UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano de Seguro Social

Hospital General Regional No. 1

Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro

"Infección por Helicobacter pylori y falla al tratamiento de la púrpura trombocitopénica autoinmune"

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. ISAAC MORENO TENORIO

ASESOR DE TESIS

DR. ABRAHAM SALVADOR MAJLUF CRUZ

Núm. De Registro: R-2013-3609-70

MEXICO DF, FEBRERO DEL 2014

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Infección por Helicobacter pylori y falla al tratamiento de la púrpura trombocitopénica autoinmune”

"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3609
H GRAL REGIONAL NUM 1, D.F. SUR

FECHA **06/12/2013**

DR. ABRAHAM SALVADOR MAJLUF CRUZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Infección por Helicobacter pylori y la falla al tratamiento de la púrpura trombocitopénica autoinmune.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3609-70

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS ERNESTO CASTILLO HERRERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3609

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dr. CARLOS ERNESTO CASTILLO HERRERA

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1. DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

DR. FELIPE ORTIZ CONTRERAS

JEFE DE LA COORDINACIÓN CLINICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

DRA. MARIA GABRIELA LICEAGA CRAVIOTTO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

DR. ABRAHAM SALVADOR MAJLUF CRUZ

ASESOR DE TESIS, JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN TROMBOSIS, HEMOSTASIA Y ATEROGÉNESIS DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

DR. ISAAC MORENO TENORIO

RESIDENTE DE 4° AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Teresa y Prudencio; por el apoyo incondicional, las palabras de aliento, su experiencia, amor y la forma en que me educaron y enseñaron a afrontar la vida. Agradezco estén aquí para compartir este logro.

A mi prometida, Viridiana, una colega, amiga y fuente de inspiración. Por compartir juntos tantas historias a lo largo de esta etapa. Por tu paciencia, consejo y amor.

A mis compañeros y amigos Emmanuel, Edwin, Luz, Adriana con quienes compartí tantos momentos gratos y desafortunados, de quienes siempre recibí apoyo en los momentos difíciles. Crecimos y aprendimos juntos. Sin duda un excelente grupo de residentes y en quienes, sé, tengo a grandes amigos.

A todos mis maestros de Medicina Interna, Dra. Liceaga, Dr. Escobedo, adscritos y residentes que estuvieron a lo largo de estos 4 años y sin duda han sido fundamentales y participes de mi formación como especialista.

A mi asesor Dr. Abraham Salvador Majluf Cruz que apoyó y guió mi proyecto de tesis.

A los médicos del servicio de hematología, todos ellos sin excepción siempre dispuestos a apoyar esta investigación.

A los pacientes que participaron en este proyecto.

INDICE

RESUMEN	**7**
MARCO TEÓRICO	**9**
JUSTIFICACIÓN	**20**
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	**21**
HIPÓTESIS	**22**
OBJETIVOS	**22**
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	**23**
MATERIAL Y MÉTODO	**27**
RESULTADOS	**31**
DISCUSIÓN	**39**
CONCLUSIONES	**42**
ANEXOS	**44**
BIBLIOGRAFÍA	**48**

RESUMEN.

Antecedentes. La infección por Helicobacter pylori (HP) es frecuente en México (prevalencia 70%). Es responsable de enfermedades gastrointestinales pero también de enfermedades extra-gástricas, como la trombocitopenia inmune (TI), sin entender por completo el mecanismo patogénico que lo provoca. El mimetismo molecular puede causar reacción cruzada entre los anticuerpos producidos contra el antígeno Cag A del HP y las glicoproteínas de la superficie plaquetaria. También puede interferir con el sistema inmunitario del huésped provocando mayor expresión de células B1 y con esto un incremento de la fagocitosis plaquetaria a través de los monocitos.

Objetivo. Evaluar si la infección por Helicobacter pylori está relacionada con la falla al tratamiento y tendencia a la refractariedad en pacientes con trombocitopenia inmune.

Material y métodos. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años, hombres y mujeres con diagnóstico de TI en dos grupos según el tipo de respuesta al tratamiento, considerándola completa cuando las plaquetas aumentaban arriba de 100 000/ml o dos veces el valor inicial y se mantuviera así en al menos dos determinaciones. El resto se consideró como no respuesta al tratamiento. En ambos grupos aplicamos test inmunocromatográfico cualitativo para identificar antígenos de HP en heces humanas, con sensibilidad del 94%, VPP 92.2% y VPN 97.5%. Se realizó la prueba de Ji cuadrada para evaluar la asociación y como medida de riesgo se estimó la razón de momios (RM), con intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Resultados. Se estudiaron 54 pacientes con el diagnostico de trombocitopenia inmune, 20 hombres y 34 mujeres. El promedio de edad es de 47.4 años (rango 17 a 92 años). Se han incluido 30 pacientes con respuesta completa (55.6%) y 24

sin respuesta (44.4%). La prevalencia de infección por Helicobacter pylori fue de 62.5% en aquellos sin respuesta a tratamiento en comparación con 37.5% en quienes han tenido buena respuesta. La probabilidad de no respuesta ante la infección por Helicobacter pylori es tres veces mayor (RM 3.3, IC 95% 1.08–10.23; p 0.032).

Conclusiones. La frecuencia de infección por Helicobacter pylori es elevada en la población estudiada. En los sujetos con trombocitopenia inmune, la presencia de infección está asociada con mayor falla al tratamiento. Es necesario identificar los mecanismos subyacentes y evaluar si el tratamiento de erradicación mejora la respuesta al tratamiento.

MARCO TEÓRICO.

El Helicobacter pylori es una bacteria gram negativa microaerofílica en espiral que infecta al 50% de la población mundial sobre todo en los países en vías de desarrollo mediante transmisión fecal-oral. Esta infección se ha asociado con padecimientos gastrointestinales como la úlcera péptica, anemia por mala absorción intestinal, cáncer gástrico como el linfoma tipo MALT e incluso desordenes autoinmunes como la trombocitopenia inmune. La incidencia varía según la región siendo de 22% en caucásicos de Norteamérica, 50% en la raza negra norteamericana, 29% en blancos de Francia, 50% en Italia, 70% en Japón, 90.6% en Colombia, 67.8% en México. La prevalencia en Latinoamérica y México para el año 2012 llega a estar entre 70 y 90%. Sin embargo solo el 20% de los infectados desarrollara síntomas[1-8].

