

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n4.55864>

Parasitismo intestinal y tuberculosis

Intestinal parasites and tuberculosis

Recibido: 23/02/2016. Aceptado: 11/07/2016.

Anuar Alonso Cedeño-Burbano¹ • Ronal Fredy Cerón-Ortega² • Carlos Eberth Pacichana-Agudelo² • David Andrés Muñoz-García² • Gerardo Alfonso Galeano-Triviño² • Diana Catalina Cardona-Gómez³ • William Andrés Manquillo-Arias² • Regina Victoria Plaza-Rivera⁴

¹ Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Anestesiología - Popayán - Colombia.

² Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Popayán - Colombia.

³ Universidad Libre - Facultad de Ciencias de la Salud - Cali - Colombia.

⁴ Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Medicina Interna - Popayán - Colombia.

Correspondencia: Anuar Alonso Cedeño-Burbano. Departamento de Anestesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Calle 6 No. 10N-143. Popayán. Colombia. Teléfono: +57 3105287152. Correo electrónico: anuarcedeno@outlook.com.

| Resumen |

Introducción. La tuberculosis es coendémica en áreas con alta prevalencia de parasitismo intestinal. Se ha sugerido que, en pacientes con tuberculosis latente, la parasitosis intestinal por helmintos puede desencadenar progresión hacia la forma pulmonar activa, pero esta relación es controversial.

Objetivo. Realizar una revisión narrativa de la literatura respecto a la relación existente entre el parasitismo intestinal y la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura publicada en las bases de datos ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, Pubmed, LILACS, Embase, Trip Database, SciELO y Cochrane Library, con los términos: [Tuberculosis] AND [Intestinal diseases, parasitic] AND [Helminths]; [Tuberculosis] AND [Intestinal diseases, parasitic]; [Tuberculosis] AND [Helminths] en inglés y con sus equivalentes en español. Esta búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, estudios de cohorte y casos y controles.

Resultados. Se encontraron 1 revisión sistemática, 2 estudios de cohorte y 44 estudios de casos y controles con información relevante para el desarrollo de la presente revisión.

Conclusiones. La evidencia disponible fue insuficiente para afirmar que el parasitismo intestinal predispone al desarrollo de la enfermedad tuberculosa. Los estudios realizados hasta ahora han encontrado resultados estadísticamente no significativos.

Palabras clave: Tuberculosis; Parasitosis intestinales; Helmintos (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Tuberculosis is co-endemic in areas with a high prevalence of intestinal parasites. It has been suggested that intestinal parasitosis by helminths may trigger progression to the active pulmonary form in patients with latent tuberculosis, although this correlation is controversial.

Objective: To perform a review of the literature regarding the correlation between intestinal parasites and infection by *Mycobacterium tuberculosis*.

Materials and methods: A literature search was carried out in the ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, Pubmed, LILACS, Embase, Trip Database, SciELO and Cochrane Library databases of the terms: [Tuberculosis] AND [Intestinal diseases, parasitic] AND [Helminths]; [Tuberculosis] AND [Intestinal diseases, parasitic]; [Tuberculosis] AND [Helminths], both in English and in Spanish. This search was limited to systematic reviews with or without meta-analysis, cohort studies and case-control studies.

Results: One systematic review, 2 cohort studies and 44 case-control studies with relevant information were found for this review.

Conclusions: The available evidence was insufficient to affirm that intestinal parasites predispose to developing tuberculosis. The studies carried out so far have found statistically insignificant results.

Keywords: Tuberculosis; Intestinal Diseases, Parasitic; Helminths (MeSH).

Cedeño-Burbano AA, Cerón-Ortega RF, Pacichana-Agudelo CE, Muñoz-García DA, Galeano-Triviño GA, Cardona-Gómez DC, et al. Parasitismo intestinal y tuberculosis. Rev. Fac. Med. 2017;65(4):673-7. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n4.55864>.

