micobacteria se transmite por el contacto de animales/ humanos infectados. En mamíferos, *M. tuberculosis* provoca una enfermedad pulmonar crónica con signos inespecíficos como debilidad, pérdida de peso, fiebre, disnea, tos seca, nódulos linfáticos grandes y prominentes, y en aves provoca lesiones muco-cutáneas. El diagnóstico se basa en la prueba de tuberculina intradérmica o de interferón gamma (en la mayoría de los mamíferos), cultivo de secreciones (elefantes), biopsias y de lesiones externas (en aves) o ELISA, PCR, histopatología y cultivo de lesiones de órganos tomados en la necropsia. La tuberculosis en animales es una enfermedad que figura en la lista de reporte obligatorio de la SADER y la OIE (9–11).

En México existe la Campaña Nacional contra la Tuberculosis Bovina por parte de SENASICA con sustento en la NOM-031-ZOO-1995, Campaña Nacional contra la Tuberculosis bovina *Mycobacterium bovis*. En esta campaña se realizan distintas actividades como: diagnóstico en campo (100% de los hatos), cuarentena a hatos infectados, eliminación de animales reactivos a las pruebas, inspección en rastros, diagnóstico histopatológico y microbiológico, protección de regiones de baja prevalencia, rastreo retrospectivo y diferentes estrategias de difusión y promoción, entre otras (13).

1.1.2 Modelos experimentales para el estudio de la tuberculosis

1.1.2.1 Patógenos

-*M. tuberculosis*: De lento crecimiento *in vitro*, son necesarias varias semanas para formar colonias en un medio de cultivo sólido, para trabajarlo se requiere un laboratorio de bioseguridad 3 (BSL-3). Existen diferentes cepas y variantes (6).

-*M. tuberculosis* atenuada: Muchas cepas de *M. tuberculosis* han sido seleccionadas ya sea de forma natural o con manipulación genética para crear bacterias atenuadas y de más fácil manejo e incluso algunas pueden llegar a utilizarse en un laboratorio BSL-2. Entre estas encontramos a *M. tuberculosis* H37Ra (6).

-*M. bovis*: Al igual que *M. tuberculosis*, es de lento crecimiento *in vitro*, son necesarias varias semanas para formar colonias en un medio de cultivo sólido, se trabaja en un BSL-3. Existen diferentes cepas y variantes. La cepa de uso en laboratorios es *M. bovis* AN5, de la cual también se obtiene el PPD (derivado proteico purificado) para las pruebas de TST en bovinos. *M. bovis* y *M. tuberculosis* son 99% similares a nivel genético. Ambas han sido usadas como modelo patógeno en TB (14).

-*M bovis* BCG: Preparación de bacterias vivas atenuadas derivadas de un cultivo de bacilos de Calmette y Guérin (*Mycobacterium bovis*) desarrollada en 1930 en el Instituto Pasteur. De crecimiento lento, similar al de *M. tuberculosis*. Se trabaja en BSL-2. No causa la enfermedad en muchos modelos animales (6).

-*M. smegmatis*: De rápido crecimiento. Utilizada para estudios de biología celular y metabolismo de micobacterias. La cepa que se usa no es virulenta (6).

-Otras micobacterias patógenas: Estas micobacterias tienen su hospedero natural y difieren de *M. tuberculosis* en distintos aspectos por lo que su uso en investigación principalmente permite el estudio de la interacción hospedero-patógeno. Por ejemplo: *M. marinum* es un patógeno natural de peces y anfibios y causa una enfermedad parecida a la tuberculosis en humanos, se ha empleado en estudios con moscas (*Drosophila melanogaster*), ameba (*Dictyostelium discoideum*) y peces cebra (15).

1.1.2.2 Modelos animales

Ningún modelo animal es hospedero natural de la micobacteria, sin embargo, el uso de cada uno tiene ventajas y desventajas. Dado la complejidad de la tuberculosis humana, los modelos animales ofrecen una variedad de recursos para el estudio de muchos aspectos diferentes de la enfermedad (Cuadro 1).

Cuadro 1. Modelos animales más comunes para el estudio de tuberculosis.

Modelo	Efecto de la infección	Ventajas	Desventajas
Ratón	<p>Mayoría de la infección confinada a pulmón con formación de granulomas.</p> <p>Muerte a los pocos meses cuando no hay tratamiento.</p>	<p>Muy utilizados en estudios inmunológicos. Son de fácil manejo, bajo costo, permiten estudios con variaciones genéticas y en el mercado existen muchos reactivos inmunológicos.</p>	<p>A diferencia de los humanos, no presentan formación de granulomas necróticos.</p>
Conejo	<p>La infección con <i>M. bovis</i> se presenta con formación de granulomas con necrosis caseosa, licuefactiva y cavitaciones en el pulmón. En ocasiones se genera una tuberculosis latente.</p>	<p>Lesiones más parecidas a las encontradas en humanos.</p>	<p>Naturalmente resistentes a <i>M. tuberculosis</i>.</p> <p>En comparación con los ratones y cuyos, son más caros de mantener y requieren un mayor espacio. Pocos reactivos</p>

			inmunológicos en el mercado.
Cuyo	Forman granulomas caseosos en el pulmón con multiplicación logarítmica de la bacteria de la segunda a la cuarta semana de infección.	Más susceptibles a <i>M. tuberculosis</i> que los ratones y los conejos. Principalmente se han usado en estudios de nuevos medicamentos y vacunas.	Más caros de mantener que los ratones y con pocos reactivos inmunológicos en el mercado.
Primates no humanos	Presentan tuberculosis tanto latente como activa con los mismos signos y lesiones histológicas que los humanos.	Muy susceptibles a <i>M. tuberculosis</i> . Han sido utilizados para el estudio de la interacción TB-HIV o virus de inmunodeficiencia de los simios (SIV) y para la generación de nuevas vacunas.	Experimentos muy caros y difíciles de llevarse a cabo porque se necesitan instalaciones especiales y se usa una cantidad limitada de animales.
Pez cebra	Forman lesiones granulomatosas.	Los embriones de estos peces son transparentes, lo que permite el monitoreo continuo de las bacterias marcadas con fluorescencia. Esto ha permitido estudiar la morfogénesis de lesiones. Al igual que los ratones, la genética en estas especies ha sido muy trabajada. Su mantenimiento es de bajo costo y no necesitan tanto espacio.	Infección con <i>M. marinum</i> .
Humano	TB puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano; sin embargo, la forma más frecuente es la tuberculosis pulmonar.	Para los estudios se utiliza principalmente el plasma y células sanguíneas de donadores. Las herramientas para el estudio de la enfermedad han ido mejorando a lo largo del tiempo, lo que permite otros análisis, como distintos tipos de tomografías que han sido utilizadas para el monitoreo de la historia natural de la enfermedad.	Es difícil poder llevar a cabo estudios experimentales.

Referencias: (6,16–20)

1.1.3 Mediadores de la inflamación reportados en TB

En las primeras etapas de inflamación por tuberculosis en el pulmón, la migración y activación de leucocitos es consecuencia de muchos mediadores proinflamatorios solubles (eicosanoides, aminas vasoactivas y citocinas) que son liberados al ambiente por células que se localizan en los tejidos adyacentes al sitio de infección y que son activadas por diferentes estímulos (21).

La falta de resolución de la inflamación es responsable de diversas enfermedades y de las complicaciones asociadas a infecciones, pues un constante estímulo antigénico puede propiciar que la inmunidad celular se transforme en una reacción de hipersensibilidad causando daño severo a los tejidos. En el caso de la tuberculosis se presenta inflamación crónica caracterizada por la formación de granulomas en el sitio de infección; los granulomas ayudan a controlar la diseminación de las bacterias (4). $\text{TNF-}\alpha$ tiene un papel importante en la formación de estos granulomas. $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 e IL-12 son citocinas proinflamatorias, en cambio IL-10 y $\text{TGF-}\beta$ son citocinas antiinflamatorias claves para prevenir el exceso de IL-12 , $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IFN-}\gamma$ en infecciones intracelulares (22). La resolución de la inflamación, que no es lo mismo que anti-inflamación, es un proceso activo que requiere la biosíntesis de lípidos especializados denominados mediadores lipídicos especializados en resolución que pertenecen a la familia de los eicosanoides.

1.1.3.1 Los eicosanoides

Los eicosanoides, lípidos derivados del ácido araquidónico (AA, omega-6) localizado en las membranas de las células, y que se obtienen de la ingesta de ácidos grasos omega-6 y omega-3, también conocidos como n-3 y n-6 respectivamente, son mediadores químicos locales muy

importantes durante el proceso inflamatorio, tanto para favorecerlo como para su resolución. Estos lípidos son sintetizados en diferentes tipos de células que incluyen leucocitos, células endoteliales y plaquetas (22).

Dentro de los eicosanoides se encuentran los leucotrienos, tromboxanos, varios tipos de prostaglandinas, prostaciclina y lipoxinas. Estos son generados a partir de reacciones enzimáticas mediadas por la acción de las lipooxigenasas (LOX) y/o ciclooxigenasas (COX) (Figura 2). Algunos ejemplos de eicosanoides proinflamatorios son: el leucotrieno B₄ (LTB₄), cuya función quimio atrayente es necesaria para el arribo de neutrófilos al sitio de la infección y su presencia estimula la fagocitosis de microorganismos en macrófagos alveolares (23) y la prostaglandina E₂ (PGE₂), que favorece los cambios endoteliales requeridos para el tráfico de células (24).

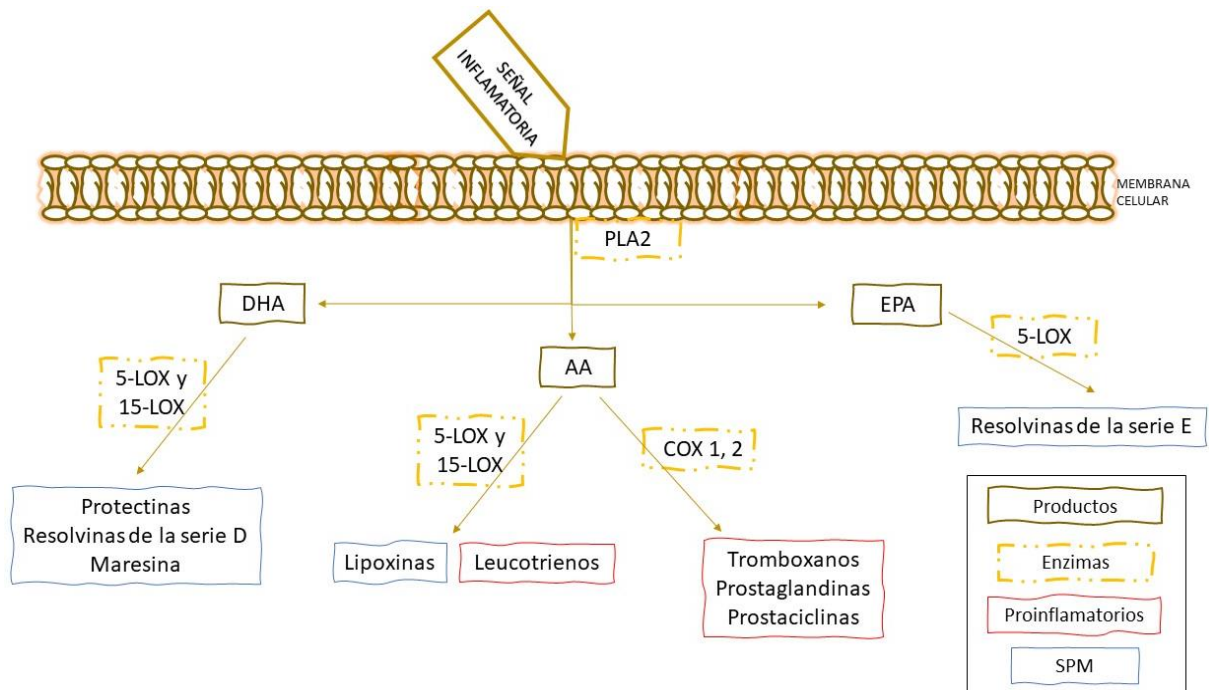


Figura 2. Síntesis de eicosanoides. Una vez que una señal inflamatoria llega a la membrana celular, por acción de PLA2 se libera AA, DHA o EPA de los cuales, a partir de la acción enzimática de ciclooxigenasas y lipooxigenasas, se sintetizan eicosanoides tanto proinflamatorios (enmarcados en color rojo) como resolutorios.

(enmarcados en color azul). PLA2, fosfolipasa A2; AA, ácido araquidónico; DHA, ácido docosahexaenoico; EPA, ácido eicosapentaenoico; COX-1, 2, ciclooxigenasas 1 y 2; 5-LOX, 5-lipoxigenasa; 15-LOX, 15-lipoxigenasa; SPM, mediadores lipídicos especializados en resolución.

Los mediadores lipídicos especializados en resolución (specialized pro-resolving lipid mediators: SPM, por sus siglas en inglés) incluyen: protectinas y resolvinas de la serie D, derivadas del ácido docosahexaenoico (DHA); resolvinas de la serie E, derivadas del ácido eicosapentaenoico (EPA) y lipoxinas, derivadas del AA (25). EPA y DHA se consideran como omega-3. Estos lípidos limitan el flujo de neutrófilos y aumentan la actividad fagocítica de los macrófagos favoreciendo el regreso a la homeostasis (25). Con el uso de modelos murinos de enfermedades pulmonares, se ha observado que los SPM participan en la disminución de la producción de citocinas proinflamatorias, aumento de la producción de péptidos antimicrobianos, reducción del tráfico de neutrófilos, reparación tisular, reparación de la barrera mucosa después de daño, disminución de edema alveolar, y activación de la re-epitelización (26). La disminución de estos lípidos correlaciona con disfunción pulmonar.

Se sabe que bloqueadores de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), responsable de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, tienen efectos protectores en pulmón (25, 27). Además, se ha demostrado que algunos fármacos inhibidores de la COX-2 como oxifenbutazona, ibuprofeno, diclofenaco y aspirina, utilizados en modelos animales de TB, ayudan al control de la inflamación, reducción de la enfermedad pulmonar, y aumento de la actividad bactericida del hospedero y de la actividad antimicrobiana de los antibióticos (28, 29). Lo anterior pone en foco el metabolismo de los eicosanoides como generador de blancos terapéuticos.