De los diversos factores de virulencia del Helicobacter pylori (HP) uno de los más vinculados con la colonización, infección y procesos autoinmunes es el Cag A. Este se ha asociado con la patogenia de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) por medio de mimetismo molecular (reacción cruzada) de los anticuerpos producidos contra el Cag A de HP y las glicoproteínas de la superficie plaquetaria que guardan similitud con el antígeno del HP lo que lleva a su destrucción acelerada**,** además de que se ha observado que causa incremento de la respuesta inflamatoria al favorecer el desequilibrio de Th1/Th2 a favor de Th1, patrón visto en PTI. Provoca cambios en células epiteliales incluyendo incremento en el Inhibidor del activador de plasminogeno tipo 1 (PAI-1) que contribuye al mimetismo molecular. Otra teoría similar propone la existencia de una modulación en la inmunidad del huésped al estar en contacto con la bacteria lo que lleva a formación de una clona de células B1 que producen anticuerpos contra las plaquetas e incrementan la capacidad fagocítica de los monocitos a su vez que reducen la expresión del inhibidor del receptor de superficie FcRIIB. A nivel de la inmunidad innata, el H. Pylori y sus antígenos son capaces de evadir los

mecanismos de reconocimiento molecular o producir una respuesta inflamatoria muy leve. Por ejemplo; la citocina vacuolizante (VacA) bloquea la proliferación de linfocitos T CD4 cooperadores mediante la interferencia del receptor de células T así como en la vía de señalización de la Interleucina 2. No se descarta la influencia de factores genéticos en la patogenia de dicha asociación[11-13]

El diagnóstico de la infección por H. pylori se puede realizar de diversas formas, uno de los más empleados es mediante la endoscopia y toma de biopsia dada su facilidad y reproductibilidad con una sensibilidad de 98%[9]. Dentro de la gama de estudio que se encuentran disponibles para la identificación de H. pylori tenemos los siguientes:

[5]

Pruebas diagnósticas para *Helicobacter pylori**

Comparación de estudios para *Helicobacter pylori*

Prueba	Indicación	D	S	E	VPP	VPN	Costo
Serología	Estudios epidemiológicos	+++	86-96	78-95	95	85	+
Aire espirado	Erradicación	++	90-96	88-98	98	84	++/+++
Antígenos en heces fecales	Diagnóstico primario y verificar erradicación	+	86-94	86-95	89	92	++
Anticuerpos en saliva	Diagnóstico primario en niños	+	65-89	72-90	84	92	?
Prueba de urea-ureasa	Diagnóstico primario en tributarios a estudio endoscópico	+++	88-95	95-100	100	84	++/+++
Histología	Diagnóstico primario y evaluar metaplasia o displasia	+++	93-96	98-99	99	89	+++
Cultivo	Evaluar resistencia a antibióticos	++	80-98	100	100	86	+++

Dentro de las indicaciones de búsqueda de Helicobacter pylori se encuentran las siguientes: úlcera gástrica o duodenal (historia o presencia de…), linfoma MALT de bajo grado, gastritis atrófica, historia familiar de cáncer gástrico, después de resección endoscópica de cáncer gástrico, dispepsia sin úlcera, evaluar éxito de terapia de erradicación. Como recomendación a aquellos con dispepsia no bien definida, consumo crónico de AINES, consumo crónico de

antiácidos (ERGE), historia familiar de úlcera duodenal, historia familiar de infección por H. pylori, deseo de ser examinado[9]. En las guías de la American Society of Hematology (ASH) se establece que ante PTI refractaria se debe de realizar búsqueda de H. pylori. El consenso Mastricht III y IV sobre H. Pylori se establece que ante enfermedades extraintestinales por H pylori como en el caso de trombocitopenia inmune y anemia por deficiencia de hierro está indicado el tratamiento de erradicación de primera línea con la terapia triple que consiste en omeprazol 20 mg vía oral cada 12 hrs más amoxicilina 1 g vía oral cada 12 hrs y claritromicina 500 mg vía oral cada 12 hrs por 10 a 14 días con una tasa de efectividad del 70% (60-85%). También existen otros esquemas de segunda y tercera línea y recientemente se ha observado buena respuesta al tratamiento secuencial que consiste en inhibidor de la bomba de protones (IBP) doble dosis y amoxicilina 1 gramo vía oral cada 12 hrs por 5 días seguido de IBP doble dosis, claritromicina 500 mg vía oral cada 12 hrs y tinidazol 1 gramo vía oral cada 12 horas por 5 días más[9-10].

Muchos estudios se han enfocado en la relación de H. Pylori con desordenes extra-gástricos como lo son a nivel cardiovascular, respiratorio, neurológico, en la piel y en este caso en enfermedades autoinmunes. Con respecto al último, varios estudios han sugerido que la infección por H. pylori puede tener un papel importante en el desarrollo de la púrpura trombocitopénica idiopática. Este planteamiento surgió después de que se observara un incremento en la cuenta plaquetaria de aquellos pacientes con PTI e infección por HP posterior a recibir tratamiento de erradicación de la bacteria[14-16].

Las enfermedades autoinmunes resultan de la perdida de la auto-tolerancia que requieren de una predisposición genética, del huésped así como de un desencadenante del medio ambiente como los microorganismos por medio de diversos mecanismos patológicos.

