

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL —1º DE OCTUBRE—

TESIS

TITULO:

***“Púrpura Trombocitopénica Idiopática e Infección  
por Helicobacter pylori”***

Para obtener el Título de Especialista en:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

**Dra. Karina Teresita González Rodríguez**

Asesores de Tesis:

Dr. Salvador Silva López  
Dra. María Luisa Osnaya Ortega

Registro Número 118.2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## APROBACION DE TESIS

DR. RICARDO JUAREZ OCAÑA  
Jefe de Enseñanza HR —1º de Octubre”

DR. SALVADOR SILVA LOPEZ  
Asesor de Tesis  
Medico Adscrito de Hematología  
HR —1º de Octubre”

DRA. MARIA LUISA OSNAYA ORTEGA  
Asesor de Tesis  
Medico Adscrito de Hematología  
HR —1º de Octubre”

DR. OCTAVIO CURIEL HERNANDEZ  
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

DR. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS  
Jefe Unidad de Investigación Clínica  
HR —1º de Octubre —

## AGRADECIMIENTOS

Ni como empezar ni como terminar.....ir descubriendo el camino a golpes y tropezones.....el resultado se disfruta más.....

Esta no ha sido para mi una vía que solamente me permita obtener mi título si no más bien un reto en todos los sentidos y me ha permitido lograr un gran objetivo personal y profesional.

Agradezco infinitamente a mi hijo Arath Alejandro mi más grande tesoro y el mayor logro de mi vida, quien junto con mi madre han sido motores y alicientes día a día así como el apoyo incondicional de mi esposo José, mis hermanos, Fernando y Jorge, que aunque se encuentran lejos de mi siempre serán grandes pilares en mi vida, a todos los amo profundamente.

A mis profesores y maestros internistas con vocación de enseñanza, resaltando la amplia calidad humana del Dr. Antonio Torres, Dr. José Antonio Bautista, Dra. Teresa Fernández, Dra. Nancy García y Dra. Angélica Luckie, eterna gratitud y esperanza de dignificar sus enseñanzas, especialmente al Dr. Salvador Silva, a quien siempre llevaré en mi corazón y trataré de nunca defraudarlo y que siempre me contagió con su dedicación y disposición hacia la hematología para aspirar a lograr una de las metas más importantes de mi vida, así también a la Dra. María Luisa Osnaya a quien debo la idea original de este proyecto de investigación y no podría faltar de mencionar la señorita enfermera Cristina Ceja quien colabora en el departamento de hematología.

Al Dr. Octavio Curiel, profesor titular de mi curso, muchas gracias por toda su paciencia y apoyo.....

*No más....no menos....  
No mucho ni poco..  
Nada....¡Nunca!  
Encontrar el justo medio....  
ese es  
El verdadero reto...*

Autor: Karina González

# Púrpura Trombocitopénica Idiopática e Infección por *Helicobacter pylori*

Experiencia en el HR —1° de Octubre —  
del ISSSTE en México

## INDICE

Resumen.....	pag. 6
I. Introducción.....	pag. 7
II. Marco Teórico.....	pag. 9
III. Planteamiento del problema.....	pag. 25
IV. Justificación.....	pag. 25
V. Objetivos.....	pag. 26
VI. Material y Métodos.....	pag. 27
VII. Resultados.....	pag. 30
VIII. Discusión.....	pag. 34
IX. Conclusiones.....	pag. 36
X. Referencias Bibliográficas.....	pag. 38
XI. Anexos.....	pag. 44

## RESUMEN

*Diversos reportes desde 1999 han evidenciado a nivel mundial la asociación entre la Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) y la infección por Helicobacter pylori.*

*Se ha documentado que al proporcionar tratamiento de erradicación bacteriana se ha logrado la resolución de la PTI hasta en un 50% de los pacientes.*

*Se presenta una serie de 14 pacientes de población mexicana perteneciente al Hospital Regional "1° de Octubre" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado con PTI crónica y refractaria en donde el 100% fue negativo para infección por H pylori mediante determinación de Antígeno en Heces.*

## I. INTRODUCCION

La *Púrpura Trombocitopénica Idiopática*, también conocida como púrpura trombocitopénica primaria, se define por una cuenta plaquetaria baja, médula ósea normal y ausencia de otras causas de trombocitopenia.<sup>1</sup> La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) es un síndrome causado por la destrucción excesiva de plaquetas recubiertas por auto anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria.<sup>2</sup>

En los adultos, la PTI es más común en mujeres jóvenes: 72% de los pacientes mayores de 10 años son mujeres. La incidencia es de 100 casos por 1 millón de personas por año, y la mitad de estos casos ocurre en niños.<sup>3-5</sup>

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática en adultos es generalmente una enfermedad crónica en donde una cuenta plaquetaria baja es la causa de sangrado muco cutáneo. Es un diagnóstico de exclusión. La Pseudo trombocitopenia y algunos desordenes como trombocitopenia inducida por drogas, trombocitopenia microangiopática, falla medular y trombocitopenia congénita deben excluirse.

La púrpura puede ser primaria (idiopática) o secundaria. La Púrpura Trombocitopénica secundaria esta asociada a Lupus eritematoso sistémico, leucemia linfocítica crónica, linfoma e infección por VIH, infección por Hepatitis C y una amplia variedad de otros desordenes.<sup>6</sup>

Ahora bien en cuanto a la fisiopatología de la PTI mencionada anteriormente como una entidad heterogénea pone como marco la posible implicación de agentes bacterianos entre otros. Los mecanismos patogénicos que subyacen en la relación entre la infección por *H pylori* y la PTI están siendo elucidados, pero algunos datos sugieren que el efecto de la erradicación de la bacteria puede depender tanto de factores genéticos del huésped, factores culturales o a las cepas de *Helicobacter pylori*. Los factores que incitan PTI permanecen inciertos, sin embargo la asociación con hepatitis C, citomegalovirus, y virus comunes en la niñez sugieren que agentes infecciosos pueden contribuir<sup>56</sup>.

*H pylori* expresa antígenos Lewis (Le) de una forma cepa-dependiente. Los antígenos Le se adsorben a las plaquetas y pueden servir como flancos para los anticuerpos anti-Le en paciente con un fondo genético inapropiado.

*H pylori* induce alteraciones en los perfiles de citocinas y puede promover el desarrollo de trombocitopenia autoinmune. Algunas cepas de *H pylori* se unen al Factor de von Willebrand (VWF) e induce glicoproteína Ib (GPIb) y Fc RIIa agregación plaquetaria dependiente en presencia de anticuerpos de *H pylori*. Esta interacción puede contribuir a la asociación de *H pylori* con enfermedades cardiovasculares y promueve el consumo plaquetario.<sup>64</sup> Finalmente, el directo mimetismo antigénico entre *H pylori* y las glicoproteínas plaquetarias debe considerarse.<sup>58</sup>

## **II. MARCO TEORICO**

### *RECUERDO HISTÓRICO*

Desde la primera descripción en 1735 por Werlhof de una enfermedad hemorrágica como "morbus maculosus hemorrhagicus", <sup>7</sup> el diagnóstico y tratamiento de la PTI ha estado en constante debate. En un principio y hasta no hace muchos años, la PTI se denominaba, púrpura trombocitopénica idiopática. Se consideraba una enfermedad hemorrágica que ocurría tanto en niños como en adultos y de la que se desconocía la etiopatogenia.

La primera esplenectomía con éxito se llevó a cabo en Praga en 1916, casi 200 años mas tarde de su primera descripción, tal y como fue referida por Kasuelson, <sup>8</sup> Existen múltiples mecanismos que pueden causar PTI, por lo cual se considera un síndrome heterogéneo. <sup>9</sup>

A partir de 1950, la teoría del mecanismo inmuno patogénico de la PTI fue cada vez más convincente y así Harrington en 1951 después de auto administrarse plasma de un paciente con PTI, desarrolló la enfermedad de forma transitoria. <sup>10</sup>

### **Fisiopatología de la PTI**

Hace más de 50 años, Harrington demostró por primera vez un factor plasmático en pacientes con PTI que inducía trombocitopenia en sujetos normales. Estudios subsecuentes identificaron a este factor como autoanticuerpos antiplaquetarios contra las glicoproteínas en la membrana plaquetaria. Mecanismos adicionales pueden conllevar a la destrucción plaquetaria que incluye la activación de las células T cooperadoras, las células T citotóxicas. Sin embargo, el evento inicial se desconoce. <sup>6</sup>

El primer antígeno en ser identificado fue reconocido sobre la base de la falla de los anticuerpos en unirse a las plaquetas que eran genéticamente deficientes en el complejo glucoproteico IIb/IIIa. Los anticuerpos que reaccionaban con las glicoproteínas Ib/IX, Ia/IIa, IV y V y otras determinantes plaquetarias han sido identificadas, <sup>11-14</sup> y la presencia de anticuerpos en contra de múltiples antígenos es típico. <sup>12</sup>

La PTI es un síndrome causado por la destrucción excesiva de plaquetas recubiertas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria. La destrucción de las plaquetas se lleva a cabo en los macrófagos del sistema retículo endotelial.<sup>15-19</sup>

Mediante diversas técnicas de laboratorio se ha podido demostrar la presencia de autoanticuerpos en el suero de hasta el 80% de los pacientes con PTA. La mayoría de los anticuerpos están dirigidos contra epítomos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente el complejo GPIIb-IIIa, Ib-IX, Ia-IIa, IV y V. En la mayoría de los pacientes se encuentran mezclas de anticuerpos que reaccionan con más de una glicoproteína.<sup>20-28</sup>

