

Artículo de revisión

## **Coinfección por helmintos y *Mycobacterium tuberculosis***

### **Coinfection by Helminths and *Mycobacterium Tuberculosis***

Ingrid Domenech Cañete<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0512-2707>María de los Ángeles Ginori Gilkes<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3427-8177>Luis Fonte Galindo<sup>3\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4980-4435><sup>1</sup>Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas (ELAM). La Habana, Cuba.<sup>2</sup>Policlínico Universitario “Plaza de La Revolución”. La Habana, Cuba.<sup>3</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK). La Habana, Cuba.\* Autor para la correspondencia: [luisfonte@infomed.sld.cu](mailto:luisfonte@infomed.sld.cu)

#### **RESUMEN**

**Introducción:** Las infecciones por helmintos y *Mycobacterium tuberculosis* se superponen geográficamente, en particular en los países de ingresos económicos bajos y medianos, donde son altamente endémicas. En estos, la mayoría de las personas se infectan crónicamente por uno o ambos tipos de patógenos en etapas tempranas de sus vidas.

**Objetivo:** Incursionar en los principales aspectos inmunológicos de la coinfección helmintos-*M. tuberculosis* y sus consecuencias para la progresión de la infección por *M. tuberculosis* y la vacunación contra la tuberculosis.

**Métodos:** Revisión de artículos sobre inmunología, diagnóstico, tratamiento y control de las infecciones por helmintos y *M. tuberculosis* publicados entre 2010-2022 en las bases de datos PubMed, Medline y Google Scholar. Se consultaron, además, algunas monografías y artículos originales fechados con anterioridad.

---



**Análisis y síntesis de la información:** Durante la infección crónica por helmintos, la modulación de las respuestas inmunitarias Th2 y Tregs por parte de esos parásitos podría inhibir las respuestas inmunitarias Th1 y Th17 contra la infección por *M. tuberculosis* y conducir a su progresión desde la fase latente, de escasa expresión clínica, hasta la fase activa de la tuberculosis. La modulación inmune de los helmintos podría dar lugar a una respuesta deficiente a la vacunación con BCG. Resultados epidemiológicos demuestran que la inmunomodulación podría revertirse mediante tratamientos antihelmínticos.

**Conclusiones:** En la infección crónica por helmintos, es importante considerar que la modulación de sus respuestas inmunitarias activa circuitos inmunorreguladores complejos que pueden conducir a formas graves de la tuberculosis en el hospedero y a respuesta deficiente a la vacunación con BCG.

**Palabras clave:** helmintos; helmintosis; *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; inmunomodulación; BCG.

## ABSTRACT

**Introduction:** Helminth and *Mycobacterium tuberculosis* infections overlap geographically, particularly in low- and middle-income countries, where they are highly endemic. There, most people are chronically infected by one or both types of pathogens early in their lives.

**Objective:** To explore the main immunological aspects of helminth-*M. tuberculosis* coinfection and its consequences for the progression of *M. tuberculosis* infection and vaccination against tuberculosis.

**Methods:** A review of articles on immunology, diagnosis, treatment, and control of helminth and *M. tuberculosis* infections was conducted on those published between 2010-2022 in PubMed, Medline, and Google Scholar databases. In addition, some previously dated original monographs and articles were consulted.

**Analysis and synthesis of information:** During chronic helminth infection, modulation of Th2 and Treg immune responses by these parasites could inhibit Th1 and Th17 immune responses against *M. tuberculosis* infection and lead to its progression from the latent phase, with little



clinical expression, to the active phase of tuberculosis. Immune modulation of helminths could lead to poor response to BCG vaccination. Epidemiological results show that immunomodulation could be reversed by anthelmintic treatments.

**Conclusions:** In chronic helminth infection, it is important to consider that the modulation of their immune responses activates complex immunoregulatory circuits that can lead to severe forms of tuberculosis in the host and poor response to BCG vaccination.