La trombocitopenia inmune antes conocida como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un trastorno autoinmune adquirido definido por trombocitopenia (plaquetas menor a 100 000/µl) aislada en la que se han excluido otras causas. Puede ser primaria cuando se presenta sin causa aparente y secundaria cuando se asocia a alguna patología autoinmune, linfoproliferativa, fármacos o infecciones. En este desorden autoinmune existe aumento en la destrucción de plaquetas y disminución de la producción por el megacariocito [17-20]. Algunas de las causas de PTI secundaria son: Síndrome anti-fosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Evans, fármacos, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Hepatitis B y C, Citomegalovirus, Varicela zoster, Helicobacter pylori, desordenes linfoproliferativos, trasplante de médula ósea, vacunación y respuesta a algún tratamiento [24,25].

La PTI tiene un riesgo relativo de muerte de 2.2 veces mayor que la población general. La prevalencia de HP en PTI es del 62.3% (Stasi) [21].

Con respecto a las fases de la enfermedad, cuando esta es de reciente aparición y la duración de la trombocitopenia es menor de 3 meses se define como PTI de recién diagnóstico, casos con duración entre 3 y 12 meses se denominan PTI persistente y cuando la duración va más allá de 12 meses se denomina PTI crónica. El termino PTI refractaria se emplea cuando la esplenectomía ha fallado, ya sea falta de respuesta inicial o recaída después de la esplenectomía y que requiere terapia adicional [22-23,27]. Para evaluar la respuesta al tratamiento se sigue utilizando como indicador el recuento plaquetario aunque no se deja a un lado las manifestaciones clínicas como el sangrado. Se habla de Respuesta completa cuando se alcanza una cuenta plaquetaria de al menos 100 000 plaquetas/µl, respuesta parcial cuando se alcanza una cuenta entre 30 000 y 100 000 plaquetas/µl y que esto represente al menos el doble de la cuenta basal. La no respuesta es cualquier conteo menor de 30 000 plaquetas/µl o incremento menor al doble de la basal [27].

La PTI es causada por anticuerpos anti-plaqueta; factores derivados del plasma (IgG), los cuales están dirigidos contra una glicoproteína de la superficie plaquetaria ya sea la GP IIb/IIIa o la GP Ib/IX o cualquier glicoproteína y en casos severos de PTI se dirigen contra múltiples GP. El bazo es el lugar principal para la producción de anticuerpos y es también el órgano que más participa en el aclaramiento de plaquetas cubiertas de IgG. En una minoría de pacientes esta función la lleva a cabo el hígado y por tal motivo algunos pacientes son refractarios a la esplenectomía. Estos anticuerpos anti-plaquetas no solo disminuyen el número de plaquetas sino que también causan daño a los megacariocitos suprimiendo su producción y maduración. El hecho de que estos auto-anticuerpos no se detecten en aproximadamente el 50% de los pacientes con PTI y que en algunos continúen presentes a pesar de la remisión hace suponer la existencia de errores técnicos en la medición o la presencia de mecanismos alternativos de trombocitopenia como lo es el desbalance Th1/Th2 a favor de Th1 (respuesta pro-inflamatoria) patrón visto en las enfermedades autoinmunes. Se encontró que en estos pacientes las células T se vuelven reactivas contra las plaquetas después de ser expuestas a fragmentos del GP IIb/IIIa y así inician la producción de anticuerpos. En estudios posteriores se encontró que estas células T auto-reactivas contra las GP de las plaquetas se encuentran en la sangre periférica de individuos sanos y que los mecanismos periféricos de tolerancia son cruciales para evitar la auto-reactividad. En otros estudios se ha observado que pacientes con PTI crónica presentan expansión oligoclonal de células T citotóxicas contra sus propias plaquetas. Del mismo modo se ve incrementada la cantidad de receptor similar de inmunoglobulinas de células asesinas (KIR) que tiene un papel regulador a la baja de la células T citotóxicas involucradas. Existen otras anormalidades en las células T asociadas con PTI como la alteración de la actividad supresora de los CD4 + CD25 + Tregs [21, 24, 26, 28]. Las células presentadoras de antígeno tienen un papel poco claro en la pérdida de tolerancia en PTI. Las células dendríticas mieloides tienen moléculas que incrementan la auto-reactividad de las células T y B contra las plaquetas, sin embargo se ha visto que los macrófagos esplénicos tienen mayor relevancia como células

presentadoras de antígeno en la PTI ya que toman las plaquetas opsonizadas e inducen la proliferación de células T contra GP IIb/IIIa [54].

Las células madre mesenquimales tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de células y generalmente carecen de CMH II y pueden prevenir la respuesta de las células T mediante una función inmunosupresora mediada por Interleucina 10 y prostaglandinas. En pacientes con PTI estas células se encuentran alteradas, esto podría llevar al uso de células madre en el tratamiento de PTI.

En los adultos las infecciones asociadas más frecuentemente con trombocitopenia son el Virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el Helicobacter pylori que cursan con aparición insidiosa y poca tendencia a la remisión espontanea. Los mecanismos son distintos; en el caso de VHC existe unión del virus y posteriormente del anticuerpo contra VHC a la plaqueta formando complejos inmunes y posteriormente la infección del megacariocito. Los anticuerpos contra VHC tienen reacción cruzada con la secuencia de aminoácidos 49-66 de la GP IIIa. En caso de VIH existe producción de auto-anticuerpos contra la plaqueta. Además la trombocitopenia en pacientes con VIH puede ser secundaria a infecciones oportunistas, medicamentos o microangiopatía trombótica. En caso de H. pylori la trombocitopenia se debe a mimetismo molecular [21,24-26,28].

La erradicación exitosa de HP lleva a la remisión de PTI en una porción importante de pacientes aunque estas tasas de respuesta siguen variando según las áreas geográficas. Para iniciar el tratamiento de la PTI se debe de tener en cuenta la edad del paciente y la severidad de la enfermedad, así como el riesgo-beneficio de las diversas terapias. Las guías actuales recomiendan iniciar tratamiento en aquellos pacientes sintomáticos y en los que tengan un riesgo elevado de sangrado[23, 27].

