

CARACTERIZACIÓN FÉRRICA Y HEMOLEUCOCITARIA EN INDIVIDUOS CON TUBERCULOSIS LATENTE Y COINFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Luz Ángela González Salazar

*Universidad del Valle, Apartado Aereo 25360, Cali, Colombia.
correo electrónico: luz.angela.gonzalez@correounivalle.edu.co*

Myriam Astudillo Hernandez

*Universidad del Valle, Apartado Aereo 25360, Cali, Colombia.
correo electrónico: myriam.astudillo@correounivalle.edu.co*

Javier Bustamante Rengifo

*Universidad del Valle, Cali, Colombia.
correo electrónico: javierandres.bustamante@gmail.com*

RESUMEN

La tuberculosis continúa siendo un problema importante de salud pública a nivel global. Actualmente, infecciones causadas por diversos microorganismos se han asociado como un factor de riesgo en la progresión y control de la tuberculosis, por lo que investigaciones orientadas a estudiar las coinfecciones asociadas a esta enfermedad son necesarias. Este trabajo buscó caracterizar los parámetros férricos y hemoleucocitarios en una población con tuberculosis latente y determinar si existe relación entre estas variables con la infección y virulencia de *H. pylori*. La infección por tuberculosis fue definida por la aplicación del PPD (derivado proteico purificado) a 589 participantes. 149 resultaron positivos a la prueba (induración ≥ 10 mm). A 93 se les realizó una esofagogastroduodenoscopia y toma de muestras para hemograma y análisis de ferritina, hierro sérico y transferrina. 84 tuvieron resultados completos de todos los parámetros evaluados y 71/84 (84,5 %) resultaron positivos a la infección por *H. pylori*. Según lo anterior, los individuos fueron clasificados en: LTBI (infección por tuberculosis latente)/*H. pylori*+ y LTBI/*H. pylori*-. Se compararon las variables férricas y hemoleucocitarias entre los grupos con la prueba U de Mann-Whitney. Las mismas variables se compararon con el grado de virulencia (alta, media-baja) del grupo LTBI/*H. pylori*+. Se encontraron diferencias significativas de neutrófilos (p-valor=0,002) y monocitos (p-valor=0,017) entre los grupos LTBI/*H. pylori*+ y LTBI/*H. pylori*-. Los valores bajos de neutrófilos de los individuos coinfectados respecto a los no coinfectados podrían estar relacionados con la infección por *H. pylori*. No se encontraron diferencias significativas con relación al grado de virulencia de *H. pylori*.

Palabras clave: Coinfección, tuberculosis latente, parámetros sanguíneos, virulencia.

ABSTRACT

Tuberculosis continues being a globally major public health problem. Currently, infections caused by different microorganisms have been associated as a risk factor for the progression and control of tuberculosis, so researches aimed at studying coinfections associated with this disease are needed. The aim of this work was to characterize different ferric and haematological parameters in a population with latent tuberculosis and relate them to *H. pylori* infection and virulence. TB infection was defined by the PPD to 589 participants. 149 were positive for the test (induration ≥ 10 mm). An esophagogastroduodenoscopy was performed on 93 participants and blood samples were taken for blood analysis and levels of ferritin, serum iron and transferrin. 84 participants had complete results of all parameters evaluated, and 71/84 (84, 5 %) were positive for *H. pylori* infection. According to the above, the individuals were classified into two groups: LTBI/*H. pylori*+ and LTBI/*H. pylori*-. The haematological and ferric parameters between the groups were compared using the Mann-Whitney U test. The same parameters were compared with the degree of virulence (High, medium-low) of LTBI/*H. pylori*+ group. Significant differences were found in neutrophils (p-value = 0.002) and monocytes (p-value= 0.017) between the groups LTBI/*H. pylori*+ and LTBI/*H. pylori*-. The low neutrophil values in coinfecting individuals compared to non-coinfecting individuals could be related to *H. pylori* infection. No significant differences were found with the degree of virulence of *H. pylori*.

Key words: Coinfection, latent tuberculosis, blood parameters, virulence.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los esfuerzos realizados en el control y erradicación de la tuberculosis (TB), esta enfermedad continúa siendo un importante problema de salud pública a nivel global (OMS 2017). Para el 2016, se presentaron 1,3 millones de muertes y 10,4 millones de nuevos infectados, y se considera que alrededor de un tercio de la población mundial se encuentra latentemente infectada con tuberculosis (LTBI), de los cuales entre el 5 % y 10 % desarrollarán la enfermedad dentro de los dos a cinco años posteriores a la infección inicial, representando un continuo reservorio para su propagación (Gideon & Flynn 2011).

En la actualidad, las infecciones por VIH, virus de la influenza A y helmintos se han asociado como un factor de riesgo en la progresión y control de la TB, principalmente en países en desarrollo (Armitage & Moran 2016, Li & Zhou 2013, Redford *et al.* 2014), por lo que investigaciones orientadas al estudio de las coinfecciones asociadas a la TB son necesarias (Griffiths *et al.* 2011). En este sentido, se ha empezado a evaluar el vínculo epidemiológico entre *Mycobacterium tuberculosis* y *Helicobacter pylori*, dos bacterias altamente prevalentes a nivel mundial, que coexisten a lo largo de la vida del hospedero, y cuya adquisición es favorecida por factores de riesgo similares, como el hacinamiento y deficiencia de higiene (Perry *et al.* 2013). Sin embargo, la mayoría de estudios en este campo se han enfocado en buscar una asociación con la infección activa (Kanbay *et al.* 2007, Pawar *et al.* 2015, Wang *et al.* 2015), siendo muy poco lo que se conoce de esta asociación con la infección latente y presentando además resultados discordantes (Perry *et al.* 2010, Torres *et al.* 2003). En consecuencia, se requiere mayor información acerca del entrecruzamiento de estas infecciones, con el fin de elucidar si realmente la infección causada por una de estas bacterias podría afectar las manifestaciones clínicas de la otra.

H. pylori es un importante agente carcinógeno tipo I, con una prevalencia que varía entre 30 % y 50 % para países desarrollados y entre el 80 % y 90 % para países en desarrollo (Campuzano 2014). Su infección se ha asociado a condiciones patológicas como gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma MALT y adenocarcinoma gástrico (Amieva & Peek 2016, Atherton & Blaser 2009). Así mismo, *H. pylori* se ha vinculado a diversas patologías extragástricas asociadas a enfermedades coronarias, neurodegenerativas y hematológicas (Noto *et al.* 2013, Urrego *et al.* 2013).

Estudios epidemiológicos realizados en diferentes poblaciones han evidenciado una posible relación entre la infección por *H. pylori* y la presencia de anemia por deficiencia de hierro (Burns *et al.* 2015, Franceschi *et al.* 2015, Muhsen & Cohen 2008). Se ha descrito que *H. pylori* puede causar anemia ferropénica en niños (Baggett 2006, Cardenas *et al.* 2011, Haghi *et al.* 2008), mujeres embarazadas (Nashaat & Mansour 2014) y en poblaciones con una susceptibilidad particular a lesiones digestivas causadas por la infección (Uchiyama *et al.* 2004). No obstante, los mecanismos biológicos de esta asociación no están completamente entendidos (Urrego *et al.* 2013). Se piensa que la reducción de ácido ascórbico y de acidez a nivel gástrico debida a cambios inflamatorios e histológicos producidos por *H. pylori* podrían llevar a una inadecuada absorción de hierro y en consecuencia a su deficiencia (Annibale 2003). La adquisición directa de hierro por secuestro de lactoferrina (Husson *et al.* 1993) o hemoglobina del huésped (González & Olivares 2009) así como la respuesta regulatoria asociada a la hormona hepcidina durante la infección (Azab & Esh 2013) podrían ser otros mecanismos implicados en dicha asociación. De igual forma, se ha propuesto que los genes de virulencia *cagA* y *vacA* podrían participar en la alteración de las reservas de hierro del hospedero, actuando en conjunto durante el establecimiento de la infección crónica para apropiarse del hierro del huésped y favorecer así la replicación de *H. pylori* en la superficie celular (Noto *et al.* 2013).

