



11218

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“ASOCIACIÓN DEL HELICOBACTER
PYLORI Y LA ACTIVIDAD DE LA PÚRPURA
TROMBOCITOPENICA INMUNE CRÓNICA
Y REFRACTARIA EN PACIENTES
ESPLENECTOMIZADOS”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD DE:
HEMATOLOGÍA

PRESENTA LA:

DRA. EMMA ALVAREZ PANTOJA

ASESOR DE TESIS:
DR. GUILLERMO R. GUTIERREZ ESPÍNDOLA



MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



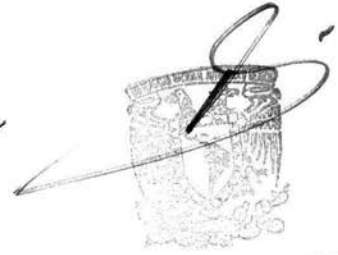
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dr. Luis A. Meillon García
Titular del curso Hematología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Guillermo R. Gutiérrez Espíndola
Asesor de Tesis.
Médico de base del Servicio de Hematología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Emma Álvarez Pantoja
Investigador principal.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Emma Alvarez

Pantoja

FECHA: 27/09/04

FIRMA: 

DEDICATORIA

A DIOS

Por darme el Don de la vida, y todas las cualidades necesarias para lograr una meta más.

A MI MADRE

Porque ha sabido ser padre y madre.

Por su apoyo y amor incondicional durante toda mi vida, por su ejemplo de entereza y bondad, por ser mi guía y al mismo tiempo por brindarme la libertad para decidir el camino a seguir.

A MIS HERMANOS Y SOBRINOS

Por su amor y apoyo durante toda mi vida y por la paciencia que han tenido en la espera del logro mis metas y por ser un estímulo en mi vida para seguir adelante.

A SENEN

Por formar parte de mi vida, por su entrañable amor, paciencia y apoyo en todo momento así como por ayudarme a crecer como ser humano.

A MIS MAESTROS

Por ser mi guía en mi vida profesional. Por su tiempo, enseñanza y dedicación que me han brindado de forma desinteresada.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES

Por su amistad, apoyo y enseñanzas otorgadas.

AGREDECIMIENTOS

AL DR. GUILLERMO GUTIERREZ ESPINDOLA

Por su tiempo, conocimientos, paciencia y dedicación para que este proyecto fuese una realidad.

AL DR. SEGUNDO MORAN VILLOTA

Jefe del Laboratorio de Investigación del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Pediatría Centro Médico Siglo XXI, por sus aportaciones para enriquecer y hacer posible obtener el fruto del trabajo en equipo.

A LA LIC. EN NUTRICIÓN IRAZU GALLARDO WONG

Laboratorio de Investigación del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI
Por su tiempo, entrega y disposición.

A LA DRA. SUSANA GUERRERO Y AL DR. JUAN O. TALAVERA

Por su colaboración en el análisis de los resultados.

A LA DRA. MARÍA JOVITA ALFARO

Jefe de Laboratorio del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por las facilidades otorgadas.

Al personal que labora en la sección de Hematología del Laboratorio del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI por su colaboración desinteresada.

Pero sobretodo a los pacientes por su infinita enseñanza que ha hecho posible mi formación.

INDICE

	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Justificación	7
4. Objetivo	8
5. Hipótesis	9
6. Material y métodos	10
7. Resultados	18
8. Discusión	20
9. Conclusión	23
10. Anexos	24
11. Bibliografía	37

RESUMEN

ASOCIACION DE HELICOBACTER PYLORI Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNE CRONICA Y REFRACTARIA ESPLENECTOMIZADOS.

Gutiérrez Espindola G*, Meillon García LA*, Moran Villota S.,** Gallardo Wong I., Alvarez Pantoja E.**

Servicio de Hematología *, Hospital de Especialidades y Laboratorio de Investigación en Gastroenterología**, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS.

INTRODUCCION.

La purpura trombocitopenica inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la disminución de la cuenta plaquetaria y hemorragia mucocutánea. El mecanismo fundamental se debe a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas IIb/IIIa de la superficie de las propias plaquetas. El principal lugar de eliminación prematura es el bazo. La exploración física generalmente revela la presencia de hemorragia en piel y mucosas, dependiendo de la cifra de plaquetas. La mayoría de los adultos requiere de tratamiento al diagnóstico, con prednisona, un 50 a 75% presentan respuesta. La remisión sostenida es del 5 a 30%, por lo que la decisión de la esplenectomía depende de la severidad de la enfermedad y la tolerancia a los corticosteroides, aproximadamente 2/3 de los pacientes tienen respuesta. El 30-40% de los pacientes adultos no tienen respuesta a esteroides y esplenectomía, o tienen recaída después de esta por lo que se consideran con PTI crónica y refractaria; el tratamiento posterior es difícil ya que las opciones terapéuticas son muchas, pero con un porcentaje de respuesta muy variable. Se ha reportado prevalencia alta de *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) y se ha propuesto que la infección por este agente podría contribuir al desarrollo y/o persistencia de la PTI, por lo que se sugiere que la erradicación de *H. pylori* puede mejorar el curso de la PTI crónica y la cifra plaquetaria, sin embargo los resultados no son consistentes.

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de *H. pylori* y su relación con el estado clínico y tratamiento de la PTI crónica, refractaria y esplenectomizados en pacientes del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de estudio transversal y analítico el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de PTI crónica y refractaria que reciben atención en la Clínica de Púrpuras del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó evaluación clínica, toma de muestra de sangre venosa (10 ml) para biometría hemática y determinación de anticuerpos contra *H. pylori* así como la realización de la prueba en aliento con urea marcada con carbono 13 (PAU-¹³C). En suero por el método de ELISA se mediarán anticuerpos contra CagA y VacA. Las pruebas en aliento se analizarán por espectrometría de masas.

RESULTADOS

Se incluyeron a 40 pacientes con diagnóstico de PTI crónica y refractaria al tratamiento con esteroides y esplenectomía, previo consentimiento informado. Con promedio de edad de 42^a (18-69), el 82.5% del sexo femenino con PTI fue primaria en el 95% de los casos. En 17 (42.5%) pacientes se encontró PAU ¹³C positiva (grupo A) y negativa en 23 (57.5%) (grupo B). Los pacientes del grupo A fueron 14 mujeres y 3 hombres con promedio de edad de 41.8^a (23-69); y en el grupo B 19 mujeres y 4 hombres con promedio de edad de 42.7^a (18-69). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la RF versus el resultado de la PUA (p=0.37), tampoco en cuanto a: edad, sexo, hallazgos de laboratorio incluyendo cuenta de plaquetas, tiempo de evolución de la enfermedad y tiempo de evolución desde el diagnóstico a la esplenectomía ni estado clínico. Se documentó una asociación de los pacientes con PAU ¹³C + y un menor número de tratamientos para la PTI (p=0.04).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan en promedios y porcentajes. Para la comparación de porcentajes se utilizó la prueba de χ^2 . Se considerarán como estadísticamente significativas las diferencias con un valor de p menor 0.05.

CONCLUSIONES.

La prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con PTI crónica y refractaria a tratamiento con esteroides y esplenectomía es mas baja que en la población adulta sana de nuestro país. La infección por *H. pylori* no se relacionó con el estado clínico de la PTI en nuestros que representan un grupo homogéneo ya que todos son esplenectomizados.