El tratamiento inicial suele ser con corticoesteroides, la dosis estándar de prednisona de 1 mg/kg/día por 28 días y reducción gradual cada 14 días o un ciclo corto con dosis altas de dexametasona 40 mg al día y reducción gradual cada 14 días en 3 fases. La inmunoglobulina está indicada cuando se busca un incremento plaquetario rápido o cuando los corticoesteroides no tuvieron éxito o están contraindicados. Su dosis es de 1 mg/kg/día por uno a dos días [27].

En aquellos pacientes Rh negativo se puede usar inmunoglobulina anti - D previo a la esplenectomía. La dosis que ha mostrado mejor respuesta es la de 75 mg/kg, aparentemente la dosis subcutánea muestra menores efectos adversos. Sin embargo se ha visto que un porcentaje alto de los pacientes a los que se administra presentan hemólisis y por tal motivo no se indica en mayores de 65 años, con infecciones existentes, procesos autoinmunes o linfoproliferativos o hemoglobina menor de 10 g/dl [29].

La transfusión de plaquetas puede ser necesaria en casos de sangrado muco-cutaneo o sangrado masivo. Posterior a la transfusión plaquetaria se puede emplear Inmunoglobulina IV a dosis de 1 mg/kg/día y repetir al día siguiente sin la cuenta plaquetaria continua por debajo de 50 000 plaquetas/µl junto con metilprednisolona 1 mg/kg/día por 3 días si continuara el sangrado. Otra opción es la aplicación de factor VIIa [30].

Los pacientes con PTI persistente y crónica que han fallado a terapia convencional pueden ser manejados con la segunda línea de tratamiento: esplenectomía o tratamiento médico. Los criterios para la esplenectomía son una cuenta plaquetaria menor de 10 o 20 000 plaquetas/µl, el riesgo elevado de sangrado y la dependencia de esteroides para mantener la cuenta plaquetaria. Aproximadamente un 60 a 70% de los post esplenectomizados mantienen una respuesta completa inicial y la mantienen por algunos años, pudiendo decir que un 50% aproximadamente se curan con la esplenectomía. Es importante recordar que existe riesgo de infecciones posterior a la esplenectomía por lo cual se debe

vacunar al paciente contra bacterias encapsuladas 2 semanas previas al procedimiento.

El tratamiento médico tiene el objetivo de mantener un conteo de plaquetas por arriba de 20 000 a 30 000 plaquetas/µl como límite de seguridad para permitir la hemostasia. Algunos de los fármacos empleados son danazol, dapsona, azatioprina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, interferón alfa 2 B recombinante, ciclosporina A y micofenolato mofetilo [30-32].

Evidencia de asociación Helicobacter pylori y trombocitopenia inmune.

En 1988 Akiyama reportó que la administración de omeprazol se asoció con incremento de la cuenta plaquetaria en pacientes con PTI[59]. Posteriormente otros investigadores reportaron que la terapia triple de erradicación de H. pylori conducía a una respuesta completa o parcial de la PTI. En 1998, Gasbarrini (Italia) realizo estudio donde se seleccionaron 11 pacientes con PTI y HP a los cuales les dieron tratamiento de erradicación de HP, de los 11 pacientes, 8 respondieron a tratamiento y 6 de estos eliminaron el anti CagA tras 4 meses de seguimiento, llegando así a la conclusión de la asociación entre estas dos entidades[33]. Posterior a esto se realizaron estudios más largos algunos de ellos por Fujimura, Kodama y Stasi en los cuales se incluyeron 207, 44 y 64 pacientes respectivamente con PTI y HP encontrando respuesta plaquetaria posterior al tratamiento de erradicación en 55, 61 y 31% de los casos[44, 60, 61]. Analizando los diferentes estudios se llegó a la conclusión de que existía mejor respuesta plaquetaria a la terapia de erradicación de H. Pylori en pacientes con PTI de reciente aparición, con menor grado de trombocitopenia y en aquellos en los que se identificó cepas CagA positivas (Scandellari) [58]. Suzuki encontró que la erradicación de H. pylori presentó respuesta plaquetaria en 46% de los pacientes mientras que sin tratamiento de erradicación no hubo ninguna mejoría en el grupo control[40]. Algo similar encontró Asahi al dar tratamiento de erradicación a pacientes con PTI tuvieran o no infección por H. pylori encontrando respuesta en

62% de los infectados con HP y PTI; y nula respuesta en la cuenta plaquetaria en aquellos con PTI sin infección por HP, descartando el posible efecto pleiotrópico de los macrólidos sobre el incremento plaquetario[56].

Posteriormente surgieron otros estudios tratando de confirmar esta asociación con el inconveniente de ser series pequeñas, seguimiento menor a 1 año, sin grupos de comparación y sin tomar en cuenta el tipo de tratamiento de PTI establecido en cada paciente. Finalmente se observó que el tratamiento de erradicación de H. Pylori incrementa el conteo plaquetario en pacientes con PTI llegando a una respuesta completa en un 20 - 42.7% de pacientes, respuesta parcial 35 a 50% tomando en cuenta que influye la prevalencia de infección por H. Pylori y grado de trombocitopenia previa al tratamiento[44].

Stasi realizó una revisión sistematizada de 116 publicaciones relacionadas, resultando solo en 25 de validez (1998-2007) con 1555 pacientes ya que algunas no tenían un sustento o diseño adecuado. Encontró 4 estudios italianos, 1 en España, 14 en Japón, 2 en EU, 1 en México, 1 en Serbia, 1 en Turquía y 1 en Colombia. 22 fueron series de casos, observacional en un solo centro, 2 series de casos, retrospectivo, uno en México (Puebla) y otro multi-céntrico, 1 randomizado en fase 3 un solo centro[44]. Las series de casos fueron desde 18 pacientes en Italia 1998, México 23 casos en 2007 hasta 435 casos en Japón 2005. El método diagnóstico fue prueba de urea en aliento y el tratamiento con IBP, amoxicilina y claritromicina. La Prevalencia de H. pylori fue de 65%, similar en hombres y mujeres. Se encontró baja en EU (21.6%), 21% de los pacientes recibieron tratamiento de PTI (esteroide, azatioprina, danazol) con tratamiento de erradicación de forma concomitante. 16% estaban esplenectomizados. El intervalo de confianza fue de 95%. La respuesta completa se logró en 42.7%, respuesta parcial en 50.3%. En pacientes con basal menor de 30 mil plaquetas la respuesta completa se alcanzó en 20.1%, respuesta parcial en 35.2%. Existió una correlación significativa entre H. pylori y PTI así como la respuesta plaquetaria al tratamiento de erradicación. ($r= 0.351$, $P= 0.018$)[44].

