

## VITAMINA E EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

### VITAMIN E IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Julio Cruzado<sup>1</sup>  
Hugo Alva<sup>1</sup>  
Víctor Tafur<sup>1</sup>  
Daniel Saavedra<sup>1</sup>  
Ana Chávez<sup>1</sup>  
Benjamin Leiva<sup>1</sup>  
Januls Rarez<sup>1</sup>

Recibido: 01 de febrero del 2019  
Aceptado: 10 de febrero del 2019

#### RESUMEN

Estudios tanto en humanos como en animales han demostrado que la desnutrición es un factor de riesgo para la tuberculosis, también hay evidencia creciente de una asociación entre la deficiencia de micronutrientes y la tuberculosis <sup>(1)</sup>. Otros estudios demuestran que el aumento de radicales libres de oxígeno en tuberculosis llevan a un aumento en el consumo y posterior depleción de antioxidantes, especialmente en las concentraciones de vitamina C, A y vitamina E. El estrés oxidativo es el desequilibrio entre especies formadoras de oxidantes (radicales libres) y defensas antioxidantes insuficientes.

La vitamina E es el eliminador natural más efectivo de radicales libres y el antioxidante lipofílico más importante del pulmón. Las células alveolares tipo II, además, proveen al surfactante pulmonar con vitamina E durante el ensamblaje intracelular<sup>(2)(3)</sup>. Diferentes estudios han demostrado que, comparados con personas sanas<sup>(4)</sup>, los pacientes con tuberculosis pulmonar tienen niveles bajos de vitamina E.

La tuberculosis pulmonar, una enfermedad infecciosa bacteriana con una alta morbilidad y mortalidad a nivel global, es una de las diez principales causas de muerte por agentes infecciosos, la segunda causa de muerte por agente infeccioso en América Latina, por lo que se ha convertido en un desafío de la salud pública mundial con una incidencia estimada de 10 millones de casos al 2017 y 1.3 millones de muertes por TBC <sup>(5) (6) (7)</sup>. Un total de diez países concentran el 87% de los casos, siendo Brasil, Colombia, Haití, México y Perú los que reportan los dos tercios del total de casos y muertes<sup>(8)</sup>.

1 Escuela de Posgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego

### **Métodos**

Se hizo una revisión bibliográfica de los últimos diez años, incluyendo revisiones, artículos de investigación. Se buscó en la base de datos Pubmed con el sistema MeSH. Las palabras de búsqueda fueron inicialmente "tuberculosis", "tuberculosis pulmonar", "vitamina E", "tocoferol", "tuberculosis pulmonar AND vitamina e", "tuberculosis pulmonar AND vitamina e OR tocoferol", palabras que fueron traducidas e ingresadas a la base de datos Pubmed. Se hizo una revisión de la fisiopatología de tuberculosis y su relación con la vitamina E. Finalmente, se elaboraron las conclusiones del artículo.

**Palabras clave:** Vitamina E, tuberculosis pulmonar

## **ABSTRACT**

Studies in both humans and animals have shown that malnutrition is a risk factor for tuberculosis; there is also growing evidence of an association between micronutrient deficiency and tuberculosis <sup>(1)</sup>. Other studies show that increased oxygen free radicals in tuberculosis lead to increased consumption and subsequent depletion of antioxidants, especially in vitamin C, A and vitamin E concentrations. Oxidative stress is the imbalance between oxidant forming species (free radicals) and insufficient antioxidant defences.

Vitamin E is the most effective natural free radical scavenger and the most important lipophilic antioxidant in the lung. Type II alveolar cells also provide the lung surfactant with vitamin E during intracellular assembly <sup>(2)(3)</sup>. Different studies have shown that, compared to healthy people <sup>(4)</sup>, patients with pulmonary tuberculosis have low vitamin E levels.

Pulmonary tuberculosis, a bacterial infectious disease with high morbidity and mortality globally, is one of the ten leading causes of death by infectious agents, the second leading cause of death by infectious agent in Latin America, making it a global public health challenge with an estimated incidence of 10 million cases by 2017 and 1.3 million TB deaths <sup>(5) (6) (7)</sup>. A total of ten countries account for 87% of cases, with Brazil, Colombia, Haiti, Mexico and Peru reporting two-thirds of total cases and deaths <sup>(8)</sup>.