Debido a que los precursores de estos lípidos, omega-3 se ingieren con la dieta al consumir mariscos, pescados, semillas y aguacate, se esperaría que los pacientes que ingieren estos alimentos tuvieran facilidad de regular la inflamación, pero los factores involucrados en el éxito; o fracaso, requieren ser revisados en cuanto a los modelos experimentales disponibles en la literatura. Se desconoce si *M. tuberculosis* interfiere con el metabolismo del DHA para la generación de RvD1 y Mar1, si los pacientes con tuberculosis tienen una disminución de los ácidos grasos esenciales linoleato, DHA y EPA, si estos mecanismos son inducibles por aspirina, o si la mera intervención alimentaria sería suficiente para favorecer el control de la inflamación. A este respecto, es importante considerar que algunos mecanismos moleculares involucrados en el proceso de regulación de la inflamación en la tuberculosis que se pueden observar en los modelos animales, no se pueden replicar en los modelos experimentales en humanos y viceversa.

1.2. Justificación de la importancia del tema

Aunque la tuberculosis es una enfermedad curable, el protocolo de tratamiento actual es muy largo y difícil de mantener en muchas regiones del mundo. Debido al limitado avance de nuevas terapias contra TB en los últimos años, las terapias con reposicionamiento de fármacos y las terapias dirigidas al hospedero como moduladores de citocinas (IFN- γ y TNF), anti-fibróticos o moléculas que potencien las funciones de macrófagos, han tomado un mayor interés porque ayudan a eliminar o limitar el daño tisular colateral de la infección (30).

Durante la TB, la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias genera un estado de hiperinflamación que causa daño tisular (31) al parénquima pulmonar con el

posterior deterioro de la función respiratoria, lo que hace al circuito inflamatorio un necesario punto de abordaje terapéutico para preservar la función pulmonar. En este caso, se ha propuesto el uso de eicosanoides para disminuir la inflamación y por lo tanto reducir la morbilidad-mortalidad además de tener significancia económica y social.

1.3. Descripción del problema de estudio.

Los antiinflamatorios no esteroideos, y recientemente las terapias farmacológicas nutricionales que utilizan ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (n-3 LCPUFA), tienen la capacidad de modular la respuesta del sistema inmune y por lo tanto son considerados como potencialmente benéficos como terapias de soporte a las ya actualmente existentes. Estos tratamientos buscan mejorar la respuesta del hospedador modulando la respuesta ante la inflamación excesiva (22, 30, 32).

A pesar de lo importante que este circuito es para las infecciones respiratorias, los reportes acerca de su utilidad en tuberculosis son en ocasiones controversiales, y en otras no concluyentes. Por lo tanto, para evaluar la validez de utilizar las terapias dirigidas con eicosanoides en humanos, es necesario tomar en cuenta el modelo utilizado y la metodología.

1.4. Objetivos

Objetivo general

Analizar los mecanismos moleculares involucrados en los modelos experimentales animales y humanos que definen el papel que los eicosanoides desempeñan en la tuberculosis pulmonar.

Objetivos particulares

- 1.-Realizar una revisión bibliográfica para conocer los modelos animales que han sido utilizados para estudiar el papel que los eicosanoides desempeñan en la tuberculosis pulmonar.
- 2.-Realizar una revisión bibliográfica de las condiciones experimentales usadas para definir el papel de los eicosanoides en la tuberculosis humana.
- 3.-Integrar la información para encontrar los puntos de coincidencias y discrepancias de los mecanismos moleculares involucrados en los modelos experimentales animales y humanos y su posible utilidad en otras especies.
- 4.-Proponer un algoritmo que permita optimizar los diseños experimentales en animales, y/o humanos, de estas moléculas.

2. Revisión sistemática

Se realizó la búsqueda de literatura científica relacionada con los modelos animales y humanos que se han empleado para estudiar el papel que los eicosanoides desempeñan en la tuberculosis pulmonar. Las palabras clave utilizadas fueron: Tuberculosis, eicosanoides, PUFAs (ácidos grasos poliinsaturados), leucotrienos, prostaglandinas, lipoxinas, SPM (mediadores lipídicos especializados en resolución), omega-3, protectinas, resolvinas y COX-2. Los artículos fueron obtenidos de PubMed, SCOPUS, Google Académico y Scielo,

para incluir reportes en español y en inglés. Se seleccionaron aquellos en los que se haya realizado experimentación con *Mycobacterium tuberculosis*, exclusivamente.

En una primera búsqueda se encontraron 445 artículos, los cuales se fueron discriminando como se describe en el Cuadro 2. Al final se obtuvieron un total de 85 artículos y 6 trabajos de tesis para analizar en esta revisión.

Cuadro 2. Proceso de búsqueda y selección de artículos

	Criterios de búsqueda	Scopus	Pubmed	Google Académico (artículos no repetidos entre ellos)	Scielo
Publicaciones encontradas	Tuberculosis-Eicosanoides	34	67	26	No hay artículos con combinación de palabras utilizadas. Se opta por buscar a partir de resultados solamente "Tuberculosis" (más de 500 artículos) pero tampoco se encuentra ningún artículo relacionado con el tema
	Tuberculosis-PUFAS	8	57	21	
	Tuberculosis-Leucotrienos	58	2	3	
	Tuberculosis-Prostaglandinas	31	23	1	
	Tuberculosis-Lipoxinas	16	16	9	
	Tuberculosis-SPM	1	5	2	
	Tuberculosis-Omega	18	11	3	
	Tuberculosis-Protectinas	0	5	6	
	Tuberculosis-Resolvinas	6	3	0	
	Tuberculosis- Cox-2	5	6	2	
Suma parcial		177	195	73	0
Artículos encontrados		445			
Repetidos				251	

Artículos eliminados	Utilizan líneas celulares	11
	Antiguos (-2002)	34
	De revisión	54
	Otra	11 no relacionados 9 de meningitis
Artículos añadidos para soporte de la discusión	10	
TOTAL	85 + 6 tesis	

3. Análisis de la información

Es importante mencionar que no se encontraron artículos en español que cumplieran con las características específicas que se buscaban, siendo el 100% de los artículos analizados en esta revisión escritos en inglés. Los eicosanoides se han investigado desde hace más de 40 años en distintas enfermedades, pero solo se consideraron los artículos publicados del 2002 en adelante.

3.1 Modelos animales que actualmente se utilizan para estudiar el papel que los eicosanoides desempeñan en la tuberculosis.

Los artículos encontrados y que cumplen con las características específicas que se buscaban para esta revisión muestran la investigación en dos especies principalmente: humanos y ratones. Las diferentes cepas/razas/modelos utilizados están resumidos en la Figura 3.

A lo largo de la búsqueda se encontró que los peces cebrá también han sido utilizados para estudios de LTB₄ (33–35) utilizando *M. marinum* y se encontraron estudios en ratones infectados con *M. bovis* (36,37) para explicar el papel de los eicosanoides durante la TB; sin embargo, estos fueron descartados de esta revisión y se dejaron solo aquellos en los que se

utilizó *M. tuberculosis*.

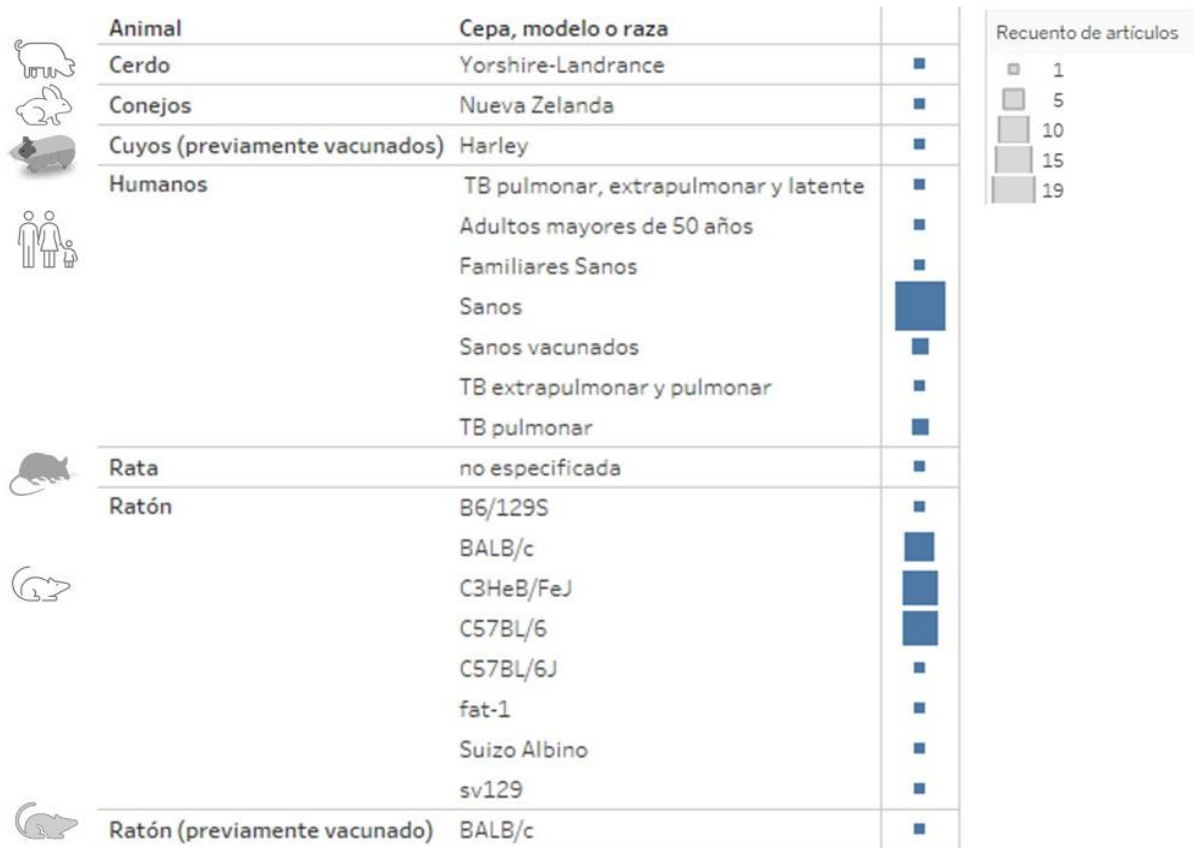


Figura 3 Especies, cepas, razas y modelos de animales utilizados para explicar el papel de los eicosanoides durante la TB. Figura hecha en programa Tableau 2013.

3.2 Modelos experimentales que se utilizan para estudiar el papel que los eicosanoides desempeñan en la tuberculosis.

Para definir el papel que los PUFA tienen en la infección por *M. tuberculosis* se establecieron 4 modelos experimentales (Fig. 4) que engloban los distintos procedimientos realizados en los trabajos encontrados. Cada uno de los diferentes modelos experimentales serán descritos a profundidad en los párrafos subsecuentes.

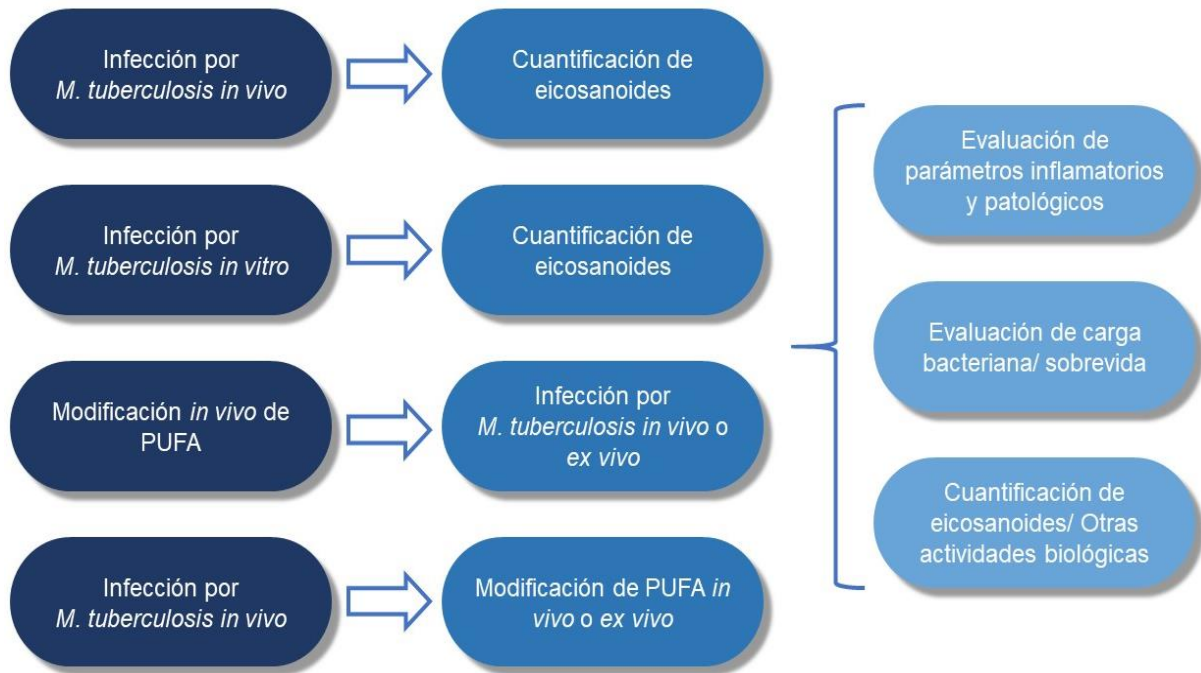


Figura 4. Modelos experimentales utilizados por los autores de los artículos encontrados para intentar definir el papel que los eicosanoides tienen durante la infección por *M. tuberculosis*. Se encontraron cuatro modelos principales: Cuantificación de eicosanoides post-infección (p. i.) *in vivo*, cuantificación de eicosanoides p. i. en cultivos celulares, modificación *in vivo* de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) antes de la infección y modificación de PUFA *in vivo* o *ex vivo* p. i.

3.2.1 Cuantificación de eicosanoides post-infección *in vivo*.

En los modelos animales en los que se utilizaron cepas virulentas de *M. tuberculosis*, se evaluó principalmente la presencia de eicosanoides derivados del AA (Tabla 4). La presencia de LXA4, y LTB4 está asociada a necrosis y daño tisular, mientras que la presencia de PGE2, o su receptor EP2, tiene efectos opuestos y se asocia a resistencia a la infección. De la misma manera, en el tejido pulmonar de pacientes humanos con tuberculosis pulmonar se observa la presencia de AA y LTA4H (enzima que hidroliza el leucotrieno A4 para convertirlo en LTB4) en los centros necróticos y la presencia de ciclooxigenasa en la periferia de las lesiones. Los pacientes con TB pulmonar, TB multidrogo-resistente (MDR) o TB latente

tienen mayores cantidades circulantes de PGE2, LTB4A y LXA4 que las personas sanas (Cuadro 3).

Cuadro 3. Papel de los eicosanoides durante la infección *in vivo* por *M. tuberculosis*.