En un metaanálisis se revisaron 11 estudios con 282 pacientes con PTI en total. Todas fueron cohortes prospectivas, incluyeron 205 pacientes con H. pylori y 77 sin H. Pylori. La respuesta plaquetaria fue de 51.2% en los que se dio terapia de erradicación VS 8.8% en los que no lo recibieron. Se corroboró así el efecto de erradicación de H. Pylori sobre conteo plaquetario[45].

Otro estudio incluyó 25 pacientes con PTI, 23 de ellos con H. Pylori y se confirmó la respuesta de la trombocitopenia al recibir tratamiento de erradicación. 68% de los pacientes respondieron, 44% tuvieron respuesta completa, 24% respuesta parcial. Teniendo como factor predictivo un conteo plaquetario menor o mayor de 100 000 plaquetas así como esquemas de tratamiento diferentes[47].

Ruiz Arguelles realizó estudio observacional del 2002 al 2006 en una institución de Puebla. Incluyó 99 pacientes con H. pylori de los cuales 14% presentaron trombocitopenia. Por otro lado estudió 23 pacientes con PTI de los cuales el 60% presentó H. Pylori. El diagnóstico de HP se realizó con prueba de urea en aliento. Recibieron tratamiento cuádruple con amoxicilina, claritromicina, IBP y Bismuto durante 2 semanas. La cuenta plaquetaria se normalizó en 3 pacientes, 2 de ellos por más de 3 meses, uno solo durante 2 meses. La asociación no fue significativa[41].

Sin embargo no todos los investigadores han encontrado resultados positivos; Jarque, encontró una respuesta plaquetaria del 13% posterior a la erradicación[57], incluso estudios como el de Michel no encontró respuesta plaquetaria posterior a la erradicación[34].

Lo anterior llevó a Takahashi a formular una posible explicación a esta falta de respuesta en la cual argumenta que el tipo de cepa que depende de la localización geográfica tiene un papel importante en la respuesta plaquetaria al tratamiento de erradicación[37]. Por eso las altas tasas tanto de infección por HP

como de respuesta plaquetaria al tratamiento de erradicación vistas en Japón e Italia no se asemeja a las vistas en Norteamérica[42].

Existen 3 meta-análisis en la literatura que corroboran la asociación entre H pylori y PTI así como la respuesta plaquetaria al tratamiento de erradicación por lo cual se recomienda la detección y erradicación de H. Pylori como parte del manejo de pacientes con PTI [39,44,45]. Lo anterior se encuentra estipulado de forma breve en las Guías de manejo de la PTI sin establecer el momento adecuado para la búsqueda de HP de forma temprana.

JUSTIFICACIÓN

El Helicobacter pylori es una bacteria con una prevalencia muy alta a nivel mundial reportándose en un 50% aproximadamente y esta se incrementa en países en vías de desarrollo como lo es el nuestro llegando a estar por arriba del 60%. Cada vez más, se ve una implicación directa de esta bacteria con enfermedades extra-gástricas del tipo autoinmunes como lo es la trombocitopenia inmune y a pesar de que existen estudios y revisiones que afirman dicha asociación e incluso mejoría con el tratamiento, existen otros que no reconocen esta asociación, en el caso de México solo existe un estudio que no fue concluyente con respecto a la asociación, sin embargo siendo nuestro país un lugar con una prevalencia alta de Helicobacter pylori, entendiendo el mecanismo fisiopatológico por el cual se asocia con trombocitopenia inmune y basados en estudios previos en poblaciones como Italia y Japón con prevalencia alta y resultados a favor de la asociación y beneficio del tratamiento es que se decide realizar este estudio.

Este estudio se realiza porque no existe suficiente evidencia sobre dicha asociación en población mexicana, además de que los consensos sobre trombocitopenia inmune nacionales e internacionales no estipulan la búsqueda intencionada de H. pylori como abordaje inicial. Con dicho estudio se puede conocer de forma general la prevalencia de H. pylori en la población del HGR 1 así como la prevalencia de dicha infección en pacientes con trombocitopenia inmune y determinar si está directamente relacionada con un curso más tórpido de la enfermedad.

De encontrarse significativa la asociación, este estudio podría servir como fundamento para realizar de manera temprana el tamizaje de H. pylori y brindar tratamiento de erradicación con lo cual pacientes con trombocitopenia inmune se podrían ver favorecidos en relación al recuento plaquetario. Además de servir de base para futuras investigaciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Está asociada la infección por Helicobacter pylori con la no respuesta o la respuesta parcial en pacientes con trombocitopenia inmune?

HIPOTESIS

La infección por Helicobacter pylori influencia de forma negativa la respuesta al tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmune.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar si la infección por Helicobacter pylori está relacionada con la falla al tratamiento y tendencia a la refractariedad en pacientes con trombocitopenia inmune.

OBJETIVOS PARTICULARES

Conocer la prevalencia de infección por H. pylori en pacientes con trombocitopenia inmune en remisión completa y sin remisión.

Conocer la prevalencia de infección por H. pylori en pacientes con trombocitopenia inmune según edad y sexo.

Conocer si la esplenectomía modifica la asociación entre H. pylori y trombocitopenia inmune

DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Estudio Transversal

Por el control de la maniobra:	Observacional
Por la captación de la información:	Retrospectivo
Por la medición del fenómeno en el tiempo:	Transversal

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Inclusión:

Hombres y mujeres de 15 a 99 años con diagnóstico de trombocitopenia inmune.