INTRODUCCIÓN.

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la disminución de la cuenta plaquetaria y hemorragia mucocutánea. La incidencia estimada es de 100 casos por 1 millón de personas por año en los Estados Unidos de Norteamérica y aproximadamente la mitad de éstos casos ocurre en niños. La PTI es clasificada como primaria o secundaria de acuerdo a su etiología y por el tiempo de evolución, como aguda o crónica (más de 6 meses de evolución)¹.

La presentación en niños es diferente a la de los adultos; en niños la edad de presentación es a los 5 años, previamente sanos, el cuadro clínico de púrpura es posterior a un cuadro infeccioso, afecta a ambos sexos por igual. En más del 70% de los niños la enfermedad se resuelve dentro de los primeros 6 meses, independientemente si reciben tratamiento o no. En contraste, la PTI en adultos es generalmente crónica, de inicio insidioso, afecta de 2 a 3 veces más al sexo femenino que al masculino; en menos del 10% se logra remisión espontánea y la evolución de la enfermedad puede durar meses o años.

La PTI es mediada por autoanticuerpos, esto es confirmado al observar trombocitopenia transitoria en pacientes sanos posterior a la infusión de plasma de pacientes con PTI, las plaquetas opsonizadas con autoanticuerpos IgG son depuradas rápidamente mediante la unión a receptores Fc expresados por los macrófagos, predominantemente en bazo e hígado. Un incremento en las plaquetas de forma compensatoria ocurre en muchos pacientes. Pero en otros la producción es insuficiente. El mecanismo fundamental se debe a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX, principalmente IIb/IIIa de la superficie de las propias plaquetas. El principal lugar de eliminación prematura es el bazo. La trascendencia de este órgano en la fisiopatología de la PTI no sólo se debe a que es el lugar donde se elimina la mayor parte de las plaquetas sino que es, una de las principales fuentes de producción de anticuerpos².

En la forma primaria no se identifican agentes causales y en la forma secundaria de la enfermedad ocurre en asociación con lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, inmunodeficiencias (deficiencia de IgA e hipogamaglobulinemia común variable), enfermedades linfoproliferativas (leucemia linfocítica crónica, leucemia de linfocitos grandes granulares y linfoma), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C o asociada a tratamiento con fármacos como la heparina o quinidina³.

La duración de la hemorragia puede ser útil para distinguir la forma aguda de la crónica; por ejemplo, la ausencia de síntomas sistémicos sugiere el diagnóstico de la forma primaria. Es importante la historia del uso de fármacos o sustancias que pueden producir trombocitopenia como los antes mencionados. La exploración física generalmente revela la presencia de hemorragia en piel y mucosas, dependiendo de la cifra de plaquetas. En la biometría hemática se observa la trombocitopenia y puede existir anemia secundaria a sangrados. En los pacientes con recuentos superiores a $50 \times 10^9/L$ se advierten hemorragias postraumáticas, pero no espontáneas. Con cifras de $10-50 \times 10^9/L$ sobrevienen equimosis y petequias; mientras que las cifras inferiores a $10 \times 10^9/L$ causan hemorragias graves en órganos vitales. Sin embargo, hay casos que se apartan a esta regla. El frotis de sangre periférica es necesario para descartar pseudotrombocitopenia, alteraciones morfológicas de las plaquetas y otras alteraciones hematológicas. Los megacariocitos de la médula ósea se pueden encontrar en número normal o aumentado y se ha descrito trombopoyesis ineficaz por el mismo efecto de los autoanticuerpos contra los megacariocitos ⁴.

La mayoría de los adultos requiere de tratamiento al diagnóstico, con prednisona a dosis de 1-1.5 mg/kg de peso/día; un 50 a 75% presentan respuesta y ésta depende de la intensidad así como de la duración del tratamiento con esteroides. La mayoría de las respuestas ocurren dentro de las primeras 3 semanas de iniciado dicho tratamiento. La remisión sostenida es del 5 a 30%. La inmunoglobulina intravenosa (IgGIV) es usada en pacientes con hemorragias graves, con plaquetas menores a $5 \times 10^9/L$, asociada a corticosteroides y aproximadamente en 80% de los pacientes presentan respuesta, pero la remisión sostenida es infrecuente.

La decisión de la esplenectomía depende de la severidad de la enfermedad y la tolerancia a los corticosteroides. Algunos hematólogos recomiendan la esplenectomía dentro de los primeros 6 meses si se requiere de más de 10-20 mg de prednisona para mantener la cuenta de plaquetas mayor a $30 \times 10^9/L$.

No hay forma de predecir la respuesta de cada paciente a la esplenectomía; se ha reportado en numerosos estudios que aproximadamente 2/3 de los pacientes tienen respuesta, generalmente dentro de los primeros días. El tratamiento con esteroides y esplenectomía ofrece un 80-90% de respuesta.

Aproximadamente 30-40% de los pacientes adultos y 10% de niños que, no tienen respuesta a esteroides y esplenectomía, o tienen recaída después de esta por lo que son considerados

casos con PTI crónica y refractaria; el tratamiento posterior es difícil ya que las opciones terapéuticas son muchas pero con un porcentaje de respuesta muy variable ^{5,6}. Algunas alternativas de tratamiento que se han empleado en éstos pacientes crónicos y refractarios son la administración de ciclofosfamida y la azatioprina con los cuales se ha logrado la remisión completa entre el 20-30%, la vincristina o la vinblastina en el 16% de los casos respectivamente, pero por las complicaciones neurológicas los han hecho poco recomendables. Con la globulina anti Rh (D) la respuesta es del 9-24% principalmente en los niños. Con el uso del danazol y la inmunoglobulina IgGIV si bien producen remisiones completas muy bajas (alrededor del 5%), la remisión parcial observada puede ser hasta del 50-70% ²⁻⁶. Debido a la evolución tan variable de los pacientes se han realizado diversos estudios para conocer los posibles factores implicados en patogénesis de la enfermedad. Se ha determinado que algunas infecciones tanto virales como bacterianas pueden desempeñar un papel importante debido a la producción de anticuerpos que pueden reaccionar de forma cruzada con las glucoproteínas de las plaquetas favoreciendo así la trombocitopenia ⁷.

En estudios recientes se ha sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) podría ser otro agente que promueva la presencia de PTI; ya sea contribuyendo al desarrollo y/o persistencia de la enfermedad principalmente en los adultos y por lo tanto se ha sugerido la erradicación de *H. pylori* puede mejorar el curso de la PTI crónica y la cifra plaquetaria. Sin embargo los resultados no son consistentes en todos los estudios con respecto al beneficio de la erradicación del agente en la evolución de la PTI ⁸⁻¹⁶.

Emilia et al ¹³, determinaron la prevalencia de infección por *H. pylori* y el efecto de su erradicación en 30 pacientes con PTI, en este estudio se documentó la infección por *H. pylori* en 43.3% de pacientes utilizando para el diagnóstico la prueba en aliento y el estudio histopatológico de la mucosa gástrica. La erradicación se obtuvo en el 92.3% de los pacientes y con respecto a la PTI se observó respuesta completa en 33.3% y respuesta parcial (90-120 x 10⁹ /L) en 16.6% de los pacientes. La respuesta de a la PTI se mantuvo 8.3 meses.