Especie	Cepa/Modelo	Características de la infección*	Función atribuida a los eicosanoides en estudio	Referencia
Ratones	SV129 y deficientes de 5-LOX	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	LTB4 se presenta al inicio de la infección, después LXA4 contribuye a una mayor carga bacteriana y a una menor inflamación (IL-12 e IFN- γ). Células endoteliales y macrófagos proporcionan 5-LOX necesaria para la síntesis de estos eicosanoides p. i.	(38)
	SV129 y deficientes de 5-LO	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv i.t.	Ratones deficientes en 5-LOX tienen más resistencia a la infección: menos UFC y más linfocitos.	(39)
	C57BL/6 y deficientes de mPGES1	<i>M. tuberculosis</i> Erdman	LXA4 se relaciona con mayor cantidad de bacterias. Infección aumenta la producción de LXA4 y disminuye la de PGE2. Menos producción de PGE2 aumenta UFC por lo que PGE2 tiene función protectora.	(40)
	C57BL/6 y deficientes de EP2	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Aumento de EP2 p. i. En ausencia de este receptor hay una mayor susceptibilidad a la enfermedad.	(41)
Conejos	Nueva Zelanda	<i>M. tuberculosis</i> HN878	Existe un balance de la inflamación local. En granulomas del pulmón se observó LTA4H y TNF- α en grandes cantidades en los centros necróticos y ciclooxigenasas rodeando áreas de necrosis. Esto sugiere que las moléculas requeridas para combatir la infección, y que son potencialmente destructoras del tejido, están contenidas, y quizá restringidas, en una zona.	(42)

Humanos	Tejido pulmonar de pacientes con TB pulmonar MDR		Existe un balance local de inflamación con diferentes patrones de distribución de eicosanoides: el AA es liberado dentro del granuloma; LTA4H en mayor cantidad en el centro del granuloma y decrece mientras se aleja del foco necrótico; ciclooxigenasas en mayor cantidad rodeando áreas de necrosis.	(42)
			Cantidad y proporciones de eicosanoides entre pacientes con TB activa y latente diferentes, pero ambos presentan una mayor cantidad de PGE2 y LXA4 en comparación con personas sanas.	(43)
			En pacientes con enfermedad más severa se observó mayor presencia de PGE2, LXA4 y 15-Epi-LXA4 y menor presencia de IL-1 α .	(44)
			Niveles de LTB4A disminuyen con el tratamiento, pero niveles de PGE2 y LXA4 no son restablecidos completamente después del tratamiento. LXA4 en mayor cantidad en pacientes.	(45)
	Plasma de personas sanas, con TB activa y latente	No aplica	Aumento en LXA4 correlaciona con una mayor cantidad de bacterias. Pacientes con daño bilateral de pulmón mayor cantidad de eicosanoides (PGE2, PGF2, LXA4, 15-epi-LXA4) en comparación con pacientes con daño unilateral. En pacientes con tuberculosis pulmonar TNF- β aumenta durante las primeras semanas de infección, pero se ve disminuida con el tratamiento, en cambio, en pacientes con TB extrapulmonar aumenta a partir de la semana 8 y se mantiene alta durante el tratamiento.	(46)
			Relación de PGE2 e IRF7 (factores de regulación de interferón) en la producción de IFN tipo 1. Relación inversa entre niveles de PGE2 e IFN- α . IFN- α e IFN- γ importantes para el control de la micobacteria.	(47)
	Plasma de personas sanas y pacientes con TB, diabetes (DM) y TB-DM.		Los niveles de eicosanoides se modifican con el tratamiento. LTB4 disminuye citocinas pro-inflamatorias y PGE2 las aumenta. LXA4 y 15-epi-LXA4 asociadas con un estado inflamatorio favorable para el crecimiento de la micobacteria.	(48)

	<p>Perfil lipídico varía según el individuo, pero: LT, PG, LX y Mar son los mediadores lipídicos más abundantes en el suero de pacientes con TB y TB-DM. Existe una mayor correlación entre metabolomas, AA, DHA y EPA en pacientes con TB-DM en comparación con pacientes con solo TB.</p>	(49)
<p>Plasma y Condensado de exhalación de pacientes con TB recién diagnosticada y personas sanas</p>	<p>LTB4, Mar 1, IL-6 y nucleosomas libres pueden utilizarse como biomarcadores en el condensado de exhalación ya que se encontraron aumentados en exhalado de pacientes con TB en comparación con personas sanas.</p>	(50)

*Todas las infecciones se realizaron vía aerosol, a menos que se indique otra cosa, y con diferentes dosis. AA=Ácido araquidónico, DM= Diabetes mellitus, i.t= intratraqueal, p.i= post-infección, UFC= Unidad formadora de colonias.

En estas investigaciones podemos notar que los autores coinciden en que existen cambios en los niveles de eicosanoides durante y después de la infección con TB y que estos pueden correlacionarse con la severidad y tipo de presentación de la enfermedad, siendo el aumento de LXA4 asociado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad y PGE2 con una respuesta protectora. Aunque en los trabajos realizados en los modelos animales se utilizaron distintas cepas y características de infección, el fenómeno observado como consecuencia de la infección es muy parecido entre ellos y los humanos.

Por otro lado, aunque en algunos estudios se midieron otros eicosanoides no mencionados en la tabla, como maresina (Mar1, Mar2), resolvinas: RvD (RvD1, RvD2, RvD3,RvD4,RvD5, RvD6) y RvT (RvT1, RvT2, RvT3, RvT4); prostaglandinas (PGF2, PGD2), protectinas (PD1) y precursores de eicosanoides: 12-HETE o 15-HETE (39,46,49,50), no se encontró relevancia de estos en el circuito inflamatorio y de resolución durante la enfermedad por sí solos; sin embargo, es importante tomar en cuenta en futuras investigaciones las relaciones que existen entre estos ya que se ha encontrado que los efectos de los eicosanoides pueden

depender de su contribución relativa y no solo de sus valores absolutos, por ejemplo: aumento de proporción de LTB4/Mar1 distingue a enfermos y sanos en suero (50), existe una disminución de proporción LTB4/LXA4 post-tratamiento (45), las conexiones entre SPM y lípidos proinflamatorios son mayores en pacientes con TB-DM en comparación con pacientes con solo tuberculosis (49) y en un modelo matemático se encontró que los niveles de PGE2 dependen de la proporción entre LTB4/LXA4 y que el balance de estos dos factores influye en el resultado de la enfermedad (51).

3.2.2 Cuantificación de eicosanoides post-infección en cultivos celulares

Los modelos experimentales que utilizan líneas celulares o células primarias principalmente se enfocan en describir mecanismos moleculares. Debido a que las líneas celulares son manipuladas para facilitar su crecimiento continuo, lo que influye en sus mecanismos moleculares y su capacidad de responder a estímulos, es difícil comparar los resultados obtenidos entre ellas y los obtenidos *in vivo* (52,53). Por lo tanto, en esta revisión solo se incluyeron artículos cuyos experimentos se hayan llevado a cabo en células primarias que permiten obtener conclusiones que se asemejan más a los resultados esperados *in vivo*.

Los modelos realizados con macrófagos murinos señalan que la relación entre PGE2 y LXA4 es antagónica y de ella depende si se presenta necrosis o si hay protección celular ante la infección (Cuadro 4). En los macrófagos humanos, se observa que la infección produce cambios en el metabolismo celular que provoca que estos sean más susceptibles a la micobacteria.

Cuadro 4. Papel de los eicosanoides durante la infección *in vitro* por *M. tuberculosis*.

Especie	Modelo	Características de la infección*	Función atribuida a los eicosanoides en estudio	Referencia
Ratas	Macrófagos alveolares de ratas	<i>M. tuberculosis</i> cepas 97-1505 y 97-1200	PGE2 reduce necrosis celular. Expresión de PLC bacterianas inhiben síntesis de PGE2 y aumentan la producción de LTB4, citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1 e IL-10) y óxido nítrico (NO).	(54)
Ratones	MDM de C57BL/6, deficientes de mPGES1 y deficientes de EP1, EP2, EP3 y/o EP4	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv y H37Ra	PGE2 inhibe necrosis de macrófagos. Producción de LXA4 inhibe PEG2. Inhibir 5-LOX disminuye la producción de LXA4 y por lo tanto reduce la necrosis de los macrófagos. H37Ra no induce necrosis celular debido a que no detona producción de LXA4 y por lo tanto sí hay producción de PEG2.	(40)
	Macrófagos peritoneales de C57BL/6, deficientes de 5-LOX y deficientes de Prostaglandina-E sintetasa	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	<i>M. tuberculosis</i> inhibe la producción de PGE2 activando la ruta 5-LOX, lo que promueve necrosis celular y disminución de la presentación de antígeno, reduciendo la inmunidad de células T.	(55)
	Macrófagos derivados de médula ósea de C57BL/6 y S1009A9-	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv y H37Rv Δ 1768	Interacción Rv1768 (proteína de superficie de la micobacteria)-S100A9 (receptor celular) perturba el metabolismo del AA y promueve la supervivencia bacteriana: Induce expresión de 5-LOX con subsecuente producción de LXA4 y disminución de PGE2.	(56)
Humanos	MDM de donadores sanos	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv y H37Ra	PGE2 inhibe necrosis de macrófagos. EP2 es el mayor receptor de PGE2 responsable de la inhibición de la liberación de cationes mitocondriales que inducen apoptosis. La infección reduce la cantidad de PGE2.	(40)

<p>MDM de donadores sanos y pacientes con TB</p>	<p><i>M. tuberculosis</i> H37Rv</p>	<p>Algunos eicosanoides (PGD2, PGE2, PGF2, Mar1, RvD5, PDX y 13-HODE) generados por el hospedador durante la infección modifican el metabolismo de macrófagos: disminuyen la glucólisis aerobia, inhibiendo el factor inducible por hipoxia-HIF-1α; aumentan la fosforilación oxidativa y disminuyen la producción de IL-1β (citocina proinflamatoria que ayuda al control de la micobacteria).</p>	<p>(57)</p>
<p>MDM de donadores sanos y pacientes con TB</p>	<p><i>M. tuberculosis</i> H37Rv</p>	<p>El perfil de ácidos grasos de monocitos está relacionado con la fisiología y susceptibilidad a TB. Durante la infección AA y ácido linoleico aumentan y el ácido láurico disminuye. En pacientes hay monocitos menos diferenciados que presentan mayor cantidad de ácido linoleico y oleico y menor cantidad de ácido palmítico. Monocitos menos diferenciados tienen mayor probabilidad de necrosis.</p>	<p>(58)</p>

*Todos los experimentos con diferentes MOI y tiempos de infección
AA=Ácido araquidónico, MDM=Macrófagos derivados de monocitos, mPGES1=sintetasa de Prostaglandina E, PLC=Fosfolipasa C.

En estas investigaciones, al igual que las realizadas *in vivo* (sección 3.2.1), consistentemente se observa que el aumento de LXA4 está asociado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad, mayor grado de inflamación y conteo bacilar. También coinciden en que la infección por *M. tuberculosis* aumenta la liberación de AA en macrófagos y su transformación por la ruta 5-LOX produciendo LXA4 (56). La inhibición de la síntesis de LXA4 protege contra la necrosis (40), y por lo mismo, su inducción parece ser un mecanismo molecular explotado por la micobacteria como una estrategia de supervivencia.

En esta sección la falta de medición de otros eicosanoides no permite conocer con claridad el circuito inflamación-resolución que ocurre durante la infección por *M. tuberculosis*.

3.2.3 Efecto de la administración de eicosanoides *in vivo* antes de la infección

Los modelos experimentales en los que cuantifican los eicosanoides después de la infección ofrecen una visión, aunque limitada, que permite proponer el uso de la modulación de los eicosanoides como blanco terapéutico. En esta sección, analizaremos el papel de los eicosanoides cuando se administran antes de la infección (Cuadro 5). Estas intervenciones terapéuticas incluyen la modificación de la dieta o la administración de fármacos. En el caso de la dieta, el esquema terapéutico consistió en dietas enriquecidas en ácidos grasos omega-3 u omega-6, o dietas deficientes en esos ácidos grasos. La intervención medicamentosa incluyó inhibidores de 5-LOX o COX-2 para manipular la ruta metabólica.

Cuadro 5. Función de los eicosanoides administrados *in vivo* previo a la infección por *M. tuberculosis*.

Especie	Modelo	Esquema terapéutico	Características de la infección*	Efecto atribuido a los eicosanoides	Otras moléculas efectoras relacionadas	Referencia
Cerdo	Yorshire-Landrance	Dietas enriquecidas con Ácido Linolénico (17.8 mg/kg) <i>ad libitum</i> desde una semana antes de nacer y durante todo el tiempo de estudio.	Inmunización con <i>M. tuberculosis</i> H37Ra y PBS con HEWL i.m. A los 14 días segunda dosis de HEWL.	Dietas enriquecidas con precursor de eicosanoide aumenta la reacción de DTH y la cantidad de anticuerpos contra HEWL.		(59)

Cuyos	<p>Harley recién destetados</p> <p>A partir de semana 2-3 de vida los cuyos fueron alimentados <i>ad libitum</i> con dos dietas diferentes en la fuente de lípido (4% de la dieta): n-3 con aceite de pescado y n-6 con aceite de maíz.</p>	<p>A las 5-6 semanas con ese alimento se realizó vacunación s.c. con BCG y seis semanas después infección con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv.</p>	<p>Dietas con n-3 generan una menor respuesta inmune e inflamación y un aumento en la carga bacteriana en pulmón.</p>	<p>Reducción en la expresión de IFN-γ e IL-2 y aumento de TNF-α en dietas con n-3.</p>	(60)
Ratones	<p>C57BL/6 y fat-1 (capaces de generar n-3 y sus derivados a partir de n-6)</p> <p>Dietas enriquecidas en n-6 (10% aceite de girasol) <i>ad libitum</i> durante todo el estudio.</p>	<p><i>M. tuberculosis</i> H37Rv</p>	<p>Ratones fat-1 presentan mayor cantidad de n-3, mayor carga bacteriana tanto en hígado como en pulmón y disminución en la formación de fagosomas y granulomas.</p>	<p>Ratones fat-1 menos producción de citocinas proinflamatorias: TNF-α, IL-1β e IL-6.</p>	(61)
	<p>BALB/c</p> <p>Grupo 1. Dieta con 10% n-6 (aceite girasol). Grupo 2 dieta con 10% Ropufa (n-3: EPA 1.5% y DHA 1.1%). Dietas dos semanas antes de la infección y durante tiempo de experimento.</p>	<p><i>M. tuberculosis</i> H37Rv i.n.</p>	<p>Ratones con dietas enriquecidas con n-3 mostraron reducción en la carga bacteriana en hígado y pulmón al día 21 y 63 después de la inoculación. En cambio, se observó mayor cantidad de bacterias en ratones con dietas con n-6.</p>		(62)