Cedeño-Burbano AA, Cerón-Ortega RF, Pacichana-Agudelo CE, Muñoz-García DA, Galeano-Triviño GA, Cardona-Gómez DC, et al. [Intestinal parasitic disease and tuberculosis]. Rev. Fac. Med. 2017;65(4):673-7. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n4.55864>.

Introducción

Las infecciones causadas por parásitos intestinales tienen alta prevalencia en el mundo y afectan en especial a poblaciones que viven en condiciones de pobreza (1). Estas tienen efecto sobre casi la cuarta parte de la población mundial (2), con un gran predominio en países en desarrollo, donde la presencia de tuberculosis también es alta.

La tuberculosis es un problema global de salud pública. Una tercera parte de la población mundial está infectada, aunque solo del 5% al 10% de esta desarrolla la enfermedad. (3-7). El 95% de la población infectada vive en países en vías de desarrollo (8), estimándose cerca de 10.4 millones de casos nuevos y 1.4 millones de muertes causadas por esta enfermedad durante el 2015 (9).

Los principales patógenos a nivel mundial —entre ellos, la *Mycobacterium tuberculosis*, el virus de inmunodeficiencia humana, las especies de *Plasmodium* y la infestación por helmintos— se superponen geográficamente, de modo que puede ocurrir interacción entre dichos patógenos (11-16). En este contexto, algunos estudios descriptivos y de casos y controles realizados en áreas coendémicas para parasitismo intestinal y tuberculosis (1,17-20) han reportado una prevalencia de tuberculosis más alta en pacientes con helmintiasis intestinal que en aquellos sin la enfermedad parasitaria. Por esto, se propuso que la respuesta inmune frente a los parásitos intestinales favorece la enfermedad por *M. tuberculosis*, aunque la relación de causalidad no se ha podido determinar. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión no sistemática de la literatura respecto a la relación entre el parasitismo intestinal por helmintos y la infección por *M. tuberculosis*.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura publicada en las siguientes bases de datos: ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, Pubmed, LILACS, Embase, Trip Database, SciELO y Cochrane Library, con los términos: [Tuberculosis] AND [Intestinal diseases, parasitic] AND [Helminths]; [Tuberculosis] AND [Intestinal diseases, parasitic]; [Tuberculosis] AND [Helminths] en inglés y con sus equivalentes en español. Se incluyeron estudios de cohorte llevados a cabo en humanos y estudios de casos y controles en humanos o en modelos experimentales animales (murinos). La calidad de los estudios incluidos fue evaluada de manera simultánea e independiente por dos coautores en busca de sesgos que pudieran tener una influencia importante sobre los resultados y conclusiones de cada diseño particular. Conceptos dispares sobre la inclusión de los estudios fueron resueltos por un tercer coautor.

Resultados

Se encontraron 164 artículos mediante búsqueda estructurada. Se descartaron 118 que no cumplieron los criterios de selección y se incluyeron 1 revisión sistemática, 2 estudios de cohorte y 44 estudios de casos y controles en la presente revisión.

Mecanismos inmunológicos involucrados en la coinfección por *M. tuberculosis* y parásitos intestinales

Principalmente, la defensa inmune frente a *M. tuberculosis* ocurre mediante respuesta TH1 y está controlada por la expresión de interleuquina (IL) 1, IL-12 e interferón gamma (INF- γ) (10,21-23). Además, esta comprende las células presentadoras de antígeno, los macrófagos alveolares, las células asesinas naturales (NK, por su sigla

en inglés), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), partícipes en la formación de granulomas (10) y, en menor medida, la respuesta TH17 en la que intervienen la IL-17A y la IL-23 (24).

La infestación por helmintos induce una potente respuesta TH2 (25) que abarca la acción inmunomoduladora de las IL-4, IL-5 e IL-13 e inmunoglobulinas E y G1 (5,10,26,27) y también estimula las células T reguladoras productoras de IL-10 y factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), capaces de disminuir la respuesta TH1 (26,28-30). Los helmintos son complejos organismos eucariotas, caracterizados por su capacidad para producir infecciones de larga data, por lo que el condicionamiento de la respuesta TH2 ocurre de forma crónica (31).