**Keywords:** helminths; helminthosis; *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; immunomodulation; BCG.

Recibido: 18/01/2023

Aceptado: 27/01/2023

## Introducción

Se estima que una cuarta parte de la población mundial (alrededor de 2 mil millones de personas) está infectada de forma latente por *Mycobacterium tuberculosis* (LTBI, del inglés *latent TB infection*) y que de estas entre 5 y 10 % desarrollarán tuberculosis activa (ATB, del inglés *active tuberculosis*).<sup>(1)</sup> Globalmente, las geohelmintosis, también llamadas helmintosis transmitidas por el suelo, y las infecciones producidas por esquistosomas afectan a alrededor de 1 500 y 250 millones de personas, respectivamente.<sup>(2)</sup> África, en particular la región al sur del Sahara, es el continente con la mayor prevalencia de infecciones por helmintos.<sup>(3)</sup> Se considera que más de la mitad de la población de África Sub-Sahariana está afectada por una o más infecciones por helmintos, especialmente por aquellos transmitidos por el suelo y esquistosomas.<sup>(4)</sup>

Las infecciones por helmintos y *M. tuberculosis* se superponen geográficamente, en particular en los países de ingresos económicos bajos y medianos. En las áreas altamente endémicas de infecciones por helmintos y *M. tuberculosis*, la mayoría de las personas se infectan crónicamente por uno o ambos tipos de patógenos en una etapa temprana de la vida. Si bien existen factores

---



socioeconómicos y culturales que podrían contribuir a esta superposición espacial,<sup>(5)</sup> para muchos autores estos no son suficientes.<sup>(6)</sup> Hoy, desde una perspectiva más holística que tiene en cuenta también los componentes biológicos del asunto, hay evidencia de que las infecciones por helmintos pueden influir en el curso de otras enfermedades infecciosas, como la tuberculosis, la malaria y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.<sup>(7,8,9)</sup>

Las respuestas protectoras contra los helmintos, que son organismos pluricelulares y de gran tamaño, incluyen mecanismos inmunomoduladores y de reparación de heridas, que reducen el daño que estos parásitos pueden causar a medida que se desplazan por los tejidos del hospedero.<sup>(7,8)</sup> Como parte de su modulación de las respuestas del hospedero, los helmintos inducen fuertes respuestas auxiliares de tipo 2 (Th2, del inglés *T helper 2*) y activan circuitos inmunorreguladores complejos.<sup>(7,8,10)</sup> La protección frente a *M. tuberculosis*, al igual que ocurre con otros microorganismos intracelulares, requiere respuestas Th1 claramente definidas que podrían ser inhibidas por helmintos si se produce una coinfección.<sup>(9)</sup> En este documento, tras una breve incursión en los principales aspectos inmunológicos de dicha coinfección, abordamos las consecuencias de la coinfección por helmintos para la progresión de la infección por *M. tuberculosis* y la vacunación contra la tuberculosis.

## Análisis y síntesis de la información

Millones de años de coevolución hospederos-helmintos han dado como resultado el desarrollo de respuestas defensivas por parte de los primeros y el estímulo de sofisticados mecanismos de regulación inmunitaria, por parte de los segundos. Para mayor complejidad, las respuestas inmunes contra esos parásitos, que son organismos relativamente grandes y multicelulares, incluyen procesos de reparación de lesiones, necesarios para disminuir el daño tisular que esos patógenos pueden causar a medida que se mueven a través de los órganos del hospedero.

Para controlar la infección por helmintos, el hospedero humano suele desarrollar respuestas inmunitarias de tipo 2, caracterizadas por un incremento de células Th2 y liberación de citocinas, principalmente interleucina 4 (IL-4), IL-5 e IL-13.<sup>(10,11)</sup> Para persistir en su hospedero, los



helmintos inducen una importante vía inmunomoduladora, antiinflamatoria y fibrogénica: la expansión de las células reguladoras FOXP3+T, células reguladoras B y macrófagos M2, que en conjunto provocan la secreción de citocinas reguladoras, principalmente TGF- $\beta$  (del inglés *transforming growth factor- $\beta$* ).<sup>(12)</sup>