C3HeB/FeJ	<p>6 semanas previas a la infección ratones divididos en 2 grupos: uno alimentado con dieta deficiente de n-3 (n-3D) y el otro con suficiente n-3 (n-3S). A la semana p.i. cada grupo dividido en 2 y uno de los dos subgrupos cambió de dieta por una con suplemento de n-3 (Incromega TG430: 3gr/kg).</p>	<p><i>M. tuberculosis</i> H37Rv</p>	<p>Ratones con dietas con suplemento de n-3 posterior a suficiente n-3: Mayor ganancia de peso, menor carga bacteriana y más SPM, en comparación con todos los demás grupos. Ratones con dietas con suplemento de n-3 posterior a deficiente n-3: Sin cambios en carga bacteriana comparados con ratones que se mantuvieron con n-3 D. Ratones n-3D: Mayor cantidad de AA, PGE2, PGD2 y menor carga bacteriana en comparación con ratones n-3S.</p>	<p>Ratones con dieta n-3 S: mayor cantidad de células NK. Ratones con suplemento posterior a n-3D presentan mayor cantidad de macrófagos y menos citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1α, IL-17 e IFN-γ).</p>	(63)
C3HeB/FeJ	<p>Dieta n-3 deficiente por seis semanas antes de la infección. Una semana p.i. un grupo cambia a dieta con suficiente n-3 y otro a dieta con TG430 (3gr/kg)</p>	<p><i>M. tuberculosis</i> H37Rv</p>	<p>Dietas suplementadas con EPA/DHA mejores que dietas con precursores: menor carga bacteriana, menor inflamación y más ganancia de peso</p>	<p>Grupo con suplemento de n-3 menor concentración de interleucinas proinflamatorias: IL-1α, IL-6, IL-1B</p>	(64)
BALB/c	<p>Tratamiento con inhibidor 5-LOX, MK 886 (5mg/kg) una hora antes de la infección y después de la infección cada 24 horas por 60 días.</p>	<p><i>M. tuberculosis</i> H37Rv i.t.</p>	<p>Ausencia de leucotrienos reduce efecto antimicrobiano de neutrófilos y células mononucleares, reduce tiempo de vida y aumenta cantidad de micobacterias en pulmón.</p>	<p>Inhibir leucotrienos reduce NO, IL-12 e IFN-γ.</p>	(65)
BALB/c	<p>MK-886 (5mg/kg) una hora antes de la infección y cada 24 horas por 30 días.</p>	<p>Inmunización con BCG y treinta días después infección con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv i. t.</p>	<p>LT importantes para el reclutamiento de leucocitos en el pulmón. Su inhibición produce zonas mejor conservadas, pero aumenta susceptibilidad: mayor cantidad de bacterias.</p>	<p>Ratones más susceptibles presentan menos leucocitos e IFN-γ.</p>	(66)

	BALB/c	Tratamiento con celecoxib (5 mg/kg) y/o MK 886 (5mg/kg) una hora antes de infección y cada 24 horas por 60 días.	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv i.t.	PG y LT efectos opuestos en regular la protección ante TB. Ratonés tratados con MK866 tienen una mayor carga bacteriana y una mortalidad del 55% al día 60 p.i. Bloquear COX- 2 induce menor cantidad de bacterias y disminuye mortalidad (del 14 al 0%) al día 60.	Tratamiento con celecoxib inhibe IL-1, IL-6 e IL10 y aumenta IL-12 e IFN- γ .	(67)
	SV129 y deficientes de 5-LOX	Celecoxib (1.0mg/kg/0.5ml) una hora antes de la infección y diario por 15 días después de la infección.	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	En tratamiento con celecoxib: menor cantidad de UFC en ambas cepas de ratón y en ratones deficientes de 5-LOX aumento de células apoptóticas.	Con celecoxib menos producción de NO, aumento de IFN- γ y menos TNF- α .	(39)
	C3HeB/FeJ	Aspirina (3mg/kg) una semana antes de infección y durante todo el experimento	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv i.v.	Uso de aspirina aumenta de 1 a 25 días de vida, disminuye la formación de granulomas y las cantidades de neutrófilos.		(68)
Humanos	Adultos de menos de 50 años de Singapur	Evaluación de la ingesta de colesterol y PUFAS durante 1993-1998	Conteo de nuevos casos de TB en 2013	Mayor riesgo a desarrollar TB a mayor consumo de colesterol. Menor riesgo a desarrollar TB a mayor consumo de n-3 y n-6 de origen marino.		(69)

* Cantidad de UFC utilizadas para la infección varía desde 50 UFC hasta 10^5 UFC/animal. En los experimentos la ruta de infección fue por aerosol; a menos que se indique otra vía. AA=Ácido araquidónico, HEWL= lisozima de huevo de gallina, i.m= intramuscular, i.n.=intramuscular, i.t.=intratraqueal, i.v.=intravenoso, n-3=omega-3, n-6=omega-6, NO=Óxido nítrico, p.i.=post-infección.

En estos casos se encontraron discrepancias entre los resultados obtenidos en ratones en los que se administraron dietas enriquecidas de omega-3 y dietas enriquecidas de omega 6, aunque la mayoría reporta que las dietas con omega 3 son benéficas porque reducen la cantidad de bacterias encontradas. Por otro lado, los autores concuerdan que inhibir 5-LOX produce efectos negativos, por lo que el uso de MK 886 no es recomendable. En cambio, inhibir COX2 tiene efectos favorables.

Factores que hacen difícil la interpretación de estos resultados:

Se desconocen las implicaciones del bloqueo de 5-LOX debido a que esta enzima 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 pro-resolutorias. En los casos en que se administró MK886 (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 implica la participación en este fenómeno de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, efectos que pudieran ser benéficos pero que no han sido explorados.

Otro factor que hace difícil la interpretación de estos resultados es el hecho de que los tratamientos se administraron antes de la infección, pero se continuaron durante la infección, así que no podemos con fiabilidad atribuir el resultado a la activación de mecanismos previo a la infección o al sostenimiento de estos durante la infección.

Es importante mencionar que los modelos que utilizan inhibidores antes de la infección sirven para explicar los mecanismos involucrados en el proceso de enfermedad, pero no generan propuestas de terapias a utilizar debido a que no es posible saber con antelación si alguien va a enfermarse; sin embargo, podrían utilizarse como preventivo en personas expuestas a contagiarse por contacto cercano con los pacientes.

3.2.4 Efecto de la modificación de eicosanoides post-infección

Al analizar los trabajos en los que se intervino la ruta de los eicosanoides post-infección observamos una gran variabilidad en las estrategias terapéuticas (Cuadro 6). Las únicas

especies utilizadas en estos estudios fueron humanos y ratones. Tanto en humanos como en ratones se realizaron experimentos *in vivo* e *in vitro/ex vivo*. Los experimentos más utilizados se basan en la utilización de inhibidores de COX-2 (ácido niflúmico (NA), aspirina, celecoxib, etoricoxib o ibuprofeno), en algunas ocasiones junto con tratamiento estándar contra TB. Los esquemas terapéuticos que utilizan cambios en la dieta o agonistas de PGE2, LTB4 u otros eicosanoides son escasos por lo que llegar a un resultado concluyente con solo estos estudios es difícil.

Cuadro 6. Función de los eicosanoides administrados después de la infección por *M. tuberculosis*.

Especie	Modelo	Características de la infección*	Esquema terapéutico	Efecto atribuido a los eicosanoides	Otras moléculas efectoras relacionadas	Referencia
Ratones <i>in vivo</i>	SV129 y deficientes de 5-LOX	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv i.t.	LTB4-Ms (10mg/ml), i.n., los días 1,3,8,13,18,23 y 28 p.i..	LTB4 aumenta porcentaje de necrosis en ratones deficientes de 5-LOX. LTB4 aumenta patogenicidad y mortalidad.	Inoculación de LTB4 aumenta IFN- γ en ambos ratones, pero disminuye TNF- α en ratones SV129 y lo aumenta en ratones deficientes de 5-LO.	(39)
	C57BL/6 y deficientes de IL-1 α , IL-1 β , IL-1 α IL-1 β , PtgS-2 o 5-LOX	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	PGE2 (2 μ g), zileuton (inhibidor 5-LOX) (6mg/ml), o ambos administrados dos veces por semana v.o.	PGE2 reduce el daño pulmonar, cantidad excesiva de IFN- γ y necrosis celular. Al inhibir 5-LOX con zileuton aumenta la cantidad de PGE2. Zileuton y PGE2 no interfieren con la acción de antibióticos.	Il-1 desencadena la síntesis de PGE2. Il-1 y PGE2 regulan negativamente IFN.	(44)

C3HeB/FeJ	<i>M. tuberculosis</i> Erdman	Inhibidor de síntesis de triglicéridos (T863) i.v.- 100µL el día 7 o 14 p.i. y a partir de ahí cada 3 días hasta el día 28.	T863 aumenta productos de 5-LOX, disminuye prostanoïdes, la carga bacilar y la infiltración de neutrófilos.	Inhibiendo la síntesis de TG hay disminución de citocinas proinflamatorias (IL1β, TNFα, IL6, IFNβ).	(70)
C57BL/6J	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	FADS-2 (100mg/kg), v.o., inhibidor de desaturasa de n-3 para convertirlo en n-6.	Infección crónica produce 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.		(71)
BALB/c	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	SBG- bloqueador de TGF-β: (30 µg) 2 veces a la semana 30 días p.i. o SBG+ NA (500 µg) BID i.g. Adicionalmente RIF (10 mg/kg), INH (10 mg/kg) y PYR (30 mg/kg) + SBG+ NA.	Incremento de neumonía del 25% en ratones con bloqueadores (SBG o NA) sin embargo menos presencia de fibrosis pulmonar. Ratones a los que se les administraron bloqueadores y antibióticos tuvieron la menor carga bacteriana.	Bloquear TGF-β mejora la respuesta inmune contra tuberculosis, pero causa mucha inflamación pulmonar.	(72)
BALB/c	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv i.t.	A un grupo de ratones se les administró NA (500mg/ml) BID durante los primeros 45 días p.i. y al segundo grupo del mes 2 al 3 p.i.	En ratones con NA primeros días de infección hay aumento de inflamación intersticial y perivascular, formación de áreas neumónicas y aumento de UFC. En ratones a los que se les administró NA en fase avanzada de la infección: aumento área de granuloma, decremento de área afectada por neumonía y reducción de carga bacteriana.	Macrófagos son fuente de IL-17 y TNF-α ambos inductores de COX-2.	(73)

C3HeB/FeJ	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Una semana p.i. cambio a dieta enriquecida con hierro (130ppm), AIN-93G (10%-grasa con suplemento de EPA/DHA) o ambos.	Dietas con suplemento n-3 más hierro: aumento de UFC. Suplementación de hierro o DHA/EPA solos, disminuyen inflamación y mejoran índices de anemia. DHA/EPA disminuye carga bacteriana, aumenta SPM y reclutamiento de células T.	Disminución de citocinas pro-inflamatorias: IL-1 y TNF- α en plasma e IFN- γ en pulmón en dietas con suplemento n-3 más hierro.	(74)
C3HeB/FeJ	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	2 semanas p.i. Grupo 1: Rifafour** + RIF e INH. Grupo 2: Dieta enriquecida de EPA/DHA + Rifafour + EPA/DHA + RIF e INH. Grupo 3: Ibuprofeno (0.05 g/L) + Rifafour + RIF e INH + ibuprofeno.	Dieta EPA/DHA no altera la respuesta del antibiótico, en cambio ibuprofeno sí. La dieta con EPA/DHA eleva SPM, reduce lípidos proinflamatorios y disminuye el daño pulmonar.	Ibuprofeno y dietas con EPA/DHA reducen la producción de citocinas proinflamatorias: IFN- γ IL-1b, IL-6, IL-1 α .	(75)
Suizo albino	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Tratamientos día 1 p.i. y durante 4 semanas. Diclofenaco v.o. (10 μ /g), STR (150 μ /g) s.c. Solos o juntos.	Uso de diclofenaco potencia el efecto antibiótico de STR y por sí solo presenta ligero efecto antibiótico (aumenta sobrevida y menos UFC).	Diclofenaco disminuye citocinas inflamatorias (IL-2, TNF, IFN- γ)	(76)
C3HeB/FeJ y CB6F1	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv y Erdman	Tratamientos con celecoxib 500ppm o ibuprofeno (80mg/kg) a diferentes tiempos.	Efecto del tratamiento con inhibidores de COX-2 depende de la ruta de infección: En ratones vía aerosol aumenta carga bacteriana, pero en vía i.v. disminuye inflamación y carga bacteriana.	Celecoxib deteriora la respuesta inmune al disminuir diferenciación de Th1.	(77)

	C3HeB/FeJ	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv i.v.	Aspirina (3mg/kg) sola o en combinación con Rifafour a partir de semana 5 p.i.	Uso de aspirina reduce daño pulmonar.	Con aspirina reducción de IL-1 α y aumento de TNF α , IL-17, IL-1 β e IL-6.	(68)
	BALB/C	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Aspirina (10, 20 o 40 mg/kg) o ibuprofeno (10, 20 o 40 mg/kg) en combinación con INH (25mg/kg). Tratamientos v.o. a partir del día 1 p.i. y 5 días a la semana.	Aspirina inhibe la actividad antibiótica de INH (más UFC), en cambio ibuprofeno no. Ni aspirina ni ibuprofeno por sí solos tienen efectos en la carga bacteriana.		(78)
	BALB/C	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Al día 1 y cada 5 días p.i. tratamiento con aspirina (10, 20 o 40 mg/kg), ibuprofeno (10, 20, 40 mg/kg) o PZA (150mg/kg) o combinación 20mg/kg de aspirina, 20mg/kg ibuprofeno y 150 mg/kg PZA.	Reducción de inflamación con ibuprofeno o aspirina. Combinación tanto de aspirina o ibuprofeno con PZA aumenta el efecto antibacteriano reduciendo UFC tanto en hígado como pulmón.		(79)
	C3HeB/FeJ	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv i.v.	Ibuprofeno v.o. (80mg/kg) SID a partir de la tercera o cuarta semana p.i.	Ibuprofeno disminuye gravedad de lesiones necróticas por infiltrado de neutrófilos, reduce carga bacteriana y aumenta la sobrevida.		(80)
Ratones <i>in vitro</i>	C57/6BL Macrófagos derivados de médula ósea	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Tratamiento con mezcla de PGE o un siRNA para COX-2 nueve horas p.i.	Combinación de PG potencia autofagia. Inhibición de COX-2 causa deficiencia en la respuesta antibacteriana (aumento de UFC a las 48 y 72 horas p.i.) asociada a inhibición de la autofagia en macrófagos infectados.		(81)