### **Method**

We did a bibliographic review of the last ten years, including reviews, research articles. We searched the Pubmed database with the MeSH system. The search words were initially "tuberculosis", "pulmonary tuberculosis", "vitamin E", "tocoferol", "pulmonary tuberculosis AND vitamin e", "pulmonary tuberculosis AND vitamin and OR tocoferol", words that were translated and entered into the Pubmed database. We reviewed the pathophysiology of tuberculosis and its relationship with vitamin E. Finally, the conclusions of the article were elaborated.

**Key words:** Vitamin E, pulmonary tuberculosis

# INTRODUCCIÓN

## VITAMINA E

La vitamina E comprende dos subgrupos vitamínicos, que incluyen los tocoferoles y los tocotrienoles. Siendo el más importante en la especie humana el  $\alpha$ -tocoferol<sup>(9)</sup>. La vitamina E se compone de isoformas naturales e isoformas racémicas sintéticas. Los ocho isómeros naturales son d- $\alpha$ -, d- $\beta$ -, d- $\gamma$ -, d- $\delta$ -tocoferol y d- $\alpha$ -, d- $\beta$ -, d- $\gamma$ -, d- $\delta$ -tocotrienol; siendo las concentraciones del  $\alpha$ -tocoferol diez veces más altas que del  $\gamma$ -tocoferol y la más abundante en nuestros tejidos. El  $\alpha$ -tocoferol tiene mayor capacidad antioxidante y, por tanto, su déficit a estados mórbidos<sup>(10) (11)</sup>.

La vitamina E funciona in vivo como un antioxidante que protege a los lípidos tisulares de la agresión regenerada por los radicales libres. Estos son producidos por los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas o de las lipoproteínas después de la pérdida de hidrógenos (proceso llamado iniciación) y la adición de una molécula de oxígeno. Esta alta reactividad es de vital importancia en las membranas, porque los tocoferoles al reaccionar con los radicales peróxidos lipídicos generan hidroperóxidos lipídicos relativamente estables<sup>(12)</sup>.

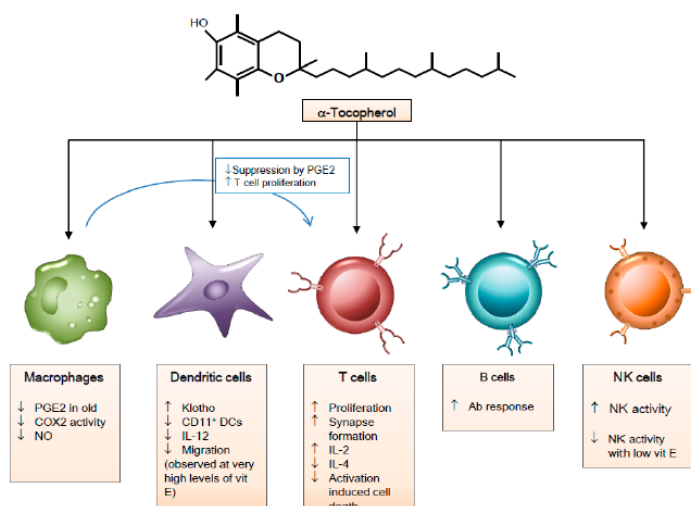
## VITAMINA E Y ESTRÉS OXIDATIVO

Los mecanismos sugeridos involucrados entre la vitamina E y el estrés oxidativo se basan en la 1) La reducción en la producción de PGE<sub>2</sub> por la inhibición de la actividad de COX2 mediada por la inhibición de NO (óxido nítrico); 2) La mejora de la formación efectiva de la sinapsis inmune en las células T vírgenes y el inicio de señales de activación de células T y 3) La modulación del equilibrio Th1/Th2<sup>(13)</sup>.

Las bajas concentraciones de vitamina E se asocian con la desestabilización de las membranas de las células del sistema inmune, la disminución de la hipersensibilidad retardada y con la disminución de la producción de inmunoglobulina. Se asocia además con la disminución de la inmunidad mediada por células y la producción de interleucina-2 (IL-2)<sup>(12)</sup>.