La clase de inmunoglobulina involucrada es IgG en el 92% de los casos, la subclase IgG1 es la más frecuente (82%).<sup>(31-32)</sup> Se ha demostrado la fijación de complemento hasta C3b en casos muy raros. El comportamiento de los anticuerpos antiplaquetas en la fisiopatología de la enfermedad es controversial; sin embargo, en general se está de acuerdo en que el título de éstos disminuye en pacientes que están en remisión y aumenta en periodos de recurrencia de la enfermedad.<sup>29</sup>

Los pacientes adultos con PTI comúnmente tienen un número incrementado de células T HLA-DR+, un número incrementado de receptores solubles de ínter leucina 2 y perfil de citocinas sugerente de activación del precursor T cooperador y células T cooperadoras tipo 1.<sup>30</sup>

La PTI ha sido diagnosticada en gemelos monocigóticos<sup>(31)</sup> y en algunas familias<sup>32</sup> y una propensión a la producción de autoanticuerpos en algunos miembros de estas familias. Una prevalencia incrementada de los alelos HLA-DRw2 y DRB1\*0410 ha sido asociada con una respuesta favorable y desfavorable, respectivamente, a corticosteroides, y HLA-DRB1\*1501 se ha ligado a una respuesta desfavorable a esplenectomía. Sin embargo numerosos estudios han fallado en demostrar una asociación consistente entre PTI y polimorfismos específicos del complejo mayor de histocompatibilidad I o II.<sup>32</sup>

### *Linfocitos T*

Se ha encontrado un número elevado de linfocitos TCR $\gamma\delta$ +. Existiendo una correlación positiva entre este heterodímero en la membrana de los linfocitos T y el grado de trombocitopenia. La presencia de este heterodímero puede ser importante en la patogénesis de la púrpura, por lo menos en algunos pacientes. Se ha demostrado la interacción de células Th con células presentadoras de antígeno como el estímulo primario para la producción de anticuerpos antiplaqueta en estos pacientes.<sup>33-35</sup>

### *Linfocitos B*

Los pacientes con PTA tienen anticuerpos que reconocen diferentes antígenos plaquetarios, principalmente los complejos GPIIb-IIIa, Ib-IX, Ia-IIa y otros.<sup>14,36</sup> No se conoce el mecanismo por el cual estos anticuerpos llevan a la disfunción de las células T supresoras, pero esta disfunción conduce a la perpetuación del fenómeno autoinmune. Algunos estudios han demostrado que este fenómeno puede corregirse con dosis repetidas de IgG, que al parecer aumenta la actividad T supresora. Se ha visto que en los pacientes con anticuerpos contra GPIb, la trombocitopenia es más severa y la respuesta a los esteroides es pobre. Esto puede deberse a que además de la IgG estos pacientes tienen IgM y C3 asociado a las plaquetas.<sup>37-40</sup>

En algunos pacientes con PTA crónica existe una correlación positiva entre el porcentaje de células B CD5+ y la cantidad de IgM asociada a las plaquetas. De aquí se especula que las células CD5+ juegan un papel muy importante en la producción de autoanticuerpos. El tratamiento con dosis altas y repetidas de IgG intravenosa disminuye la cantidad de los linfocitos CD5+

Finalmente, ha sido muy difícil demostrar la presencia de anticuerpos antiplaquetas en el suero de los pacientes con PTA. Tal vez se deba a que son anticuerpos de baja afinidad, por lo que se han usado, con poco éxito, una serie de procedimientos para mejorar la detección. Además no se ha encontrado una correlación ni entre la cantidad de anticuerpo asociado a las plaquetas y la cantidad de anticuerpos en el suero, ni entre la trombocitopenia y la presencia de púrpura.<sup>41</sup>

## *Citocinas*

Se ha postulado que la respuesta de citocinas en la PTA crónica es tipo Th1 ya que los niveles séricos de IL-2, IFN $\gamma$  e IL-11 están elevados; mientras que IL-4 está disminuida. También el receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) está aumentado en el plasma de los pacientes con PTA aguda o crónica, y no responde al tratamiento con metil prednisolona en pacientes con PTA crónica. No hubo diferencias significativas en la producción de IL-6.

## **Cuadro Clínico de la PTI**

El inicio es insidioso. La historia clínica y la exploración física son normales, excepto por síntomas y signos de sangrado que acompaña a los desordenes plaqueta ríos. Son comunes la púrpura, epistaxis, sangrado gingival; la hematuria y el sangrado gastrointestinal son menos comunes y el sangrado intracraneal es raro. El sangrado severo que requiera de transfusión es inusual a menos que las plaquetas disminuyan a menos de 10,000/mm<sup>3</sup>, e incluso con este nivel no ocurre el sangrado en los pacientes. Un bazo palpable es evidencia en contra de PTI.

En los niños es un trastorno clínicamente diferente, es más común que en los adultos (40% de todos los pacientes son menores de 10 años) y ambos sexos se afectan por igual. El inicio es típicamente abrupto con trombocitopenia severa, y remisiones espontáneas y permanentes, ocurriendo en 80% de los niños. La cronicidad, es inusual, y se observa en las circunstancias clínicas de presentación en los adultos, es decir, predominio del sexo femenino y al momento de la presentación con mayor numero de cuenta plaquetaria.<sup>1</sup>

Se estima que la PTI ocurre en 1 a 2 de cada 1000 embarazos representando el 3% de las mujeres que tienen trombocitopenia al momento del parto.<sup>42</sup> El diagnóstico de PTI primariamente sospechado durante el embarazo continua siendo un dilema, no se cuenta con un enfoque uniforme para el manejo hasta el momento.<sup>43</sup> El diagnostico diferencial de trombocitopenia durante el embarazo incluye la hipertensión asociada al embarazo y condiciones relacionadas como el síndrome de HELLP, procesos hemolíticos microangiopáticos y trombocitopenias hereditarias así como trombocitopenia gestacional (también referida como incidental o trombocitopenia benigna del embarazo) la cual representa el 75% de los casos de trombocitopenias en mujeres sanas a termino quienes han tenido un embarazo normal.<sup>44-45</sup>

Algunas características incluyen: trombocitopenia leve (cuneta de plaquetas mayor de 70,000 por mm<sup>3</sup> en 95% de los casos) y normalización de la cuenta plaquetaria a los 2 meses después del parto. No hay ninguna implicación en la salud materna o fetal. La presencia de PTI debe ser sospechada si se detecta trombocitopenia aislada severa en etapas tempranas del embarazo. Idealmente el recuento plaquetario materno debe ser mantenido arriba de 30,000/ mm<sup>3</sup> durante el embarazo y arriba de 50,000/ mm<sup>3</sup> cerca del termino del mismo para minimizar la necesidad de transfusión plaquetaria.<sup>46</sup>

La duración del sangrado puede ayudar a distinguir entre una PTI aguda o crónica; la ausencia de síntomas sistémicos ayuda a los clínicos a descartar formas secundarias u otros diagnósticos. Es importante el interrogatorio dirigido hacia el uso de fármacos u otras sustancias que pudieran causar trombocitopenia.

## **Clasificación**

Tradicionalmente la PTI se clasifica en cuanto a su forma de presentación en aguda con una evolución inferior a los seis meses y crónica, ambas formas, como hemos visto, se consideran secundarias a un fenómeno inmunológico.<sup>47</sup>

### *PTI aguda*

Es un hecho frecuente en los niños y representa el 90% de los casos infantiles de trombocitopenia inmunitaria.<sup>66</sup> El 60% de estos pacientes se recupera en 4 a 6 semanas y más del 90% lo hacen en 3 a 6 meses. La PTI aguda es rara en los adultos y representa menos del 10% de los casos pospuberales de trombocitopenia inmunitaria.<sup>48</sup> La PTI aguda está causada por inmuno complejos formados por antígenos víricos que se han unido a los receptores Fc de las plaquetas, o por anticuerpos formados contra los antígenos víricos y que representan reacción cruzada con las plaquetas. Además de los trastornos víricos citados antes, el diagnóstico diferencial debe hacerse con las formas atípicas de la anemia aplásica, las leucemias agudas o los tumores metastáticos.<sup>49</sup>

### *PTI crónica*

La mayoría de los adultos presenta una forma más insidiosa de trombocitopenia, que puede durar años y que se conoce como PTI crónica. La enfermedad será catalogada como crónica si luego de 12 meses de evolución (desde la fecha de diagnóstico) sigue presentando recuentos plaquetarios  $< 150 \times 10^9/l$ .

### *PTI crónica refractaria*

Existe un gran predominio de la forma crónica de la enfermedad en el paciente adulto y la mayoría requerirá otras formas de terapia, más comúnmente esplenectomía. Ambas, esteroides y esplenectomía inducen respuestas a largo plazo en aproximadamente 75% de los pacientes, el restante 25% son refractarios a la terapia estándar y constituyen un subgrupo con una mortalidad significativamente mayor comparada con aquellos que responden a esteroides y/o esplenectomía.

## **Diagnóstico**

Para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) deberán estar presentes los cuatro requisitos siguientes:

- a) Síndrome purpúrico con trombocitopenia (recuento plaquetario menor de  $100 \times 10^9/l$ ).
- b) Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (por ejemplo: mononucleosis infecciosa, hepatitis).
- c) Ausencia de patología sistémica de base (por ejemplo: lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma).
- d) Megacariocitos normales o aumentados en médula ósea (este criterio puede ser reemplazado por la ocurrencia de remisión espontánea completa en aquellos pacientes a los que no se les hubiera realizado punción de médula ósea).<sup>48</sup>

El diagnóstico de PTI se basa en la historia clínica, el examen físico, la biometría hemática y la observación del extendido de la sangre periférica. El cuadro clínico común es la presencia de púrpura trombocitopénica. En este síndrome hemorrágico las petequias en piel y mucosas, las epistaxis y gingivorragias son las manifestaciones más comunes.