Acepten participar en protocolo de investigación.

No inclusión:

Hombres y mujeres menores de 15 años

Portadores de Hepatitis B o C, Infección por el virus de inmunodeficiencia humana, lupus eritematoso sistémico, síndrome anti fosfolípidos, Síndromes de falla medular, Trombocitopenia inducida por fármacos, Leucemia linfocítica crónica, linfomas, cáncer.

No acepten participar en el estudio

No cuenten con formulario completo

Eliminación:

Expediente incompleto.

Pacientes no localizables

Pacientes que no acuden a cita establecida.

VARIABLES DE ESTUDIO.

Dependiente

Tipo de respuesta al tratamiento para trombocitopenia inmune.

- Tipo de Variable: Cualitativa nominal dicotómica.
- Definición operacional: El tipo de respuesta al tratamiento médico en pacientes con trombocitopenia inmune se establecerá según el incremento en el número de plaquetas que presente un paciente posterior al tratamiento médico y que mantenga al momento del estudio.
- Categorías:

- Respuesta completa: cuando se alcanza una cuenta plaquetaria de al menos 100 000 plaquetas/µl.
- No respuesta: respuesta parcial cuando se alcanza una cuenta entre 30 000 y 100 000 plaquetas/µl y que esto represente al menos el doble de la cuenta basal. La no respuesta es cualquier conteo menor de 30 000 plaquetas/µl o incremento menor al doble de la basal.

Independiente

Infección por H. Pylori en pacientes con trombocitopenia inmune.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal Dicotómica.
- Definición operacional: Identificación de la bacteria Helicobacter pylori en heces fecales mediante test inmunocromatográfico para la detección de antígenos de HP en heces.
- Categorías:

- Infectado
- No infectado.

Variables de Confusión

Edad:

- Definición conceptual: Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento, en el que se consideran 4 estadios o períodos: infancia, adolescencia o juventud, madurez y senectud.
- Definición operacional: Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha de muerte.
- Tipo de Variable: Cuantitativa discreta
- Escala de Medición: Razón
- Indicador: Días (D), Meses (M) y Años (A).

Género:

- Definición conceptual: Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes.
- Definición operacional: Grupo de personas pertenecientes a un mismo sexo.
- Tipo de Variable: Cualitativa dicotómica
- Escala de Medición: Nominal
- Indicador: 1. Masculino. 2 Femenino. 3. Desconocido.

Esplenectomía:

- Definición conceptual: Acto quirúrgico en el que el bazo es removido de un individuo.
- Definición operacional: Excéresis programada del bazo mediante acto quirúrgico con fines terapéuticos en pacientes con trombocitopenia inmune.
- Tipo de Variable: Cualitativa nominal Dicotómica.
- Escala de Medición: Nominal
- Indicador: 0. No esplenectomizado 1. Esplenectomizado

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Muestra de casos consecutivos, serán incluidos todos los pacientes de género masculino y femenino mayores de 15 años que se encuentren con diagnóstico de trombocitopenia inmune en el momento de la investigación y todos los nuevos casos que se obtengan en el periodo de febrero del 2013 a septiembre de 2013 en el HGR 1 del IMSS.

MATERIAL Y MÉTODOS.

LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO.

Hospital General Regional No 1 Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, servicio de Hematologia y Medicina Interna.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se captaron pacientes con trombocitopenia inmune de las hojas diarias de consulta externa y de los censos de pacientes conocidos de las clínicas de trombocitopenia inmune correspondientes del servicio de Hematología del HGR1 en el periodo comprendido entre febrero y septiembre del 2013 sin importar el tiempo de evolución de la enfermedad ni la fase de respuesta al tratamiento en que se encontraban. Posteriormente se revisaron expedientes obteniendo algunos datos como recuento plaquetario, tiempo de evolución, tratamiento y número telefónico para contactar al paciente. Posteriormente se les informó sobre el protocolo de investigación, los objetivos, beneficios y posibles riesgos de éste posteriormente se firmó un consentimiento informado donde se explicó todo lo anterior. Se practicó un breve cuestionario con datos personales de cada paciente los cuales serán confidenciales. Se formaron 2 grupos: Grupo A: Pacientes con trombocitopenia inmune de reciente inicio, recurrente o crónica que hayan recibido tratamiento médico y se encuentren con respuesta completa y que no se haya realizado búsqueda de H. Pylori en los últimos 6 meses. Grupo B: Pacientes con trombocitopenia inmune de reciente inicio, recurrente o crónica que no hayan alcanzado remisión completa a pesar de tratamiento médico y no se haya realizado búsqueda de H. Pylori en los últimos 6 meses. En ambos grupos aplicamos test inmunocromatográfico cualitativo para identificar antígenos de HP en heces humanas, con sensibilidad del 94%, VPP 92.2% y VPN 97.5%. Posterior a obtener los resultados se le notifica al paciente y al médico tratante. Finalmente se realizó base de datos y estadística descriptiva de cada grupo y se comparó.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó la prueba de Ji cuadrada para evaluar la asociación y como medida de riesgo se estimó la razón de momios (RM), con intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Se utilizara el paquete estadístico SPSS versión 19.

La información se presentara en histogramas, graficas de barra, de pastel y de dispersión, así como tablas de contingencia para la interpretación de los resultados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El protocolo “Relación entre la infección por Helicobacter pylori y la falla al tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmune”, cumple con lo estipulado en la ley general de salud en materia de investigación para la salud, en dicho estudio no involucra a poblaciones de riesgo. Los procedimientos se apegan a las normas éticas al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Los datos obtenidos en las entrevistas solo podrán ser visualizados por el investigador principal, solo se otorgara información a instancias legales en caso de así requerirlo.

El consentimiento informado se realizara durante la primera entrevista, se explicara de manera clara la razón por la cual se realiza dicho estudio, posteriormente se informara acerca de los posibles riesgos y complicaciones del estudio; así mismo se explicara las fases que componen el estudio, y en caso de aceptar el ingreso al estudio se llenara hoja de datos.