Los estudios han mostrado que los pacientes con tuberculosis pulmonar tienen un nivel de vitamina E más bajo que la persona normal. La vitamina E y el selenio desempeñan un papel importante, como micronutrientes, en la mejora de la calidad de la salud y la inmunomodulación durante el curso de la enfermedad. En el cuerpo, la vitamina E funciona con selenoproteína y glutatión peroxidasa y bloquea la producción de radicales libres y, en última instancia, el proceso dañino de estos radicales está bloqueado<sup>(2)</sup>.

The immunomodulatory mechanisms of  $\alpha$ -tocopherol in immune cells are depicted in Figure 2.



**Figure 2.** Immunomodulatory effects of vitamin E on immune cells. Abbreviations: PGE<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>; COX2, Cyclooxygenase 2; NO, Nitric oxide; CD, Clusters of Differentiation; DCs, Dendritic cells; IL-12, Interleukin-12; Ab, antibody; NK, Natural killer.

## TUBERCULOSIS PULMONAR

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa bacteriana causada por el *Mycobacterium tuberculosis* que afecta a los pulmones<sup>(14)</sup>. De acuerdo a las cifras de la OMS reportadas en el año 2015, se presenta un enfermo cada 3 segundos y otro que muere cada 18 segundos<sup>(15)</sup>.

El *Mycobacterium tuberculosis* es un microorganismo con forma bacilar también conocido como bacilo de Koch. Es un agente aerobio preferencial, de multiplicación lenta, con la capacidad de permanecer en estado latente, sensible al calor y la luz ultravioleta. Son capaces de multiplicarse extracelularmente y de resistir la fagocitosis de los macrófagos<sup>(16)</sup>.

## RESPUESTA INMUNE AL DEL MYCOBACTERIUM

El encuentro entre *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) y el huésped conduce a una respuesta inmune compleja y multifacética que posiblemente resulte en infección latente, enfermedad tuberculosa o en la eliminación completa del patógeno. Macrófagos y CD4 + Los linfocitos T, junto con la formación de granulomas, se consideran tradicionalmente los pilares de la defensa inmune contra Mtb (17).

Macrófagos, neutrófilos, células dendríticas (DC), células asesinas naturales (NK), mastocitos y complemento son los principales actores de la inmunidad innata. Por otro lado, las células epiteliales de la vía respiratoria (AEC) también contribuyen al intento de defensa contra Mtb y podrían considerarse como componentes de inmunidad innata<sup>(18)</sup>.

Los AEC son las primeras células que entran en contacto con Mtb y a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los AEC pueden percibir la presencia de Mtb y, en consecuencia, modular la composición del líquido superficial de las vías respiratorias mejorando su capacidad antimicrobiana<sup>(19)</sup>. Además, la activación de PRR conduce a la producción de citocinas inflamatorias y a la activación de células T invariantes asociadas a la mucosa que estimulan la producción de IFN- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ <sup>(20)</sup>.

Los macrófagos son la primera línea de defensa y dependiendo de su respuesta se puede desencadenar o no la enfermedad, convirtiéndose primero en un nicho para la lenta replicación del Mtb y luego en el santuario para la persistencia de la infección dentro del fagosoma durante la fase de infección latente<sup>(21)</sup>.

Los granulocitos neutrófilos son la población celular más ampliamente presente dentro del líquido broncoalveolar y esputo en pacientes con TB activa. En particular, existe una clara correlación inversa entre el número de granulocitos neutrófilos en la sangre periférica y el riesgo de desarrollar TB después del contacto con un sujeto infeccioso. Los péptidos antimicrobianos y los neutrófilos apoptóticos son fagocitados por macrófagos y llevan a cabo una actividad efectiva contra Mtb dentro de estas células<sup>(22)(23)</sup>.

Las CD juegan un papel fundamental en el sistema de defensa inmune debido a la presentación de antígenos, la actividad coestimuladora y la gran capacidad de producción de citocinas con actividad en el grupo de diferenciación de linfocitos (CD) 4<sup>(24)</sup>.