	C57BL/6 e incapaces de síntesis de triglicéridos. Macrófagos derivados de médula ósea	<i>M. tuberculosis</i> Erdman	Pretratamiento con IFN- γ (6.25ng/ml) durante la noche e infección y T863 2.5 μ M agregado al término de la fagocitosis (4 horas).	Gotas lipídicas formadas durante la infección sin sitios importantes de biosíntesis de eicosanoides durante la infección.	IFN- γ promueve la formación de estas gotas lipídicas.	(82)
	C57BL/6J Macrófagos derivados de médula ósea	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Inhibidor FADS-2 (5 μ M) 1 hora antes de infección y después de fagocitosis.	Célula tiene preferencia por absorción de AA sobre todos los otros ácidos grasos. Síntesis de nuevos PUFA es utilizada como inmunomoduladores en el hospedador, aumentando eicosanoides (PGE2, PGD2, TXB2) durante primeras 24 horas y LXA4 (a las 48 horas) y como nutriente para la micobacteria.	Inhibidor de FADS-2 reduce transcripción de genes de inflamación (TNF- α , IL-1 β , IL-6) y genes de respuesta antimicrobiana (especies reactivas de oxígeno).	(71)
Humanos <i>in vivo</i>	Plasma de pacientes con TB con menos de una semana de tratamiento.	NA	Algunos pacientes tratados con ibuprofeno (400 μ g) cada seis horas.	Menor cantidad de PGE2 en pacientes con ibuprofeno. Pacientes con más PGE2 tuvieron menos lesiones radiológicas.	PGE2 genera una menor respuesta proliferativa de células T y menos secreción de IFN- γ y de TNF α .	(83)
	Pacientes con TB pulmonar	NA	Etoricoxib 120mg/SID por 140 días junto con su tratamiento estándar de antibióticos.	Reducción en la frecuencia de células supresoras derivadas de mieloides (M-MDSC) y menos necrosis celular con inhibidores de COX-2.	Cantidades más altas de M-MDSC en sangre indican una enfermedad TB más severa.	(84)
	Pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar	NA	18/39 pacientes recibieron celecoxib (dosis no especificada) 140 días junto con tratamiento estándar contra TB.	Cantidad de LXA4 correlaciona con tiempo positivo de cultivo de <i>Mtb</i> . Inhibir COX-2 reduce inflamación por vía 5-LOX.	Reducción de citocinas proinflamatorias con celecoxib.	(85)

	<p>Voluntarios sanos.</p>	<p>Ensayo de la actividad bactericida de sangre completa: con <i>M. tuberculosis</i> H37Rv.</p>	<p>En primera visita participantes tomaron una dosis de 400 mg de celecoxib. En 2a visita (7 días después) una dosis de RIF (10 mg/kg) o de PZA (25 mg/kg). En 3a visita (2 días después de la 2a) tomaron celecoxib y antibiótico anterior.</p>	<p>Celecoxib solo no presenta efectos antibacterianos y su uso no potencializa efecto de los antibióticos.</p>	<p>Inhibición de COX disminuye respuesta de células T.</p>	<p>(86)</p>
<p>Humanos <i>ex vivo</i></p>	<p>Monocitos de pacientes con TB con menos de una semana de tratamiento tratados con ibuprofeno (400µg) cada seis horas e individuos sanos vacunados</p>	<p>A células <i>ex vivo</i> <i>M. tuberculosis</i> H37Rv sonicada</p>	<p>PGE2 (2µM) por cinco días</p>	<p>PGE2 tiene efectos de inmunosupresión tanto en la inmunidad innata como en adaptativa que protegen al hospedador de una inflamación excesiva y promueven la autofagia.</p>	<p>PGE2 induce menos expresión de IFN-γ e TNF-α en respuesta a la infección. También reduce 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.</p>	<p>(87)</p>
<p>Humanos <i>in vitro</i></p>	<p>Humanos, monocitos y leucocitos donadores positivos y negativos a TB.</p>	<p><i>M. tuberculosis</i> H37Ra</p>	<p>Células tratadas con inhibidor de PGE2 o de PGD2 (10µg) por 5 días.</p>	<p>Disminución de PGE2 disminuye la cantidad de linfocitos T reguladores.</p>	<p>IL-10 y IFN-γ no relacionados con la atracción de linfocitos T. Linfocitos T responsables de producir IFN-γ.</p>	<p>(88)</p>

Donadores sanos. Macrófagos derivados de monocitos.	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv y H37Ra	Algunas células tratadas con inhibidores de EP2, EP4 o PGE2 (1 o 10M) o agonista de EP2 o EP4 (1 o 10M) durante la infección.	Tratamiento con agonistas de EP2 resulta en menor necrosis celular. Tratamiento con antagonistas de EP4 resulta en inhibición de COX- 2.	En los macrófagos cada receptor de PGE2 tiene diferentes efectos, por lo que el rol de PGE2 se vuelve complejo.	(89)
Monocitos de donadores sanos	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Células tratadas con inhibidores de PLA2 o análogo de AA.	Derivados 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.	(90)
PMBC de donadores anónimos	Lisado de <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Cultivo celular con ácidos grasos (AG) de cadena corta y algunas células pretratadas por 1 hora con aspirina.	Cadenas cortas de AG no afectan expresión de COX-2 pero muestran propiedades antiinflamatorias.	Cadenas cortas de AG disminuyen IL- 10 y proliferación de Th17.	(91)
Macrófagos derivados de PMBC de donadores sanos	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	Células tratadas con 100 nM de RvD1 o RVD2 o PDX o LXA4 o 150 nM de Mar1.	RVD1 y Mar1 inducen mecanismos antiinflamatorios. RvD1 y PDX aumentan fagocitosis.	RvD1, LXA4 y Mar1 reducen producción de TNF- α . Mar1 y RvD1 aumentan BPI y traslocación de NFkB.	(92)

*Todos los experimentos realizados con distintas cargas bacterianas, en ratones *in vivo* infección vía aerosol; a menos que se especifique otra vía.

** Rifafour (150 mg rifampicina + 75 mg isoniazida +400 mg pirazinamida + 275 mg etambutol).
 BID=Dos veces al día, i.g.=intragástrica, i.n.=intranasal, INH=Isoniazida, i.t.= intratraqueal,
 i.p.=intraperitoneal, i.v.=intravenosa, NA=Ácido niflúmico, p.i.=post-infección, PZA=Pirazinamida,
 RIF=Rifampicina, SBG=Betaglucano soluble, s.c.= subcutánea, STR=Estreptomina, UFC=Unidad
 formadora de colonias, v.o.= vía oral.

Al igual que en artículos de la sección 3.2.1, las investigaciones coinciden en que el leucotrieno y la lipoxina A4 influyen en la patogenicidad y que PGE2 confiere protección. PGE2 tiene múltiples efectos en diferentes tipos celulares a lo largo del proceso de la enfermedad, paradójicamente es un proinflamatorio con efectos inmunosupresores (87). En esta sección encontramos que inhibir COX-2 en fases tempranas de la infección genera un aumento de UFC con cualquier tipo de inhibidor (a excepción de diclofenaco en conjunto con STR (74). Por otro lado, su inhibición en fases tardías de la infección tiende a reducir las lesiones del tejido y en experimentos donde se utilizaron combinaciones de antibióticos con inhibidores, solo en uno se encontró que la aspirina reduce el efecto de INH (78), siendo en todos los otros experimentos el uso de inhibidores favorable para una mejor resolución de la enfermedad, con reducción de la cantidad de UFC y menos inflamación tisular que protege contra el daño del tejido.

Los autores de esta sección coinciden en que posterior a la infección hay producción de nuevos AG dentro de las células que se utilizarán para producir eicosanoides (88,69). También coinciden en que las dietas con suplementos de DHA/EPA tienen efectos antiinflamatorios (74), sin embargo, estos experimentos solo se han realizado en ratones por lo que se sugiere realizar estudios en humanos que permitan conocer si existe un verdadero potencial benéfico ante la TB y sus consecuencias derivado de la utilización de dietas con suplementos de DHA/EPA.

Aunque todos los experimentos tienen diferente esquema terapéutico, podemos notar similitudes en los resultados y se sugiere que se tome con precaución inhibir COX-2, teniendo en cuenta que, a pesar de reducir la inflamación, los efectos inmunosupresores pueden afectar al paciente durante las primeras fases de la enfermedad y no sería recomendable su uso en

pacientes inmunodeprimidos. En este punto se sugieren más estudios para corroborar eficacia de inhibidores en conjunto con los esquemas contra TB en humanos.

3.3 Consideraciones necesarias para la interpretación de los resultados en estos modelos

Para interpretar el significado biológico de los distintos modelos experimentales, es necesario considerar que se usaron distintas condiciones experimentales en cuanto a cepa de ratón o especie animal, cepa de micobacteria, dosis de infección, rutas de infección, dosis del tratamiento, tipo de dieta, tiempos en los que se realizó la evaluación y moléculas eicosanoides evaluadas (Fig. 5). El mayor porcentaje de los trabajos aquí evaluados se realizó *in vivo*, la cepa micobacteriana más frecuentemente utilizada fue H37Rv, el modulador más frecuentemente utilizado fue la dieta enriquecida, los principales inhibidores farmacológicos utilizados fueron ibuprofeno, celecoxib, aspirina, MK886 y 863 y los eicosanoides más frecuentemente evaluados fueron PGE2 y LTB4.

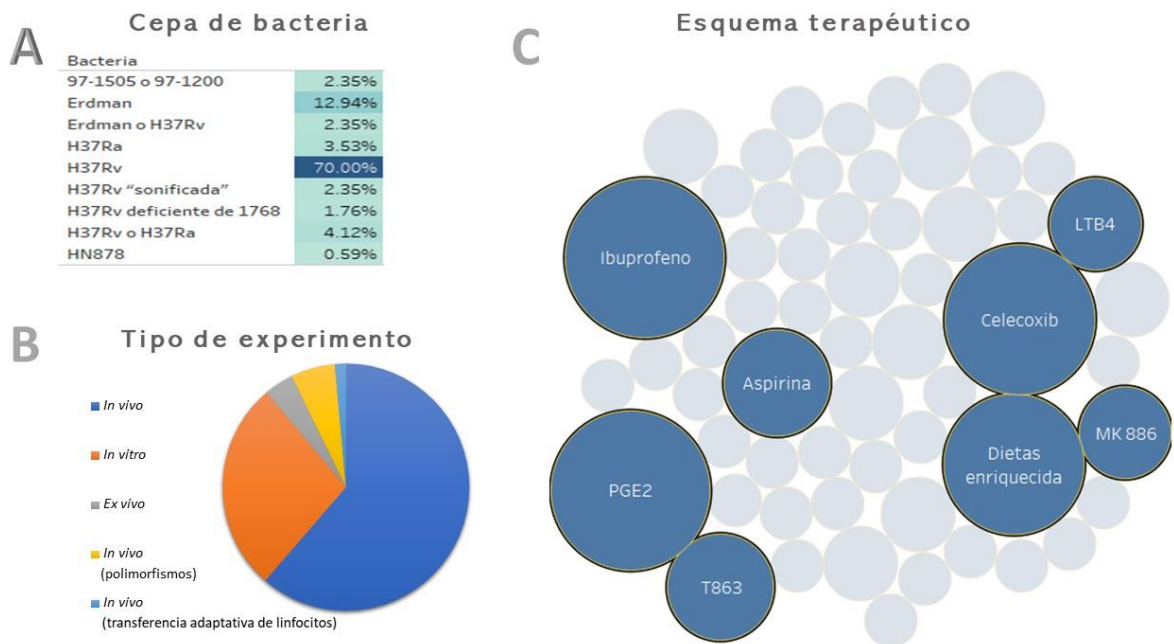


Figura 5 Resumen biométrico de los modelos experimentales utilizados. A. Cepas de bacterias utilizadas en los diferentes trabajos, siendo H37Rv la utilizada con más frecuencia. B. Tipos de experimentos realizados,

siendo *in vivo* el más frecuente. C. Esquemas terapéuticos utilizados, cada uno está representado por una burbuja, los esquemas más utilizados son los que están visibles y en las burbujas más grandes.

Debido a que los eicosanoides varían a lo largo de la infección, el resultado de su estimulación o inhibición puede variar durante las diferentes etapas de la infección (85).

Además, hay que tomar en cuenta las diferencias y coincidencias entre animales no humanos y humanos durante el proceso de patogenia de enfermedad, estos se abordarán en los siguientes párrafos y están resumidos en la Figura 6.

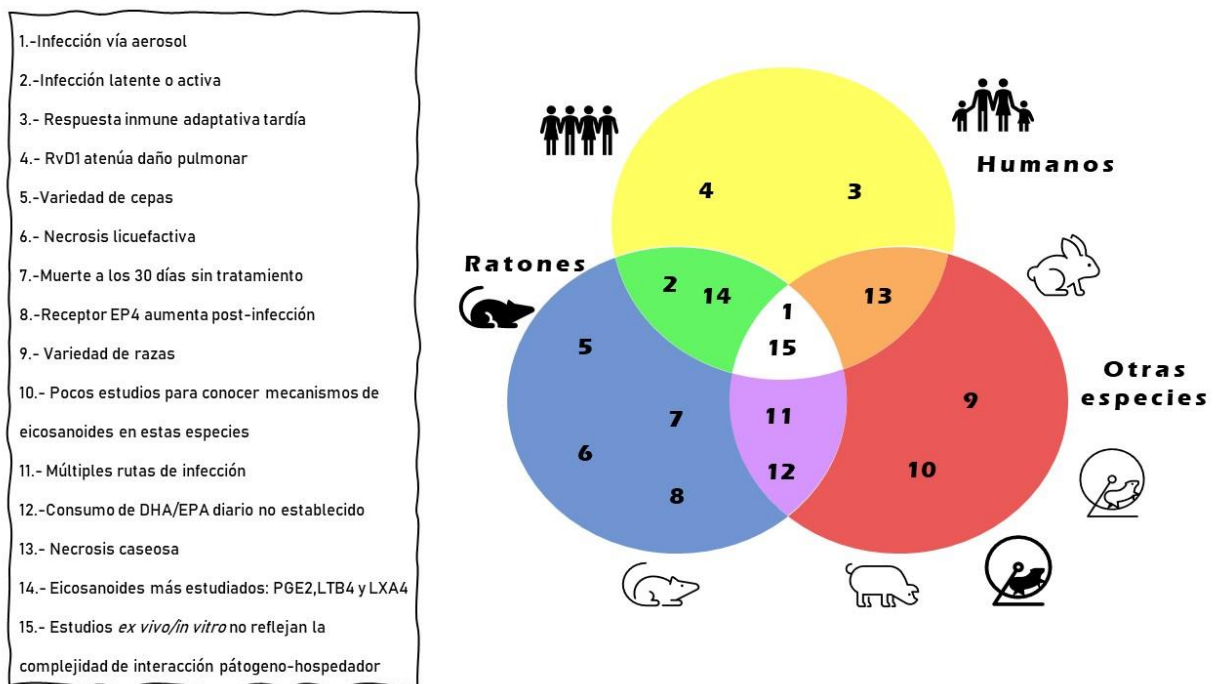


Figura 6 Coincidencias y discrepancias entre humanos, ratones y otras especies. Diagrama de Venn donde se representan las principales consideraciones necesarias para la interpretación de los resultados en las distintas especies.