Se someterá al comité de investigación en salud de esta unidad médica para su análisis y aprobación.

RECURSOS.

Se han dividido los recursos necesarios para el estudio en los siguientes grupos:

- ✓ Humanos.
    - Médico Residente de 4° año de la especialidad de Medicina Interna Dr. Isaac Moreno Tenorio.
    - Médico investigador principal Dr. Abraham Salvador Majluf Cruz

- ✓ Materiales.
    - Computadora con Internet, plumas, hojas blancas, copias de la hoja de recolección de datos, proporcionadas por el investigador asociado.
    - Prueba rápida de detección de antígenos fecales de H. pylori
    - Guantes estériles, cubre bocas, frascos recolectores.

- ✓ Económico.
    - Todos los recursos económicos serán cubiertos por el residente.

FACTIBILIDAD.

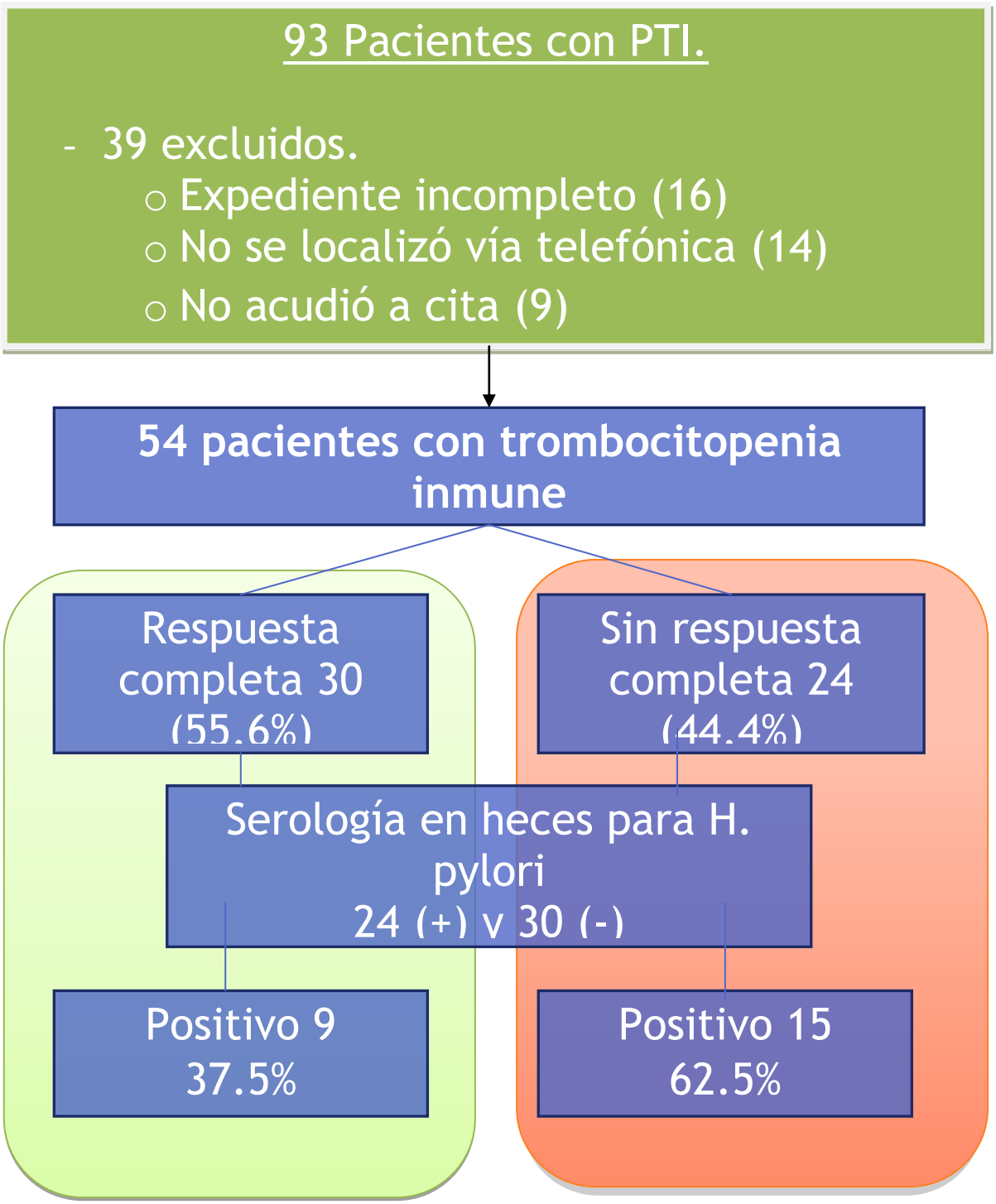
El protocolo técnicamente es factible. Se cuenta con el recurso humano que consta de los investigadores de este protocolo y de los médicos de hematología participantes. Además de contar con infraestructura de laboratorio para dicho protocolo. En cuanto al recurso económico se buscara patrocinio para contar con pruebas de serología en heces las cuales tienen excelente sensibilidad y son más seguras para el tipo de pacientes que estaremos estudiando. Además estamos en la posibilidad de contar con los pacientes de la clínica de PTI suficientes para

realizar el estudio. Solo queda pendiente la autorización por parte del CLIS del HGR CMSN para realizar el estudio.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS.

Este estudio se diseñó con el fin de ser presentado como tesis de postgrado para obtener el diploma de especialidad de Medicina Interna. La base de datos y resultados se notificaron con el jefe de Hematología y médicos adscritos. Además se pretende difundir los resultados del estudio en una revista científica médica para evitar la pérdida de la información obtenida en el estudio.