Según estudios, los Nk suelen aumentar en la sangre periférica de pacientes con tuberculosis activa, existiendo una relación directa entre la representación de células NK, el estado clínico y la respuesta al tratamiento. Además, las NK infectadas con Mtb se lisan y estimulan a los macrófagos para producir IFN- $\gamma$  e IL-22, lo que aumenta la fusión fagolisosómica, inhibiendo así la replicación de Mtb y estimulando así la producción de IFN- $\gamma$  adicional por los linfocitos CD8<sup>(25)</sup>.

El papel de los mastocitos en la infección por Mtb no se conoce bien en humanos; pero se cree induce citoquinas como IL-12, IL-13, IL-6, CXLL2, CCL7, CCL2, TNF- $\alpha$ , y el consiguiente recuerdo de neutrófilos en el sitio de la infección<sup>(26)</sup>.

La respuesta inmune de los linfocitos T comienza en el momento en que Mtb se propaga dentro de los ganglios linfáticos. El modelo humano in vivo de pacientes empobrecidos en CD4 + infectados por VIH es la evidencia más sorprendente del papel fundamental de estas células en la inmunidad contra la tuberculosis, donde se ha encontrado la importancia al momento de producir IFN- IL17 vinculadas a una cooperación óptima entre células dendríticas y linfocitos T CD4<sup>+</sup>(27).

Otra célula implicada, pero aún poco estudiada en seres humanos, son los linfocitos T CD8<sup>+</sup> que actúan reconociendo los antígenos del Mtb a través de moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y producen IL-2, IFN- y TNF- (25).

## **ESTRÉS OXIDATIVO Y TUBERCULOSIS PULMONAR**

El estrés oxidativo es el desequilibrio entre las especies formadoras de oxidantes (radicales libres) y las defensas antioxidantes insuficientes. Las especies de radicales libres de oxígeno se generan en el curso normal de una variedad de reacciones bioquímicas esenciales que progresan a nivel de orgánulos subcelulares. El daño peroxidativo a las membranas se manifiesta como pérdida en la fluidez de la membrana, aumento de la fragilidad de las biomembranas, pérdida de las funciones secretoras de la membrana y descomposición del gradiente iónico transmembrana. El radical hidroxilo es el radical libre de oxígeno más dañino y puede iniciar el fenómeno de peroxidación lipídica. De esta manera el peróxido lipídico, en un intento de estabilizarse, atrae átomos de hidrógeno de los ácidos grasos poliinsaturados adyacentes(28).

El estrés oxidativo juega un rol importante en la patogenia de la tuberculosis debido a distintos factores como la inflamación de tejidos, la dieta pobre, los radicales libres por la acción de macrófagos y la pobre inmunidad. Estudios demuestran que el aumento de radicales libres de oxígeno en la tuberculosis llevan a un aumento en el consumo y posterior depleción de antioxidantes, especialmente en las concentraciones de vitamina C, A y vitamina E(29).

## **VITAMINA E Y TUBERCULOSIS PULMONAR**

Estudios demuestran la importancia de la vitamina E en la patogenia de la tuberculosis pulmonar. Hussain y col. Lo demuestran en una cohorte de 80 pacientes con tuberculosis, donde a un grupo se le dio placebo y a otro vitamina E, además del tratamiento antibiótico para tuberculosis. Al finalizar el estudio se encontró un aumento el número de CD4 y CD8, aumento de Ig M e Ig G; además de una mejoría clínica y negativización de las muestras de esputo en el grupo que recibió vitamina E(2). En otro estudio interesante de casos y controles anidada a una cohorte realizado por Omowunmi Aibana y col. se hizo seguimiento a los contactos del caso índice (paciente con tuberculosis pulmonar), donde se evaluó un caso por cada 4 controles; donde de 6751 pacientes, 180 desarrollaron tuberculosis pulmonar, encontrándose en este grupo niveles bajos de vitamina E, concluyendo que los niveles de vitamina E es un factor de riesgo para la tuberculosis pulmonar(6). En otro estudio doble ciego controlado, pequeño de 17 pacientes con tuberculosis que recibieron el tratamiento estándar más 100mg de vitamina E comparado con el grupo control de 18 pacientes que recibieron placebo, se hallaron similares resultados a los otros estudios(30).