La población expandida de células T reguladoras resultante de la interacción hospedero-helminto puede modular negativamente las respuestas inflamatorias Th1 e interferir con otras funciones de células T efectoras.<sup>(10,11,12)</sup> La exposición prolongada a la infección por helmintos se asocia con una hiporreactividad inmunitaria generalizada,<sup>(10)</sup> Th2, Tregs y las citocinas inmunorreguladoras que producen (como IL-4, IL-5, IL-13, IL-10 y TGF- $\beta$ ) pueden actuar como potentes inhibidores de las respuestas Th1 que se requieren, como se comentó anteriormente, para el control inmune de la infección por *M. tuberculosis*.<sup>(4)</sup>

La modulación por helmintos de las respuestas inmunes del hospedero tiene consecuencias clínicas y epidemiológicas relevantes: mayor susceptibilidad a algunas infecciones, respuestas inadecuadas a las vacunas y disminución de la frecuencia e intensidad de enfermedades alérgicas, autoinmunes e inflamatorias, entre otras.<sup>(10)</sup>

En su acepción más universal, la tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el patógeno intracelular *M. tuberculosis*. Si bien el origen de la tuberculosis es tan antiguo como la propia historia de la humanidad, con el desarrollo de la vacuna BCG (del inglés *Bacillus Calmete-Guerin*) y los fármacos antituberculosos, durante la primera mitad del siglo XX se logró disminuir significativamente la tasa de mortalidad por esta enfermedad,<sup>(13)</sup> sin embargo, a partir de la década de 1980, en estrecha relación con la emergencia de la epidemia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la aparición de cepas de micobacterias resistentes a algunos de los antibióticos utilizados para su control, la tuberculosis reemergió como una enfermedad asociada a alta letalidad y es actualmente responsable de alrededor de 1,5 millones de muertes cada año.<sup>(14,15,16)</sup>

La infección se adquiere por la inhalación de micobacterias las que, tras arribar al parénquima pulmonar, se ponen en contacto con los macrófagos alveolares de activación clásica o tipo 1.<sup>(17)</sup> Estas células desempeñan un papel protagónico en el control temprano de la infección, pues

fagocitan a los bacilos y, en la mayoría de los casos, los eliminan.<sup>(17)</sup> Si no son eliminados durante esta interacción inicial, los bacilos pueden proliferar en ellos y, además, en células dendríticas.<sup>(17)</sup> Paralelamente, estas células hospederas secretan citocinas proinflamatorias, que favorecen el desencadenamiento de un proceso inflamatorio agudo que resulta en la formación de un granuloma de tipo 1, compuesto fundamentalmente por linfocitos T, fagocitos mononucleares y neutrófilos.<sup>(18)</sup> Este granuloma deviene una segunda oportunidad para controlar la infección<sup>(19)</sup> sin embargo, las micobacterias pueden utilizarlo en su provecho y estimular la producción de IL-10, con lo cual suprimen la actividad de los macrófagos y los linfocitos T al tiempo que se proveen de un nicho para su permanencia.<sup>(20)</sup>

La no eliminación del patógeno trae como resultado una continua producción de citocinas por los macrófagos activados y los linfocitos T en el foco de infección y se desarrolla un proceso inflamatorio crónico que deviene en la formación de un segundo granuloma (granuloma crónico).<sup>(20)</sup> Este, a diferencia de la lesión granulomatosa inicial, se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas, que no son más que macrófagos alveolares fusionados entre sí como respuesta a la secreción sostenida de citocinas, la presencia de necrosis caseosa y la aparición de fibrosis como consecuencia del daño tisular.<sup>(13,16,20)</sup>

Aunque el total entendimiento de la inmunidad protectora a la tuberculosis humana es una tarea por completar, hoy día está bien establecido el papel protagónico de los macrófagos alveolares de activación clásica o tipo 1 en el control temprano de la infección, al ser unas de las primeras células con las que se pone en contacto la micobacteria luego de penetrar en el hospedero a través del tracto respiratorio.<sup>(13,19,21)</sup>