Jarque et al ¹⁴, evaluaron 56 pacientes con PTI, de los cuales el 71% presentó infección por *H. pylori*, la cual se erradicó en 72% de los pacientes, sin embargo solamente en 5% se observó respuesta parcial de la enfermedad.

Kohda et al ¹⁵, incluyeron a 40 pacientes con PTI primaria y 8 con PTI secundaria. Se encontró infección por *H. pylori* en 62.3% y 25% de los casos de PTI primaria y secundaria

respectivamente. Aunque la erradicación se obtuvo en 19 pacientes, no se observó remisión de la PTI y sólo un 63.2% presentó un incremento significativo en el número de plaquetas (> de $100 \times 10^9/L$) después de 6 meses del tratamiento de erradicación.

Michel et al, realizaron la determinación de la prevalencia de *H. pylori* en pacientes norteamericanos con PTI y el efecto de la erradicación sobre la cuenta de plaquetas, en un estudio prospectivo que incluyó a 74 pacientes con edad media de 41 años con PTI crónica y cuenta de plaquetas menor de $60 \times 10^9/L$, la infección por *H. pylori* fue encontrada en 22% de los pacientes por medio de la prueba de urea en aliento y fue positivo en pacientes de mayor edad (52.5ª vs. 38.5ª); se erradicó la bacteria en el 93% de los pacientes con lanzoprasol 30 mg, claritromicina 500 mg y amoxicilina 1gr. dos veces al día durante 2 semanas. Después de tres meses de concluido el tratamiento, se observó un aumento significativo en el número de plaquetas solamente en un paciente. Y en un seguimiento de 11.5 meses ninguno de los pacientes tuvieron respuesta²⁰.

En general se considera que el rango de respuesta de pacientes con PTI crónica después de la erradicación de *H. pylori* puede ser del 7-63% y podría estar relacionada con alguna de las características antigénicas de *H. pylori* o las características de los pacientes. Situación que no ha sido considerada en algunos estudios clínicos previos y probablemente explique la variabilidad de los resultados obtenidos¹³⁻¹⁹.

H. pylori es un bacilo, gram-negativo en forma de espiral, que se desarrolla en la capa de gel que reviste a las células epiteliales de la mucosa gástrica. Se ha informado la colonización gástrica por este microorganismo en 60-70% de los pacientes con úlcera gástrica y en más del 90% de los pacientes con úlcera duodenal²¹. Se considera que la infección se adquiere durante la niñez²². En personas sanas de menos de 30 años de edad, la prevalencia de colonización se aproxima a su edad y en mayores de 60 años la tasa de colonización también se aproxima a su edad. Se ha encontrado mayor prevalencia de *H. pylori* en los estratos socioeconómicos más bajos de la población. En México la prevalencia general de anticuerpos contra *H. pylori* es de 66%²³.

La incidencia mundial indica que el hombre es el reservorio de *H. pylori* y aunque la mayoría de personas pueden permanecer asintomáticos, la infección puede causar gastritis crónica, úlcera duodenal y gástrica; y se considera que 15% de éstos individuos pueden desarrollar incluso cáncer gástrico a largo plazo como consecuencia de la infección. *H. pylori* ha sido

implicado en el desarrollo de enfermedades de base inmunológica, tales como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, púrpura de Henöch Schölein, y también se ha relacionado con el desarrollo de linfoma de tipo MALT²³⁻²⁹.

Se conoce poco acerca del mecanismo por el cual *H. pylori* produce anticuerpos antiplaquetarios involucrados en la patogénesis de la PTI; es posible que una producción de autoanticuerpos antiepitelio gástrico podría generar una reacción cruzada contra varios tejidos humanos, incluyendo las plaquetas. También, se ha descrito que los autoanticuerpos contra las plaquetas tipo IgG (PAIgG) de pacientes con PTI crónica reconocen la proteína CagA del *H. pylori* y que los niveles de éstos anticuerpos PAIgG disminuyen al erradicar el *H. pylori*, éstos mecanismos apoyan el efecto autoinmune responsable de la PTI crónica por la vía de mimetismo molecular³⁰⁻³⁴.

Actualmente para el diagnóstico de infección por *H. pylori* se cuenta tanto con métodos invasivos que requieren la realización de endoscopia y toma de biopsia de la mucosa gástrica (histopatología, PCR, cultivo) como los no invasivos que se realizan en suero (anticuerpos IgG, heces (antígeno) o aliento (Prueba con urea marcada con carbono 13). Aunque el estándar de oro para el diagnóstico se realiza con endoscopia y toma de biopsia. En los pacientes con PTI se han utilizado métodos no invasivos, teniendo en cuenta el riesgo de sangrado por la trombocitopenia³⁵⁻³⁶.

El Grupo Europeo de estudio de *Helicobacter pylori* ha recomendado la utilización de la prueba en aliento con urea marcada carbón 13 (PAU ¹³C) como prueba inicial para el diagnóstico de ésta infección, ya que ofrece sensibilidad del 96% y especificidad del 95%. Aunque los inmunoensayos para la detección de antígenos de *H. pylori* tienen una sensibilidad del 92% y especificidad del 100%, la desventaja es que la disminución de los anticuerpos después de la erradicación puede durar entre 2 a 8 meses³⁷⁻⁴⁴.

JUSTIFICACION

Aunque existen evidencias de que la prevalencia de *Helicobacter pylori* es alta en pacientes con PTI y el tratamiento de erradicación puede incrementar en el número de plaquetas en aproximadamente 50%, los mecanismos involucrados en esta mejoría aún se desconocen.

En el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, reciben atención pacientes con diagnóstico de PTI crónica y refractaria en los cuales desconocemos la prevalencia de infección, así como su relación con el estado clínico de la enfermedad y el tratamiento de esta enfermedad autoinmune.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de *H. pylori* y su relación con el estado clínico y tratamiento de la PTI crónica, refractaria y esplenectomizados en pacientes del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Conocer la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con PTI crónica y refractaria al tratamiento convencional con esteroides y esplenectomía.
2. Relacionar la cuenta plaquetaria con la presencia de *H. pylori*.
3. Relacionar el estado clínico de los pacientes con la presencia de *H. pylori*.
4. Relacionar el tratamiento de los pacientes con PTI crónica y refractaria (esteroides y esplenectomía) con la presencia de *H. pylori*.

HIPOTESIS GENERAL

La prevalencia de *H. pylori* en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónica y refractaria es alta y se asocia al estado clínico y el tratamiento de la PTI.

HIPOTESIS ESPECIFICAS

1. La prevalencia de *H. pylori* en pacientes con PTI crónica y refractaria esplenectomizados del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI es similar a la de la población general de México.
2. En los pacientes con PTI crónica y refractaria con esplenectomía la cuenta de plaquetas es menor sin tienen infección por *H. pylori*.
3. En pacientes con PTI crónica y refractarios con esplenectomía, que tienen infección por *H. pylori*, se requiere de un mayor número de tratamientos para la enfermedad de base.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal y analítico

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

Prospectivo

Retrolectivo

Transversal

Analítico

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune crónica y refractaria esplenectomizados que reciben atención en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de PTI crónica y refractaria esplenectomizados que aceptaron participar en el estudio, firmando hoja de consentimiento informado. Se citaron en ayuno, a la consulta externa del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para evaluación clínica (Anexo 1) y toma de muestra de sangre venosa (10 ml.), 5 ml. para realización de biometría hemática (BH) y 5 ml para medir anticuerpos contra *H. Pylori* así como la realización de la prueba en aliento con urea marcada con carbono 13 (PAU-¹³C). Los pacientes que resultaron con la PAU-¹³C positiva se valorará a futuro iniciar tratamiento de erradicación, el cual consistirá en la administración por vía oral de los siguientes medicamentos: omeprazol 40 mg cada 24 horas, amoxicilina 1 g cada 8 horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas por 14 días, medicamentos incluidos en el cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social.