La hematuria, hemorragia de tubo digestivo o del sistema nervioso central son menos frecuentes, pero cuando ocurren ponen en peligro la vida de los pacientes.<sup>50</sup> En la biometría hemática el dato principal es una cuenta de plaquetas baja. Para muchos investigadores clínicos la observación del extendido de sangre periférica es muy importante, ya que proporciona información sobre el tamaño y morfología de plaquetas, eritrocitos y leucocitos, de esta manera se pueden distinguir algunas posibles causas de plaquetopenia,<sup>51</sup>

Además de la trombocitopenia, la biometría hemática debe ser normal para la edad del paciente, si es anormal, no explicada por la sintomatología del paciente (Ej., anemia secundaria a epistaxis). Debe realizarse extendido de sangre periférica para descartar pseudotrombocitopenia, síndromes hereditarios de plaquetas gigantes y otros desordenes hematológicos. Normalmente se observan, plaquetas grandes e inmaduras (megacariocitos). Estas plaquetas jóvenes reticuladas que son detectadas por citometría de flujo por su contenido de RNA mensajero son presumiblemente más activas,<sup>36</sup> ofreciendo una explicación para la observación de que el sangrado en la PTI es menos pronunciado que en estados de falla medular con cuentas plaquetarias similares.

Uno de los temas más importantes es la necesidad del aspirado de médula ósea. Según las Guías de la Sociedad Americana de Hematología el AMO no se requiere en adultos menores de 60 años si la presentación clínica es típica pero será apropiado antes de realizar esplenectomía.<sup>51</sup> Aunque no es obligatorio, muchos hematólogos pediatras recomiendan la realización del aspirado antes del inicio de esteroides para descartar los casos raros de leucemia aguda.<sup>52</sup>

### **Tratamiento en la PTI**

La decisión de iniciar tratamiento en la PTI se basa en la cuenta plaquetaria, el grado de sangrado y el estilo de vida del paciente. Muchos pacientes con PTI no requieren tratamiento y solo vigilancia. Dado que un sangrado severo es poco común cuando la cuenta plaquetaria excede 30,000/mm<sup>3</sup>, el tratamiento usualmente se inicia cuando el recuento plaquetario desciende de este nivel.

La mayoría de los tratamientos actuales están enfocados a interferir con la destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos inhibiendo la función de los receptores Fc de macrófagos, disminuyendo la producción de anticuerpos antiplaquetarios. Los esteroides (típicamente prednisona) son la piedra angular del tratamiento inicial, y son efectivos en 50 a 80% de los casos.<sup>53</sup> Sin embargo, cuando la dosis de esteroide se reduce o se suspende la remisión se logra solo en 10 a 30% de los casos.<sup>53</sup>

La esplenectomía es el tratamiento tradicional de segunda línea en pacientes en los que no hubo respuesta a esteroide o que no lograron remisión sostenida con dosis bajas de esteroides. En estos casos, la esplenectomía, puede ser curativa. La remisión completa o parcial se logra en más de 2/3 de los pacientes, sin embargo se observa recaída en 15 a 25%.<sup>6</sup>

Las terapias de tercera línea están disponibles para pacientes que no aceptan esplenectomía o aquellos en los que no está indicada o debe ser retrasada. Rituximab, anticuerpos monoclonal contra células B CD20+ cuenta con una tasa de respuesta del 25 al 50% y con remisiones duraderas, con escasos efectos secundarios. Otros agentes que inducen remisión usados en este grupo de tratamiento incluyen globulina inmune Rho(D), globulina intravenosa inmune, azatioprina, ciclofosfamida, danazol, alcaloides de la vinca, dapsona, combinación de quimioterapia, ciclosporina y micofenolato mofetil. La decisión de elegir uno de estos agentes depende de la preferencia del médico basado en su experiencia con cada agente, dado que datos de estudios prospectivos, randomizados son insuficientes.

Con excepción de la globulina inmune Rho(D) la cual solo es activa en pacientes con bazo, estos agentes pueden ser útiles en pacientes en quienes la esplenectomía falla o que requieren terapia medica. Las mayores dificultades con muchos de estos agentes producen tasas de respuestas modestas y frecuentemente su inicio de acción es lento y su efecto no se evidencia hasta varios meses después.<sup>6</sup>

En los últimos 10 años una nueva clase de fármacos conocidos como agentes trombopoyéticos ha emergido. Derivados de la clonación de trombopoyetina, el ligando para el receptor Mpl expresado por megacariocitos y plaquetas, estos agentes inducen crecimiento y maduración de megacariocitos y resulta en elevación del recuento plaquetario en voluntarios sanos.

Sobre la base de esta observación la producción plaquetaria esta afectada en la PTI y en pequeños estudios piloto se evaluó la trombopoyetina pegilada humana con resultados alentadores. Sin embargo es inmunogénica, y esto indujo la producción de anticuerpos neutralizantes antitrombopoyetina dando como resultado trombocitopenia en algunos pacientes.

Se han desarrollado péptidos trombopoyéticos no-inmunogenicos y moléculas pequeñas no peptídicas. Uno de estos agentes, AMG 531, se compone del domino Fc de inmunoglobulina, fragmento ligado a 2 cadenas peptídicas idénticas que se unen y activan el receptor Mpl. Los agentes trombopoyéticos representan una estrategia terapéutica prometedora para la PTI refractaria a terapia de segunda o tercera línea. Estos agentes también pueden ser útiles como una alternativa en pacientes que no toleran terapia inmunosupresiva o que no son candidatos a la misma. El lugar de estos agentes en el armamento terapéutico de la PTI aun está por determinarse.

## **PTI y *HELICOBACTER PYLORI***

Ahora bien en cuanto a la fisiopatología de la PTI mencionada anteriormente como una entidad heterogénea pone como marco la posible implicación de agentes bacterianos entre otros por lo cual es importante recordar que el *Helicobacter pylori*, bacteria gram-negativa, es ampliamente conocida como agente causal de úlceras pépticas y un factor de alto riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico y linfoma asociado a mucosas.<sup>61</sup>

La prevalencia de la infección por *H. pylori* presenta una distribución diferente en el ámbito mundial, llegando hasta 50% en los países desarrollados y más de 80% en los países en vías de desarrollo. En países en desarrollo *H. pylori* se adquiere principalmente en la infancia antes de los diez años, por lo que el 80% de la población adulta se encuentra infectada por esta bacteria.

Los mecanismos por los cuales *H. pylori* infecta al humano aún son controvertidos. Se sabe que el huésped desarrolla una respuesta inmune que es inefectiva para eliminar a esta bacteria, pero que puede tener un papel fundamental en la evolución de la infección hacia distintas formas clínicas tan variadas como una gastritis superficial leve a una ulceración gastroduodenal<sup>(54)</sup>. *Helicobacter pylori* tiene una distribución mundial con una mayor probabilidad de infección durante la infancia y su prevalencia va aumentando con la edad.

En un estudio seroepidemiológico realizado en 1997, se trabajó con un banco de sueros representativo de la población mexicana (11,605), procedentes de personas cuya edad estaba entre 1 y 90 años. Los resultados mostraron que el 20% de los niños de 1 año de edad presentaron anticuerpos contra *H. pylori* y que la seropositividad aumentó hasta un 50% en los niños de 10 años de edad, sugiriendo que la infección por este microorganismo en nuestro país se adquiere a edades tempranas.<sup>13</sup>

La infección bacteriana también se ha implicado en la patogénesis de enfermedades extradi digestivas, como enfermedad coronaria, rosácea, urticaria crónica idiopática y enfermedades auto inmunes como artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjögren, Púrpura de Henoch-Schoenlein. En los últimos 5 años, varios estudios, principalmente de Italia y Japón encontraron que la erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) conlleva a un incremento persistente y substancial del recuento plaquetario en más de la mitad de los pacientes tratados.<sup>55</sup>

Los mecanismos patogénicos que subyacen en la relación entre la infección por *H pylori* y la PTI están siendo elucidados, pero algunos datos sugieren que el efecto de la erradicación de la bacteria puede depender tanto de factores genéticos del huésped, factores culturales o a las cepas de *Helicobacter pylori*.<sup>55</sup>

El uso completo real de la erradicación bacteriana en la PTI sobre el tiempo puede ser debatible debido a la duración limitada del seguimiento en la mayoría de los estudios realizados hasta el momento. Dado lo anterior el estudio de la *Dra. Giovanni* en donde se estudiaron 75 pacientes durante 60 meses con PTI en un solo centro hospitalario para valorar la erradicación del *H pylori* como una cura efectiva y a largo plazo de la PTI crónica.<sup>55</sup>

Los factores que incitan PTI permanecen inciertos, sin embargo la asociación con hepatitis C, citomegalovirus, y virus comunes en la niñez sugieren que agentes infecciosos pueden contribuir<sup>56</sup> en un estudio de *Michel et al*, se reporta su experiencia en 74 pacientes con PTI, 16 (21.6%) con edad de 10 años y mayores (edad promedio de 41 años) con PTI y cuenta plaquetaria menor de 60mil se comprobó infección por *H pylori* y la incidencia no fue significativamente mayor a la esperada en individuos de este rango de edad de pacientes desarrollados. A pesar de que *H pylori* fue erradicado en 14 de 15 pacientes solo ocurrió una mejoría transitoria de la cuenta plaquetaria en solo 1 paciente. Estos resultados contrastan con otros reportes en donde una incidencia mayor de infección por *H pylori* se encontró en pacientes con PTI.<sup>63</sup>

*Gasbarrini y cols* documentaron infección por *H pylori* en 11 de 18 pacientes en donde *H pylori* fue erradicado con incrementos plaquetarios significativos.<sup>57</sup> *Emilia y cols* observaron *H pylori* en 13 de 30 pacientes con PTI crónica y se notaron incrementos plaquetarios en 6 de 12 pacientes que se siguieron posterior a la erradicación.