Las respuestas TH1 y TH2 presentan regulación antagónica cruzada (32,33), ya que el INF- γ cohibe la respuesta TH2 y la IL-4 es capaz de hacerlo con la respuesta TH1 (4,10,21,32-34). En gran parte, la inhibición de la inmunidad pulmonar innata sucede a través de la participación de la IL-4 y su receptor (35). La infestación parasitaria desencadena el aumento de IL-4 con capacidad de afectar la respuesta de los linfocitos T de memoria contra algunos antígenos específicos de *M. tuberculosis* (36), si bien el mecanismo no es del todo claro. Otros hallazgos (13,37) sugieren que la expresión y función de receptores Toll-Like 2 y 9 y las respuestas TH1 y TH17 son significativamente menores en personas infectadas por *M. tuberculosis* con helmintiasis concomitante que en aquellas sin coinfección helmíntica paralela.

En adición, se ha descrito el rol de la IL-10, ya que esta exhibe una actividad inmunomoduladora clave en muchos tipos de enfermedades infecciosas (38,39). En la infección por *M. tuberculosis*, la IL-10 promovería una reducción de la inmunidad con reactivación de la infección pulmonar al regular la baja de la producción del INF- γ (38,40-44).

Existe evidencia teórica acumulada de que la helmintiasis intestinal predispone al desarrollo de tuberculosis activa. La vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ha sido inefectiva en la prevención de la tuberculosis pulmonar en adulto en lugares donde la helmintiasis es frecuente (18). Asimismo, los monocitos macrófagos de niños infectados con *Onchocerca volvulus* tienen una proliferación disminuida, después de la estimulación con derivado proteico purificado (PPD, por su sigla en inglés) (45,46) y la respuesta inmune dependiente de monocitos e INF- γ mejora tras el tratamiento antiparasitario (34,47). Cabe notar que la infección concomitante con helmintos en pacientes con tuberculosis tiene un efecto negativo sobre la población de linfocitos T involucrados en la respuesta TH1, lo cual se ha asociado, en especial, con niveles bajos de INF- γ (45,48).

Relación entre parasitismo intestinal y enfermedad tuberculosa

La relación entre parasitismo intestinal y tuberculosis no ha logrado esclarecerse y aún es controversial (1,48-50). Un estudio observacional realizado en modelos animales murinos (34) encontró que la infestación con filarias no empeora el curso de la enfermedad tuberculosa. Otra investigación análoga (51) determinó que la infestación por *Toxocara spp.* en modelos roedores no modifica la respuesta inmune contra *M. tuberculosis*.

Un estudio de casos y controles (52), el único reportado sobre la relación entre la infestación por protozoos intestinales y *M. tuberculosis* en niños, sugirió que la infección por *Blastocystis hominis* representa un factor protector para el desarrollo de tuberculosis activa (RR: 0.30, IC95%: 0.14-0.64, $p=0.002$). El mismo estudio reveló hallazgos similares para el caso de *Giardia lamblia*, pero el análisis estadístico mostró que una inferencia no significativa estadísticamente (52).

Un estudio de cohorte realizado en Uganda en pacientes VIH positivos por Brown *et al.* (17) no halló diferencia estadísticamente

significativa en la incidencia de tuberculosis pulmonar activa entre las cohortes expuesta y no expuesta a nematodos intestinales: 132 por 1 000 personas/año versus 109 por 1 000 personas/año (RR: 1.18, IC95%: 0.66-2.10, $p=0.59$). Los resultados no fueron estadísticamente significativos y no se consideró el alto riesgo de sesgo, debido al efecto de la inmunosupresión por VIH sobre los resultados obtenidos.