METODOS

SEROLOGIA: Se tomaron 5 ml de sangre venosa para medir los anticuerpos contra *H.pylori* por el método de ELISA. Para la detección de anticuerpos IgG contra extracto bacteriano total, el antígeno se diluyó en amortiguador de carbonatos 0.05M pH 9.6 a una concentración de 5 microgramos/ml y se agregó 100 microlitros de esta dilución a cada pozo de la microplaca y se agregaron 200 microlitros de solución amortiguadora salina. Se incubó 30 minutos a temperatura ambiente y se leyó el lector de ELISA (Labsystems integrated EIA Management System) Se considera positiva los valores iguales o superiores a 1 unidad ELISA. Las muestras de suero también se analizaran mediante la técnica de Western blot para la detección de anticuerpos contra VacA y CagA⁴³⁻⁴⁴.

PRUEBA DE ALIENTO CON CARBONO 13 (PAU ¹³C): Con el paciente en ayuno mínimo de seis horas, se realizó la prueba de aliento, se administró una solución de ácido cítrico, 10 minutos después se obtuvo la muestra basal de aire espirado por duplicado, posteriormente el paciente tomó 75 mg de urea marcada con carbono 13, disuelto en 50 ml de agua. Al cabo de 30 minutos se tomó nuevamente la muestra de aliento por duplicado. Las muestras se analizaron en un espectrómetro de masas (Fingian, Alemania).

BIOMETRIA HEMATICA. Se tomaron 5 ml de sangre venosa para la realización de la BH de forma simultánea con la prueba de aliento y serología a todos los pacientes.

CRITERIOS DE RESPUESTA DE LA PTI.

Se definió como respuesta completa (RC) una cuenta de plaquetas mayor de $150 \times 10^9/L$.

Respuesta parcial (RP) plaquetas ≥ 50 y $< 150 \times 10^9/L$

No respuesta a la presencia de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

La respuesta favorable (RF) se consideró en pacientes con RC y RP.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes adultos de ambos sexos, con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune crónica y refractaria esplenectomizados, derechohabientes del IMSS, que reciban atención en la Clínica de Púrpuras del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Pacientes que tengan antecedente de infección por *H. pylori*.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento para erradicación de *H. Pylori*.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con antibióticos, inhibidores de la bomba de protones o bismuto dentro de las últimas 4 semanas antes de realizar la PAU ¹³ C.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El grupo de estudio estará conformado por un total de 40 pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónica y refractaria esplenectomizados que reciban atención actualmente en la Clínica de Púrpuras del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan en promedios y porcentajes. Para la comparación de porcentajes se utilizó la prueba de χ^2 . Se considerarán como estadísticamente significativas las diferencias con un valor de p menor 0.05.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se realizó de acuerdo a lo expuesto en el reglamento de la Ley General de Salud de México en materia de investigación en humanos y únicamente se incluyeron aquellos pacientes que dieron su consentimiento para participar en el estudio (Ver anexo 2-3), que de acuerdo a las características de las maniobras se considera con riesgo superior al mínimo. El protocolo se sometió para su aprobación al comité de Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

VARIABLES

Variable dependiente

Criterio de respuesta de la PTI (Cuenta de plaquetas)

Variable independiente

Infección por *H. Pylori* (PAU ¹³C)

DEFINICION DE VARIABLES

CUENTA DE PLAQUETAS

DEFINICION CONCEPTUAL

Se tomó en cuenta el número de plaquetas presentes en sangre periférica fueron contadas mediante el procesador automático.

DEFINICION OPERACIONAL

-Tipo de variable

Numérica continua

- Unidad de medida.

No de plaquetas por ml

INFECCIÓN POR H. PYLORI

DEFINICION CONCEPTUAL

Se consideró infección activa por *H. pylori* cuando la prueba en aliento con urea marcada con carbono 13 resulte positiva

DEFINICION OPERACIONAL

-Tipo de variable

Nominal

- Unidad de medida.

Negativa 0

Positiva 1

VARIABLES DE CONTROL

ANTIGENO CAG A

DEFINICION CONCEPTUAL

Determinación de la presencia en suero del antígeno CagA mediante realización de una prueba de ELISA

DEFINICION OPERACIONAL

-Tipo de variable

Nominal

- Unidad de medida.

Negativa 0

Positiva 1

OTRAS VARIABLES

EDAD.

DEFINICION OPERACIONAL

Se anotó la edad medida en años cumplidos referida por el paciente.

TIPO DE VARIABLE

Numérica continua.

UNIDAD DE MEDIDA

Años.

GENERO

DEFINICION OPERACIONAL

El referido por el paciente.

TIPO DE VARIABLE

Cualitativa nominal.

Codificación.

Masculino - 1

Femenino 2

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

El estudio se realizó de acuerdo al cronograma de actividades (anexo 4) con pacientes que ya tienen establecido el diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune crónica y refractaria esplenectomizados y se llevó a cabo por un grupo interdisciplinario que incluyó a dos hematólogos, un gastroenterólogo y un doctor en bioquímica.

La cuenta plaquetaria se realizó en el laboratorio central del Hospital de Especialidades como parte de los estudios rutinarios que requieren los pacientes con PTI. En cuanto a los estudios especializados de *H. pylori* se realizaron en los laboratorios de Investigación en Gastroenterología y en enfermedades infecciosas del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 40 pacientes, 33 mujeres (82.5%) y 7 hombres (17.5%), con promedio de edad de 42ª (18-69). Todos los pacientes eran portadores de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) crónica y refractaria, que ameritaron esplenectomía durante su evolución; en 38 casos se consideró PTI primaria y en 2 casos secundaria, un caso con lupus eritematoso sistémico (LES) y otro con síndrome antifosfolípido primario (SAF). Fue un estudio transversal y analítico.

Todos los pacientes fueron sometidos a la prueba de urea en aliento (PAU ¹³C), sin importar género, tiempo de evolución de la PTI, cifra de plaquetas o tratamiento. En 17 (42.5%) pacientes se encontró una prueba positiva (grupo A) y 23 (57.5%) la prueba fue negativa (grupo B). Los pacientes del grupo A fueron 14 mujeres y 3 hombres con promedio de edad de 41.8ª (23-69); mientras que en el grupo B fueron 19 mujeres y 4 hombres con promedio de edad de 42.7ª (18-69). El tiempo promedio de evolución con la enfermedad en todos los pacientes fue de 134 meses (12-576); en el grupo A de 148 meses (18-456) y en el grupo B de 124 meses (18-576). En el total de pacientes, el tiempo de evolución del diagnóstico al momento de la esplenectomía fue de 27.6 meses (6 -156), en el grupo A de 27.4 meses (6-156) y en el grupo B de 27.8 (6-132). (ver tablas 1 y 2)

Del total de pacientes, se encontró bazo accesorio en 8 casos, 4 en cada grupo; el bazo accesorio fue resecado en 7 casos y sólo en una paciente del grupo A no ha sido posible su resección por riesgo quirúrgico alto debido a su localización.