Posteriormente en países como España, Turquía y Serbia se analizaron 414 pacientes con púrpura, de los cuales 285 estaban infectados con *Helicobacter*, se trataron 220, logrando erradicar la infección en 159 y 81 se curaron de la púrpura. A partir del 2002 una investigación en Japón aporta una serie de 972 pacientes, 669 infectados con *Helicobacter*, 528 tratados, 436 erradicados y el 58% curado de la PTI.

La investigación realizada en Colombia por *Campuzano y cols* es la primera que arroja cifras sobre Latinoamérica; de 32 pacientes con PTI, 29 se encontraban infectados con *H. pylori*, lo cual da un porcentaje del 90%, por encima del promedio mundial; 29 se tratan, en 26 se erradica la bacteria y en 21 casos, el 80% se cura de la púrpura luego de 12,2 meses de tratamiento. Sin embargo coincidentemente con el reporte de *Michel et al*, otros han reportado escasa o nula incidencia de *H pylori* en pacientes con PTI sin incremento de la cuenta plaquetaria posterior a su erradicación.

Más recientemente *Ruiz-Argüelles y cols*, única serie mexicana hasta el momento, reportan una serie de 14 pacientes infectados en donde solo 3 pacientes mostraron mejoría de las cuentas plaquetarias posterior a tratamiento de erradicación, sin embargo no se logró asociación estadísticamente significativa.<sup>67</sup> Por esta razón debido a los resultados inconsistentes es incierto pero puede reflejar el resultado del estudio de diversas poblaciones de pacientes, fallando en controlar la administración de terapias concomitantes o efectos genéticos variables de las diferentes cepas de *H pylori* en regiones geográficas remotas.<sup>56</sup>

### **¿Cómo contribuye la infección de *H pylori* al desarrollo de trombocitopenia?**

*H pylori* expresa antígenos Lewis (Le) de una forma cepa-dependiente. Los antígenos Le se adsorben a las plaquetas y pueden servir como flancos para los anticuerpos anti-Le en paciente con un fondo genético inapropiado. En suma, ambas, la infección por *H pylori* y PTI están asociadas a una respuesta inmune tipo T1 (Th1) caracterizada por niveles incrementados de interferón e interleucina2.

*H pylori* induce alteraciones en los perfiles de citocinas y puede promover el desarrollo de trombocitopenia autoinmune. Algunas cepas de *H pylori* se unen al Factor de von Willebrand (VWF) e induce glicoproteína Ib (GPIb) y Fc RIIa agregación plaquetaria dependiente en presencia de anticuerpos de *H pylori*. Esta interacción puede contribuir a la asociación de *H pylori* con enfermedades cardiovasculares y promueve el consumo plaquetario.<sup>64</sup> Finalmente, el directo mimetismo antigénico entre *H pylori* y las glicoproteínas plaquetarias debe considerarse.<sup>58</sup>

### **¿Debe realizarse rutinariamente a todos los pacientes con PTI escrutinio para *H pylori*?**

En este punto, probablemente no. Sin embargo, desde que las respuestas dramáticas en pacientes con PTI severa refractaria en seguimiento después de erradicación de *H pylori* han sido reportadas, el escrutinio de dichos individuos parece razonable.

Es de suma importancia la edad temprana de adquisición de la infección por *H pylori* en México, 20% de los niños al año de edad ya se encuentran infectados y a la edad de 10 años el 50% están infectados. Esta seroprevalencia es similar a la de otros países en vías de desarrollo. En el estudio de Torres en México, no se encontraron diferencias entre las zonas rural y urbana de infección, tampoco se logró asociar con zonas geográficas según su desarrollo y se encontró un 66% de seroprevalencia total.<sup>65</sup>

La alta prevalencia de la infección a nivel mundial ha estimulado el desarrollo de varios métodos para el diagnóstico de la infección de *Helicobacter pylori*. Estos se clasifican en invasivo y no invasivos; en el primero se necesita la biopsia gástrica, en el segundo se puede hacer serología o las pruebas de aliento. La biopsia es útil para hacer improntas teñidas con el fin de buscar a la bacteria, los cortes histológicos apoyan al diagnóstico anatomopatológico.<sup>41,59</sup>

#### Cultivo

Su cultivo es difícil dadas las condiciones nutricionales exigentes; sin embargo, es indispensable la recuperación de la bacteria porque confirma el diagnóstico y permite realizar las pruebas de identificación, genotipificación, ensayos de susceptibilidad a antimicrobianos, determinar factores de virulencia y diversidad genética a partir de las bacterias recuperadas de la muestra, esto permite hacer estudios de reinfecciones y recurrencias de la infección. El cultivo de aislamientos clínicos de *H. pylori* es un procedimiento largo y costoso ya que, se requiere de biopsias frescas de mucosa gástrica. Esto ha motivado la búsqueda de métodos alternativos que permitan la caracterización de factores de virulencia con la posibilidad de llevar a cabo, la tipificación de un gran número de cepas con fines epidemiológicos.<sup>60</sup>

## Test del Aliento

Los métodos no invasivos comprenderían el test del aliento y las pruebas serológicas. El test de la urea (inclusión de la muestra en una solución rica en urea) evidenciaría la presencia del *Helicobacter pylori* a través de un aumento de PH y un cambio en la coloración de la mencionada solución por acción de la ureasa producida por el agente infeccioso. El test del aliento consiste en el empleo de una solución de urea marcada con C 13 o C14 que se administraría al paciente por vía oral a fin de que si existiera colonización de la mucosa gástrica por el microorganismo la ureasa producida por éste desdoblará la urea y liberará CO2 marcado a través del aliento, el CO2 marcado sería medido a través de un espectrómetro de masa poniendo de manifiesto la presencia de la infección. Cuenta con una sensibilidad del 96% y especificidad del 100%.<sup>61,68</sup>

## Antígenos en heces

Recientemente se ha introducido la posibilidad de detectar el antígeno en las heces del paciente. Esta prueba presenta una elevada sensibilidad y especificidad (> 90%) para el diagnóstico de esta infección. Una GPC ya la recomienda, junto a la prueba del aliento, como prueba de primera elección en el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori*. No obstante, esta prueba no está por el momento disponible de forma generalizada en nuestro entorno.<sup>68</sup>

## Serología

Es importante mencionar que la serología ha encontrado su principal aplicación en los estudios epidemiológicos y se ha utilizado para conocer los porcentajes de prevalencia de *H. pylori* en varias poblaciones e investigar factores como el origen geográfico, la situación socioeconómica, los antecedentes étnicos y la edad. Otra importante indicación de las investigaciones serológicas es su aplicación en el seguimiento del tratamiento de erradicación a largo plazo. Varios estudios han demostrado que el descenso significativo en el título de anticuerpos IgG e IgA generalmente se produce después de seis meses de una erradicación satisfactoria

Actualmente es posible la determinación de clases independientes de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM, IgE) específicas frente a *H. pylori*. La inmunoglobulina predominante entre estas clases de anticuerpos séricos circulantes es la IgG. En la literatura se ha reportado con respecto a IgG en suero una sensibilidad del 81 al 100% y una especificidad entre 73 y 100% con un valor predictivo de infección entre el 90 y 95%. Aunque también es posible la determinación de IgM específica frente a *H. pylori* su utilidad diagnóstica parece ser limitada ya que se detecta raramente en individuos infectados.<sup>61</sup>

#### PCR (*polymerase chain reaction*)

Dado que *H. pylori* constituye un importante problema de salud pública, en la última década, se han desarrollado técnicas moleculares de valor diagnóstico y epidemiológico, que han permitido implementar mejores terapias de erradicación, así como conocer mejor a la bacteria. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica biotecnológica que tiene como fin el amplificar o reproducir *in Vitro* un número de copias de una región específica de ADN, con la finalidad de reproducir cantidad suficiente de un fragmento para su evaluación. Dada la gran especificidad y sensibilidad de la técnica de PCR se ha abierto una nueva etapa de diagnóstico, denominado diagnóstico molecular; de gran utilidad en los microorganismos de difícil cultivo como es el caso del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Con la aparición de las pruebas moleculares se ha podido detectar *H. pylori* en muestras que no son de biopsias gástricas y que era muy difícil obtener resultados positivos para esta bacteria por metodología convencional; es así como se ha podido determinar su presencia en muestras de placa dental, aftas bucales, saliva, jugos gástricos, heces y placa ateromatosa, ofreciendo una mejor alternativa para el diagnóstico clínico y para estudios de investigación relacionados con su modo de transmisión; como por ejemplo la transmisión de reservorios en agua de consumo no potable o por la contaminación de los acueductos.<sup>62</sup>

El diagnóstico por PCR de *H. pylori* tiene una sensibilidad y especificidad de 95% y su principal ventaja es que se puede detectar el microorganismo sin importar la viabilidad de la bacteria en las muestras. La especificidad de esta técnica viene dada por el uso de oligonucleótidos sintéticos, específicos para determinado gen y que facilitan la amplificación de una secuencia nucleotídica, que a su vez es específica para el *H. pylori*<sup>62</sup>

Existen metodologías que se basan o se combinan con el PCR para obtener mejores resultados y ofrecer ventajas adicionales en el diagnóstico de *H. pylori*, es así como el PCR puede ser utilizado junto con otras técnicas permitiendo desarrollar las virtudes de cada método. Este es el caso de la técnica conocida como PCR-ELISA que ofrece la reproducción de una secuencia determinada de ADN combinada con la detección del ELISA en formato de placa que puede ser ejecutado en corto tiempo e incluso ser automatizado, lo que aporta un beneficio adicional al grado de sensibilidad y especificidad del método. La técnica de RAPD's (siglas del inglés *Random Amplified Polymorphic DNA*) que se ha utilizado para realizar estudios epidemiológicos y reconocimiento de diferentes cepas de *H. pylori*, en este caso se utilizan oligonucleótidos al azar para comenzar con la síntesis de ADN de sitios genómicos que son fortuitamente iguales. Esta técnica ha sido muy útil para estudiar la diversidad de la secuencia de ADN dentro de las especies de microorganismos y también de las plantas. Otro ejemplo, es la técnica de RFLP-PCR en la cual el producto del amplificado es digerido con enzimas de restricción, y permite tipificar e identificar cepas resistentes a antimicrobianos.<sup>62</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ya que hemos decidido optar por el estudio de una entidad heterogénea en la cual se ha planteado como característica la posibilidad etiológica múltiple, entre las que destacan el origen infeccioso, entre otras, nos enfocaremos a tratar de asociar la presencia de infección de *Helicobacter pylori* en los pacientes con Púrpura Trombocitopénica idiopática crónica y refractaria para determinar si la eliminación de este agente bacteriano repercute en la mejoría de la cuenta plaquetaria y en la resolución del proceso autoinmune asociado.