Otro estudio de cohorte llevado a cabo en India por Chatterjee *et al.* (18) dentro de un área coendémica para helmintiasis intestinal y tuberculosis, que incluyó alrededor de 5 096 pacientes entre 6 y 65 años, observados durante 7.5 años, concluyó que los efectos inmunomoduladores de la helmintiasis intestinal, anquilostomiasis y filariasis no incrementaron significativamente la incidencia de tuberculosis pulmonar activa en comparación con la cohorte no expuesta, cuando las cohortes se siguen de manera prospectiva (RR: 1.24, IC95%: 0.48-3.18, $p=0.66$). El análisis de los resultados no es estadísticamente significativo y tampoco es claro el control del sesgo mediado por variables de confusión durante el desarrollo del estudio —como la probabilidad de infestación por helmintos de los individuos del grupo no expuesto, la posible coinfección con otro tipo de helmintos en los individuos del grupo expuesto o la coinfección por el virus del VIH en cualquiera de los dos grupos—. Por eso, deben asumirse con cautela las conclusiones de dicho estudio.

Discusión

La relación entre la helmintiasis intestinal y tuberculosis no ha podido determinarse. La respuesta inmune de tipo TH1 frente a *M. tuberculosis* y la respuesta TH2 contra los helmintos intestinales son mutuamente excluyentes. Se reconoce el efecto negativo de la infestación parasitaria sobre la respuesta inmune a *M. tuberculosis*, el cual parece estar mediado por la IL-10, IL-4, el receptor de la IL-4 y el TGF- β , con la consecuente reducción de los niveles circulantes de INF- γ , si bien los mecanismos fisiopatológicos no son del todo claros.

Los modelos investigativos que sugieren que el parasitismo intestinal promueve la progresión desde la infección hacia la enfermedad tuberculosa corresponden, en especial, a estudios analíticos de casos y controles que se han interesado por esclarecer los mecanismos a través de los cuales el parasitismo intestinal se predispondría al desarrollo de la enfermedad. Por su parte, los estudios de cohorte contradicen la asociación causal, pero no han logrado controlar el papel de variables de confusión como los problemas de saneamiento básico, la coinfección por VIH, la desnutrición y otras comorbilidades sobre los resultados obtenidos. De este modo, no existe evidencia fiable para afirmar o refutar la asociación causal entre el parasitismo intestinal y el desarrollo de la enfermedad tuberculosa.

Los estudios de casos y controles determinan si una exposición constituye un factor de riesgo para el desarrollo de una enfermedad, mientras que los estudios de cohorte permiten realizar asociaciones de causalidad entre la exposición y la enfermedad que desencadena. La relación de riesgo del parasitismo intestinal con el desarrollo de la enfermedad tuberculosa podría existir sin la necesidad de una asociación de causalidad en dicho sentido. Por lo tanto, las conclusiones derivadas de ambos tipos de estudio no son mutuamente excluyentes.

Aunque no hubo resultados estadísticamente significativos, los estudios de casos y controles llevados a cabo sugieren que el parasitismo intestinal podría predisponer a la enfermedad tuberculosa, mientras que los de cohorte tienden a desvirtuar una posible asociación causal, pero sin resultados fiables.