En cuanto a los resultados de laboratorio se encontró un promedio de Hb de 15 g/dl. en el grupo A comparado con 14.5 g/dl. del grupo B; leucocitos de $9.1 \times 10^9/L$ en el grupo A versus $6.8 \times 10^9/L$ en el grupo B y plaquetas en el grupo A de $204.7 \times 10^9/L$ (4-446) versus $223 \times 10^9/L$ (4-496) del grupo B (Ver tabla 3). No se observaron diferencias entre los dos grupos y los hallazgos de laboratorio.

De acuerdo a la respuesta terapéutica durante el estudio, 25 pacientes se encontraron en remisión completa (RC), 10 del grupo A y 15 del grupo B; 9 casos en remisión parcial (RP), 4 del grupo A y 5 del grupo B y 6 pacientes sin respuesta (NR), 3 de cada grupo. La respuesta favorable se observó en 13 pacientes del grupo A y 21 pacientes del grupo B; no se observó diferencia estadísticamente significativa entre la RF versus el resultado de la PUA ($p=0.37$). (Ver tabla 4 y figura 1)

Al momento del presente estudio, el tratamiento de los pacientes consistió en vigilancia u observación, así como el uso de diferentes medicamentos solos o combinados que han sido empleados en el tratamiento de la PTI, tales como prednisona, danazol, azatioprina, ciclofosfamida, colchicina, ciclosporina, y micofenolato de mofetilo (ver tabla 5). En los pacientes del grupo A con RF, 2 recibían algún tipo de tratamiento y 12 solo se encontraban en vigilancia y sin tratamiento; por otra parte, en los pacientes del grupo B con RF, 11 recibían algún tipo de tratamiento y 9 sólo se encontraban en vigilancia y sin tratamiento; con estos resultados se observó una asociación entre la PUA + y un menor número de tratamientos ($p=0.04$) (ver figura 2).

Dentro de las enfermedades asociadas en el grupo de estudio se observó con más frecuencia a la hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, serología positiva para virus de hepatitis B ó C, diabetes mellitus y enfermedad ácido péptica. (ver tabla 6)

DISCUSIÓN.

La púrpura trombocitopenica inmune caracterizada por descenso en la cuenta de plaquetas secundaria a una depuración de plaquetas opsonizadas por autoanticuerpos a nivel de sistema reticuloendotelial, es una enfermedad adquirida que afecta tanto a niños como adultos, con manifestaciones variables desde un estado asintomático y hallazgo incidental hasta sangrados graves en órganos vitales como el sistema nervioso central capaces de poner en riesgo la vida de los pacientes. Los cambios clínicos están relacionados con el tipo de enfermedad aguda o crónica así como la cifra plaquetaria¹⁻⁶.

En los resultados obtenidos en nuestro estudio se observó que la mayoría de los pacientes correspondió al sexo femenino encontrándose en edad joven y productiva, con un estilo de vida limitado en algunos casos. De acuerdo a los factores etiológicos de la PTI, la mayoría correspondió a una PTI idiopática y sólo en 2 casos se atribuyó a una enfermedad de fondo como el LES y SAF. Estos hallazgos son semejantes a otros estudios⁵⁻⁶.

Como es sabido, cuando el tiempo de evolución de la PTI es mayor de 6 meses se considera crónica y de acuerdo a esto, todos los pacientes del presente estudio eran portadores de una enfermedad crónica, con un promedio de evolución de 134 meses (12-576).

Dentro de las medidas terapéuticas iniciales de la PTI se han mencionado como útiles:

La observación, que puede aplicarse a pacientes sin manifestaciones clínicas o asintomáticos, dependiendo también de la cifra plaquetaria; los glucocorticoides, que además de mejorar la estabilidad vascular pueden aumentar la producción de plaquetas a nivel de la médula ósea y disminuir del secuestro y la destrucción de plaquetas sensibilizadas; la inmunoglobulina IgGIV, puede ser otra medida de utilidad ofreciendo incrementos transitorios en la cuenta de plaquetas con el inconveniente de su costo; la esplenectomía, que fue empleada desde 30 años antes de los esteroides, logrando respuestas completas y sostenidas en 2/3 de los pacientes, esta modalidad de tratamiento remueve el mayor sitio de destrucción de plaquetas y síntesis de anticuerpos. Otras modalidades de tratamiento son el anti Rh (D), la radiación y embolización del bazo; y en los casos crónicos y refractarios al uso de glucocorticoides y esplenectomía también se han utilizado inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida), alcaloides de la vinca, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, dosis altas de ciclofosfamida, colchicina, plasmaféresis e incluso quimioterapia combinada y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, todos los cuáles ofrecen resultados variables².

En nuestro estudio se seleccionaron a los pacientes que además de tener una enfermedad crónica habían sido refractarios a los tratamientos convencionales (glucocorticoides y esplenectomía. Cerca del 50% de los pacientes estudiados ameritaban un tratamiento de sostén para la PTI, con medicamentos solos o combinados (ver tabla 5).

De acuerdo a diferentes estudios, en pacientes con curso crónico y refractario cuyo tratamiento puede volverse un verdadero dilema, se han buscado otras opciones de tratamiento relacionados con causas etiológicas tales como la infección por diversos agentes que pueden producir reacción cruzada por anticuerpos contra el agente infeccioso y las plaquetas; de los éstos agentes se ha encontrado al *H. pylori*⁸⁻²⁰. La prevalencia encontrada en pacientes con PTI crónica y refractaria esplenectomizados de nuestro estudio fue de 42.5% y en la población mexicana adulta sana es de 66%²³. Comparada con estudios publicados desde 1998 donde reportan una prevalencia que va del 21-71% de *H. pylori* en pacientes con PTI crónica, en su mayoría; contrasta que la prevalencia en sujetos sanos anglosajones se ha estimado en 32%. En la población mexicana adulta sana es mayor la prevalencia (66%) que la encontrada en la población sana anglosajona (32%) diferencia debida en parte a las condiciones socioeconómicas de nuestro país.

En la mayoría de los estudios informados en la literatura la determinación de *H. pylori* en los pacientes con PTI se realizó con la (PAU ¹³C), sólo en algunos estudios se han realizado cultivos y serología⁸⁻²⁰.

El estado clínico del total de nuestros pacientes era bueno ya que 34 pacientes tenían una RF (25 con RC y 9 con RP) y esto tal vez sea debido en parte al antecedente de esplenectomía; por lo mismo el promedio de plaquetas fue de $204 \times 10^9/L$. Comparado con los estudios publicados en la literatura de pacientes con o sin esplenectomía, han sido de 13 a $95 \times 10^9/L$. Los pacientes con PTI y PAU ¹³C +, informados en la literatura también, han sido sometidos a tratamiento de erradicación de *H. pylori* logrando respuestas favorables de forma global en un 46% (). En nuestro grupo de pacientes se valorará la utilidad de iniciar tratamiento de erradicación de *H. pylori* en los pacientes con PAU ¹³C positiva y que se encuentren con RP con tratamiento, así como aquellos con plaquetas menores de $50 \times 10^9/L$; ya que resulta difícil la decisión de iniciar tratamiento de erradicación de *H. pylori* en pacientes con RC o RP, sin tratamiento de la PTI y sin síntomas secundarios a la infección por *H. pylori*, esto debido a los efectos secundarios del tratamiento contra *H. pylori*.