### IV. JUSTIFICACION

La relevancia de lograr reportar la prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con Púrpura trombocitopénica Crónica refractaria, consiste en lograr asociar de forma estadísticamente significativa ambas entidades y ofrecer la posibilidad de brindar tratamiento de erradicación y valorar si éste logra a su vez eliminar el proceso autoinmune de la PTI.

Encontrar asociaciones de entidades infecciosas como puede ser el *H pylori* con presencia de PTI crónica y demostrar que la erradicación de esta infección puede mejorar el estado hematológico podría brindar otra opción terapéutica a este tipo de pacientes que incluso no han respondido de forma adecuada al manejo.

## V. OBJETIVOS

### 1. Objetivo General:

- Reportar la prevalencia de infección por H pylori en pacientes con PTI crónica, proporcionar tratamiento de erradicación y valorar resolución, completa o parcial, de la misma.

### 2. Objetivos Específicos:

- Verificar si la prevalencia encontrada en nuestro grupo de pacientes corresponde a la reportada en la bibliografía mundial.
- Lograr resolución de la PTI por lo menos en un 30% de los pacientes en estudio.
- Identificar las características sociodemográficas y clínicas presentes en nuestro grupo de estudio.

## VI. MATERIAL Y METODOS

El estudio inició a partir del 1º de Marzo del 2008 a través de la Consulta externa del servicio de Hematología y el servicio de hospitalización de Medicina Interna del Hospital Regional —1º de Octubre” del ISSSTE con la captación de todos los pacientes mayores de 10 años de edad con diagnóstico de PTI crónica y refractaria definida por:

- a) cuenta plaquetaria menor a 100,000 x 10<sup>9</sup>/L (trombocitopenia),
- b) con más de 6 meses de evolución (crónica)
- c) con falla al tratamiento con esteroides y esplenectomía
- d) o que recayeron después de un tratamiento exitoso, y requirieron del empleo de otras medidas terapéuticas,

Que aceptaron participar en el proyecto y firmaron hoja de consentimiento informado Y se incluyeron todos los pacientes con cualquier línea de tratamiento actual: esteroides, andrógenos, inmunomoduladores, biológicos, etc.

Se utilizó como método diagnóstico para infección por *Helicobacter pylori* la determinación de antígeno en heces (Premiere Platinum HpSA® Plus, Meridian Bioscience, Cincinnati, OH), obteniéndose de cada paciente 5g de heces sólidas en envase estéril, las cuales fueron procesadas en el Laboratorio Medico Polanco.

### TIPO DE ESTUDIO

El diseño del estudio es observacional, transversal y protectivo.

### GRUPO DE ESTUDIO

Todos los pacientes mayores de 10 años de edad con Púrpura trombocitopénica Idiopática crónica con cuenta plaquetaria menor a 100,000 y pacientes con PTI crónica refractaria que se identifiquen a través de la consulta externa del servicio de hematología a partir del 1º de Febrero de 2008 o bien que se logren captar en el piso de hospitalización de Medicina Interna del Hospital Regional 1º de Octubre.

## GRUPO PROBLEMA

Muestra de 14 pacientes con PTI.

Criterios de inclusión.

1. se incluirán todos los pacientes captados por la consulta externa de hematología o en hospitalización de medicina interna desde el 1º de febrero de 2008 con diagnóstico de PTI crónica refractaria definida por:
  - cuenta plaquetaria menor a 100,000,
  - con más de 6 meses de evolución
  - refractarios al tratamiento con esteroides y esplenectomía o que recayeron después de un tratamiento exitoso, y requirieron del empleo de otras medidas terapéuticas.
2. pacientes con PTI crónica definida por:
  - cuenta plaquetaria menor a 100,000
  - con más de 6 meses de evolución
  - con cualquier opción terapéutica: esteroides y/o esplenectomía, inmunomoduladores, andrógenos, Inmunoglobulina, etc.
3. todos los pacientes mayores de 10 años de edad
4. que acepten participar en el proyecto y firmen hoja de consentimiento informado
5. se incluirán todos los pacientes con cualquier línea de tratamiento actual: esteroides, andrógenos, inmunomoduladores, biológicos, etc.

Criterios de exclusión.

1. pacientes portadores de otras enfermedades autoinmunes concomitantes
2. pacientes portadores de enfermedad hepática
3. pacientes portadores de cáncer
4. pacientes menores a 10 años de edad
5. pacientes que no acepten participar en el proyecto.

## ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico incluyó medidas de frecuencia y de tendencia central.

Este proyecto fue sometido a aprobación por el comité de Ética e Investigación del Hospital Regional "4º de Octubre" del ISSSTE.

## RECURSOS

Recursos Humanos:

Dra. Karina T. González Rodríguez residente del 4º año de Medicina Interna  
Asesores principales: Dr. Salvador Silva López y Dra. María Luisa Osnaya Ortega médicos adscritos al servicio de Hematología.  
Dr. Vicente Rosas Barrientos Jefe de Investigación Clínica del Hospital Regional 1º de Octubre.

Recursos Físicos:

Se utilizará un frasco estéril para cada muestra.  
Se realizará la determinación de antígeno en heces para *H pylori*.

Financiamiento:

Costo de la investigación. \$504.00 por cada determinación de antígeno en Heces para *H pylori*, la cual corrió a cargo del investigador responsable.

## ASPECTOS ETICOS

Se explica el protocolo si el paciente es acompañado por algún familiar al momento de la entrevista.

Se solicitó el consentimiento informado firmado por padre(s) o tutor(es) en caso de ser pacientes menores a 18 años.

Se eximió de cualquier riesgo en cuanto a la proporción de la muestra de heces para la determinación antigénica de *Helicobacter*.

Se explicó posible riesgo de sangrado menor al 1% en caso de brindar tratamiento de erradicación para infección por *H pylori*

## VII. RESULTADOS

En nuestro centro hospitalario contamos con un total de 37 pacientes con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática, de los cuales 11 se encuentran en remisión parcial (cuenta plaquetaria entre 100 y 150mil), es decir, el 20.7%, 7 de ellos están en remisión completa (cuenta plaquetaria mayor a 150mil), es decir, el 18.9%, 1 paciente solicitó continuar manejo en otra unidad hospitalaria, 1 paciente no aceptó participar, 2 pacientes cuentan con criterios de cronicidad sin embargo se detectó hepatopatía en estudio, 1 paciente se encuentra embarazada por lo cual se excluyó y el resto cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionados.

En un período de 6 meses hemos logrado identificar 14 pacientes con PTI crónica y refractaria de los cuales 9 son mujeres (64.3%) y 5 hombres (35.7%) con una edad promedio de  $47.9 \pm 16.3$  años (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Características Sociodemográficas de los Pacientes con PTI Crónica y Refractaria  
n=14**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Sexo	
▪ Femenino	9 (64.3%)
▪ Masculino	5 (35.7%)
Edad (años cumplidos)	47.9±16.3
Estado civil	
▪ Casado	8 (57.1%)
▪ Soltero	2 (14.3%)
▪ Viudo	3 (21.4%)
▪ Divorciado	1 (7.1%)

X±DE (promedio y desviación estándar)

Con diagnóstico establecido de PTICR  $9.1 \pm 8.3$  años de los cuales 8 (57.1%) habían tenido fallo terapéutico a esteroides y Esplenectomía y 6 (42.9%) a esteroides y otro esquema de tratamiento sin esplenectomía ya que no aceptan dicho procedimiento quirúrgico.