El bacilo es fagocitado por estos macrófagos mediante la formación de una vesícula fagocítica o endosoma y tras el procesamiento antigénico que tiene lugar después de la fusión de este organelo con una vacuola lisosomal, los antígenos micobacterianos son presentados en el contexto del MHC (del inglés, *Major Histocompatibility Complex*) clase II a los linfocitos T CD4+.<sup>(19)</sup> Estas células desempeñan un papel protagónico en el control de la infección como orquestadores de respuestas Th1,<sup>(19,22)</sup> sin embargo, por mecanismos no del todo conocidos, algunas micobacterias

logran evitar la fusión del lisosoma con la vesícula fagocítica y, tras multiplicarse repetidamente en esta, algunos de sus moléculas logran pasar al citoplasma.

En este nuevo escenario, varios antígenos son presentados en el contexto de las moléculas del MHC clase I a los linfocitos T CD8<sup>+</sup>.<sup>(23,24)</sup> Estos poseen dos funciones primarias en los mecanismos defensivos contra la infección tuberculosa: la lisis de las células infectadas y la producción de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ).<sup>(23,24)</sup> Esta última da lugar a la activación de los mecanismos microbicidas de los macrófagos infectados, de manera particular la formación de especies reactivas de oxígeno y, consecuentemente, la destrucción de la micobacteria.<sup>(19)</sup>

Los eventos descritos anteriormente permiten especular que la repuestas Th2 y de células Treg inducidas por la infección por helmintos pueden afectar la resistencia del hospedero a la infección micobacteriana. En correspondencia con ello, en los últimos tres lustros estudios realizados tanto en humanos que habitan en áreas hiperendémicas de helmintosis, como en modelos animales de infección por estos parásitos, han estado encaminados a dilucidar, desde el punto de vista molecular, los mecanismos de inmunomodulación que irían en detrimento de la respuesta protectora del hospedero contra la micobacteria. A continuación, se hace referencia a algunos de los más citados:

- Las infecciones helmínticas preexistentes inhiben la respuesta inmune pulmonar innata antituberculosis mediante la activación de macrófagos de tipo 2 por el receptor de IL-4. Estos macrófagos, a diferencia de los de tipo 1, oxidan la L-arginina a urea y L-ornitina en lugar de óxido nítrico, que es el compuesto responsable de la muerte intracelular de la micobacteria.<sup>(25)</sup>
- Estudios *in vitro* demuestran que la disminución de las respuestas Th1 y Th17 frente a antígenos micobacterianos se relaciona, con el predominio de respuestas Th2 y además, con la sobreexpresión de las moléculas PD-1 (del inglés *programmed cell death protein 1*), CTLA-4 (del inglés *cytotoxic T-lymphocyte-antigen 4*) y TGF- $\beta$ . La primera interfiere, en general, con las funciones efectoras de los linfocitos T contra *M. tuberculosis*,

mientras la proteína CTLA-4 inhibe la actividad citolítica de los clones de linfocitos T específicos contra la micobacteria.<sup>(26,27)</sup>

- Individuos con tuberculosis latente y filariosis linfática muestran una baja producción de IL-23 e IL-17 en respuesta al PPD (del inglés *purified protein antigen*), así como a antígenos micobacterianos en general. Lo anterior se relaciona con una disminución en la expresión de los TLR-2 (del inglés *Toll-like receptors 2*) y TLR-9 en los fagocitos de los individuos coinfectados, lo que se revierte luego de la terapia antifilarial.<sup>(28)</sup> Estos receptores están involucrados en el reconocimiento antigénico de la micobacteria por los macrófagos y células dendríticas humanas residentes en el pulmón, como resultado de lo cual se induce la producción de citocinas proinflamatorias y especies reactivas del oxígeno, así como el reclutamiento de linfocitos T al sitio de infección.<sup>(29)</sup>