En nuestro estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con PAU ¹³C + y PAU ¹³C- en cuanto a: edad, sexo, hallazgos de laboratorio incluyendo cuenta de plaquetas, tiempo de evolución de la enfermedad y tiempo de evolución desde el diagnóstico a la esplenectomía; tampoco se observó una relación entre la RF y la presencia de PAU ¹³C + y PAU ¹³C - .

Por otro lado, se encontró una asociación de los pacientes con una PAU ¹³C + y un menor número de tratamientos para la PTI ($p=0.04$), por lo que tal vez estén involucrados otros factores tales como el antecedente de esplenectomía, alguna de las características de los pacientes o antigénicas de *H. pylori*, esto último se valorará en nuestro estudio de acuerdo a los resultados de las pruebas de serología que se encuentran en proceso.

CONCLUSIONES.

1. La prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con PTI crónica y refractaria a tratamiento con esteroides y esplenectomía es más baja que en la población adulta sana de nuestro país (42.5 vs 66%), y se encuentra dentro del rango informado en otros estudios (21-71%).
2. La infección por *H. pylori* no se relacionó con el estado clínico de la PTI en nuestros que representan un grupo homogéneo ya que todos son esplenectomizados.
3. La infección por *H. pylori* se relaciona con la presencia de un número menor de tratamientos para la PTI crónica y refractaria ($p=0.04$) debido tal vez al antecedente de la esplenectomía y/o a la antigenicidad del *H. pylori*.
4. Conviene realizar otros estudios prospectivos en pacientes con diagnóstico de PTI de novo, a los cuales se les de o no tratamiento de erradicación del *H. Pylori* para valorar la utilidad de este en la evolución de la enfermedad.

ANEXO 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE HEMATOLOGIA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

NOMBRE _____

NO. DE AFILIACION _____ SEXO _____ EDAD _____

DIRECCION _____ TEL _____

DIAGNOSTICO _____ FECHA DE DX _____

COMORBILIDAD _____

TRATAMIENTO PARA PTI	TIEMPO DE DURACION

TRATAMIENTO ACTUAL _____

BIOMETRIA HEMATICA DURANTE LA DETECCION DE H. PYLORI

FECHA _____

PARAMETRO	VALOR
Hb	
Hto.	
Leucocitos	
Neutrofilos	
Linfocitos	
Plaquetas	

BIOMETRIA HEMATICA DESPUES DE LA ERRADICACION DE H. PYLORI

FECHA _____

PARAMETRO	VALOR
Hb	
Hto.	
Leucocitos	
Neutrofilos	
Linfocitos	
Plaquetas	

PRUEBA EN ALIENTO PARA DIAGNOSTICO DE H. PYLORI INICIAL

FECHA _____

POSITIVA NEGATIVA

PRUEBA EN ALIENTO PARA DIAGNOSTICO DE H. PYLORI DESPUES DEL TRATAMIENTO

FECHA _____

POSITIVA NEGATIVA

ANTIGENO CAG A AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE INFECCION POR H. PYLORI

FECHA _____

POSITIVA NEGATIVA

ANTIGENO CAG A DESPUES DEL TRATAMIENTO DE ERRADICACION

FECHA _____

POSITIVA NEGATIVA

ANEXO 2.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIARES

Usted es portador de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) crónica y refractaria esplenectomizado. En estas circunstancias se ha propuesto que la eliminación de la bacteria *Helicobacter pylori*, podría mejorar la evolución de la enfermedad. Nuestro estudio plantea la posibilidad de recibir tratamiento para eliminar esta bacteria en caso de que usted sea portador de la misma.

Objetivo: Evaluar la prevalencia y el efecto de la eliminación de la bacteria *Helicobacter pylori* sobre el número de plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónica y refractaria esplenectomizados.

Procedimientos a seguir durante el estudio.

La duración de estudio será de 45 días. Antes de iniciar la administración de cualquier tratamiento, usted será inicialmente evaluado por los médicos del Servicio de Hematología. Se realizará una prueba en aliento para estudiar la presencia de la bacteria *Helicobacter pylori*, además de una muestra de sangre.

En caso de resultar con la prueba positiva para *Helicobacter pylori*, usted podría recibir tratamiento con dos antibióticos (claritromicina y amoxicilina) y un antiácido por un período de 14 días. Después de un mes de finalizado el tratamiento nuevamente será evaluado por los médicos del Servicio de Hematología y se le tomarán tanto muestra de aliento como de sangre. Este tratamiento ya se ha empleado en otras partes del mundo.

ANEXO 3.

HOJA DE CONSENTIMIENTO

Por medio del presente documento acepto participar en el protocolo de investigación:

ASOCIACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON PURPÚRA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE CRÓNICA Y REFRACTARIA ESPLENECTOMIZADOS.

Registrado ante el comité local con el número 084/04

Objetivo: Evaluar el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la cuenta de plaquetas de pacientes con púrpura trombocitopénica inmune crónica y refractaria esplenectomizados.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en ser incluido(a) el tratamiento de erradicación de la bacteria en caso de ser portador de la misma, con lo que me veré beneficiado en cuanto al tratamiento y la evolución del padecimiento con el que cuento.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, lo que repercutirá positivamente en el tratamiento de mi enfermedad.

Los investigadores se han comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mí tratamiento, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevan a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

También se me ha comentado que puedo retirarme del estudio en el momento que yo considere conveniente, sin que ello interfiera con la atención médica que recibo en el IMSS.

Acepto participar en el estudio

Familiar responsable

Testigo

Testigo

México D.F., a _____ de _____ de 200 _____.

ANEXO 4.**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES****Actividad****Meses**

	I	II	III	IV	V
Selección de pacientes	X	X	X		
Realización de estudios de laboratorio	X	X	X	X	
Análisis de resultados				X	
Informe parcial				X	
Informe final					X

ANEXO 5 RESULTADOS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes con PTI crónica y refractaria con prueba de aliento positiva (Grupo A)

No. de paciente	Edad (años)	Sexo	Tiempo de evolución de la PTI (meses)	Tiempo del diagnóstico de la PTI a la esplenotomía. (meses)	Bazo accesorio	Plaquetas (10 ⁹ /L)	PAU	Tx actual de la PTI
1.	42	M	18	12	No	67	+	VIG
2.	50	F	84	63	No	24	+	PDN,CSA,COL
3.	44	F	48	17	No	255	+	PDN
4.	37	F	228	12	Si	332	+	VIG
5.	45	F	432	36	(Resecado) Si	49	+	AZA.DAN
6.	45	F	456	156	(Resecado) No	50	+	VIG
7.	69	M	240	6	No	248	+	VIG
8.	45	F	30	6	No	207	+	VIG
9.	36	F	31	6	Si (no resecado)	4	+	PDN.DAN.MMF.AZA
10.	40	F	214	6	No	202	+	VIG
11.	48	F	192	32	No	446	+	VIG
12.	60	F	60	24	No	122	+	VIG
13.	23	F	84	12	No	405	+	VIG
14.	23	M	32	12	No	287	+	VIG
15.	33	F	108	48	No	306	+	VIG
16.	44	F	114	12	No	446	+	VIG
17.	27	F	156	6	Si (Resecado)	76	+	

VIG Vigilancia, PDN Prednisona, AZA Azatioprina, DAN Danazol, COL Colchicina, CSA Ciclosporina, MMF Micoferolato de moftetilo.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de pacientes con PTI crónica y esplenectomía con prueba de aliento negativa (grupo B) .