Teniendo en cuenta lo anterior, y que adicionalmente, diversos estudios han evaluado parámetros a nivel hematológico (Atomsa *et al.* 2014, Iqbal *et al.* 2015, Rohini *et al.* 2016) y férrico (Minchella *et al.* 2015a) durante la infección tuberculosa activa, y se han considerado marcadores valiosos en el diagnóstico de la tuberculosis (Minchella *et al.* 2015b); este trabajo tuvo como objetivo caracterizar los parámetros férricos y hemoleucocitarios en una población con tuberculosis latente, y determinar si existe relación entre estas variables con la infección y virulencia de *H. pylori*.

MÉTODOS

1. Población y diseño de estudio

Este trabajo de investigación se desarrolló dentro del marco del estudio de corte transversal “Efecto de la coinfección por *Helicobacter pylori* y/o helmintos sobre la respuesta inmune específica a *Mycobacterium tuberculosis* en individuos con infección tuberculosa latente” realizado entre Agosto del 2016 y Diciembre del 2017 con 589 participantes pertenecientes al régimen subsidiado (14- 70 años), atendidos en los hospitales Cañaveralejo, Joaquín Paz Borrero, San Juan de Dios y Primitivo Iglesias de la ciudad de Santiago de Cali, Colombia. De acuerdo a datos de Secretaria de Salud

del Valle (2016) la ciudad presenta una incidencia de tuberculosis de 41 personas por cada 100.000 habitantes y se estima que alrededor del 70 % de las personas están infectadas crónicamente por *H. pylori* (Bravo *et al.* 2003).

Todos los participantes completaron una encuesta sociodemográfica junto con un cuestionario detallado acerca de su estado de salud y hábitos de vida. Se establecieron como criterios de inclusión presentar un resultado positivo a la prueba cutánea de PPD (induración ≥ 10 mm) al igual que síntomas de dispepsia (dolor o molestias en el abdomen superior, quemazón, pesadez etc.). Individuos con presencia de cáncer, diabetes, enfermedades respiratorias, enfermedad avanzada del hígado y corazón, VIH+/SIDA, desordenes de coagulación sanguínea o bajo administración de medicamentos con anticoagulantes, uso de antibióticos e inhibidores de bomba de protones y/o bismuto dentro de los tres meses previos a la participación en el estudio, historia de tratamiento específico contra tuberculosis o *H. pylori* actual o reciente (menor a tres meses), tratamiento prescrito para alergias o parásitos intestinales, historia de gastrectomía fueron excluidos del estudio. Igualmente, se excluyeron individuos con diagnóstico de anemia o positividad para el virus de hepatitis B o C, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. El proyecto contó con el aval del Comité Institucional de

Revisión de Ética Humana (CIREH) de la Universidad del Valle (No Aval: 116-016, 21 de Abril del 2016).

2. Evaluación de las infecciones

Infección tuberculosa latente

La infección por TB fue definida a través de la inyección intradérmica de 0,1 mL de 5 T.U del derivado proteico purificado de tuberculina PPD-S por personal capacitado. La interpretación de la prueba se realizó entre las 48h y 72h posteriores a la aplicación. Una induración ≥ 10 mm se consideró positiva para la infección latente por *M. tuberculosis*. Mediante radiografía de tórax se descartó la infección activa.

Infección por *H. pylori*

A los individuos positivos para la prueba de PPD con síntomas de dispepsia, se les realizó una endoscopia de vías digestivas altas. Durante el procedimiento se recolectó un total de 10 biopsias: cuatro biopsias para evaluación histopatológica que fueron almacenadas en formol al 10 %, tres biopsias para cultivo de *H. pylori* que fueron almacenadas en tioglicolato con glicerol al 20 % a -70°C y tres biopsias adicionales se preservaron para estudios posteriores (Fig. 1). El diagnóstico histopatológico para cada participante fue evaluado por un profesional en dicha área, empleando el sistema de clasificación de Sydney (Stolte & Meining 2001).

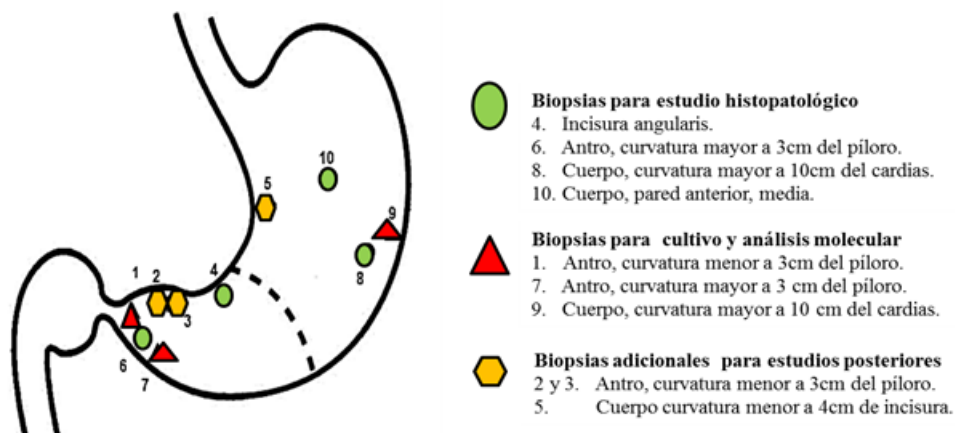


Figura 1. Diagrama de las regiones del estómago donde se realizó la toma de biopsias gástricas.

3. Cultivo de *H. pylori*, extracción de ADN y caracterización molecular

Para el cultivo se emplearon dos biopsias gástricas de la región antral (curvatura mayor y menor) las cuales fueron homogenizadas en solución salina estéril 0,89 % y posteriormente sembradas por estría en agar Columbia con sangre desfibrinada de cordero al 10 % más suplemento selectivo para *H. pylori* e incubadas bajo condiciones microaerófilas (5 % O_2 , 10 % CO_2 , 85 % N_2) a 37°C de 4 a 8 días. Consecutivamente, las

colonias con morfología sugestiva de *H. pylori*, fueron subcultivadas por agotamiento en agar Columbia con sangre desfibrinada de cordero al 10 % suplementada, e incubadas bajo las mismas condiciones mencionadas anteriormente. La identificación de *H. pylori* se realizó mediante tinción de Gram y análisis bioquímicos para la actividad oxidasa, catalasa y ureasa.

El ADN bacteriano se extrajo a partir de los cultivos, empleando un protocolo de ruptura enzimática con proteínas K y precipitación del ADN con etanol como lo describe Bustamante *et al.* (2013). Se realizó la carac-

terización molecular de los aislados bacterianos para los genes *vacA-s* y *vacA-m*, *cagA* y *cag Empty-site*, por PCR convencional. Las secuencias de los cebadores utilizados, el tamaño de los productos esperados y las referencias para las condiciones de amplificación respectivas, se describen en la Tabla 1. Todos los am-

plificados obtenidos, se corrieron en geles de agarosa al 2 %, empleando una cámara de electroforesis a un voltaje de 75V por 1h y se visualizaron en un transiluminador UV. El tamaño de las bandas de ADN fue estimado empleando un marcador de peso de 100pb.

Tabla 1. Cebadores utilizados para la caracterización molecular de *H. pylori* por PCR.