Conclusión

Las investigaciones realizadas hasta el momento sugieren que la helmintiasis intestinal podría modificar la respuesta inmune contra *M. tuberculosis* sin que esto constituya necesariamente un factor de riesgo o asociación para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa. En cualquier nivel que se considere, la evidencia disponible es insuficiente para concluir que el parasitismo intestinal predispone al desarrollo de la enfermedad tuberculosa, dado que los estudios realizados hasta ahora no han encontrado resultados estadísticamente significativos.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Abate E, Belayneh M, Gelaw A, Idh J, Getachew A, Alemu S, *et al.* The impact of asymptomatic helminth co-infection in patients with newly diagnosed tuberculosis in north-west Ethiopia. *PLoS One*. 2012;7(8):e42901. <http://doi.org/f22bff>.
2. Elias D, Akuffo H, Britton S. Helminthes could influence the outcome of vaccines against TB in the tropics. *Parasite Immunol*. 2006;28(10):507-13. <http://doi.org/djpfkq>.
3. Chatterjee S, Nutman TB. Helminth-induced immune regulation: implications for immune responses to tuberculosis. *PLoS Pathog*. 2015;11(1):e1004582. <http://doi.org/cbb3>.
4. Elias D, Mengistu G, Akuffo H, Britton S. Are intestinal helminths risk factors for developing active tuberculosis? *Trop Med Int Health*. 2006;11(4):551-8. <http://doi.org/b22rj2>.
5. Elias D, Britton S, Kassu A, Akuffo H. Chronic helminth infections may negatively influence immunity against tuberculosis and other diseases of public health importance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):475-84. <http://doi.org/dpnvh2>.
6. Li XX, Zhou XN. Co-infection of tuberculosis and parasitic diseases in humans: a systematic review. *Parasit Vectors*. 2013;6:79. <http://doi.org/cbb4>.
7. Cruz-Knight W, Blake-Gumbs L. Tuberculosis: an overview. *Prim Care*. 2013;40(3):743-56. <http://doi.org/f5bpfz>.
8. Lipner EM, Gopi PG, Subramani R, Kolappan C, Sadacharam K, Kumaran P, *et al.* Coincident filarial, intestinal helminth, and mycobacterial infection: helminths fail to influence tuberculin reactivity, but BCG influences hookworm prevalence. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(5):841-7.
9. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: WHO; 2016.
10. Méndez-Samperio P. Immunological mechanisms by which concomitant helminth infections predispose to the development of human tuberculosis. *Korean J Parasitol*. 2012;50(4):281-6. <http://doi.org/cbb5>.
11. 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. <http://doi.org/cbb6>.
12. Nel HJ, du Plessis N, Kleynhans L, Loxton AG, van Helden PD, Walzl G. Mycobacterium bovis BCG infection severely delays *Trichuris muris*