Una diferencia es que en los modelos animales se utilizan diferentes rutas de infección y es difícil demostrar la relevancia de ciertas rutas (p.ej., i.v., i.t.) estudiadas, debido a que no son la ruta natural de infección (vía aerosol) y los resultados obtenidos en un caso de TB clínica (69). En modelos con infección i.v., la corriente sanguínea disemina la bacteria a órganos competentes del sistema inmune, como el bazo, lo que ocasiona una inflamación rápida y sistémica, mientras que, en una infección vía aerosol, pocas bacterias llegan directamente al

pulmón donde los macrófagos presentan un perfil menos inflamatorio que otros monocitos y macrófagos de otros órganos. Todo esto indica que los modelos i.v. pueden presentar un mejor resultado en estudios de tratamientos antiinflamatorios en comparación con la ruta por aerosol (79).

Hay que tomar en cuenta también que el efecto de n-3 FAS difiere en los diferentes organismos. Los macrófagos o modelos animales pueden no ser confiables para predecir el resultado en humanos e incluso las dosis aplicadas pueden no ser una representación realista del aporte de la dieta en humanos (70). En humanos la FAO recomienda una ingesta diaria de 250 mg de EPA+DHA (93). En los últimos años, a raíz del conocimiento de las propiedades benéficas de estos ácidos grasos, 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 (91,92). En México se desconoce cuál es 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% (96). En cuanto a los animales de laboratorio en el último NRC publicado, 1995, no se indicaron cantidades exactas de PUFAS necesarios en la dieta, 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 (94). En este punto es importante considerar que las recomendaciones alimentarias van cambiando a lo largo de los años, conforme a nuevos descubrimientos en el área nutricional (98).

Respecto a los experimentos realizados en ratones, tenemos que la variedad de cepas utilizadas influye en el resultado. Cada una de las diferentes cepas de ratones utilizadas para laboratorio tiene su mapa genético conocido (99), y en muchos de los experimentos se

utilizaron ratones a los que se les modificó algún gen que permite el estudio de las características modificadas. Los ratones utilizados en los experimentos encontrados incluyen: C57BL/6J, BALB/c, C3HeB/FeJ, SV129, CB6F1 y suizo albino, siendo C3HeB/FeJ y SV129 extremadamente susceptibles y C57BL/6J, BALB/c resistentes a *M. tuberculosis* (100). Esta susceptibilidad se ha atribuido a diferentes secciones de ADN en los cromosomas de las diferentes cepas (101). En cuanto a las otras cepas no se encontró relación directa genética con TB, pero los ratones CB6F1 son cruce F1 de C57BL/6J, BALB/c (102).

En ratones se ha encontrado que durante las primeras fases de la infección hay una inflamación leve con concentraciones estables de PGE2 que contribuyen a una eficiente expresión de especies reactivas de oxígeno que permiten un control temporal de la bacteria. Después, en la fase tardía de la infección, aumenta la concentración de PGE2 lo que disminuye la inmunidad celular y permite el progreso de la enfermedad (74). La acción de PGE2 en macrófagos es mediada por cuatro distintas proteínas ligadas a receptores de prostanoïdes (E) EP1, EP2, EP3 y EP4. Se han creado ratones deficientes de cada uno de estos receptores e incluso deficientes de todos ellos. Estos receptores también son expresados en macrófagos humanos (49). Sin embargo, en macrófagos murinos infectados hay mayor cantidad de EP4 en comparación con EP2, pero esto no pasa en macrófagos humanos (89).

En relación con los modelos *in vitro*, muchos usan factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) para diferenciar monocitos a macrófagos. Se sabe que GM-CSF es un factor importante en la resistencia a tuberculosis y su producción de manera natural es mayor en humanos que en modelos murinos. En modelos murinos, GM-CSF exógeno aumenta el tiempo de vida de macrófagos y disminuye el crecimiento intracelular de *Mycobacterium tuberculosis* (103). Para los estudios *in vivo* es necesario considerar que

este mecanismo que puede afectar la respuesta a la infección hace que los resultados obtenidos en murinos puedan no compararse totalmente.

En cuanto a las lesiones producidas por la enfermedad, los ratones desarrollan necrosis licuefactiva y mueren a los 30 días de infección en ausencia de tratamiento. Estas lesiones pueden ser comparadas con una enfermedad exacerbada en humanos, pero no se pueden comparar con infecciones latentes o con infecciones donde no hay una respuesta predominantemente inflamatoria. Puede que resultados en estos modelos no puedan aplicarse a humanos inmunocompetentes o con formas leves de infección (68). Otros modelos animales se han utilizado. Por ejemplo, conejos infectados con *M. tuberculosis* HN878 producen lesiones representativas parecidas a las encontradas en humanos, siendo los granulomas caseosos las lesiones típicas en TB activa crónica, aunado a esto, tanto en humanos como en conejos los patrones de distribución de AA dentro del granuloma son similares (42). Aunque esto haría del conejo un mejor modelo, normalmente se utilizan cepas *M. bovis* para el estudio de tuberculosis. Además, las distintas respuestas biológicas entre razas, su gran susceptibilidad a estrés que demanda un control estricto de los factores ambientales, el mayor costo de su mantenimiento en comparación con los ratones y las posturas de las distintas asociaciones de defensa de los animales que incluso actualmente buscan creación de leyes contra el uso de animales de laboratorio, impiden que se tenga más información (17).

Es difícil llegar a conclusiones con los estudios realizados *ex vivo/in vitro* porque no reflejan completamente la complejidad de la estructura pulmonar ni las interacciones patógeno-hospedador (57). 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 anti-micobacterianas

a través de la respuesta inmune del hospedador (87) y permiten acercarnos más a conocer los mecanismos moleculares involucrados en la TB.

Los eicosanoides más estudiados tanto en modelos murinos como en humanos son PGE2, LTB4 y LXA4. Existe poca información sobre otros eicosanoides que permitan conocer el panorama completo del circuito inflamatorio. A este respecto, últimamente estudios con RvD1 y Mar1 han llegado a generar más interés. Actualmente se sabe que en humanos RvD1 atenúa el daño pulmonar dependiente de lipopolisacárido (LPS) (92), RvD1 y Mar1 inhiben la síntesis de citocinas pro-inflamatorias, aumentan la fagocitosis por los macrófagos y activan la regeneración tisular (31). Se ha descrito que la infección por *M. tuberculosis* impide la síntesis de los antimicrobianos BPI y LL37 y esta se restaura por efecto de la adición de RvD1 y Mar1.(92)

3.4 Mecanismos moleculares involucrados en los modelos experimentales animales y humanos. Coincidencias y discrepancias.

El mecanismo patológico y fisiológico de la respuesta ante TB es complejo, ya que depende de múltiples factores como: inmunidad del hospedador, carga bacteriana de infección y las respuestas inflamatorias individuales ante la exposición al antígeno (87). Los diversos estudios analizados nos permitieron conocer más a fondo cuáles son los mecanismos moleculares relacionados con los eicosanoides relevantes durante la enfermedad; estos mecanismos están resumidos en la Figura 6.

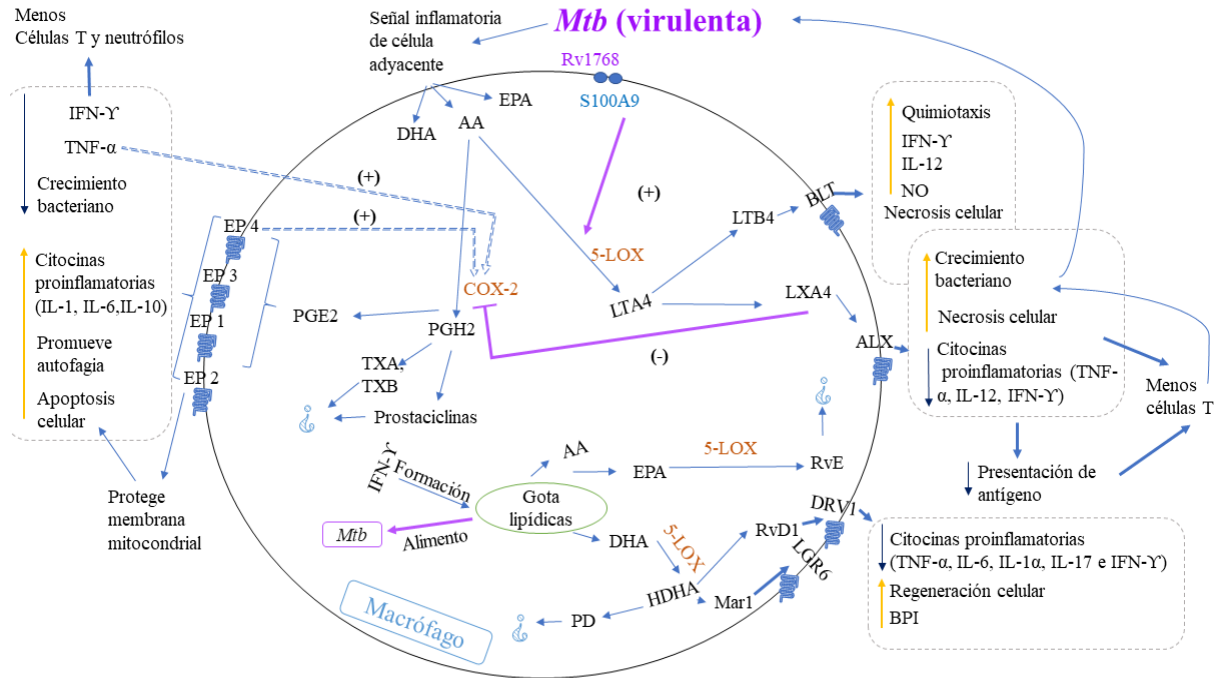


Figura 6 Mecanismos moleculares involucrados en el metabolismo de los eicosanoides. Los diversos mecanismos representados en esta figura son el resumen de los diversos trabajos encontrados que intentan explicar el papel de los eicosanoides durante la TB. Receptores y precursores de eicosanoides tomados de: (26,104,105)

A lo largo de la enfermedad existen cambios en los niveles de eicosanoides; desde las primeras horas de infección, en respuesta al estrés y la inflamación, el AA liberado de la membrana nuclear y plasmática es procesado por las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 en PGH2 la cual es convertida a PGE2 por cPGES, mPGES-1 o PGES-2 (106).

Para los macrófagos infectados, la producción de PGE2 se correlaciona con disminución de la fagocitosis, producción de óxido nítrico, prevención de necrosis e inducción de apoptosis (protegiendo la membrana mitocondrial y promoviendo la reparación de la membrana plasmática) aumentando el control de la inmunidad innata ante la infección inicial de la micobacteria (40,43,107). PGE2 también promueve la activación de la autofagia que resulta en la eliminación de la bacteria en autofagolisosomas. La autofagia por su parte controla la inflamación mediante la regulación de señalizaciones de la inmunidad innata, modulación de

la secreción de mediadores inmunes y eliminando agonistas endógenos del inflammasoma (83).

Durante las primeras fases de inflamación, solo las células mesoteliales y macrófagos son capaces de liberar LTB₄ al espacio pleural en respuesta a un estímulo de inflamación inicial. Cuando el proceso inflamatorio ya se ha establecido, otros tipos celulares como los neutrófilos son capaces de producir LTB₄ amplificando el proceso inflamatorio (21).

La producción de LXA₄ aumenta después de las primeras 24 horas p.i. (71). El aumento de LXA₄ se da por la unión de la proteína presente en *Mtb* virulentas: Rv1768 y la proteína membranal de macrófagos: S100A9; esta unión provoca un cambio en el metabolismo de AA hacia la ruta 5-LOX (56). Las lipoxinas son reguladores negativos de la inflamación aguda. El aumento en los niveles de LXA₄ está asociado con un mayor grado de inflamación, reducción de necrosis celular, carga bacilar y una disminución de citocinas proinflamatorias, aumento de permeabilidad vascular, menor entrada de leucocitos polimorfonucleares (PMN) a los sitios de la inflamación y regulación negativa de la respuesta protectora de Th1 (38,40,43).

La liberación de AA provoca también la síntesis de tromboxanos y prostaciclina (39,108), pero estos no se han relacionado con ningún circuito del mecanismo molecular durante la TB. Otros PUFA liberados en la membrana en sitios de inflamación y estrés celular son el DHA y EPA. La conversión de precursores omega-6 y omega-3 PUFA en PUFA es controlada por las enzimas desaturasas de FA (FADS) 1 y 2 (63). Posterior a su liberación, estos son transformados por la ruta 5-LOX en maresina, protectinas y resolvinas. Aunque estos eicosanoides, han sido reportados durante la TB (37,47,48), se desconoce su participación en el proceso de la enfermedad, a excepción de la resolvina D1 (RvD1) y la

maresina 1 (Mar1), lípidos derivados del ácido docosahexaenoico (DHA), que pueden contribuir al control de la infección por *M. tuberculosis in vitro*, mediante el aumento de la proteína de permeabilidad bactericida (BPI) y regeneración celular (92). Por otro lado, la infección, por medio de IFN- γ , provoca un aumento en la formación de gotas lipídicas (formadas de TG) intracelulares que se son utilizadas como alimento para la micobacteria y para la formación de nuevos PUFAS y eicosanoides (82,109).

Los mecanismos involucrados encontrados en las terapias post-infección están resumidos en la Figura 7.