Gen	Región	Secuencia (5' – 3')	Amplicón (pb)	Referencia
<i>CagA</i>	CagAF	TTGACCAACAACCACAAACCGAAG	183	Chattopadhyay <i>et al.</i> (2004)
	CagAR	CTTCCCTTAATTGCGAGATTCC		
<i>Cag-Emptysite</i>	ES-F	AAGAGAGAGTGGTGCAT	106	Rahman <i>et al.</i> (2003)
	ES-R	TCATGCGAGCGGCGATGTG		
<i>VacA</i>	HPMGF	CACAGCCACTTTCAATAACGA	401/476	Chattopadhyay <i>et al.</i> (2004)
<i>m1/m2</i>	HPMGR	CGTCAAAATAATTCCAAGGG		
<i>VacA</i>	VA1F	ATGGAAATACAACAAACAC	259/286	
<i>s1/s2</i>	VA1R	CTGCTTGAATGCGCCAAAC		

4. Evaluación de parámetros férricos y hemoleucocitarios

Adicionalmente, se tomaron muestras sanguíneas de los participantes, bajo condiciones de ayuno, previas a la realización del procedimiento endoscópico, para lo cual se empleó un tubo con activador de coagulación y un tubo con anticoagulante EDTA a partir del método de venopunción usando sangre venosa. Las muestras se transportaron refrigeradas a un laboratorio clínico de referencia, donde se realizó un análisis de hemograma automatizado tipo V mediante el analizador CELL DYN RUBY y un análisis de concentración de ferri-

tina sérica, hierro sérico y transferrina a través de las técnicas quimioluminiscencia enzimática amplificada, química seca y turbidimetría respectivamente. Los resultados de los análisis se ajustaron según la altitud (1018msnm) y media poblacional para la ciudad de Santiago de Cali. Los rangos utilizados para cada una de las variables sanguíneas y férricas se describen en la Tabla 2. El porcentaje de saturación de transferrina fue calculado con la fórmula: % Saturación de transferrina (ST)= (Hierro sérico(ug/dL) × 100) / (Transferrina(mg/dL) × 1,4) (National Committee for Clinical Laboratory Standards 1998).

5. Análisis estadístico

Los individuos fueron clasificados en dos grupos: individuos con infección tuberculosa latente coinfectados por *H. pylori* (LTBI/*H. pylori*+) e individuos con infección tuberculosa latente sin infección por *H. pylori* (LTBI/*H. pylori*-). Inicialmente, se implementó la prueba de Shapiro-Wilks para probar normalidad en las variables férricas y hemoleucocitarias tomadas en cada uno de los grupos (LTBI/*H. pylori*+ y LTBI / *H. pylori*-). Debido a que no todas las variables cumplieron con el supuesto de normalidad y que los grupos no presentaron iguales tamaños de muestra, se recurrió a una prueba no paramétrica. Para evaluar diferencias entre cada una de las variables y la infección por *H. pylori*, se empleó la prueba U de Mann-Whitney. Para evaluar la relación entre la virulencia de *H. pylori* y las variables férricas y hemoleucocitarias, el grupo LTBI/*H. pylori*+ se subdividió en: virulencia alta y virulencia media-baja los cuales también se compararon

con la prueba U de Mann-Whitney. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa R versión 3.3.3. La significación estadística se aceptó con un p-valor ≤0.05.

RESULTADOS

Frecuencia de *H. pylori* en sujetos con infección latente por tuberculosis

De los 589 participantes, 149 (25,3 %) fueron clasificados como tuberculosos latentes (induración ≥10mm) confirmado por hallazgos radiológicos normales y ausencia de síntomas respiratorios. De estos individuos, 93 (62,4 %) continuaron en el estudio y realizaron tanto el procedimiento endoscópico como la toma de muestras sanguíneas (Fig. 2.)

Tabla 2. Valores de laboratorio usados como referencia para las variables hemoleucocitarias y férricas del estudio.

Parámetros		Intervalo Biológico de Referencia	Unidades
Hemoglobina (Hb)	Hombres	≥ 13	g/dL
	Mujeres	≥ 12	
Hematocrito (Hto)	Hombres	≥ 36	%
	Mujeres	≥ 39	
Volumen corpuscular medio (VCM)		80-94	fL
Hemoglobina corpuscular media (HCM)		28-33	pg
Concentración de Hb corpuscular media (MCHC)		33-36	%
Recuento de leucocitos		4,3-10	$10^3 \times \text{mm}^3$
Neutrófilos		2,25-8,48	$10^3 \times \text{mm}^3$
		46-72	%
Linfocitos		0,9-4,52	$10^3 \times \text{mm}^3$
		20-47	%
Monocitos		0,2-0,7	$10^3 \times \text{mm}^3$
		0-11	%
Recuento de eritrocitos		4,5-6	$10^6 \times \text{mm}^3$
Plaquetas		150-450	$10^3 \times \text{mm}^3$
Volumen plaquetar medio (MPV)		7-11	fL
Amplitud de distribución eritrocitaria (RDW)		11,5-15	%
Transferrina		206-381	mg/dL
Saturación transferrina (ST)		< 16	%
Hierro Sérico	Hombres	49-181	ug/dL
	Mujeres	37-170	
Ferritina	Hombres	28-365	ng/ml
	Mujeres	5-148	

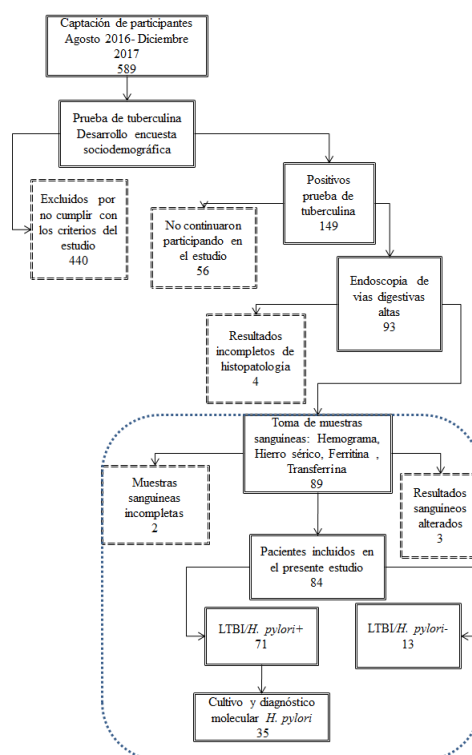


Figura 2. Esquema selección de la población de estudio. 84 individuos completaron la fase de selección y tuvieron resultados completos de todos los análisis realizados. 35 de los participantes positivos a la infección por *H. pylori* se les realizó cultivo y caracterización molecular.

Las características sociodemográficas de la población se muestran en la Tabla 3. De los 93 individuos, 6 (6,4 %) fueron excluidos por resultado endoscópico y de laboratorio incompletos y 3 (3,4 %) debido a ni-

veles alterados en los parámetros sanguíneos. De los 84 individuos restantes, el 84,5 % (71/84) presentó un resultado positivo por histología a la infección por *H. pylori*.

Tabla 3. Características de la población con infección tuberculosa latente (LTBI) inicialmente incluida en el estudio.

Características	Total (n= 93)
Edad, media (S.D)	47,17 ± 10,94
Sexo, n (%)	
Masculino	21 (22,6)
Femenino	72 (77,4)
Induración, n (%)	
10-14 mm	48 (51,6)
≥ 15 mm	45 (49,4)
Fumadores, n (%)	
Mujeres	11 (11,8)
Hombres	2 (2,2)
Sector donde habita (Comuna), n (%)	
Nor-occidente (1,2,3,9)	26 (28)
Nor-oriental (4,5,6,7,8)	55 (57)
Sur (18,19,20)	6 (6,5)
Distrito de Agua blanca (13,14,15,21)	6 (6,5)

Parámetros férricos (ferritina, hierro sérico y transferrina) y del hemoleucograma entre los individuos con tuberculosis latente coinfectados y no coinfectados por *H. pylori*.