- expulsion and co-infection suppresses immune responsiveness to both pathogens. *BMC Microbiol.* 2014;14:9. <http://doi.org/f5sh6q>.
13. Salgame P, Yap GS, Gause WC. Effect of helminth-induced immunity on infections with microbial pathogens. *Nat Immunol.* 2013;14(11):1118-26. <http://doi.org/f5fvzr>.
 14. Wammes L, Hamid F, Wiria A, De Gier B, Sartono E, Maizels R, *et al.* Regulatory T cells in human geohelminth infection suppress immune responses to BCG and *Plasmodium falciparum*. *Eur J Immunol.* 2010;40(2):437-42. <http://doi.org/e5svws>.
 15. Van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology.* 2007;212(6):475-90. <http://doi.org/cpkq98>.
 16. George PJ, Anuradha R, Kumar NP, Sridhar, Banurekha VV, Nutman T, *et al.* Helminth infections coincident with active pulmonary tuberculosis inhibit mono- and multifunctional CD4+ and CD8+ T cell responses in a process dependent on IL-10. *PLoS Pathog.* 2014;10(9):e1004375. <http://doi.org/cbb7>.
 17. Brown M, Miiro G, Nkurunziza P, Watera C, Quigley MA, Dunne DW, *et al.* *Schistosoma mansoni*, nematode infections, and progression to active tuberculosis among HIV-1-infected Ugandans. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 May;74(5):819-25.
 18. Chatterjee S, Kolappan C, Subramani R, Gopi PG, Chandrasekaran V, Fay MP, *et al.* Incidence of active pulmonary tuberculosis in patients with coincident filarial and/or intestinal helminth infections followed longitudinally in South India. *PLoS One.* 2014;9(4):e94603. <http://doi.org/cbb8>.
 19. Tristão-Sá R, Ribeiro-Rodrigues R, Johnson LT, Pereira FE, Dietze R. Intestinal nematodes and pulmonary tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(5):533-5.
 20. González N, De Cubeddu L, De Waard J, Fandiño C, Fernández C, López D, *et al.* Estudio de la respuesta inmunitaria en niños Warao de comunidades con alta prevalencia de tuberculosis. *Invest. Clín.* 2003;44(4):303-18.
 21. García-Sancho MC. Respuesta inmune a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2001;14(2):114-28.
 22. Gebreegziabihier D, Desta K, Desalegn G, Howe R, Abebe M. The effect of maternal helminth infection on maternal and neonatal immune function and immunity to tuberculosis. *PLoS One.* 2014;9(4):e93429. <http://doi.org/cbb9>.
 23. Oldenhove G, de Heusch M, Urbai G, J Urbain, Maliszewski C, Leo O, *et al.* CD4 +CD25 + Regulatory T cells control T helper cell type 1 responses to foreign antigens induced by mature dendritic cells in vivo. *J Exp Med.* 2003;198(2):259-66. <http://doi.org/ckfw73>.
 24. Metenou S, Babu S, Nutman TB. Impact of filarial infections on coincident intracellular pathogens: *Mycobacterium tuberculosis* and *Plasmodium falciparum*. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(3):231-8. <http://doi.org/cbcb>.
 25. Mouser EE, Pollakis G, Paxton WA. Effects of helminths and *Mycobacterium tuberculosis* infection on HIV-1: a cellular immunological perspective. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(3):260-7. <http://doi.org/cbm4>.
 26. Du Plessis N, Kleynhans L, Thiar L, van Helden PD, Brombacher F, Horsnell WG, *et al.* Acute helminth infection enhances early macrophage mediated control of mycobacterial infection. *Mucosal Immunol.* 2013;6(5):931-41. <http://doi.org/f47gp5>.
 27. MacDonald AS, Araujo MI, Pearce EJ. Immunology of Parasitic Helminth Infections. *Infect. Immun.* 2002;70(2): 427-33. <http://doi.org/cjtk3s>.
 28. Frantz FG, Rosada RS, Peres-Buzalaf C, Perusso FR, Rodrigues V, Ramos SG, *et al.* Helminth coinfection does not affect therapeutic effect of a DNA vaccine in mice harboring tuberculosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(6):e700. <http://doi.org/dtbwpc>.
 29. Adams JF, Schölvinc EH, Gie RP, Potter PC, Beyers N, Beyers AD. Decline in total serum IgE after treatment for tuberculosis. *Lancet.* 1999;353(9169):2030-3. <http://doi.org/bssrgh>.
 30. Salgame P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Curr Opin Immunol.* 2005;17(4):374-80. <http://doi.org/ckpn73>.
 31. George PJ, Kumar NP, Sridhar R, Hanna LE, Nair D, Banurekha VV, *et al.* Coincident helminth infection modulates systemic inflammation and immune activation in active pulmonary tuberculosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(11):e3289. <http://doi.org/f6rdjr>.
 32. Klinger JC, Herrera JA, Díaz ML, Jhann AA, Avila GI, Tobar CI. La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad. *Colomb Med (Cali).* 2005;36(2):120-29.
 33. Li XX, Chen JX, Wang LX, Tian LG, Zhang YP, Dong SP, *et al.* Intestinal parasite co-infection among pulmonary tuberculosis cases without human immunodeficiency virus infection in a rural county in China. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(1):106-13. <http://doi.org/f5nxb6>.
 34. Hübner MP, Killoran KE, Rajnik M, Wilson S, Yim KC, Torrero MN, *et al.* Chronic helminth infection does not exacerbate mycobacterium tuberculosis infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(12):e1970. <http://doi.org/gbcdv>.
 35. 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. <http://doi.org/d69rnt>.
 36. Chatterjee S, Clark CE, Lugli E, Roederer M, Nutman TB. Filarial infection modulates the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* through expansion of CD4+ IL-4 memory T cells. *J Immunol.* 2015;194(6):2706-14. <http://doi.org/f64s39>.
 37. Babu S, Bhat SQ, Kumar NP, Jayantasri S, Rukmani S, Kumaran P, *et al.* Human type 1 and 17 responses in latent tuberculosis are modulated by coincident filarial infection through cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and programmed death-1. *J Infect Dis.* 2009;200(2):288-98. <http://doi.org/dvn8vc>.
 38. Wilson MS, Feng CG, Barber DL, Yarovinsky F, Cheever AW, Sher A, *et al.* Redundant and pathogenic roles for IL-22 in mycobacterial, protozoan, and helminth infections. *J Immunol.* 2010;184(8):4378-90. <http://doi.org/b5d7wf>.
 39. Moore KW, de Waal-Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:683-765. <http://doi.org/fwcw26>.
 40. Boussiotis VA, Tsai EY, Yunis EJ, Thim S, Delgado JC, Dascher CC, *et al.* IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J Clin Invest.* 2000;105(9):1317-25. <http://doi.org/dhzh6b>.
 41. Denis M, Ghadirian E. IL-10 neutralization augments mouse resistance to systemic *Mycobacterium avium* infections. *J Immunol.* 1993;151(10):5425-30.
 42. Murray PJ, Wang L, Onufryk C, Tepper RI, Young RA. T cell-derived IL-10 antagonizes macrophage function in mycobacterial infection. *J Immunol.* 1997;158(1):315-21.
 43. Turner J, Gonzalez-Juarrero M, Ellis DL, Basaraba RJ, Kipnis A, Orme IM, *et al.* In vivo IL-10 production reactivates chronic pulmonary tuberculosis in C57BL/6 mice. *J Immunol.* 2002;169(11):6343-51. <http://doi.org/b3p5>.
 44. Verreck FA, de Boer T, Langenberg DM, Hoeve MA, Kramer M, Vaisberg E, *et al.* Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(13):4560-5. <http://doi.org/bk3f88>.
 45. Rafi W, Ribeiro-Rodrigues R, Ellner JJ, Salgame P. Coinfection-helminthes and tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(3):239-44. <http://doi.org/cbm5>.