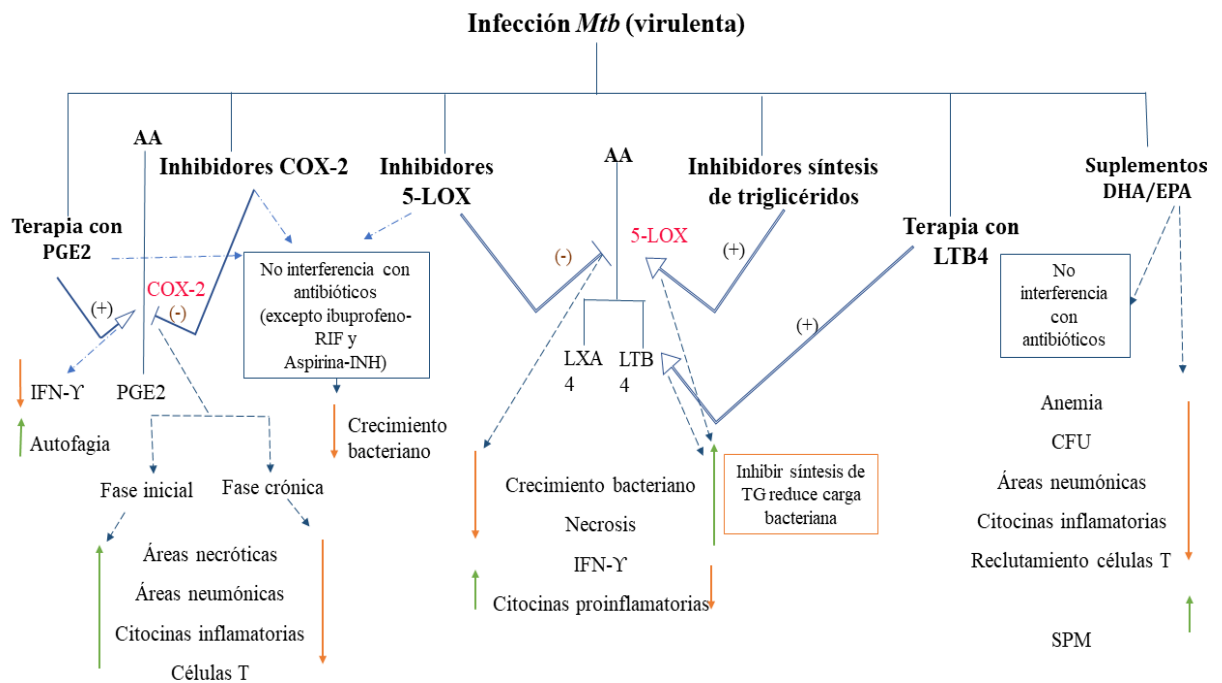


Figura 7. Mecanismos involucrados en los diversos esquemas terapéuticos. Los diversos mecanismos representados en esta figura son el resumen de los trabajos analizados, que utilizan la modificación de eicosanoides p.i.

En las terapias utilizadas post-infección, la utilización de inhibidores de COX-2 provoca efectos diferentes dependiendo del tiempo en el que son administrados (71). En los experimentos que se realizaron en la fase inicial de la enfermedad se pudo notar un aumento de las áreas necróticas y una mayor cantidad de citocinas inflamatorias y de células T (83).

En cambio, en aquellos donde se inhibió COX-2 en fases crónicas hay disminución de la enfermedad. En la mayoría de los casos no se encontraron interferencias con el uso de antibióticos y sí se observó una disminución en el crecimiento bacteriano.

Otra ruta que se inhibió fue 5-LOX con lo cual hay un menor crecimiento bacteriano, disminución de necrosis celular y aumento de citocinas proinflamatorias (44). Se encontró que la síntesis de triglicéridos regula positivamente la ruta 5-LOX de AA, pero su utilización muestra una reducción de la carga bacteriana, siendo esto posiblemente debido a que la bacteria se alimenta de estos triglicéridos y al inhibirlos se ve limitada su alimentación y por lo tanto su crecimiento y reproducción (71).

Otro tratamiento que ha tomado interés es la modificación de dietas con suplementos de DHA/EPA. Los animales alimentados con estos suplementos mostraron una reducción en los índices de anemia e inflamación, con una reducción de la carga bacteriana y aumento de SPM. (72,73) Lamentablemente estos estudios solo han sido realizados en ratones y se desconoce si los humanos tendrían los mismos resultados, 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 inflamación (92).

Otros estudios que han tomado interés en los últimos años son los polimorfismos genéticos; sin embargo, los resultados en estos estudios no son concluyentes porque en algunos se ha encontrado una mayor susceptibilidad a la enfermedad dependiendo de variaciones en genes de 5-LOX (23), ITA4H (35) o EP2 (110); mientras que en otros no se han encontrado correlaciones entre esos mismos genes y la gravedad de enfermedad (111–113).

4.Algoritmo

Durante esta investigación observamos que se necesita optimizar los diseños experimentales para el estudio de los eicosanoides, por lo que diseñamos un algoritmo que podría utilizarse en futuras investigaciones y que permitirá conocer mejor el mecanismo de acción de estos lípidos y su utilización en esquemas terapéuticos ante la infección con *M. tuberculosis* (Figura 8). En este algoritmo, se contemplan los tres tipos de estudios utilizados normalmente para investigaciones de cualquier índole médica: *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo*.

Generar el conocimiento necesario para definir el papel real que los eicosanoides desempeñan en la tuberculosis requiere que se incluyan todos los elementos señalados en el algoritmo. Los estudios en animales no son fáciles de equiparar con los resultados en humanos, ya que el estudio de los eicosanoides ha demostrado que los mecanismos no siempre son iguales entre humanos y animales, por lo que se sugiere priorizar investigaciones sobre TB en humanos, porque al ser ellos el objeto de las nuevas terapias, los resultados obtenidos reflejan mejor lo que podría ocurrir *in vivo*. También observamos que los estudios con intervenciones previas a la infección, si bien nos permiten conocer el mecanismo de acción de los eicosanoides, difícilmente pueden ser extrapolados a humanos y su utilización profiláctica es cuestionable, especialmente si el momento de la infección no se puede determinar con anticipación.

Por lo anterior, en este algoritmo se plantea que en humanos *in vivo* se realicen estudios de monitoreo a los contactos y a los enfermos. Para una mejor interpretación de los resultados, en cada investigación será importante la medición ya sea en suero, plasma, fluidos o tejidos corporales de la carga bacteriana, producción de eicosanoides, producción de citocinas y la

actividad antimicrobiana celular, independientemente del esquema terapéutico. Todos estos mecanismos están involucrados en el proceso de la enfermedad y la alteración de uno de ellos puede afectar todo el circuito. También es importante correlacionar los resultados obtenidos en respuesta a la infección con los parámetros clínicos. Todas estas mediciones permitirán elegir un mejor esquema terapéutico y el monitoreo durante las distintas fases del tratamiento permitirá tomar la decisión de seguir con ese tratamiento o modificarlo.

En cuanto a esquemas terapéuticos dirigidos a los eicosanoides post-infección, los más comunes son dietas con suplementación de DHA/EPA, que en animales han demostrado disminuir la susceptibilidad a la infección (no existen reportes de estudios en humanos) y podrían ser benéficas tanto para el paciente como el contacto de paciente; y el bloqueo farmacológico ya sea de eicosanoides pro-inflamatorios o pro-resolutorios, siendo cualquier bloqueo eficaz dependiendo del perfil previo de eicosanoides y de la fase de la enfermedad.

Para conocer mejor los mecanismos moleculares asociados a intervenciones en la ruta metabólica de los eicosanoides, la propuesta es realizar estudios *ex vivo* con células de pacientes. En estos y en los estudios realizados *in vitro*, se recomienda realizar la medición intracelular o en sobrenadantes de la carga bacteriana, la actividad antimicrobiana celular, la expresión genética de COX-2 y 5-LOX y la producción de eicosanoides y de citocinas para tener un panorama general de todo el mecanismo celular involucrado. Los datos obtenidos hay que correlacionarlos con la producción de eicosanoides y la respuesta a la infección para así tener un mejor conocimiento de la interacción de los diferentes circuitos.

Para los estudios *in vitro* recomendamos el uso de cepas virulentas (Erdman, H37Rv, HN878 entre otras) de tuberculosis para entender mejor el mecanismo que semejan más la infección

natural, así como elegir el tipo celular y la especie más adecuada para el mecanismo de estudio, recordando que existen diferencias entre los mecanismos presentes en humanos y animales, pero dado que la tuberculosis está presente en muchas especies animales, la utilización de animales de laboratorio podría generar datos para comprender la tuberculosis en otras especies. *In vitro* se pueden hacer modificaciones en la rutas de eicosanoides, ya sea para aumentar los lípidos pro-inflamatorios o pro-resolutorios.

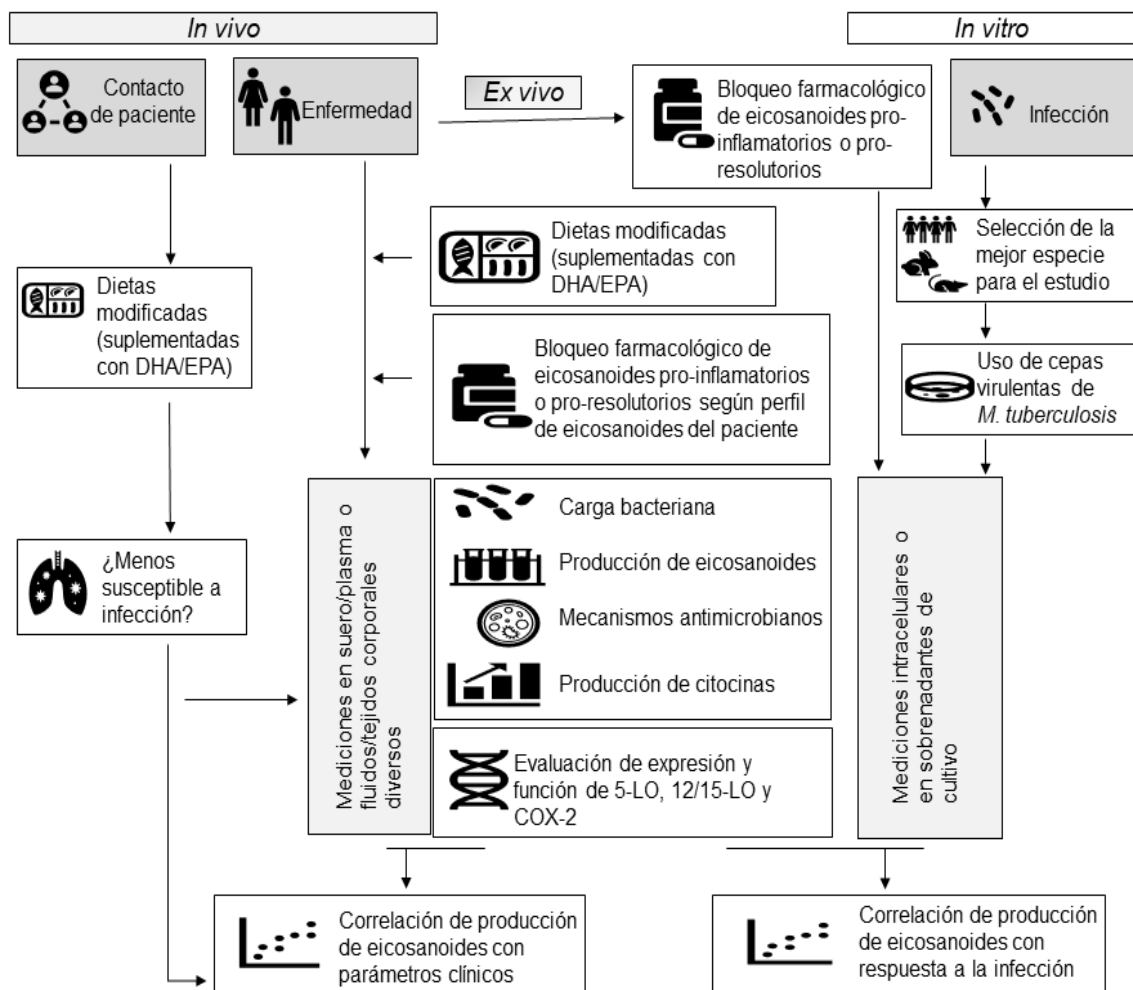


Figura 8. Algoritmo para el estudio de eicosanoides y su utilización como blancos terapéuticos. Este algoritmo fue diseñado para optimizar futuros experimentos en los que se estudie el papel que los eicosanoides desempeñan en la TB y los experimentos para la búsqueda de terapias dirigidas al hospedador con base en la modificación de estos. Se recomienda seguir todos los pasos descritos en este algoritmo según el esquema a realizar; ya sea *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*.

5. Observaciones finales

Debido a que los eicosanoides ofrecen blancos terapéuticos de interés para la TB, es importante entender el alcance de los modelos experimentales y su impacto en la generación de estos blancos. En este trabajo se realizó una investigación bibliográfica que permite conocer los alcances de los modelos experimentales que han tratado de explicar el papel de los eicosanoides en la tuberculosis. Es importante considerar que los eicosanoides no solo tienen funciones en la respuesta inflamatoria, sino que actúan también como mediadores del proceso de patogénesis.

En este trabajo se analizaron diversos estudios realizados en los últimos años, en los que pudimos observar la gran variabilidad de procedimientos, especies/ cepas y mecanismos terapéuticos utilizados y por lo tanto observamos diversos resultados y discrepancias o coincidencias entre ellos. Todo esto permitió realizar un algoritmo que intenta optimizar futuras investigaciones acerca de los eicosanoides y su posible utilización como blancos terapéuticos.

6. Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis Report 2020 [Internet]. [citado 2021 ago. 30]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
2. Organización Mundial de la Salud. TB profile: México [Internet]. [citado 2021 ago. 30]. 2019. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22ES%22&iso2=%22MX%22
3. Secretaria de Salud. Tuberculosis [Internet]. [citado 2021 ago. 4]. 2016. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/tuberculosis>
4. Cenaprece. Tuberculosis. México [Internet]. [citado 2021 agosto 30]. Disponible en pdf: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/47566/tuberculosis.pdf>
5. Divangahi M, Behar SM, Remold H. Dying to live: How the death modality of the infected macrophage modulates immunity to Tuberculosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013;783:103–120.
6. Guinn KM, Rubin EJ. Tuberculosis: Just the FAQs. *American Society for microbiology. mBio*. 2017;8(6):e01910-17.
7. Tuberculosis en México. [citado 2021 nov 2]. 2009. Disponible en: www.increatives.com
8. Mackenna L. Una guía para activistas sobre fármacos de la Tuberculosis [Internet]. [citado 2021 nov 7]. 2016. Disponible en: www.treatmentactiongroup.org
9. Montali RJ, Mikota SK, Cheng LI. *Mycobacterium tuberculosis* in zoo and wildlife species. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*. 2001;20(1):291–303.
10. OIE. Tuberculosis bovina [Internet]. [citado 2021 ago14]. 2021. Disponible en: <https://www.oie.int/es/enfermedad/tuberculosis-bovina/>
11. Reis AC, Ramos B, Pereira AC, Cunha M v. The hard numbers of tuberculosis epidemiology in wildlife: A meta-regression and systematic review. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2021;1;68(6):3257–76.
12. Miller RS, Sweeney SJ. *Mycobacterium bovis* (bovine tuberculosis) infection in North American wildlife: current status and opportunities for mitigation of risks of further infection in wildlife populations. Cambridge University Press. 2013
13. Servicio Nacional de Sanidad I y CA. Tuberculosis bovina [Internet]. [citado 2021 sep. 25]. 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/senasica/acciones-y-programas/campana-nacional-contrala-tuberculosis-bovina-49517>
14. Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC, Medina N, Mansoor H, Pryor M, et al. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet] [citado 2022 ene 27]; 2003;100(13):7877–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788972/>