De acuerdo con los análisis de los diferentes parámetros férricos y hemoleucocitarios, se observó que en el grupo de individuos con coinfección por *H. pylori*

se presentó una mayor cantidad de valores por debajo de los rangos establecidos en el estudio (Tabla 4). En este sentido, Solo el 3,6 % (3/84) de los individuos presentaron niveles bajos de hemoglobina al igual que bajos niveles de ferritina y hierro sérico, quienes pertenecieron al género femenino, con una edad media de 48 ± 15 años y de éstas, dos presentaron coinfección por *H. pylori*.

En la tabla 5 se muestran los estadísticos descriptivos para las variables férricas y hemoleucocitarias analiza-

das en este estudio, para los individuos con tuberculosis latente coinfectados o y no coinfectados con *H. pylori*.

Tanto el porcentaje como el número de neutrófilos (Fig. 3, p-valor=0,002 y p-valor=0,027 respectivamente), presentaron valores significativamente más bajos en los individuos coinfectados por *H. pylori* en compara-

ción a los no coinfectados. El porcentaje de monocitos mostró valores significativamente más altos en los individuos coinfectados con *H. pylori* en comparación a los no coinfectados (Fig. 3, p-valor=0,017).

Tabla 4. Individuos con valores bajo el rango establecido para cada uno de parámetros férricos y hemoleucocitarios.

Características Total (n= 84)				
	<i>H. pylori</i> positivos (n=71)		<i>H. pylori</i> negativos (n=13)	
Edad, media (S.D)				
Hombres	51,24±9,26		45,5±0,70	
Mujeres	45,31±1,58		51.45±9,34	
Sexo masculino, n (%)				
Masculino	17 (23,9)		2(15,4)	
Femenino	54 (76,1)		11(84,6)	
Consumo de cigarrillo, n(%)				
	11 (13,1)		2 (2,4)	
Parámetro	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Hemoglobina (Hb)	2	0	1	0
Volumen corpuscular medio (VCM)	0	0	2	0
Hematocrito (Hto)	2	0	1	0
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	7	1	4	0
Conc. Hb corpuscular media (MCHC)	36	11	6	0
Recuento de leucocitos	1	0	0	0
Neutrófilos %	9	2	0	0
Neutrófilos #	1	2	0	0
Linfocitos %	1	0	0	0
Recuento de eritrocitos	7	0	1	0
Amplitud de distribución eritrocitaria (RDW)	3	1	0	1
Plaquetas	1	0	0	0
Volumen plaquetar medio (MPV)	14	6	2	0
Transferrina	13	3	2	1
Saturación de transferrina (ST)	11	1	0	0
Hierro Sérico	1	0	0	0
Ferritina	1	0	0	0

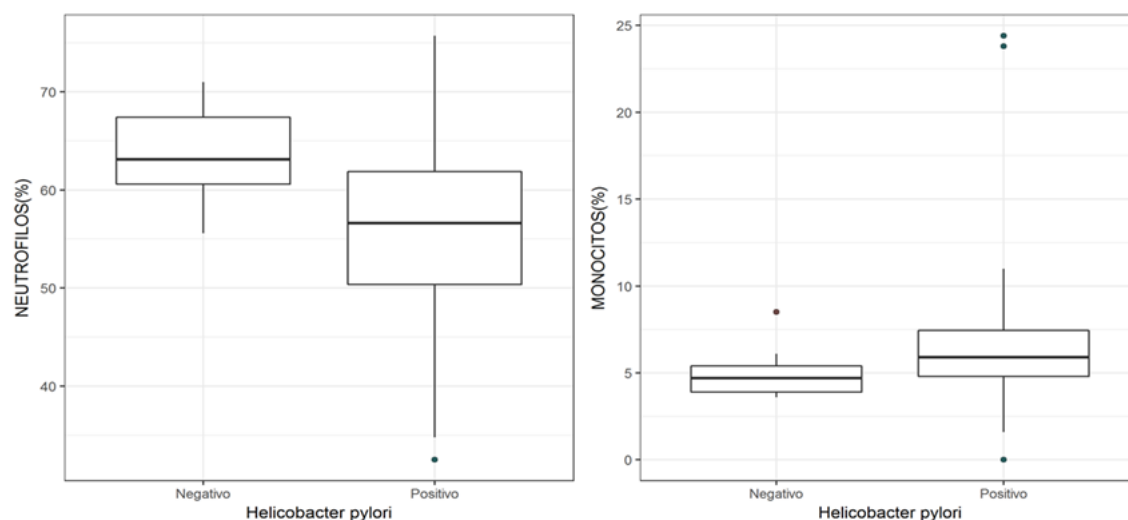
**Figura 3.** Diagrama de cajas que muestra la relación entre el porcentaje de neutrófilos y monocitos entre individuos coinfectados y no coinfectados por *H. pylori*

Tabla 5. Media, SD y Mediana de las variables férricas y hemoleucocitarias de acuerdo a la infección y virulencia de *H. pylori*. Valores-p obtenidos según la prueba de comparación utilizada.

Variable ¹	<i>H. pylori</i>							Virulencia						
	Positivo (n=71)			Negativo (n=13)			U-Test	Alta			Media-baja			U-Test
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	Valor-p	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	Valor-p
Recuento de leucocitos 10 ³ x mm ³	6,7	1,7	6,3	7,4	2,1	7,2	0,366	6,2	1,0	6,1	6,1	1,1	6,2	0,960
Neutrófilos %	55,7	9,0	56,6	63,5	4,8	63,1	0,002 ²	53,4	9,9	53,5	53,6	8,6	55,7	0,921
Neutrófilos 10 ³ x mm ³	3,8	1,4	3,6	4,8	1,7	4,7	0,027 ²	3,4	1,0	3,1	3,3	0,8	3,2	0,895
Linfocitos %	34,7	7,7	34,3	30,5	5,0	31,6	0,064	38,3	8,7	35,1	36,2	5,4	36,2	0,754
Linfocitos 10 ³ x mm ³	2,3	0,5	2,3	2,1	0,4	2,1	0,460	2,3	0,6	2,3	2,2	0,5	2,2	0,666
Monocitos %	6,5	3,6	5,9	4,9	1,3	4,7	0,017 ²	6,1	1,9	5,7	7,6	6,2	5,6	0,869
Monocitos 10 ³ x mm ³	0,4	0,3	0,4	0,3	0,1	0,3	0,168	0,3	0,1	0,3	0,4	0,4	0,3	0,960
Recuento de eritrocitos 10 ⁶ x mm ³	4,7	0,4	4,7	4,9	0,5	4,8	0,547	4,6	0,3	4,5	4,9	0,5	4,9	0,063
Hematocrito (Hto) %	43,3	4,4	43,1	43,1	5,3	42,6	0,906	42,1	3,7	42,2	45,0	4,9	43,9	0,072
Hemoglobina (Hb) gr/dL	14,0	1,3	13,9	14,1	1,9	13,6	0,892	13,7	1,1	13,9	14,5	1,5	14,3	0,141
Volumen corpuscular medio (VCM) fL	92,4	5,0	93,0	88,9	7,8	90,0	0,214	91,1	5,3	92,0	91,7	4,3	90,8	0,843
Hemoglobina corpuscular media (HCM) pg	29,5	1,8	29,7	28,7	2,5	29,7	0,443	29,4	1,5	29,7	29,7	1,3	29,7	0,692
Concentración de Hb corpuscular media (MCHC) %	32,0	1,5	31,7	32,4	1,4	32,7	0,319	32,3	1,2	32,3	32,4	1,2	32,3	0,692
Amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) %	13,0	1,7	12,6	13,3	1,5	13,1	0,205	12,6	1,1	12,6	13,3	2,0	13,1	0,372
Plaquetas 10 ³ x m ³	263,4	54,1	263,0	287,6	46,5	300,0	0,143	252,0	45,8	257,0	252,0	52,6	262,4	0,779
Volumen plaquetar medio (MPV) %	7,4	1,2	7,1	7,4	0,7	7,6	0,512	7,2	1,2	7,3	7,6	1,0	7,5	0,447
Hierro sérico ug/dL	100,9	45,8	97,0	87,4	44,8	69,0	0,203	90,7	42,9	86,0	113,0	52,9	99,0	0,228
Transferrina mg/dL	251,8	64,0	246,0	253,1	55,1	264,0	0,729	247,6	55,8	260,0	251,8	48,8	246,0	0,961
Saturación de transferrina %	123,0	93,4	106,0	114,8	128,1	72,8	0,380	149,7	108,1	115,0	134,5	77,9	122,5	0,974
Ferritina ng/ml	31,0	16,7	29,9	26,1	15,7	20,2	0,226	26,9	13,6	25,5	32,2	11,5	31,2	0,195

¹ Para las variables representadas por valores en porcentaje se calculó el valor de la media geométrica.