La tuberculosis es una enfermedad que ocasiona un gran coste económico mundial, donde no sólo se encuentra déficit de vitamina E, sino también de otras vitaminas, tal como lo muestra el estudio hecho por Jongwon Oh y col.(31).

De la literatura revisada en el presente artículo, se concluye que existen indicios de los beneficios de la vitamina E en el esquema terapéutico para el tratamiento de tuberculosis pulmonar. Es necesario, sin embargo, hacer más estudios que nos lleven a entender la verdadera naturaleza de la tuberculosis y la deficiencia de vitaminas con lo es la vitamina E.

## **ANEXOS**

<b>AUTOR</b>	<b>AÑO DE PUBLICACIÓN</b>	<b>ESTUDIO</b>	<b>NÚMERO DE MUESTRA</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>VALOR DE "p"</b>
Hussain y col	2019	Immune boosting role of vitamin E against pulmonary tuberculosis	n= 80 Vitamin E = 40 Placebo = 40	Ensayo controlado doble ciego	0.005
Omowunmi Aibana y col.	2018	Vitamin E Status Is Inversely Associated with Risk of Incident Tuberculosis Disease among Household Contacts	n= 6751	Casos y controles anidada a una cohorte	0.005
Seyedrezazadeh E y col.	2008	Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients. Respiriology	n = 35 Vitamina E= 17 Placebo = 18	Ensayo controlado doble ciego	0.001
Jongwon Oh y col	2017	Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis	n = 289 CASOS = 152 CONTROLES =137	CASOS Y CONTROLES	0.001

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cegielski JP, Arab L, Coroni-Huntley J. Nutritional Risk Factors for Tuberculosis Among Adults in the United States, 1971–1992. *Am J Epidemiol*. 1 de septiembre de 2012;176(5):409–22.
2. Hussain MI, Ahmed W, Nasir M, Hassan M, Sheikh AA, Shaheen AY, et al. Immune boosting role of vitamin E against pulmonary tuberculosis. *Pak J Pharm Sci*. 2019;8.
3. Barrera-Mendoza CC, Ayala-Mata F, Cortés-Rojo C, García-Pérez ME, Rodríguez-Orozco AR. Vitaminas antioxidantes en asma. *Rev Alerg México*. 10 de abril de 2018;65(1):61.
4. Seyedrezazadeh E, Ostadrahimi AR, Mahboob SA, Assadi Y, Shakoobi P, Pourmoghaddam M. Vitamin E-Selenium Supplement and Clinical Responses of Active Pulmonary Tuberculosis. :7.
5. WHO | Global tuberculosis report 2018 [Internet]. WHO. [citado 11 de septiembre de 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
6. Aibana O, Franke MF, Huang C-C, Galea JT, Calderon R, Zhang Z, et al. Vitamin E Status Is Inversely Associated with Risk of Incident Tuberculosis Disease among Household Contacts. *J Nutr*. 01 de 2018;148(1):56–62.
7. Muñoz del Carpio-Toia A, Sánchez H, Vergés de López C, Sotomayor MA, López Dávila L, Sorokin P. Tuberculosis en América Latina y el Caribe: reflexiones desde la bioética. *Pers Bioét*. 12 de diciembre de 2018;22(2):331–57.
8. Calixto RP, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS Perú - OPS/OMS Perú | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2019 [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: [https://www.paho.org/per/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4264;países-de-las-americanas-pueden-poner-fin-a-la-tuberculosis-en-2030-si-se-aceleran-las-acciones-necesarias-para-alcanzar-esta-meta&Itemid=0](https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=4264;países-de-las-americanas-pueden-poner-fin-a-la-tuberculosis-en-2030-si-se-aceleran-las-acciones-necesarias-para-alcanzar-esta-meta&Itemid=0)
9. FUNCIONES DE LA VITAMINA E. ACTUALIZACIÓN. :5.
10. Cook-Mills JM, Abdala-Valencia H, Hartert T. Two Faces of Vitamin E in the Lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de agosto de 2013;188(3):279–84.
11. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. julio de 2014;72:76–90.
12. Vallejo-Zamudio E, Rojas-Velázquez A, Torres-Bugarín O. Una poderosa herramienta en la medicina preventiva del cáncer: los antioxidantes. :8.
13. Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 14 de septiembre de 2019];10(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266234/index.pdf> [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: [https://www.paho.org/par/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&Itemid=253](https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&Itemid=253)
14. index.pdf [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: [https://www.paho.org/par/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&Itemid=253](https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&Itemid=253)
15. Orozco-Andrade I, Acosta-Loya JA, Bravo-Rodríguez G, Martínez-Lozano FN, Enríquez-Porras A, Espinoza-Hernández ME, et al. Epidemiología de tuberculosis pulmonar en población migrante. *Neumol Cir Torax*. 2018;77(2):7.
16. Sanou A, Bañuls A-L, Van Anh NT, Godreuil S. Mycobacterium tuberculosis: ecology and evolution of a human bacterium. *J Med Microbiol*. 1 de noviembre de 2015;64(11):1261–9.
17. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 12 de septiembre de 2019];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00350/full>
18. Rosain J, Kong X, MartínezBarricarte R, Oleaga Quintas C, RamírezAlejo N, Markle J, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014–2018 update. *Immunol Cell Biol*. abril de 2019;97(4):360–7.
19. Li Y, Wang Y, Liu X. The Role of Airway Epithelial Cells in Response to Mycobacteria Infection [Internet]. *Journal of Immunology Research*. 2012 [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2012/791392/>
20. Harriff MJ, Cansler ME, Toren KG, Canfield ET, Kwak S, Gold MC, et al. Human Lung Epithelial Cells Contain Mycobacterium tuberculosis in a Late Endosomal Vacuole and Are Efficiently Recognized by CD8+ T Cells. *PLOS ONE*. 14 de mayo de 2014;9(5):e97515.