15. Myllymäki H, Niskanen M, Oksanen KE, Rämetsä M. Animal models in tuberculosis research-where is the beef? *Expert Opinion on Drug Discovery*. Taylor and Francis Ltd; 2011;10(1): 871–83.
16. Clark S, Hall Y, Williams A. Animal models of tuberculosis: Guinea pigs. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015;5(1):1-5
17. Dharmadhikari AS, Nardell EA. What animal models teach humans about tuberculosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2008;39(1):503–8.
18. Peña JC, Ho W-Z. Non-Human Primate Models of Tuberculosis. *Microbiology Spectrum* [Internet]. [citado 2021 ago 14]; 2016;4(4):1-13. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/spectrum>
19. Dannenberg AM. *Front Matter. Pathogenesis of Human Pulmonary Tuberculosis* [Internet]. [citado 2021 Sep. 26]; 2014; i–xiv. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1128/9781555815684.fmatter>
20. Davis JM, Clay H, Lewis JL, Ghori N, Herbomel P, Ramakrishnan L. Real-Time Visualization of *Mycobacterium*-Macrophage Interactions Leading to Initiation of Granuloma Formation in Zebrafish Embryos. *Immunity*. 2002;17(6):693–702.
21. Pace E, Pace E, Profita M, Melis M, Bonanno A, Paternò A, et al. LTB 4 is present in exudative pleural effusions and contributes actively to neutrophil recruitment in the inflamed pleural space. *Clinical and Experimental Immunology*. 2004;135:519–27.
22. Martínez MA de P, Puertollano MA, Puertollano E. Host Immune Resistance and Dietary Lipids. In: *Dietary Components and Immune Function*. Humana Press; 2010: 131–153.
23. Herb F, Thye T, Niemann S, Browne ENL, Chinbuah MA, Gyapong J, et al. ALOX5 variants associated with susceptibility to human pulmonary tuberculosis. *Human Molecular Genetics*. 2008;17(7):1052–60.
24. Esser-von Bieren J. Eicosanoids in tissue repair. *Immunology and Cell Biology*. 2019;97(3):279-288.
25. Serhan CN, Chiang N, Dalli J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. *Molecular Aspects of Medicine*. 2018;64(1):1-17.
26. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *European Journal of Pharmacology*. 2016;785(1):144–55.
27. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*. 2007;447(7146):869-874.
28. Brogliato AR, Moor AN, Kesl SL, Guilherme RF, Georgii JL, Peters-Golden M, et al. Critical Role of 5-Lipoxygenase and Heme Oxygenase-1 in Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014;134(5):1436-1445.

29. Maitra A, Bates S, Shaik M, Evangelopoulos D, Abubakar I, McHugh TD, et al. Repurposing drugs for treatment of tuberculosis: a role for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British Medical Bulletin*. 2016;118(1):138-148.
30. Hawn TR, Matheson AI, Maley SN, Vandal O. Host-Directed Therapeutics for Tuberculosis: Can We Harness the Host? *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2013;77(4):608–27.
31. Cooper AM, Mayer-Barber KD, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal Immunology*. 2011;4(3):252-260.
32. Rayasam GV, Balganesht TS. Exploring the potential of adjunct therapy in tuberculosis. *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 2015;36(1):506–13.
33. Tobin DM. Host-directed therapies for tuberculosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015;5(10):1-16.
34. Tobin DM, Roca FJ, Ray JP, Ko DC, Ramakrishnan L. An Enzyme That Inactivates the Inflammatory Mediator Leukotriene B₄ Restricts Mycobacterial Infection. *PLoS ONE*. 2013;8(7):1-7.
35. Tobin DM, Vary JC, Ray JP, Walsh GS, Dunstan SJ, Bang ND, et al. The lta4h Locus Modulates Susceptibility to Mycobacterial Infection in Zebrafish and Humans. *Cell*. 2010;140(5):717–30.
36. Kogiso M, Shinohara T, Dorey CK, Shibata Y. Cholera Toxin Induces a Shift from Inactive to Active Cyclooxygenase 2 in Alveolar Macrophages Activated by *Mycobacterium bovis* BCG. *Infection and Immunity*. 2013;81(1):373-380.
37. D'Avila H, Roque NR, Cardoso RM, Castro-Faria-Neto HC, Melo RCN, Bozza PT. Neutrophils recruited to the site of *Mycobacterium bovis* BCG infection undergo apoptosis and modulate lipid body biogenesis and prostaglandin E₂ production by macrophages. *Cellular Microbiology*. 2008;10(12):2589-2604.
38. 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. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(6):1601–6.
39. 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. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(3):1-10.
40. Chen M, Divangahi M, Gan H, Shin DSJ, Hong S, Lee DM, et al. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: Opposing roles of PGE₂ and LXA₄ in the induction of macrophage death. *Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(12):2791–801.
41. 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2012;206(1):816–25.

42. Marakalala MJ, Raju RM, Sharma K, Zhang YJ, Eugenin EA, Prideaux B, et al. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized. *Nature Medicine*. 201;22(5):531–8.
43. 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):758–63.
44. 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.
45. Nore KG, Jørgensen MJ, Dyrholm-Riise AM, Jenum S, Tonby K. Elevated Levels of Anti-Inflammatory Eicosanoids and Monocyte Heterogeneity in *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;11(1):1-12.
46. Taneja V, Kalra P, Goel M, Khilnani GC, Saini V, Prasad GBKS, et al. Impact and prognosis of the expression of IFN- α among tuberculosis patients. *PLoS ONE*. 2020;15(7):1-15.
47. Pavan Kumar N, Moideen K, Nancy A, Viswanathan V, Shruthi BS, Shanmugam S, et al. Plasma Eicosanoid Levels in Tuberculosis and Tuberculosis-Diabetes Comorbidity Are Associated with Lung Pathology and Bacterial Burden. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019;9(335):1-10.
48. 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 and Other Lipid Mediators*. 2020;147:1-21.
49. Guzmán-Beltrán S, Carreto-Binaghi LE, Carranza C, Torres M, Gonzalez Y, Muñoz-Torrico M, et al. Oxidative stress and inflammatory mediators in exhaled breath condensate of patients with pulmonary tuberculosis. A pilot study with a biomarker perspective. *Antioxidants*. 2021;10(10):1572.
50. 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(1):154759.
51. Pedruzzi G, Das PN, Rao KVS, Chatterjee S. Understanding PGE2, LXA4 and LTB4 balance during *Mycobacterium tuberculosis* infection through mathematical model. *Journal of Theoretical Biology*. 2016;389(1):159–70.
52. Philippe Marbet aus Luzern von, Basel S. Implementation of Primary Cells for Mechanistic Investigations of Inflammatory and Metabolic Diseases. Universität Basel [Tesis] 2018
53. Andreu N, Phelan J, de Sessions PF, Cliff JM, Clark TG, Hibberd ML. Primary macrophages and J774 cells respond differently to infection with *Mycobacterium tuberculosis* OPEN. 2017;7(1):42225

54. Assis PA, Espíndola MS, Paula-Silva FW, Rios WM, Pereira PA, Leão SC, et al. *Mycobacterium tuberculosis* expressing phospholipase C subverts PGE 2 synthesis and induces necrosis in alveolar macrophages. *BMC Microbiology*. 2014;14(1):128.
55. Divangahi M, Desjardins D, Nunes-Alves C, Remold HG, Behar SM. Eicosanoid pathways regulate adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Immunology*. 2010;11(8):751–8.
56. 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. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2020;11(1):1-20. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.00845/full>
57. 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 Reports* [Internet]. 2020;33(13):108547
58. Ramírez-Agudelo ME, Caro AC, Jaramillo CAP, Rojas M. Fatty acid profile during the differentiation and infection with *Mycobacterium tuberculosis* of mononuclear phagocytes of patients with TB and healthy individuals. *Cellular Immunology*. 2011;270(2):145–55.
59. Bazinet RP, Douglas H, McMillan EG, Wilkie BN, Cunnane SC. Dietary 18:3 ω 3 influences immune function and the tissue fatty acid response to antigens and adjuvant. *Immunology Letters*. 2004;95(1):85–90.
60. McFarland CT, Fan YY, Chapkin RS, Weeks BR, McMurray DN. Dietary polyunsaturated fatty acids modulate resistance to *Mycobacterium tuberculosis* in guinea pigs. *Journal of Nutrition*. 2008;138(11):2123–2128.
61. 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(3):399–408.
62. 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 and Infection*. 2008;10(12–13):1379–86.
63. 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. *British Journal of Nutrition*. 2020;127(3):384-397
64. Nienaber A, Ozturk M, Dolman RC, Zandberg L, Hayford FE, Brombacher F, et al. Beneficial effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on tuberculosis in mice. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2021;170:102304.

65. 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 and Infection*. 2007;9(4):483–9.
66. 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. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2010;43(7):645–50.
67. 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 Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2011;85(2):75–81.
68. 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. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(1):798
69. 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. *Journal of Nutrition*. 2016;146(5):1093–100.
70. 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. *Frontiers in Immunology*. [Internet] 2021;12:1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.05.10.443218>
71. 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* [Internet] 2021;10: e71946. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.451715>
72. 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. *Clinical and Experimental Immunology*. 2006;144(2):264–72.
73. Rangel Moreno J, Estrada Garcia I, de la Luz Garcia Hernandez M, Aguilar Leon D, Marquez R, Hernandez Pando R. The role of prostaglandin E2 in the immunopathogenesis of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology* [Internet]. 2002;106(2):257–266. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2567.2002.01403.x>
74. 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;12(9):1–22.

75. 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. *Frontiers in Immunology*. [Internet]. 2021;12:659943. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.659943>
76. Dutta NK, Mazumdar K, Dastidar SG, Park JH. Activity of diclofenac used alone and in combination with streptomycin against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;30(4):336–40.
77. 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. *Communications Biology*. 2019 Dec 1;2(1):288.
78. Byrne ST, Denkin SM, Zhang Y. Aspirin antagonism in isoniazid treatment of tuberculosis in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007;51(2):794–5.
79. Byrne ST, Denkin SM, Zhang Y. Aspirin and ibuprofen enhance pyrazinamide treatment of murine tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2006;59(2):313–6. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkl486>
80. Vilaplana C, Marzo E, Tapia G, Diaz 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;208(2):199–202.
81. 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2018;217(8):1267–79.
82. 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 Pathogens*. 2018 Jan 1;14(1):e1006874.
83. Pellegrini JM, Martin C, Morelli MP, Schander JA, Tateosian NL, Amiano NO, et al. PGE2 displays immunosuppressive effects during human active tuberculosis. *Scientific Reports* [Internet]. 2021;11(1):13559. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-92667-1>
84. Jøntvedt Jørgensen 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. *Journal of Leukocyte Biology*. 2021;110(1):177–86.
85. Jøntvedt Jørgensen 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. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:669623.

86. 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. *Scientific Reports*. 2018;8(1):13491.
87. Pellegrini JM, Tateosian NL, Morelli MP, Rollandelli A, Amiano NO, Palmero D, et al. Immunosuppressive role of PGE2 during human tuberculosis. *Scientific Reports*. 2021;11(1):13559 Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.08.04.236257>
88. 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. *European Journal of Immunology*. 2008;38(2):459–69.
89. 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*. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. 2013;27(9):3827–36.
90. Escobar-Alvarez E, Pelaez CA, García LF, Rojas M. Human monocyte differentiation stage affects response to arachidonic acid. *Cellular Immunology*. 2010;264(1):61–70.
91. Lachmandas E, van den Heuvel CNAM, Damen MSMA, Cleophas MCP, Netea MG, van Crevel R. Diabetes mellitus and increased tuberculosis susceptibility: The role of short-chain fatty acids. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:6014631.
92. 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. *International Immunopharmacology*. 2019(1);74:105694.
93. | GLOBEFISH | Food and Agriculture Organization of the United Nations [Internet]. [citado 2021 nov 21]. Disponible en: <https://www.fao.org/in-action/globefish/fishery-information/resource-detail/es/c/1052148/>
94. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* [Internet]. 2009;81(2–3):99–104. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2009.05.011>
95. Guo X fei, Tong W feng, Ruan Y, Sinclair AJ, Li D. Different metabolism of EPA, DPA and DHA in humans: A double-blind cross-over study. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2020;158:102033.
96. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19 Resultados nacionales.
97. Nutrition NRC (US) S on LA. Nutrient Requirements of Laboratory Animals. *Nutrient Requirements of Laboratory Animals*, [Internet]. [citado 2021 nov 21] 1995. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK231927/>
98. 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. *The Journal of Nutrition* [Internet]. [citado 2021 Nov 21]1993;123(11):1939–51. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article/123/11/1939/4722783>

99. MGI-Mouse Genome Informatics-The international database resource for the laboratory mouse [Internet]. [citado 2021 nov 27]. Disponible en: <http://www.informatics.jax.org/>
100. Marquis J-F, LaCourse R, Ryan L, North RJ, Gros P. Genetic and Functional Characterization of the Mouse Trl3 Locus in Defense against Tuberculosis. The Journal of Immunology [Internet]. [citado 2021 nov 28] 2009;182(6):3757–67. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/182/6/3757>
101. 000658 [Internet]. [citado 2021 nov 28]. Disponible en: <https://products.jax.org/000658>
102. 100007 - CB6F1/J [Internet]. [citado 2021 nov 28]. Disponible en: <https://www.jax.org/strain/100007>
103. Mishra A, Singh VK, Actor JK, Hunter RL, Jagannath C, Subbian S, et al. GM-CSF Dependent Differential Control of *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Human and Mouse Macrophages: Is Macrophage Source of GM-CSF Critical to Tuberculosis Immunity? Frontiers in Immunology. 2020;11:1599.
104. Chiang N, Libreros S, Norris PC, de La Rosa X, Serhan CN. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. The Journal of clinical investigation [Internet]. [citado 2021 nov 18]. 2019;129(12):5294–311. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657786/>
105. PubChem [Internet]. [citado 2021 Nov 18]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
106. JY P, MH P, SB A. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. Clinical immunology (Orlando, Fla) [Internet] [citado 2021 ago. 26] 2006;119(3):229–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16540375/>
107. Aronoff DM, Canetti C, Peters-Golden M. Prostaglandin E 2 Inhibits Alveolar Macrophage Phagocytosis through an E-Prostanoid 2 Receptor-Mediated Increase in Intracellular Cyclic AMP. The Journal of Immunology. 2004;173(1):559–65.
108. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. Nature Reviews Immunology. Nature Publishing Group; 2015;15(1):511–523.
109. Saka HA, Valdivia R. Emerging roles for lipid droplets in immunity and host-pathogen interactions. Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2012;28(1):411–37.
110. Liang L, Zhang Q, Luo L lin, Yue J, Zhao Y lin, Han M, et al. Polymorphisms in the prostaglandin receptor EP2 gene confers susceptibility to tuberculosis. Infection, Genetics and Evolution. 2016;46(1):23–7.
111. 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.
112. 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):1-11.
113. 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*. 2011;91(1):22–5.