A diferencia de lo que ocurre en las infecciones helmínticas crónicas, en las que la inhibición de los mecanismos innatos de defensa y el marcado predominio de respuestas células Th2 y Treg repercuten negativamente en la respuesta inmune del hospedero, en las infecciones helmínticas agudas hay participación de respuestas Th1 que estimulan la activación de los macrófagos alveolares de tipo 1, los que controlan tempranamente la infección micobacteriana a nivel de los pulmones. Así, la primoinfección helmíntica, poco frecuente en áreas endémicas de estas parasitosis, contribuyen hasta cierto punto al control temprano de la infección.<sup>(26,30)</sup> En correspondencia con esto, diferentes estudios llevados a cabo en animales coinfectados muestran un aumento acelerado del número de macrófagos alveolares de tipo 1, que tiene lugar de forma transitoria, solo durante la etapa aguda de la infección helmíntica.<sup>(30)</sup>

Una de las formas más eficientes de combatir la tuberculosis a nivel mundial es el uso de vacunas efectivas para el control de la enfermedad. La BCG, una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, es una vacuna ampliamente utilizada desde la década de 1920 que provee inmunidad protectora contra prácticamente todas las formas de tuberculosis pulmonar en niños,<sup>(31,32)</sup> sin embargo, es cuestionable su efectividad para prevenir la enfermedad en adultos, pues presenta una eficacia muy variada que oscila entre 0 y 80 %. Estudios de metaanálisis desarrollados con el fin de dilucidar





las posibles causas de dicha variabilidad,<sup>(32)</sup> identifican diferentes factores que pueden afectar la eficacia de la BCG contra la tuberculosis humana como son:

- Variación de la cepa de BCG utilizada en las preparaciones.
- Diferencias genéticas entre las poblaciones.
- Diferencias en el riesgo de adquirir la enfermedad en las diferentes poblaciones.
- Variación en la cepa de *M. tuberculosis* prevalente en las distintas poblaciones.

Sin embargo, estos elementos logran explicar menos de 40 % de la variabilidad encontrada. Teniendo en cuenta que en la mayoría de las áreas donde la eficacia de la BCG es baja son precisamente aquellas donde existe una alta prevalencia de infecciones crónicas, de las cuales las más comunes son las helmintosis: Se plantea por varios autores que la inmunomodulación causada por las infecciones crónicas en general, y las helmintosis en particular, pueden afectar la eficacia vacunal.<sup>(31,32)</sup>

Diferentes hallazgos ofrecen soporte a dicho planteamiento: i) los países en desarrollo y los trópicos, áreas que presentan elevado solapamiento de alta carga de tuberculosis y baja eficacia a la BCG, son altamente afectadas por las infecciones helmínticas,<sup>(4,9,32)</sup> ii) un estudio de 2008 encuentra que la infección por helmintos intestinales debilita la respuesta inmune de memoria a antígenos micobacterianos y que este efecto está asociado a una mayor producción de TGF- $\beta$  y, paradójicamente, no a un incremento de las respuestas Th2 a esos antígenos,<sup>(33)</sup> y iii) hoy se conoce que la infección helmíntica materna puede llevar a la sensibilización del feto en el útero con antígenos parasitarios capaces de atravesar la barrera placentaria.<sup>(24)</sup> Esta sensibilización tiene un efecto potencial sobre la respuesta inmune del recién nacido a la vacunación con BCG y provocar en él una producción disminuida o nula de IFN- $\gamma$  en respuesta a la PPD y antígenos micobacterianos en general, la cual se mantiene incluso entre los 10-14 meses posteriores al nacimiento.<sup>(24)</sup> Esto presenta implicaciones importantes desde el punto de vista epidemiológico, pues justamente los niños menores de tres años constituyen la mayor carga pediátrica en áreas endémicas de la enfermedad.<sup>(31)</sup>