² Diferencias significativas en las variables señaladas.

Los parámetros férricos y del hemoleucograma no muestran diferencias acorde al grado de virulencia de la infección por *H. pylori*.

Los resultados de la comparación entre las variables férricas y hemoleucocitarias respecto a los niveles de virulencia alta y media-baja establecidos para *H. pylori*, no mostraron diferencias significativas en los valores de estos parámetros (Tabla 5).

Frecuencia de los genes *cagA* y *vacA* en el grupo de individuos con tuberculosis latente coinfectados por *H. pylori*.

Solo en 35 (47,3 %) de los individuos, se logró el aislamiento y caracterización molecular. El gen *cagA*

se detectó en 94,3 % (33/35) de las biopsias cultivadas. Los alelos *s1* y *s2*, así como los alelos *m1* y *m2* se encontraron en la totalidad de las muestras. El alelo *s1* se encontró en 57,1 % (20/35) de las muestras, mientras que el alelo *s2* en 34,3 % (12/35) de éstas. El alelo *m1* se detectó en 51,4 % (18/35) y el alelo *m2* en 40 % (14/35) de las muestras. En tres de los individuos se observaron los alelos *m1* y *m2*. El genotipo más común en todos los aislados clínicos fue *cagA*+/*vacA**s1m1* con 48,6 % (17/35). La infección múltiple se encontró en 68,6 % (24/35) de todos los casos analizados (Tabla 6).

DISCUSIÓN

En Colombia las investigaciones desarrolladas en TB se han enfocado principalmente en poblaciones que habitan lugares en condición de hacinamiento como

los centros penitenciarios; evaluándose tanto la enfermedad activa (Alarcón *et al.* 2016, Gomez *et al.* 2015, Rueda *et al.* 2013) como el estado latente (Rueda *et al.* 2014). Otros estudios han comparado la incidencia de la enfermedad entre centros penitenciarios y la

Tabla 6. Distribución de los genotipos *cagA* y *vacA* (*m* y *s*) para los aislados obtenidos de los individuos LTBI/*H. pylori*+

Alelos	Total de aislados (n=35)
CagA	
CagA (+)	33
CagA (-)	25
VacA m	
m1	18
m2	14
m1,m2	3
VacA s	
s1	20
s2	12
Genotipos	Número de individuos
CagA+/m1s1	17
CagA+/m1s2	3
CagA+/m2s2	10
CagA+/m2s1	3
CagA-/m1s1	11
CagA-/m1s2	2
CagA-/m2s1	3
CagA-/m2s2	9
Virulencia	Número de individuos
Alta	17/35
Media	16/35
Baja ³	2/35

³A causa del bajo número de individuos con baja virulencia este grupo se incluyó para los análisis estadísticos en el grupo de virulencia media.

población en general (Castañeda *et al.* 2013) o han evaluado la infección latente en contactos familiares de individuos con TB (Cobat *et al.* 2012, Del Corral *et al.* 2009), trabajadores de la salud (Ochoa *et al.* 2017) y la prevalencia de la infección en individuos con diabetes (Méndez *et al.* 2017). Este es el primer estudio conocido realizado en la población de Santiago de Cali, Colombia, cuyo objetivo fue caracterizar los parámetros férricos y hemoleucocitarios de una población con tuberculosis latente.

De acuerdo a Houben & Dodd (2016) la prevalencia de tuberculosis latente a nivel mundial para el 2014 fue estimada en 23 %. En comparación, este estudio encontró que el 25,3 % de la población muestreada fue positiva a la prueba de PPD. Teniendo en cuenta que, la población de estudio fue seleccionada a partir de criterios específicos, este número no representa la prevalencia de la población en general; Sin embargo da un estimado acerca de la cantidad de individuos infectados latentes que podrían encontrarse para la ciudad de Cali y de los cuales no se tiene información.

En cuanto a la infección por *H. pylori*, estudios previos como la revisión de informes histopatológicos realizada por Bravo *et al.* (2003) y el estudio en pacientes con gastritis crónica de Montañó (2006) para la ciudad de Cali, encontraron prevalencias para la infección de 63,1 % y 68,9 % respectivamente. En contraste, este

estudio presentó una mayor frecuencia de la infección por *H. pylori* (84,5 %) en la población de individuos latentes evaluada.

En cuanto a estudios asociados a análisis de parámetros sanguíneos en poblaciones con LTBI, Takenami *et al.* (2013) evaluó diferentes variables hemoleucocitarias en 88 contactos familiares de individuos con TB y no observó diferencias significativas entre los valores de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, neutrófilos, linfocitos y monocitos entre individuos LTBI y no LTBI. Este autor explica que aunque se han detectado anomalías hematológicas en individuos con TB pulmonar y TB diseminada como: anemia (Atomsa *et al.* 2014), leucocitosis (Iqbal *et al.* 2015) y trombocitosis (Sei *et al.* 2006), el perfil sanguíneo en el estado latente puede no reflejar los cambios característicos que aparecen durante el progreso de la infección al estado activo, pues al haber muy poca formación de bacilos y granulomas existe poca especificidad en las células sanguíneas circulantes (Smithburn *et al.* 1937). Este estudio está de acuerdo con esta observación, teniendo en cuenta que en el grupo de individuos LTBI no coinfectados por *H. pylori* fue menor la cantidad de valores por debajo el rango estimado para cada una de las variables analizadas en comparación con los individuos coinfectados.

En este sentido, aunque en los últimos años se ha gene-

rado evidencia de la asociación entre *H. pylori* y diversas enfermedades hematológicas (Campuzano 2014, Franceschi *et al.* 2015, Urrego Díaz *et al.* 2013), otros estudios realizados con personas infectadas y no infectadas por esta bacteria no han observado diferencias ni cambios notables en las variables sanguíneas, por lo que dicha relación sigue siendo discutida (López *et al.* 2006, Santos *et al.* 2009). A pesar de que en el grupo de individuos latentes coinfectado por *H. pylori* se pudieron observar una mayor cantidad de valores por debajo del rango en algunas de las variables estudiadas, sólo dos de tres individuos presentaron niveles bajos de hemoglobina, hematocrito, hierro sérico y ferritina. Pese a que se excluyeron del estudio individuos con niveles alterados de hemoglobina asociados a otras causas, no se puede asegurar a ciencia cierta que estos individuos presenten anemia debida a la infección por la bacteria. Por lo anterior, los resultados de este trabajo concuerdan con el estudio de Santos *et al.* (2009) donde se evaluaron adultos, niños y adolescentes de Argentina, Brasil, México, Bolivia, Cuba y Venezuela respecto a variables férricas y del hemograma y no se encontró evidencia que soportara la asociación entre *H. pylori* y anemia en estos países.