21. Frontiers | The Macrophage: A Disputed Fortress in the Battle against Mycobacterium tuberculosis | Microbiology [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.02284/full>
22. Frontiers | Neutrophils: Innate Effectors of TB Resistance? | Immunology [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02637/full>
23. Lowe DM, Demaret J, Bangani N, Nakiwala JK, Goliath R, Wilkinson KA, et al. Differential Effect of Viable Versus Necrotic Neutrophils on Mycobacterium tuberculosis Growth and Cytokine Induction in Whole Blood. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [citado 12 de septiembre de 2019];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00903/full>
24. Distinct Strategies Employed by Dendritic Cells and Macrophages in Restricting Mycobacterium tuberculosis Infection: Different Philosophies but Same Desire. *International Reviews of Immunology: Vol 35, No 5* [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08830185.2015.1015718?journalCode=iiri20CD3>.
25. CD4, CD8, CD19 and CD16/CD56 positive cells in tuberculosis infection and disease: Peculiar features in children - Elisabetta Venturini, Lorenzo Lodi, Ilaria Francolino, Silvia Ricci, Elena Chiappini, Maurizio de Martino, Luisa Galli, 2019 [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058738419840241>
26. Garcia-Rodriguez KM, Goenka A, Alonso-Rasgado MT, Hernández-Pando R, Bulfone-Paus S. The Role of Mast Cells in Tuberculosis: Orchestrating Innate Immune Crosstalk? *Front Immunol* [Internet]. 2017 [citado 12 de septiembre de 2019];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01290/full>
27. Immune requirements for protective Th17 recall responses to Mycobacterium tuberculosis challenge | Mucosal Immunology [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/mi2014136>
28. Dalvi SM, Patil VW, Ramraje NN, Phadtare JM, Gujarathi SU. Nitric oxide, carbonyl protein, lipid peroxidation and correlation between antioxidant vitamins in different categories of pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. *Malays J Med Sci MJMS*. enero de 2013;20(1):21-30.
29. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, Dua K, Peterson GM, Patel RP, et al. Role of Oxidative Stress in the Pathology and Management of Human Tuberculosis. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 11 de octubre de 2018 [citado 14 de septiembre de 2019];2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6201333/>
30. Seyedrezazadeh E, Ostadrahimi A, Mahboob S, Assadi Y, Ghaemmagami J, Pourmogaddam M. Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients. *Respirology*. 1 de marzo de 2008;13(2):294-8.
31. Oh J, Choi R, Park H-D, Lee H, Jeong B-H, Park HY, et al. Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect*. 1 de marzo de 2017;74(3):272-80.