Dentro del tratamiento médico farmacológico establecido 14 pacientes (100%) han consumido esteroides y danazol, 5 (35.7%) con azatioprina, 2 (14.3%) rituximab y 2 (14.3%) inmunoglobulina. Al momento de ser incluidos en este protocolo la cuenta plaquetaria en promedio osciló en  $49,900 \pm 24,270$  ( $\times 10^9/L$ ) (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Características Clínicas de los pacientes con  
PTI Crónica y Refractaria  
n= 14**

Característica	Frecuencia (%)
Diagnóstico establecido( $\bar{x}\pm DE$ )	$9.1 \pm 8.3$ años
Esplenectomía	
▪ Si	8 (57.1%)
▪ No	6 (42.9%)
Tratamiento Médico Farmacológico:	
▪ Esteroides	14 (100%)
▪ Andrógenos	14 (100 %)
▪ Azatioprina	5 (35.7%)
▪ Inmunoglobulina	2 (14.3%)
▪ Rituximab	2 (14.3%)
Recaídas	$3 \pm 1.3$
Cuenta de plaquetas ( $\bar{x}\pm DE$ )	$59,900 \pm 24,270$ ( $\times 10^9/L$ )

$\bar{X}\pm DE$  (promedio y desviación estándar)

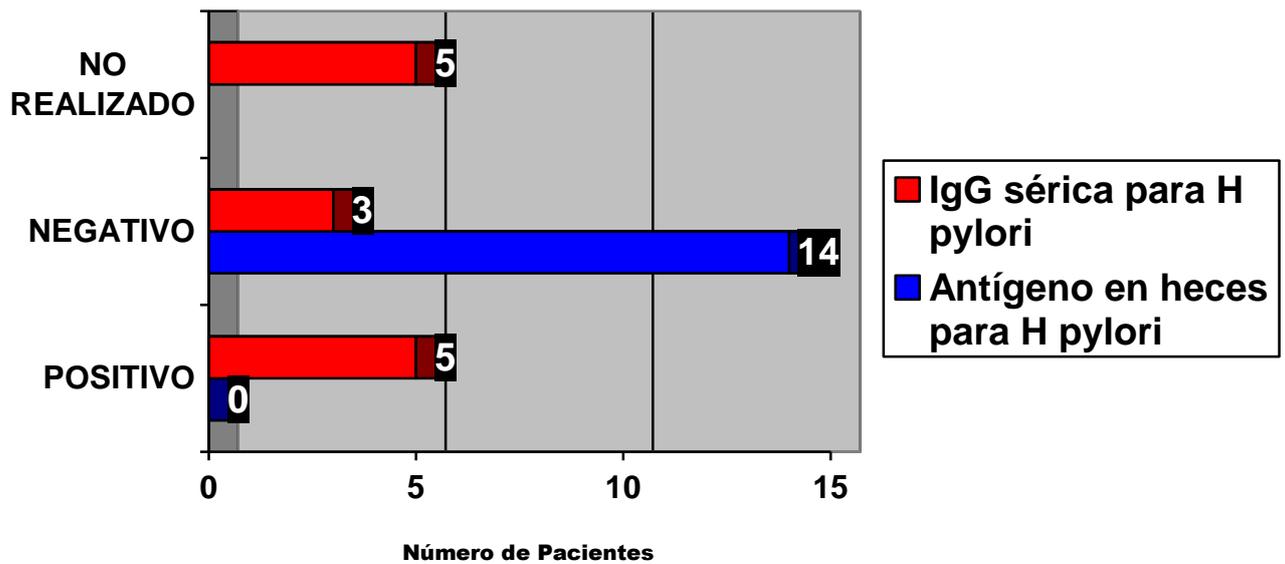
En el Cuadro 3 se expone el desglose del tratamiento farmacológico brindado a los 14 pacientes en total.

**Cuadro 3. Terapéutica implementada en los pacientes con  
PTI Crónica y Refractaria  
n= 14**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Pacientes con fallo terapéutico a:	
▪ Esteroides y Esplenectomía	8 (57.1%)
▪ Esteroides y:	
- Danazol	5 (35.7%)
- Azatioprina	5 (35.7%)
- Inmunoglobulina	2 (14.3%)
- Micofenolato mofetil	1 (7.1%)
* Esteroides, Esplenectomía y Rituximab	2 (14.3%)

Se realizó también determinación de IgG sérica para *H pylori* en 8 pacientes (8/14) la cual se reportó positiva (método cuantitativo) en 5 (62.5%) y negativa en 3 (37.5%). Se realizó en los 14 pacientes determinación de antígeno en Heces para *H pylori* el cual fue negativo en todas las muestras procesadas (Grafica 1).

**Grafico 1. Comparación entre la determinación de Ag en Heces e IgG para *H pylori***



## VIII. DISCUSION

En los adultos, la Púrpura Trombocitopénica Idiopática es más común en mujeres jóvenes: 72% de los pacientes mayores de 10 años son mujeres. La incidencia es de 100 casos por 1 millón de personas por año, y la mitad de estos casos ocurre en niños.<sup>3-5</sup>

En nuestro centro hospitalario se tienen registrados un total de 37 pacientes mayores a 10 años de edad con PTI. Sin embargo, solo 19 de los cuales cuentan con criterios de cronicidad y refractariedad, sin embargo 2 desarrollaron hepatopatía en estudio, un paciente solicitó atención en otra unidad, uno más no aceptó participar y una fue excluida por embarazo, así que se lograron captar 14 de ellos, y efectivamente el 64.3% de la población fueron mujeres siendo esto muy similar a lo comentado previamente. Además con un promedio de edad de  $47.9 \pm 16.3$  años.

La mayoría de nuestros pacientes son crónicos con un diagnóstico establecido en promedio de  $9.1 \pm 8.3$  años y refractarios a las dos líneas principales de tratamiento establecido por las guías internacionales o bien fallo terapéutico a más de dos esquemas de tratamiento médico, en promedio con 3 recaídas por paciente, además 6 de ellos no han aceptado la esplenectomía como parte de su tratamiento.

A diferencia de lo reportado por varios autores, por ejemplo en un estudio de *Michel et al*, se reporta su experiencia en 74 pacientes con PTI, 16 (21.6%) con edad de 10 años y mayores con PTI y cuenta plaquetaria menor de 60mil se comprobó infección por *H pylori* y la incidencia no fue significativamente mayor a la esperada en individuos de este rango de edad de pacientes; *Gasbarrini y cols* documentaron infección por *H pylori* en 11 de 18 pacientes en donde *H pylori* fue erradicado con incrementos plaquetarios significativos;<sup>57</sup> *Emilia y cols* observaron *H pylori* en 13 de 30 pacientes con PTI crónica y se notaron incrementos plaquetarios en 6 de 12 pacientes que se siguieron posterior a la erradicación,<sup>55</sup> en nuestra población estudiada sorprendentemente por el momento este reporte preliminar de 14 pacientes con PTI crónica refractaria captados desde hace 6 meses no cuentan con infección por *Helicobacter pylori*, esto **es un resultado innovador** ya que esperaríamos por lo menos que aproximadamente un 66% tuvieran infección documentada como lo reporta la bibliografía en cuanto a los países en desarrollo como el nuestro.<sup>65</sup>

Incluso en la única serie reportada previamente de población mexicana donde se identificaron 14 pacientes infectados éstos representaron el 60% (14/23) de la muestra.<sup>67</sup> Coincidentemente nuestros resultados con el reporte de *Michel et al*, y con otros que han reportado escasa o nula incidencia de *H pylori* en pacientes con PTI sin incremento de la cuenta plaquetaria posterior a su erradicación.

Cabe mencionar que en las series internacionales comentadas previamente utilizaron como método diagnóstico de infección, en la mayoría de ellas, la prueba de aliento con urea C-13 con una sensibilidad del 96% y especificidad del 100%,<sup>61</sup> sin embargo tanto en nuestra población como en la serie mexicana reportada por *Ruiz Argüelles y cols*, el método diagnóstico de elección fue el antígeno en heces para *Helicobacter pylori* con una sensibilidad del 89-98% y una especificidad mayor al 90%.<sup>68</sup> ésta determinación representa una alternativa al test del aliento con menor costo en nuestro país.

Por lo tanto no atribuimos la ausencia de infección por *H pylori* en nuestra serie al método diagnóstico establecido, incluso en 8 pacientes inicialmente se logró realizar IgG para *H pylori* con sensibilidad del 80% y especificidad del 88% siendo positiva en 5 de ellos y negativa en 3, sin embargo como hemos comentado todos con resultado negativo al antígeno en heces.

## IX. CONCLUSIONES

En nuestra experiencia con el grupo de pacientes seleccionados no podemos valorar la posible asociación estadística entre la resolución de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática posterior al tratamiento de erradicación para *H pylori* ya que ninguno fue positivo a infección por este agente. Posiblemente esto se debe a la muestra limitada con la que contamos por el momento, aunque cabe recalcar que para ser un padecimiento poco común en menos de 6 meses hemos logrado captar 14 pacientes y en otras series reportadas la recopilación de pacientes ha sido en un lapso mayor a 5 años.

Recordando la posibilidad etiológica múltiple involucrada en este padecimiento por el momento en nuestra población no podemos asociar estadísticamente la presencia del *Helicobacter pylori* con la Púrpura Trombocitopénica idiopática crónica y refractaria ya que según el método diagnóstico elegido por nuestro proyecto ningún paciente se encuentra positivo a infección por esta bacteria, por lo que se deberá tratar de identificar otras posibles etiologías involucradas en nuestro grupo de pacientes recordando que los mecanismos patogénicos que subyacen en la relación entre la infección por *H pylori* y la PTI están siendo elucidados, pero algunos datos sugieren que el efecto de la erradicación de la bacteria puede depender tanto de factores genéticos del huésped, factores culturales o a las cepas de *Helicobacter pylori*.

Así también continúa siendo controversial el rastreo inicial para infección por *H pylori* en este tipo de pacientes, por lo cual no emitimos recomendación al respecto.

Este tema particularmente ha sido punta de lanza en los pacientes crónicos y refractarios con PTI, inicialmente brindando la posibilidad de eliminar una de las muchas posibilidades que influyen en esta entidad multifactorial, sin embargo los resultados de las diversas series internacionales que van desde ser ampliamente alentadores logrando remisiones completas hasta en 50% de las muestras estudiadas, hasta el momento en México los resultados han sido desalentadores, ya que la única serie mexicana reportada tampoco logra demostrar asociación estadísticamente significativa entre ambas entidades, lo

cual indica que el *H pylori* no se identifica por el momento como factor co responsable de la PTI pese a que somos un país con alto porcentaje de infección como lo hemos comentado anteriormente.