Respecto a la comparación de variables férricas y hemoleucocitarias entre los individuos tuberculosos latentes coinfectados y no coinfectados por *H. pylori*, se encontraron diferencias significativas en los valores de neutrófilos y monocitos de estos grupos. Según Karttunen *et al.* (1996), *H. pylori* infecta crónicamente el estómago e induce una marcada infiltración de leucocitos en la mucosa gástrica, afectando potencialmente la cantidad de leucocitos en sangre periférica. Un experimento desarrollado por Kondo *et al.* (2004) en individuos con *H. pylori* antes y después de la erradicación de la bacteria mostró una disminución en los niveles de leucocitos, neutrófilos y monocitos luego de 12 meses posteriores a la erradicación, concluyendo que la infección por *H. pylori* en la mucosa gástrica podría aumentar los recuentos de glóbulos blancos periféricos como neutrófilos y monocitos. Para la población latente evaluada en este estudio se observó lo contrario a lo propuesto por este autor, puesto que se encontraron niveles más bajos de neutrófilos en los individuos latentes coinfectados por *H. pylori* en comparación a los no coinfectados. Considerando que, las proporciones de los dos grupos comparados en este estudio son similares en cuanto al género y no se obtuvieron diferencias significativas por edad entre los grupos, se podría pensar que *H. pylori* estaría asociada con la disminución de neutrófilos en los individuos latentes coinfectados por esta bacteria. Sin embargo, se requieren más estudios en esta población que confirmen este hecho, donde se evalúe un número de muestra mayor, así como los niveles de neutrófilos luego de la erradicación de *H. pylori*.

Referente a la diferencia de monocitos encontrada entre individuos latentes coinfectados por *H. pylori* quienes presentaron niveles más altos de este parámetro en comparación a los individuos latentes no coinfectados, un estudio realizado por Schwartz & Weiss (1994) demostró que el consumo de cigarrillo es una variable que puede alterar los niveles de monocitos en sangre. En este trabajo no fueron excluidos individuos consumidores de cigarrillo, por lo que este factor pudo alterar los resultados del porcentaje de monocitos en este grupo de individuos.

Por otra parte, no se observó relación entre los parámetros férricos y hemoleucocitarios con el grado de virulencia de *H. pylori*. Un estudio realizado por Jafarzadeh *et al.* (2013) donde se relacionó el recuento hemático completo así como el recuento de neutrófilos con la presencia del gen *cagA* tampoco encontró diferencias significativas en estas variables. Considerando que dicho gen es un importante indicador de patogenicidad en *H. pylori* (Arévalo *et al.* 2009), uno de los factores que podría explicar los resultados de este estudio, es el hecho de que la mayoría de individuos *cagA*+, también presentaron colonización de cepas *cagA*- (68,6 %). La colonización múltiple de los genes *cagA* y *vacA* ha sido reportada en diversas regiones de Latinoamérica como Venezuela (Ghose *et al.* 2005), Brasil (Ashour *et al.* 2002) y México (Morales *et al.* 1999), donde se ha propuesto que en individuos con ésta característica, las cepas parecen estar realizando un intercambio genético que posibilita la adaptación específica al huésped y la evolución de su genoma (Ghose *et al.* 2005). En consecuencia, es difícil establecer grados de virulencia en este grupo de individuos y lograr observar diferencias entre los diferentes parámetros evaluados.

Adicionalmente, cabe mencionar que aunque la efectividad del método de cultivo para *H. pylori* no fue la esperada en comparación a otros estudios donde este método ha presentado una alta eficiencia (Moncayo *et al.* 2006); la caracterización molecular realizada a partir de cultivo encontró una alta frecuencia del gen *cagA* (94,3 %) así como de los alelos *s1* (57,1 %) y *m1* (51,4 %) del gen *vacA* para la población de individuos latentes coinfectada por *H. pylori*, las cuales fueron similares a las reportadas en estudios que han evaluado estos genes entre regiones de alto y bajo riesgo de cáncer gástrico en Colombia (Sicinschi *et al.* 2008, Trujillo *et al.* 2014).

En conclusión este trabajo logró evaluar diferentes parámetros férricos y hemoleucocitarios en una población LTBI, donde se encontraron valores significativamente más bajos de neutrófilos en los individuos coinfectados por *H. pylori* en comparación a los no coinfectados, hecho que podría estar relacionado con la infección por *H. pylori*. No se observaron diferencias entre los grupos respecto al grado de virulencia de *H. pylori* a nivel de las variables analizadas. Estudios que

incluyan un número más grande de muestras y que puedan evaluar estos parámetros antes y después de la erradicación de *H. pylori* se requieren para determinar cuál es el comportamiento de estas dos bacterias dentro del hospedero y su asociación con el mismo.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a toda la comunidad caleña participante del estudio y a los Hospitales Joaquín

Paz Borrero, Cañaveralejo, San Juan de Dios y Primitivo Iglesias de la ciudad de Santiago de Cali por brindar su apoyo al desarrollo del proyecto. A las auxiliares, enfermeras y médicos del Hospital Universitario del Valle por su acompañamiento, al igual que para la Universidad del Valle por su apoyo financiero. Finalmente, a los profesores, médicos y estudiantes pertenecientes al equipo de investigación por cada uno de los aportes realizados a este trabajo.

LITERATURA CITADA

- Alarcón, J., Martínez, L., Samir, M., Valderrama, J. and Bados, D. J. (2016), “Prevalencia de tuberculosis pulmonar en población privada de la libertad de 10 centros penitenciarios en Colombia, 2013”, *Acta Medica Peruana*, Vol. 33 No. 3, pp. 202–207.
- Amieva, M. and Peek, R.M. (2016), “Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer”, *Gastroenterology*, Elsevier Ltd, Vol. 150 No. 1, pp. 64–78.
- Annibale, B. (2003), “Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia”, *Gut*, Vol. 52 No. 4, pp. 496–501.
- Arévalo, A., Trespalacios, A.A. and Otero, W. (2009), “Importancia de la proteína CagA en la infección por *Helicobacter pylori*”, *Rev. Col. Gastroenterol*, Vol. 24 No. 4, pp. 388–395.
- Armitage, A.E. and Moran, E. (2016), “HIV-associated tuberculosis: Does the iron-regulatory hormone hepcidin connect anemia with poor prognosis?”, *Journal of Infectious Diseases*, Vol. 213 No. 1, pp. 3–5.
- Ashour, A.A., Magalhães, P.P., Mendez, E.N., Collares, G.B., De Gusmão, V.R., Queiroz, D.M., Nogueira, A.M., *et al.* (2002), “Distribution of *vacA* genotypes in *Helicobacter pylori* strains isolated from Brazilian adult patients with gastritis, duodenal ulcer or gastric carcinoma”, *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, Vol. 33 No. 3, pp. 173–178.
- Atherton, J.C. and Blaser, M.J. (2009), “Coadaption of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications”, *Jci*, Vol. 119 No. 9, p. 2475–2487.
- Atomsa, D., Abebe, G. and Sewunet, T. (2014), “Immunological markers and hematological parameters among newly diagnosed tuberculosis patients at Jimma University Specialized Hospital.”, *Ethiopian Journal of Health Sciences*, Vol. 24 No. 4, pp. 311–8.
- Azab, S.F. and Esh, A.M. (2013), “Serum hepcidin levels in *Helicobacter pylori*-infected children with iron-deficiency anemia: A case-control study”, *Annals of Hematology*, Vol. 92 No. 11, pp. 1477–1483.
- Baggett, H.C. (2006), “Endemic Iron Deficiency Associated With *Helicobacter pylori* Infection Among School-Aged Children in Alaska”, *Pediatrics*, Vol. 117 No. 3, pp. 396–404.
- Bravo, E. L., Cortés, A., Carrascal, E., Correa, P. and Ordóñez, N. (2003), “Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* en donantes de sangre de regiones colombianas con diferencias en la mortalidad por cáncer gástrico”, *Colombia Médica*, Vol. 34, pp. 124–131.
- Burns, M., Muthupalani, S., Ge, Z., Wang, T.C., Bakthavatchalu, V., Cunningham, C., Ennis, K., *et al.* (2015), “*Helicobacter pylori* Infection Induces Anemia, Depletes Serum Iron Storage, and Alters Local Iron-Related and Adult Brain Gene Expression in Male INS-GAS Mice.”, *PloS One*, Vol. 10 No. 11, pp. 1–22.
- Bustamante, J.A., Matta, A.J., Pazos, A. and Bravo, L.E. (2013), “In vitro effect of amoxicillin and clarithromycin on the 3’ region of *cagA* gene in *Helicobacter pylori* isolates”, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 19 No. 36, pp. 6044–6054.
- Campuzano, G. (2014), “Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection”, *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 20 No. 36, pp. 12818–12838.
- Cardenas, V.M., Prieto-Jimenez, C.A., Mulla, Z.D., Rivera, J.O., Dominguez, D.C., Graham, D.Y. and Ortiz, M. (2011), “*Helicobacter pylori* eradication and change in markers of iron stores among non-iron-deficient children in El