46. Stewart GR, Boussinesq M, Coulson T, Elson L, Nutman T, Bradley JE. Onchocerciasis modulates the immune response to mycobacterial antigens. *Clin Exp Immunol.* 1999;117(3):517-23. <http://doi.org/ftnrwg>.
47. Elias D, Wolday D, Akuffo H, Petros B, Bronner U, Britton S. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination. *Clin Exp Immunol.* 2001;123(2):219-25. <http://doi.org/cvfnt4>.
48. Resende Co 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;147(1):45-52. <http://doi.org/fpkf34>.
49. Neto LM, Oliveira Rde V, Totino PR, Sant'Anna FM, Coelho Vde O, Rolla VC, *et al.* Enteroparasitosis prevalence and parasitism influence in clinical outcomes of tuberculosis patients with or without HIV co-infection in a reference hospital in Rio de Janeiro (2000-2006). *Braz J Infect Dis.* 2009;13(6):427-32. <http://doi.org/bs5b2f>.
50. Borkow G, Weisman Z, Leng Q, Stein M, Kalinkovich A, Wolday D, *et al.* Helminths, human immunodeficiency virus and tuberculosis. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(8):568-71. <http://doi.org/b27df7>.
51. Frantz FG, Rosada RS, Turato WM, Peres CM, Coelho-Castelo AA, Ramos SG, *et al.* The immune response to toxocariasis does not modify susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection in BALB/c mice. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(4):691-8.
52. Franke ME, del Castillo H, Pereda Y, Lecca L, Fuertes J, Cárdenas L, *et al.* Parasite infection and tuberculosis disease among children: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(2):279-82. <http://doi.org/cbcc>.