No. Paciente	Edad (años)	Sexo	Tiempo de evolución de la PTI (meses)	Tiempo del diagnóstico a la esplenectomía (meses)	Bazo accesorio	Plaquetas ($\times 10^9/L$)	PAU	Tx actual de la PTI
1.	47	F	40	13	No	315	-	VIG
2.	45	F	168	36	Si (Resecado)	4	-	AZA,COL,PDN,CSA
3.	26	F	118	57	No	81	-	PDN,CSA,COL
4.	42	F	18	6	No	367	--	VIG
5.	26	F	72	6	No	168	-	DAN,AZA,CSA
6.	54	F	120	6	No	365	-	VIG
7.	69	F	156	132	No	77	-	PDN
8.	46	M	30	8	Si (Resecado)	496	-	DAN,AZA,PDN
9.	61	F	84	6	No	136	-	PDN
10.	51	F	576	12	No	23	-	PDN
11.	24	F	72	110	Si (resecado)	452	-	PDN
12.	18	F	54	13	No	356	-	VIG
13.	57	F	59	33	No	152	-	PDN
14.	50	M	384	6	No	165	-	AZA.PDN
15.	65	F	102	6	Si (Resecado)	77	-	PDN,DAN
16.	19	F	72	22	No	202	-	VIG
17.	41	F	76	24	No	124	-	VIG
18.	26	M	78	30	No	302	-	VIG
19.	47	F	84	36	No	86	-	PDN
20.	35	F	12	6	No	71	-	DAN,AZA,DMX
21.	25	M	72	12	No	445	-	VIG
22.	50	F	312	48	No	223	-	AZA
23.	59	F	100	12	No	448	-	VIG

VIG Vigilancia, PDN Prednisona, AZA Azatioprina, DAN Danazol, COL Colchicina, CSA Ciclosporina, DMX Dexametasona.

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio en pacientes con PTI crónica y refractarios con PUA positiva y negativa.

PAU	No. pacientes	Edad (años)	Sexo	Hb. g/dl	Hto. %	Leucocitos ($\times 10^9/L$)	NT	LA	PLT ($\times 10^9/L$)
+	17	41.8	F (82.4%) M (17.6%)	15.0	45.0	9.1	4.9	3.1	204.7
-	23	42.7	F (82.6%) M (17.4%)	14.5	44.1	6.8	3.4	2.5	223.8

Hb Hemoglobina, Hto. Hematocrito, NT neutrofilos totales, LT Linfocitos totales, PLT Plaquetas.

Tabla 4. Características clínicas, demográficas y estado clínico de pacientes con PTI crónica y refractaria con PUA positiva y negativa.

PAU	Mujeres	Hombres	Edad (Rango) años	Media de cuenta de plaquetas ($10^9/L$)	Estado de la PTI			Tiempo de diagnóstico a esplenectomía (meses)	Tiempo de evolución de la PTI (meses)
					RC	RP	NR		
Positivo	14	3	41.8 (23-69)	204.7	10	3	4	27.4	148.2
Negativo	19	4	42.7 (18-69)	223.2	14	7	2	27.8	124

RC. Remisión completa (Plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$)

RP. Remisión parcial (Plaquetas ≥ 50 y $< 150 \times 10^9/L$)

NR. No respuesta (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$)

Tabla 5. Tratamiento en los pacientes con PTI crónica y refractaria con PUA positiva y negativa.

TRATAMIENTO	PAU POSITIVA/NEGATIVA			TOTAL
	RC	RP	NR	
VIG	9/8	3/1	-	12/9
PDN	1/2	0/3	0/1	1/6
AZA	0/1	-	-	0/1
AZA/DAN	-	-	1/0	1/0
PDN/AZA	0/1	-	-	0/1
PDN/DAN	-	0/1	-	0/1
PDN/DAN/AZA	0/1	-	-	0/1
PDN/AZA/COL/CSA	-	-	0/1	0/1
AZA/PDN/CSA	0/1	-	-	0/1
PDN/CSA/COL	-	-	1/1	1/1
DAN/AZA/CSA	0/1	1/0	-	1/1
PDN/AZA/DAN/MMF	-	-	1/0	1/0
TOTAL	10/15	4/5	3/3	17/23

VIG Vigilancia, PDN Prednisona, AZA Azatioprina, DAN Danazol, COL Colchicina, CSA Ciclosporina, MMF Micofenolato de mofetilo.

Tabla 6. Comorbilidad en pacientes con PTI crónica y refractaria con PUA positiva y negativa.

<i>ENFERMEDAD</i>	<i>PAU+</i>	<i>PAU-</i>	<i>TOTAL</i>
Hipertensión arterial	6	5	11
Hipotiroidismo	0	6	6
Serología viral para positiva para hepatitis B o C	2	3	5
Diabetes Mellitus	1	3	4
Enfermedad ácido péptica	0	2	2

		RESPUESTA FAVORABLE	
		+	-
HELICOBACTER PYLORI	+	13	4
	-	21	2

Figura 1. Asociación de *H. pylori* con la actividad de la enfermedad de la PTI crónica y refractaria a tratamiento con esteroides y esplenectomía $p= 0.37$

		TRATAMIENTO	
		+	-
HELICOBACTER PYLORI	+	2	12
	-	11	9

Figura 2. Asociación entre *H. pylori* con el número de tratamiento para la PTI en pacientes con PTI crónica y refractaria a tratamiento con esteroides y esplenectomía $p=0.04$.

BIBLIOGRAFIA

1. Cines DB, Blanchette VS., Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2002 ; 346 :995-1008.
2. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003, 120:574-596.
3. Hoffman Hematology 4th.
4. Wintrobe's Hematology. 11th.
5. Vesely SK., Perdue JJ., Rizui Mujahid AR., Manegement of Adult Patients with persistent idiopathic Thrombocytopenic Puprura Following Splenectomy. Ann Intern Med. 2004;140:112-120.
6. Vianelli N., Valdre L., Fiancchini M., de Vivo A., Gugliotta L., Catani I., Lemoli R.M., Poli M. Tura. Longterm follow up pf idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. Haematologica. 2001, 86, 504-509.
7. Williams Hematology 6th.
8. Grimaz , S. Damiani D., Brosolo. Resolution of thrombocytopenia alter treatment for Helicobacter pylori : a case report. Haematologica. 1999, 84, 283-284.
9. Emilia G, Luppi M, Morselli M. G. Helicobacter pylory infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2002.
10. Michel M, Khellaf M, Desforges L. Autoimmune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection. Arch Intern Med. 2002, 162 (9) :1033-1036.
11. Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Paediatr.2003;92: 1153-1157.
12. Veneri D, Franchini M, Gottardi M, D'Adda M, Ambrosetti A, Krampera M. Et al. Efficacy of Helicobacter pylori erradicaction in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica.2002; 87:1177-1179.