- Paso, Texas: An etiologic intervention study”, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Vol. 52 No. 3, pp. 326–332.
- Castañeda, D.M., Martínez-Ramírez, J.E., Bolivar-Mejía, A. and Rodríguez-Morales, A.J. (2013), “Differences in TB incidence between prison and general populations, Pereira, Colombia, 2010–2011”, *Tuberculosis, Elsevier Ltd*, Vol. 93 No. 3, pp. 275–276.
- Chattopadhyay, S., Patra, R., Ramamurthy, T., Chowdhury, A., Santra, A., Dhali, G.K., Bhattacharya, S.K., *et al.* (2004), “Multiplex PCR Assay for Rapid Detection and Genotyping of *Helicobacter pylori* Directly from Biopsy Specimens”, *American society of Microbiology*, Vol. 42 No. 6, pp. 2821–2824.
- Cobat, A., Barrera, L.F., Henao, H., Arbeláez, P., Abel, L., García, L.F., Schurr, E., *et al.* (2012), “Tuberculin skin test reactivity is dependent on host genetic background in Colombian tuberculosis household contacts”, *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 54 No. 7, pp. 968–971.
- Del Corral, H., París, S.C., Marín, N.D., Marín, D.M., López, L., Henao, H.M., Martínez, T., *et al.* (2009), “IFN γ Response to *Mycobacterium tuberculosis*, Risk of Infection and Disease in Household Contacts of Tuberculosis Patients in Colombia”, *PLoS ONE*, Vol. 4 No. 12, p. e8257.
- Franceschi, F., Gasbarrini, A., Polyzos, S.A. and Kountouras, J. (2015), “Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*”, *Helicobacter*, Vol. 20 No. S1, pp. 40–46.
- Ghose, C., Perez-Perez, G.I., Van Doorn, L.J., Domínguez-Bello, M.G. and Blaser, M.J. (2005), “High frequency of gastric colonization with multiple *Helicobacter pylori* strains in Venezuelan subjects”, *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 43 No. 6, pp. 2635–2641.
- Gideon, H.P. and Flynn, J.L. (2011), “Latent tuberculosis: what the host sees?”, *Immunologic Research*, Vol. 50 No. 2–3, pp. 202–12.
- Gomez, I.T., Llerena, C.R. and Zabaleta, A.P. (2015), “Tuberculosis y tuberculosis farmacorresistente en personas privadas de la libertad. Colombia, 2010–2012”, *Revista de Salud Pública*, Vol. 17 No. 1, pp. 97–105.
- González, M.A. and Olivares, J.J. (2009), “The gene *frpB2* of *Helicobacter pylori* encodes an hemoglobin-binding protein involved in iron acquisition”, *BioMetals*, Vol. 22 No. 6, pp. 889–894.
- Griffiths, E.C., Pedersen, A.B., Fenton, A. and Petchey, O.L. (2011), “The nature and consequences of coinfection in humans”, *Journal of Infection, Elsevier Ltd*, Vol. 63 No. 3, pp. 200–206.
- Haghi, M.T., Monajemzadeh, M., Motamed, F., Mahjoub, F., Sharifan, M., Shahsiah, R. and Kashef, N. (2008), “Anemia in Children with and without *Helicobacter pylori* Infection”, *Archives of Medical Research*, Vol. 39 No. 5, pp. 536–540.
- Houben, R.M.G.J. and Dodd, P.J. (2016), “The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling”, *PLOS Medicine*, Vol. 13 No. 10, p. e1002152.
- Husson, M.O., Legrand, D., Spik, G. and Leclerc, H. (1993), “Iron acquisition by *Helicobacter pylori*: importance of human lactoferrin”, *Infect Immun*, Vol. 61 No. 6, pp. 2694–2697.
- Iqbal, S., Ahmed, U. and Khan, M.A. (2015), “HAEMATOLOGICAL PARAMETERS ALTERED IN TUBERCULOSIS”, *Pak J Physiol*, Vol. 11 No. 1, pp. 13–16.
- Jafarzadeh, A., Akbarpoor, V., Nabizadeh, M., Nemati, M. and Rezayati, M.T. (2013), “Total leukocyte counts and neutrophil-lymphocyte count ratios among *helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcers: Independent of bacterial *CagA* status”, *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, Vol. 44 No. 1, pp. 82–88.
- Kanbay, M., Kanbay, A. and Boyacioglu, S. (2007), “*Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: A review of the literature”, *Respiratory Medicine*, Vol. 101 No. 2, pp. 203–209.
- Karttunen, T.J., Niemela, S. and Kerola, T. (1996), “Blood leukocyte differential in *Helicobacter pylori* infection”, *Digestive Diseases & Sciences*, Vol. 41 No. 7, pp. 1332–1336.
- Kondo, Y., Joh, T., Sasaki, M., Oshima, T., Itoh, K., Tanida, S., Kataoka, H., *et al.* (2004), “*Helicobacter pylori* eradication decreases blood neutrophil and monocyte counts.”, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 20 Suppl 1, pp. 74–79.
- Li, X.-X. and Zhou, X.-N. (2013), “Co-infection of tuberculosis and parasitic diseases in humans: a systematic review.”, *Parasites & Vectors, Parasites & Vectors*, Vol. 6 No. 1, p. 79.