Por lo anterior se emite como recomendación la realización de un estudio multicéntrico y metanálisis para concluir objetivamente lineamientos válidos sobre este tema tan controversial.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Púrpura. *James N. George, Mayez A. El-Harake, and Gary E. Raskob.* Volume 331:1207-1211 November 3, 1994 Number 18
2. Mecanismos celulares y bioquímicos involucrados en la fisiopatogenia de la púrpura trombocitopénica autoimmune. Domínguez-García V, Rodríguez-Moyado H. *Gac Med Mex* 2002; 138 (5): 461-472
3. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Frederiksen H, Schmidt K. *Blood* 1999; 94:909-13.
4. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. Lilleyman JS. *Arch Dis Child* 1994;71: 251-3.
5. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. George JN, el Harake MA, Aster RH. In: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BA, Kipps TJ, eds. *Williams hematology.* 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:1315-55.
6. Immune Thrombocytopenic Purpura — The Changing Therapeutic Landscape Michael E, Bromberg, M.D., Ph.D. *N Engl J Med* 355; 16 october 19, 2006
7. The history of purpura hemorrhagica. Jones HW, Tocantis LM. *An Med Hist* 1933; 5: 349.
8. Kasnelson P. Verschwinden der hämorrhagischen diathese bei einem falle von essentieller thrombopenie nach milzextirpation. *Wein Klin Wochenschr* 1916; 29:1451.
9. Immune thrombocytopenia in children. The immune character of destructive thrombocytopenia and the treatment of bleeding. Imbach P. *Semin Thromb Hematol*1995; 21 (3): 305-311.
10. Demostration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenis purpura . Harrington WJ, Minnich V. *J Lab Clin Med* 1951; 38: 1-10.
11. The molecular immunology of human platelet proteins. Kunicki TJ, Newman PJ. *Blood* 1992;80: 1386-404.
12. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. *Blood* 1994;83: 1024-32.
13. Recombinant human natural autoantibodies against GPIIb/IIIa inhibit binding of autoantibodies from patients with AITP. Escher R, Muller D, Vogel M, Miescher S, Stadler BM, Berchtold P.. *Br J Haematol* 1998;102: 820-8.

14. Characterization of autoantigenic epitopes on platelet glycoprotein IIb/IIIa using random peptide libraries. Bowditch RD, Tani P, Fong KC, McMillan R. *Blood* 1996;88:4579-84.
15. Treatment of chronic immune thrombocytopenia. Wendell FR. *Clin Hematol* 1983;12:267-284.
16. Therapeutic experience on 934 adults with ITP: multicentric trial of the cooperative Latin American Group in hemostasis and thrombosis. Pizzuto J, Ambriz R. *Blood* 1984;64:1179-1183.
17. Autoimmunity and autoimmune diseases. In: *Fundamental Immunology*. Schwartz RS, Paul W E. Ed) Raven Press LTD. 3a Edición New York 1993 PP 1075.
18. The spleen and splenectomy in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Sandier SG. *Semin Hematol* 2000;37 (suppl 1):10-12.
19. The spleen: anatomy and anatomical function. Chadburn J. *Semin Hematol* 2000;37(suppl 1):13-21.
20. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. George JN, Mayez A, El-Harake, Gary ER. *N Engl J Med* 1994;331:1207-1211.
21. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. Van Leeuwen EF, van der Ven JTHM, Engelfriet CP, vander Borne. *Blood* 1982;59:23-26.
22. Platelet membrane glycoprotein contains target antigens that bind anti-platelet antibodies in immune thrombocytopenias. Beardsley DS, Spiegel JE, Jacobs MM, Handin RI, Lux IV SE. *J Clin Invest* 1984;74:1701-1707.
23. Autoantibodies against platelet GPIIb/IIIa in chronic ITP react with different epitopes. Tsubakio T, Tani P, Woods VL Jr, Mcmillan R *Br J Haematol* 1987;67:345-348.
24. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold L, Renshaw L, Woods VL.. *Blood* 1987;70:1040-1045.
25. Localization of human platelet autoantigens to the cysteine-rich region of glycoprotein IIIa. Kekomaki R, Dawson B, McFarland J, Kunicki TJ. *J Clin Invest* 1991;88:847-854.
26. Different specificities of platelet-associated and plasma autoantibodies to platelet gpIIb-IIIa in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Fujisawa K, Tani P, O'Toole TE, Ginsberg MH, McMillan R. *Blood* 1992;79:1441-1446.
27. Platelet-associated antibody to glycoprotein IIb/IIIa from chronic immune thrombocytopenic purpura patients often binds to divalent cationdependent antigens. Fujisawa K, Tani P, McMillan R. *Blood* 1993;81:1284-1289.

28. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. Berchtold P, McMillan R, Tani P, Sommerville-Nielsen S, Blanchette KS. *Blood* 1989;74:1600-1602.
29. Immunology of leucocytes, platelets and plasma components, in "Blood transfusion in clinical medicine". Mollison PL, Engelfried R, Contreras M. Ninth edition. Blackwell Scientific Publications. 1993;PP 617-632.
30. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, et al.. *Blood* 1996;87:4245-54.
31. Chronic immune thrombocytopenic purpura in monozygotic twins: genetic factors predisposing to immune thrombocytopenic purpura. Laster AJ, Conley CL, Kickler TS, Dorsch CA, Bias WB. *N Engl J Med* 1982;307:1495-8.
32. Hereditary autoimmune thrombocytopenic purpura: an immunologic and genetic study. Karpatkin S, Fotino M, Winchester R. *Ann Intern Med* 1981;94:781-2.
33. Immunobiology of T helper cells and antigenpresenting cells in autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP). Semple JW. *Acta Paediatr Suppl* 1998;424:41-45.
34. Analysis of transmembrane signalling and T cell defects associated with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Lazarus AH, Joy T, Crow AR. *Acta Paediatr Suppl* 1998;424:21-25.
35. Organ-specific and systemic autoimmune diseases originate from defects in hematopoietic stem cells. Ikehara S, Kawamura M, Takao F, Inaba M, Yasurnizu R, Than S, Hisha H, Sugiura K, Koide Y, Yoshida TO. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8341-8344.
36. Reticulated platelet counts in the assessment of thrombocytopenic disorders. Saxon BR, Mody M, Blanchette VS, Freedman. *JActa Paediatr Suppl* 1998;424:65-70.
37. In vitro supressor T lymphocyte Dysfunction in autoimmune thrombocytopenia purpura associated with a complement-fixing antibody. Hymes KB, Karpatkin S. *Br J Haematol* 1990;74:330-335.
38. Lymphocyte subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura during high-dose gamma globulin therapy. Pogliani EM, Della Volpe A, Casaroli Y, Maffe PF, Corneo G. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1991;19:113-116.
39. Harmful and beneficial antibodies in immune thrombocytopenic purpura. Imbach PA. *Clin Exp. Immunol.* 1994; 97(Suppl1): 25-30.
40. Analysis of idiopathic thrombocytopenic purpura patients with antiglycoprotein IIb/IIIa or Ib autoantibodies. Nomura S, Yanabu M, Soga T, Kido H, Fukuroi T Yamaguchi K, Nagata H, Kokawa T. Yasunaga K. 1991;86:25-30.

41. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. Blaser M. J. and J.C. Atherton. J. Clin. Invest. . 2004;113:321–333.
42. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Gill KK, Kelton JG. Semin Hematol 2000;37:275-89.
43. Perinatal management of women with immune thrombocytopenic purpura: survey of United States perinatologists Peleg D, Hunter SK.. Am J Obstet Gynecol 1999;180:645-9.
44. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Blood 1992;80:2697-714.
45. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. Burrows RF, Kelton JG. N Engl J Med 1993;329:1463-6.
46. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Letsky EA, Greaves M. Br J Haematol 1996;95:21-6.
47. Chronic thrombocytopenic purpura in childhood. Khüene T and Imbach P. Semin Thromb Hemat 1998; 24(6): 549-552.
48. Púrpura trombocitopénica idiopática. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento. Hugo Donato, Maria Cristina Rapetti, Sergio Gómez, Amadeo Rosso, Armando Picón, Nestor Rossi, Ernesto Veber, María Celia Buys, Vanesa Breier y Cecilia Riccheri. Arch.argent.pediatr 2003; 101(3) / 225
49. Immune Thrombocytopenic Purpura. Cines DB, Blanchette VS, Chir B. N Engl J Med 2002; 347: 449-450.
50. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Karpatkin S. Lancet 1997;349:1531-1536.
51. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Blood 1996;88:3-40.
52. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists. Vesely S, Buchanan GR, Cohen A, Raskob G, George J. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22:55-61.
53. Immune thrombocytopenic purpura. Cines DB, Blanchette VS N Engl J Med 2002; 346:995-1008.
54. *Helicobacter pylori*, one bacterium and a broad spectrum of human disease' An overview Pakodi F, Abdel-Salam OM, Debreceni A, Mozsik G. J Physiol Paris 2000; 94: 139-152.

55. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. Giovanni Emilia, Mario Luppi, Patrizia Zucchini, Monica Morselli, Leonardo Potenza, Fabio Forghieri, , Amedea Donelli and Giuseppe Torelli. *Blood*, 1 December 2007, Volume 110 Number 12.
56. *Helicobacter pylori* and ITP: many questions, few answers. Keith R. McCrae *Blood*, 1 February 2004, Volume 103 Number 3
57. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. Gasbarrini A, Fracechi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. *Lancet*. 1998; 352:878.
58. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. *Gastroenterology*. 2003; 124:1846-1854.
59. Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans. Implications for Health and Disease. Blaser M. J. *J. Infect. Dis.* 1999.179:1523–30.
60. Living dangerously: How *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. Montecucco C, Rappuoli YR. *Nature Reviews Molecular Cell Biology Rev.* 2001. 2:457-65.
61. Diagnóstico serológico de la infección por *Helicobacter pylori*. Microbiología, clínica y tratamiento. Sanz J, López-Brea Ms.ed; Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1995. p. 153-174.
62. Diagnóstico de *Helicobacter pylori* mediante la reacción en cadena de la polimerasa Dra. Gloria Premoli, Lic. Anajulia González, Lic. Beatriz Millán-Mendoza, Dra. Tiziana Percoco y Dr. Amilcar Vielma *Rev Cubana Med Trop v.56 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2004*
63. Resolution of thrombocytopenia after treatment for *Helicobacter pylori*: a case report. Grimaz S, Damiani D, Brosolo P, Skert C, Geromin A, de Prettil G. *Haematologica* 1999; 84: 283-4.
64. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. Cooper N, Bussel JBr *J Haematol* 2006; 133:364-74.
65. A community-based Seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez GI, Gomez A, Camorlinga Ponce M. *J Infect Dis* 1998: 1089- 1094.
66. Autoantibodies and CD+ B cells in childhood immune thrombocytopenic purpura. Lyon H, Fujisawa K, Akatsuka J. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:325-330.

67. Helicobacter pylori infection and trombocitopenia: A single institution experience in Mexico. Roberto A. Estrada Gómez, Israel Parra-Ortega, Carlos Martínez Barreda, Guillermo J Ruiz-Argüelles. Revista de Investigación Clínica Vol.59 Núm 2 Marzo-Abril 2007: 112-115.

68. Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood Helicobacter pylori infection: a multicenter Japanese study. Kato S, Ozawa K, Okuda M, Fujisawa T, Kagimoto S, Konno M et al. Am J Gastroenterol 2003; 98: 296-300.

## XI. ANEXOS

Protocolo de Investigación: —Púrpura trombocitopénica Idiopática e infección por *Helicobacter pylori*”

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Introducción: Desde 1999 se evidenció la asociación entre el *Helicobacter Pylori* y la Púrpura Trombocitopénica Idiopática, e incluso el tratamiento de erradicación ha brindado porcentajes elevados de resolución de la púrpura. Los mecanismos por los cuales *H. pylori* infecta al humano aún son controvertidos. En los últimos 5 años, varios estudios, principalmente de Italia y Japón encontraron que la erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) conlleva a un incremento persistente y substancial del recuento plaquetario en más de la mitad de los pacientes tratados. Los mecanismos patogénicos que subyacen en la relación entre la infección por *H pylori* y la PTI están siendo elucidados.

Por las razones anteriores en el H. R. 1º de Octubre se está realizando un protocolo de investigación titulado “Púrpura Trombocitopénica Idiopática e infección por *Helicobacter pylori*” que está siendo llevado a cabo por la Dra. Karina Teresita González Rodríguez, médico residente del 4º año de la especialidad de Medicina Interna, y se le identifica como investigador responsable de dicho proyecto, en conjunto con el servicio de Hematología a cargo del Dr. Salvador Silva López y la Dra. María Luisa Osnaya Ortega médicos adscritos a éste servicio.

Los objetivos del estudio son:

- Identificar la presencia de infección por *Helicobacter pylori* en un grupo seleccionado de pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica Refractaria (PTICR), es decir, con falla a un esquema de esteroides más esplenectomía,
- Proporcionar tratamiento de erradicación para *H pylori*, en caso de ser positivo para ésta bacteria
- Valorar la eliminación del proceso autoinmune implicado en la PTICR al erradicar *H pylori*.

El protocolo contempla las siguientes visitas:

■ Visita 0:

1. Firmar la carta de consentimiento informado posterior a la lectura y entendimiento de la misma.
2. Verificar si cuenta con los siguientes criterios de inclusión:

Protocolo de Investigación: —Púrpura trombocitopénica Idiopática e infección por *Helicobacter pylori*”

- Cuenta plaquetaria menor a 100,000
  - Diagnóstico de Púrpura trombocitopénica Idiopática de más de 6 meses de evolución
  - Refractariedad al tratamiento con esteroides y esplenectomía o que recayeron después de un tratamiento exitoso, y requirieron del empleo de otras medidas terapéuticas.
  - Con cualquier opción terapéutica: esteroides y/o esplenectomía, inmunomoduladores, andrógenos, Inmunoglobulina, etc.
  - Todos los pacientes mayores de 10 años de edad
  - Ausencia de otra enfermedad autoinmune concomitante
  - Ausencia de enfermedad hepática.
  - Ausencia de cáncer.
3. proporcionar los datos que sean pertinentes para el llenado de la ficha de recolección de datos.

■ Visita 1: Esta puede realizarse incluso el mismo día que la visita 0

1. Proporcionar muestra de heces (5 g de consistencia sólida) en un frasco estéril para la determinación de Antígeno en Heces para *Helicobacter pylori* como método diagnóstico de infección cuyo costo correrá a cargo del investigador responsable y será analizada en el Laboratorio Médico Polanco sucursal Montevideo.

■ Visita 2:

1. En caso de resultar positivo en dicha determinación será avisado por parte del investigador responsable vía telefónica para:
  - Recibir tratamiento de erradicación a base de 3 fármacos durante 7 días:
    - ▶ Omeprazol 20 mg cada 12 horas,
    - ▶ Amoxicilina 1 g cada 12 hr (en caso de alergia a amoxicilina ésta será sustituida por metronidazol 500 mg cada 12 hr)
    - ▶ Claritromicina 500 mg cada 12 hr

Protocolo de Investigación: —Púrpura trombocitopénica Idiopática e infección por *Helicobacter pylori*”

- Este tratamiento se proporcionará por parte del servicio de Hematología del HR 1° de Octubre, y cuenta con una eficacia de erradicación del 90%.
- Los *efectos secundarios* reportados con esta terapéutica son más raros que en otras, y se reportan del 6%, estos consisten habitualmente en cefalea, náuseas, vómitos, sensación de mareo, y en caso de incluir el metronidazol del 21% con efecto principal sabor metálico.

■ Visita 3:

Treinta días después de la terminación del tratamiento acepto proporcionar una segunda muestra de heces (5 g de consistencia sólida) en frasco estéril para nueva determinación de antígeno en heces para *Helicobacter pylori* para valorar erradicación de la infección, cuyo costo correrá a cargo del investigador responsable y será analizada en el Laboratorio Médico Polanco sucursal Montevideo.

1. Acepto proporcionar muestra de sangre venosa (5 ml) para realización de biometría hemática con determinación de cuenta plaquetaria. Es importante mencionar la posibilidad de hematoma en el sitio de la punción para la toma de muestra. Se realizará seguimiento de la cuenta plaquetaria los siguientes 6 meses (muestra 1/6)
2. en caso de no lograr erradicación del *Helicobacter pylori* se me otorgará ínter consulta para el servicio de Medicina Interna para mi ulterior manejo terapéutico.

■ Visita 4:

1. Posterior a la visita 3 acepto acudir a los 30 días al laboratorio del H.R. 1° de Octubre a toma de muestra de sangre venosa (5 ml) para realización de biometría hemática con determinación de cuenta plaquetaria de seguimiento mensual, con el riesgo de hematoma en el sitio de punción. (muestra 2/6)

Protocolo de Investigación: —Púrpura trombocitopénica Idiopática e infección por *Helicobacter pylori*”

■ Visita 5:

1. Posterior a la visita 4 acepto acudir a los 30 días al laboratorio del H.R. 1º de Octubre a toma de muestra de sangre venosa (5 ml) para realización de biometría hemática con determinación de cuenta plaquetaria de seguimiento mensual, con el riesgo de hematoma en el sitio de punción. (muestra 3/6)

■ Visita 6:

1. Posterior a la visita 5 acepto acudir a los 30 días al laboratorio del H.R. 1º de Octubre a toma de muestra de sangre venosa (5 ml) para realización de biometría hemática con determinación de cuenta plaquetaria de seguimiento mensual, con el riesgo de hematoma en el sitio de punción. (muestra 4/6)

■ Visita 7:

1. Posterior a la visita 6 acepto acudir a los 30 días al laboratorio del H.R. 1º de Octubre a toma de muestra de sangre venosa (5 ml) para realización de biometría hemática con determinación de cuenta plaquetaria de seguimiento mensual, con el riesgo de hematoma en el sitio de punción. (muestra 5/6)

■ Visita 8:

1. Posterior a la visita 7 acepto acudir a los 30 días al laboratorio del H. R. 1º de Octubre a toma de muestra de sangre venosa (5 ml) para realización de biometría hemática con determinación de cuenta plaquetaria de seguimiento mensual, con el riesgo de hematoma en el sitio de punción. (muestra 6/6)

El Investigador Responsable (Dra. González Rodríguez) se ha comprometido a darme información oportuna así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Protocolo de Investigación: —Próxima trombocitopénica Idiopática e infección por *Helicobacter pylori*”

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto. Si decido retirarme acepto que mis datos proporcionados hasta el momento se utilicen para la realización de este proyecto y que las muestras tanto de heces como de sangre entregadas serán destruidas por parte del investigador responsable.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Por lo anterior estoy de acuerdo en participar voluntariamente en el protocolo de investigación arriba explicado.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

Dra. Karina T. González Rodríguez  
Nombre y firma del Investigador Responsable

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo  
Parentesco:  
Domicilio:

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo  
Parentesco:  
Domicilio

\_\_\_\_\_  
Fecha

En caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas al estudio:  
Comunicarse al 55 86 26 72 o 044 55 29831964