13. Emilia G., Longo., Luppi, M., Gandimi. G. Morsell, M. Ferrara., L. Amarrì, S. Cagossi K., Torelli. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2001: 97, 812-814.
14. Jarque I., Andreu R., Llopis I., De la Rubia J., Gomis F., Senent L., Jimenez C., Martin G., Martinez JA., Sanz GF., and Sanz MA. Absence of platelet response after eradication of Helicobacter pylori infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. B J Haematol. 2001; 115,1002-1003.
15. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K., Kuroiwa G, Hirayama Y, Sato Y, Matsanaga T, and Nitsu Y. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2002, 118:584-588.
16. Kohda S, Ohkusa T. Resolution of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of Helicobacter pylori. Am J Hematol.2002;65:329-330.
17. Garcia A., Valverde J., J. Gimenez, M. Alonso. Resolución de una púrpura trombocitopenica idiopatica autoinmune después del tratamiento erradicador de Helicobacter pylori. Sangre. 1999, 44, 387-388.
18. Gasbarrini A., Franceschi, F., Tartaglione, R., Landolfi, R. Pola, P. Garbarrini. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori . Lancet. 1998, 352,878.
19. Grimaz , S. Damiani D., Brosolo, P. Skert, C. Geromin, A. De Petris. Resolution of thrombocytopenia after treatment for Helicobacter pylori : a case report. Haematologica. 1999, 84, 283-284.
20. Michel M., Cooper N., Jean C., Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura ? Blood.2004 ;103 :890-896.
21. Forman D, Newell D, Fullerton F, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ. 1991;302: 1302-1305.
22. Torres J, Pérez G, Goodman K, Atherton J, Gold B, Harris P, Madrazo A, Guarner J and Muñoz O. A comprehensive review of the natural history of Helicobacter pylori infection in children .Archives of Medical Research 2000;31: 431- 469

23. Torres J, Leal Y, Pérez G, Gómez A, Carmoringa M, Cedillo R, Tapia R, Muñoz O. A community based seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in México. *J Infect Dis* 1998; 178:1089
24. Suerbaum S., Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.*2002;347,1175-1186.
25. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995,9:45-51.
26. Goodman KJ, Correa P. The transmission of *Helicobacter pylori*: a critical review of evidence. *Int J Epidemiol.* 1995,24: 875-87.
27. Huang J-Q, Sridhars CY, Hunt H, et al. Meta-analysis of relation –ship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.*1998 : 114:1169-79.
28. Shimoyama T, Crabtree JE. Bacterial factor and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1998; 43:(suppl1): S2-S5.
29. Zentilin P, Savarino V, Garnerio A, Accardo S, Serio B. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in rheumatoid arthritis?. *Gastroenterology.* 1999;116:503-504.
30. Dixon MF. Commentary: role of *Helicobacter pylori* on gastric mucosal damage, gastric cancer, and gastric MALT Lymphoma. *Gastroenterology.*1997, 113 S65-66.
31. Gasbarrini A, Franceschi F. Autoimmune disease and *Helicobacter pylori* infection. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 1999, 53, 223-226.
32. Howden CW. Clinical expressions of H. *Pylori* infection. *Am J Med.*1996, 1000, S27-34.
33. Goodwin CS, Mendall MM, Northfield TC. *Helicobacter pylori* infection. *Lancet.* 1997; 39:223-32.
34. Ko G.H, Park HB., Park CK., Lee JH., Youn HS., Cho MJ., Lee WK., Rhee KH., Monoclonal antibodies against *Helicobacter pylori* cross-react with human tissue. *Helicobacter.* 1997,210-215.
35. Takashashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitu Y, Ariyoshi K, Nakamura Y, Nawata R, Oka Y, Shirai M, Tanikawa Y. Molemolecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of H.

- Pylori* associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004, 124:91-96.
36. Cheng MT., Hwang KL, Tsao LY, Wang CH, Chaou WT, Chang YJ, et al. Using enzyme immunoassay to detect *Helicobacter pylori* stool antigen for investigating the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in Cahnghua. *Acta Paediatr* 2002;43:133-9.
 37. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with new non invasive antigen based assay. HpSA European Study Group. *Lancet* 1999; 354:30-33.
 38. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A and Strisciuglio P. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimen by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study . *BMJ* 2000; 320 :347-8.
 39. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F , Axon A, Deltenre M, Hirschl A, Gasbarrini G, Morain C, Pajares J and the HpsA European study group. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay . *Lancet* 1999; 354:30 –33
 40. Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for *Helicobacter pylori*. *Gut* 1994;35:723.
 41. Goossens H, Glupczynski Y, Burette A, Van den Borre C, Butzler JP. Evaluation of a commercially available second-generation immunoglobulin G enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 1992, 30: 176-80 .
 42. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ, Multi-laboratory comparasion of eighth commercially available *Helicobacter pylori* serology kits .*Helicobacter pylori* serology study group.*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 ;14 :428-33
 43. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Fäkkilä M, Haapianien R, Kosunen TU. Positive result by serology indicates active *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1808-1810.
 44. Talley NJ, Lambert JR, Howell S, Xia HHX, Lin SK, Agreus L. An evaluation of whole blood testing for *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:641-645.

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3SE Unidad de adscripción: H. Especialidades, CMN SXXI

Autor:

Apellido

Paterno: Álvarez Materno: Pantoja Nombre: Emma

Matricula: 11533846 Especialidad: Hematología Fecha Grad. 28 /02/05

Título de la tesis:

Asociación del helicobacter pylori y la actividad de la púrpura trombocitopénica inmune crónica y refractaria en paciente esplenectomizados

Resumen:

La purpura trombocitopenica inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la disminución de la cuenta plaquetaria y hemorragia mucocutánea. El mecanismo fundamental se debe a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas IIb/IIIa de la superficie de las propias plaquetas. El mecanismo fundamental se debe a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas IIb/IIIa de la superficie de las plaquetas. La remisión sostenida es del 5 a 30%. El 30-40% de los pacientes adultos no tienen respuesta a esteroides y esplenectomía, o tienen recaída después de esta por lo que se consideran con PTI crónica y refractaria y su tratamiento es difícil. Se han involucrado diversos agentes como el Helicobacter pylori en la patogénesis, sin que haya resultados concluyentes de ello. El objetivo fue determinar la prevalencia de H. pylori y su relación con el estado clínico y tratamiento de la PTI crónica, refractaria y esplenectomizados. Se incluyeron a 40 pacientes, se les realizó biometría hemática y prueba de urea en aliento (PAU) se encontró positiva en 42.5%; no se observó diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta favorable de la PTI vs el resultado de la PUA (p=0.37), ni en cuanto a: edad, sexo, hallazgos de laboratorio, tiempo de evolución de la enfermedad y tiempo de evolución desde el diagnóstico a la esplenectomía ni estado clínico. Se documentó una asociación de los pacientes con PAU ¹³C + y un menor número de tratamientos para la PTI (p=0.04). La prevalencia de H. pylori en los pacientes con PTI crónica y refractaria a tratamiento con esteroides y esplenectomía es del 42.5%. La infección por H. pylori no se relacionó con el estado clínico de la PTI en nuestros pacientes.

Palabras clave:

1)Purpura trombocitopenica inmune 2) Autoanticuerpos 3)Esplenectomía

4) Helicobacter pylori 5) Prueba de urea en aliento Pags. 41 Ilus 8

(Anotar el número real de paginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el Jefe de Educación Médica)

Tipo de investigación: C1

Tipo de diseño C12

Tipo de Estudio TE2