- López, T., Almirall, J., Calvet, X., Quesada, M., Sanfeliú, I. and García, F.S.M. (2006), “*Helicobacter pylori* no contribuye al déficit de hierro de los pacientes en hemodiálisis”, *Nefrología*, Vol. 26 No 6, pp. 673–678.
- Méndez, J., Sánchez, E., Saavedra, A. and García, P. (2017), “Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus en una institución hospitalaria en la ciudad de Bogotá, Colombia”, *Acta Médica Colombiana*, Vol. 42 No 3, pp. 165–171.
- Minchella, P.A., Donkor, S., Owolabi, O., Sutherland, J.S. and McDermid, J.M. (2015a), “Complex anemia in tuberculosis: The need to consider causes and timing when designing interventions”, *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 60 No. 5, pp. 764–772.
- Minchella, P.A., Donkor, S., McDermid, J.M. and Sutherland, J.S. (2015b), “Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts”, *Tuberculosis, Elsevier Ltd*, Vol. 95 No. 3, pp. 288–293.
- Moncayo, J.I., Santacruz, J.J., Álvarez, A.L., Franco, B., López, M.A., Ángel, A., Gallego, M.L., *et al.* (2006), “Comparación de métodos diagnósticos en la infección por *Helicobacter pylori* en Quindío, Colombia”, *Colombia Médica*, Vol. 37 No. 3, pp. 203–212.
- Morales, R., Castillo-Rojas, G., Gonzalez-Valencia, G., Ponce De León, S., Cravioto, A., Atherton, J.C. and López-Vidal, Y. (1999), “Colonization of Mexican patients by multiple *Helicobacter pylori* strains with different *vacA* and *cagA* genotypes”, *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 37 No. 9, pp. 3001–3004.
- Montaño, J., Dossman, X., Herrera, J., Bromet, A. and Moreno, C. (2006), “*Helicobacter pylori* y estrés psicosocial en pacientes con gastritis crónica”, *Helicobacter*, Vol 37 No. 2, pp. 14–16.
- Muhsen, K. and Cohen, D. (2008), “*Helicobacter pylori* infection and iron stores: A systematic review and meta-analysis”, *Helicobacter*, Vol. 13 No. 5, pp. 323–340.
- Nashaat, E.H. and Mansour, G.M. (2014), “*Helicobacter pylori* and anemia with pregnancy”, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, Vol. 289 No. 6, pp. 1197–1202.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (1998), C61-A *Determination of Serum Iron, Total Iron- Binding Capacity and Percent Transferrin Saturation*; Approved Standard, Clinical and laboratory standards institute, USA.
- Noto, J.M., Gaddy, J. a, Lee, J.Y., Piazuolo, M.B., Friedman, D.B., Colvin, D.C., Romero-gallo, J., *et al.* (2013), “Iron deficiency accelerates *Helicobacter pylori* induced carcinogenesis in rodents and humans”, *The journal of clinical investigation*, Vol. 123 No. 1, available at: <https://doi.org/10.1172/JCI64373>.
- Ochoa, J., León, A.L., Ramírez, I.C., Lopera, C.M., Bernal, E. and Arbeláez, M.P. (2017), “Prevalence of tuberculosis infection in healthcare workers of the public hospital network in Medellín, Colombia: A Bayesian approach”, *Epidemiology and Infection*, Vol. 145 No. 6, pp. 1095–1106.
- Pawar, S., Reddy, S.R. and Chelluri, L.K. (2015), “Original Research Article Sero prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients of tuberculosis: Analysis by ELISA, western blot and indirect immune fluorescence assay”, *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, Vol. 4 No. 7, pp. 330–338.
- Perry, S., De Jong, B.C., Solnick, J. V., De La Luz Sanchez, M., Yang, S., Lin, P.L., Hansen, L.M., *et al.* (2010), “Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis”, *PLoS ONE*, Vol. 5 No. 1, available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008804>.
- Perry, S., Chang, A.H., Sanchez, L., Yang, S., Haggerty, T.D. and Parsonnet, J. (2013), “The immune response to tuberculosis infection in the setting of *Helicobacter pylori* and helminth infections”, *Epidemiology & Infection*, Vol. 141 No. 6, pp. 1232–1243.
- Rahman, M., Mukhopadhyay, A.K., Nahar, S., Datta, S., Ahmad, M.M., Sarker, S., Masud, I.M., *et al.* (2003), “DNA-level characterization of *Helicobacter pylori* strains from patients with overt disease and with benign infections in Bangladesh”, *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 41 No. 5, pp. 2008–2014.
- Redford, P.S., Mayer-Barber, K.D., McNab, F.W., Stavropoulos, E., Wack, A., Sher, A. and O’Garra, A. (2014), “Influenza A virus impairs control of *mycobacterium tuberculosis* coinfection through a type I interferon receptor-dependent pathway”, *Journal of Infectious Diseases*, Vol. 209 No. 2, pp. 270–274.
- Rohini, K., Surekha Bhat, M., Srikumar, P.S. and Mahesh Kumar, A. (2016), “Assessment of Hematological Parameters in Pulmonary Tuberculosis Patients”, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, Springer India, Vol. 31 No. 3, pp. 332–335.

- Rueda, Z. V, Arroyave, L., Marin, D., López, L., Keynan, Y., Giraldo, M.R., Pulido, H., *et al.* (2014), “High prevalence and risk factors associated with latent tuberculous infection in two Colombian prisons.”, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Vol. 18 No. 10, pp. 1166–1171.
- Rueda, Z.V., López, L., Vélez, L.A., Marín, D., Giraldo, M.R., Pulido, H., Orozco, L.C., *et al.* (2013), “High incidence of tuberculosis, low sensitivity of current diagnostic scheme and prolonged culture positivity in four Colombian prisons. A cohort study”, *PLoS ONE*, Vol. 8 No. 11, pp. 1–9.
- Santos, I.S., Boccio, J., Davidsson, L., Hernandez-Triana, M., Huanca-Sardinas, E., Janjetic, M., Moya-Camarena, S.Y., *et al.* (2009), “*Helicobacter pylori* is not associated with anaemia in Latin America: Results from Argentina, Brazil, Bolivia, Cuba, Mexico and Venezuela”, *Public Health Nutrition*, Vol. 12 No. 10, pp. 1862–1870.
- Schwartz, J. and Weiss, S.T. (1994), “Cigarette smoking and peripheral blood leukocyte differentials.”, *Annals of Epidemiology*, Vol. 4 No. 3, pp. 236–242.
- Secretaria de Salud del Valle del Cauca (2015), *Informe Anual 2015*, Gobernación del Valle del Cauca, Santiago de Cali, Colombia.
- Sei, W.L., Young, A.K., Young, S.Y., Um, S.W., Sang, M.L., Yoo, C.G., Young, W.K., *et al.* (2006), “The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis”, *Journal of Korean Medical Science*, Vol. 21 No. 6, pp. 1028–1032.
- Sicinschi, L.A., Correa, P., Peek, R.M., Camargo, M.C., Delgado, A., Piazuelo, M.B., Romero-gallo, J., *et al.* (2008), “*Helicobacter pylori* Genotyping and Sequencing Using Paraffin- Embedded Biopsies from Residents of Colombian Areas with”, *Helicobacter*, Vol. 13, pp. 135–145.
- Smithburn, K.C., Sabin, F.R. and Hummel, L.E. (1937), “Haematological studies in experimental tuberculosis”, *American Review of tuberculosis*, Vol. 36, pp. 673–691.
- Stolte, M. and Meining, A. (2001), “The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment.”, *Canadian Journal of Gastroenterology*, Vol. 15 No. 9, pp. 591–598.
- Takenami, I., Loureiro, C. and Machado J. (2013), “Blood Cells and Interferon-Gamma Levels Correlation in Latent Tuberculosis Infection”, *Pulmonol*, Vol. 2013, pp. 1–14.
- Torres, M. a, Passaro, D.J., Watanabe, J., Parsonnet, J., Small, P., Miyagu, J., Rodriguez, C., *et al.* (2003), “No association between *Helicobacter pylori* and *Mycobacterium tuberculosis* infections among gastrointestinal clinic attendees in Lima, Peru.”, *Epidemiology and Infection*, Vol. 130 No. 1, pp. 87–91.
- Trujillo, E., Martínez, T., Bravo, M.M. and Bravo, M.M. (2014), “Genotipificación de los factores de virulencia *vacA* y *cagA* de *Helicobacter pylori* en individuos de dos regiones de Colombia con riesgo opuesto de cáncer gástrico”, *Biomédica*, Vol. 34 No. 4, pp. 567–73.
- Uchiyama, K., Ida, K., Okuda, J., Asai, Y., Ohyama, Y., Kuroda, M., Matsumoto, N., *et al.* (2004), “Correlations of hemoglobin index (IHb) of gastric mucosa with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and inflammation of gastric mucosa”, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Vol. 39 No. 11, pp. 1054–1060.
- Urrego Díaz, J.A., Otero Regino, W. and Gómez Zuleta, M. (2013), “*Helicobacter pylori* y enfermedades hematológicas”, *Revista Colombiana de Gastroenterología*, Vol. 28 No. 4, pp. 329–337.
- Wang, L., Guan, Y., Li, Y., Liu, X., Zhang, Y., Wang, F., Kong, L., *et al.* (2015), “Association Between Chronic Respiratory Diseases and *Helicobacter pylori*: A Meta-Analysis”, *Archivos de Bronconeumología*, Vol. 51 No. 6, pp. 273–278.
- Organización mundial de la Salud (2016), WHO 2017: *Global Tuberculosis Report*, Organización mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.