## Conclusiones

En áreas altamente endémicas de infecciones por helmintos y tuberculosis, la mayoría de las personas se infectan de forma crónica por uno o ambos tipos de patógenos en una etapa temprana de la vida. En la infección crónica por helmintos, la modulación de las respuestas inmunitarias Th2 y Tregs por parte de esos parásitos podría inhibir las respuestas inmunitarias Th1 y Th17 contra la infección por *M. tuberculosis* y conducir a la progresión de LTBI a ATB y formas más graves de TB activa relacionadas con el fracaso terapéutico. La modulación inmune de los helmintos también puede dar lugar a una respuesta deficiente a la vacunación con BCG. Resultados epidemiológicos demuestran que la inmunomodulación que se desarrolla en pacientes coinfectados podría revertirse mediante tratamientos antihelmínticos, lo que aporta un argumento adicional al criterio de que los programas de desparasitación son necesarios en los países con alta carga de infección por helmintos y *M. tuberculosis*.

## Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2021. Geneva: WHO; 2021 [acceso 27/01/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021/tb-disease-burden/incidence>
2. World Health Organization. Soil-transmitted helminth infections. Geneva: WHO; 2022. [acceso 27/01/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>
3. Hotez PJ, Kamath A. Neglected tropical diseases in Sub-Saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3:e412. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000412>



4. Cadmus SI, Akinseye VO, Taiwo BO, Pinelli EO, van Soolingen D, Rhodes SG. Interactions between helminths and tuberculosis 314 infections: Implications for tuberculosis diagnosis and vaccination in Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6): e0008069. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008069>
5. Stillwaggon E. Living with uncertainty. *Trends Parasitol.* 2012;28(7):261-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.04.006>
6. Webb EL, Ekii AO, Pala P. Epidemiology and immunology of helminth–HIV interactions. *Curr Opin. HIV AIDS.* 2012 [acceso 27/01/2023];7(3):245-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411451/>
7. Moreau E, Chauvin A. Immunity against helminths: interactions with the host and the intercurrent infections. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:428593. DOI: <https://doi:10.1155/2010/428593>
8. McSorley HJ, Maizels RM. Helminth infections and host immune regulation. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):585-608. DOI: <https://doi:10.1128/CMR.05040-11>
9. Babu S, Nutman TB. Helminth-tuberculosis co-infection: An immunologic perspective. *Trends Immunol.* 2016;37(9):597-607. DOI: <https://doi:10.1016/j.it.2016.07.005>
10. Maizels RM. Regulation of Immunity and allergy by helminth parasites. *Allergy.* 2020;75(3):524-34. DOI: <https://doi:10.1111/all.13944>
11. Harris N, Loke P. Recent advances in type-2- cell- mediated immunity: insights from helminth infection. *Immunity.* 2017;47(6):1024-36. DOI: <https://doi:10.1016/j.immuni.2017.11.015>
12. Turner JD, Jackson JA, Faulkner H, Behnke J, Else KL, Kamgno J, *et al.* Intensity of intestinal infection with multiple worm 340 species is related to regulatory cytokine output and immune hyporesponsiveness. *J Infect Dis.* 2008 [27/01/23];197(8):1204-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462167/>
13. Herrera MT, Torres M, Juárez E, Sada E. Mecanismos moleculares de la respuesta inmune en la tuberculosis pulmonar humana. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2005 [acceso: 27/01/2023];18(4):327-36. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-75852005000400012](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852005000400012)



14. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO; 2014. [acceso 27/01/2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137094>
15. Fogel N. Tuberculosis: A disease without boundaries. *Tuberculosis*. 2015;95(5):1-5. DOI: <https://doi:10.1016/j.tube.2015.05.017>
16. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(8):581-91. DOI: <https://doi:10.1038/nri3259>
17. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cell Mol Immunol*. 2017;14(12):963-75. DOI: <https://doi:10.1038/cmi.2017.88>
18. Bussi C, Gutierrez MG. *Mycobacterium tuberculosis* infection of host cells in space and time. *FEMS Microbiol Rev*. 2019;43(4):341-61. DOI: <https://doi:10.1093/femsre/fuz006>
19. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: A narrative review. *Front Pediatr*. 2019;7:350. DOI: <https://doi:10.3389/fped.2019.00350>
20. Russell DG, Cardona PJ, Kim MJ, Allain S, Altare F. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. *Nat Immunol*. 2009;10(9):943-8. DOI: <https://doi:10.1038/ni.1781>
21. Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. Innate immune defenses in human tuberculosis: An overview of the interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and innate immune cells. *JIR*. 2015;2015:747543. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/747543>
22. Kulchavenya E. Innate and acquired response on tuberculosis. *J Clin Cell Immunol*. 2013;S13:005. DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.S13-005>
23. Méndez-Samperio P. Immunological mechanisms by which concomitant helminth infections predispose to the development of human tuberculosis. *J Parasitol*. 2012;50(2):281-6. DOI: <https://doi:10.3347/kjp.2012.50.4.281>
24. Chatterjee S, Nutman TB. Helminth-Induced immune regulation: implications for immune responses to tuberculosis. *PLoS Pathog*. 2015;11(1):e1004582. DOI: <https://doi:10.1371/journal.ppat.1004582>



25. Potian JA, Rafi W, Bhatt K, McBride A, Gause WC, Salgame P. Preexisting helminth infection induces inhibition of innate pulmonary anti-tuberculosis defense by engaging the IL-4 receptor pathway. *J Exp Med*. 2011;208(9):1863-74. DOI: <https://doi:10.1084/jem.20091473>
26. Workineh M, Mathewos B, Tekeste Z. Effect of helminths on immunity, clinical response and vaccination against tuberculosis: A review. *Adv J Biol Sci Res*. 2013 [acceso: 18/10/2022];1(002):13-21. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/285590484\\_Effect\\_of\\_helminths\\_on\\_immunity\\_clinical\\_response\\_and\\_vaccination\\_against\\_tuberculosis\\_A\\_review](https://www.researchgate.net/publication/285590484_Effect_of_helminths_on_immunity_clinical_response_and_vaccination_against_tuberculosis_A_review)
27. George PJ, Anuradha R, Kumaran PP, Chandrasekaran V, Nutman TB, Babu S. Modulation of Mycobacterial-Specific Th1 and Th17 Cells in latent tuberculosis by coincident hookworm infection. *J Immunol*. 2013;190(10):5161-8. DOI: <https://doi:10.4049/jimmunol.1203311>
28. Metenoua S, Babub S, Nutmana TB. Impact of filarial infections on coincident intracellular pathogens: *Mycobacterium tuberculosis* and *Plasmodium falciparum*. *Curr Opin. HIV AIDS*. 2012 [acceso 18/10/2022];7(3):231-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418448/>
29. Juárez CE, Sarabia LMC, Escobedo SD, Sada DE, Torres RM. Reconocimiento de *Mycobacterium tuberculosis* por TLR2 y TLR9 en macrófagos alveolares y monocitos humanos. *Neumol Cir Torax*. 2010 [acceso: 18/01/2023];69(2):84-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26675>
30. du Plessis N, Kleynhans L, Thiant L, van Helden PD, Brombacher F, Horsnell WG, *et al*. Acute helminth infection enhances early macrophage mediated control of mycobacterial infection. *Mucosal Immunol*. 2013 [acceso 18/01/2023];6(5):931-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23250274/>
31. Resende T, Hirsch CS, Toossi Z, Dietze R, Ribeiro-Rodrigues R. Intestinal helminth co-infection has a negative impact on both anti-*Mycobacterium tuberculosis* immunity and clinical response to tuberculosis therapy. *Clin Exp Immunol*. 2007 [acceso 18/01/2023];147(1):45-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177962/>



32. Elias D, Akuffo H, Britton S. Helminthes could influence the outcome of vaccines against tuberculosis in the tropics. *Parasite Immunol.* 2006 [acceso 18/01/2023];28(10):507-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16965286/>
33. Elias D, Britton S, Aseffa A, Engers H, Akuffo H. Poor immunogenicity of BCG in helminth infected population is associated with increased in vitro TGF- $\beta$  production. *Vaccine.* 2008;26(31):3897-902. DOI: <https://doi:10.1016/j.vaccine.2008.04.083>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