RESULTADOS


93 Pacientes con PTI.
- 39 excluidos.
o Expediente incompleto (16)
o No se localizó vía telefónica (14)
o No acudió a cita (9)
54 pacientes con trombocitopenia inmune
Respuesta completa 30 (55.6%)
Sin respuesta completa 24 (44.4%)
Serología en heces para H. pylori
24 (+) y 30 (-)
Positivo 9 37.5%
Positivo 15 62.5%

Se obtuvieron 93 registros de pacientes con diagnóstico en el expediente de trombocitopenia inmune de los cuales se excluyeron un total de 39 pacientes, 16 por presentar expediente incompleto, 14 por no localizarse vía telefónica y 9 por no acudir a su cita. Quedando solo 54 pacientes para llevar a cabo el estudio repartidos en 2 grupos. Grupo A constituido por 30 pacientes (55.6%) que cumplieron el criterio de respuesta completa y Grupo B formado por 24 (44.4%) pacientes que no cumplieron criterios de respuesta completa. A ambos grupos se les realizó test inmunocromatográfico para la detección de H. pylori resultando 24 pruebas positivas y 30 negativas. Con una distribución mayor de los test positivos en los pacientes sin respuesta completa del grupo B con un total de 15 pruebas positivas en 24 pacientes de este grupo con una tasa de 62.5% en comparación con el Grupo A de los pacientes con respuesta completa que presentan una tasa de 37.5% al resultar positivos 9 pacientes de 30 analizados en este grupo.

Tabla 1.

	No Respuesta	**Respuesta**	**Total**
HP +	15	9	24
HP -	9	21	30
Total	24	30	54

En la tabla 1 se observa la distribución de los pacientes en una tabla de contingencia 2x2 con las variables del estudio.

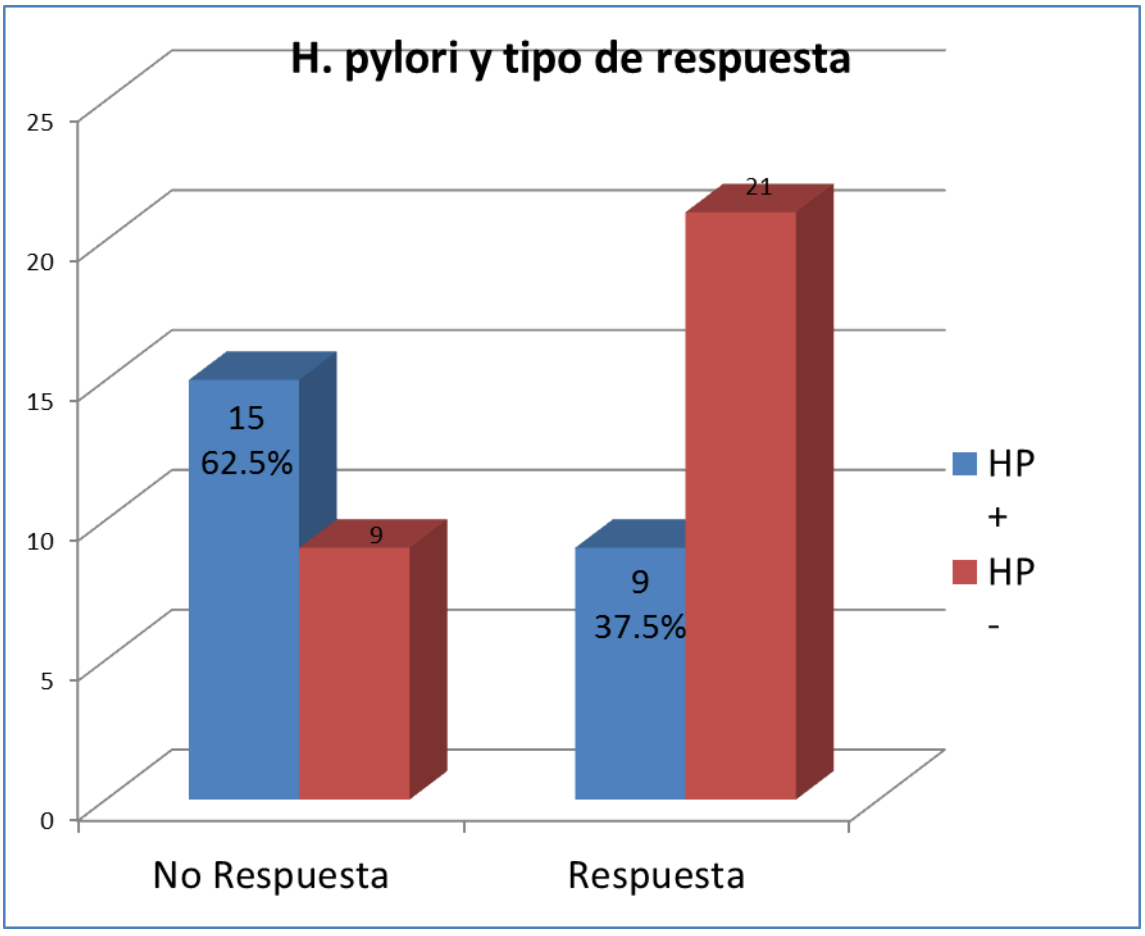
Tabla 2. Características de los pacientes estudiados.

Variable	No Respuesta N=24 (44.4%)	Respuesta N= 30 (55.6%)
Edad (años)	50.56	44.68
Sexo:		
- **Hombre**	11	8
- **Mujer**	13	22
Helicobacter pylori		
- **Positivo**	15	9
- **Negativo**	9	21
Esplenectomizados	9	11
Tiempo de evolución		
- **< 3 meses**	1	4
- **3-12 meses**	2	3
- **> 12 meses**	21	23
Síntomas Gastrointestinales	9	9

De los pacientes mayores de 1 año de evolución sin respuesta fueron 21 de 44, de los cuales 14 fueron positivos para HP positivos en comparación con los menores de 1 año de evolución sin respuesta que fueron 3 y solo uno positivo para HP.

El porcentaje de positivos para Helicobacter pylori con síntomas gastrointestinales fue de 41.6%; 10 pacientes con síntomas de 24 con prueba de HP positiva. Con lo que se encuentra mayor porcentaje de síntomas asociados a HP que la reportada en literatura que es del 20% aproximadamente.

Gráfico 1.



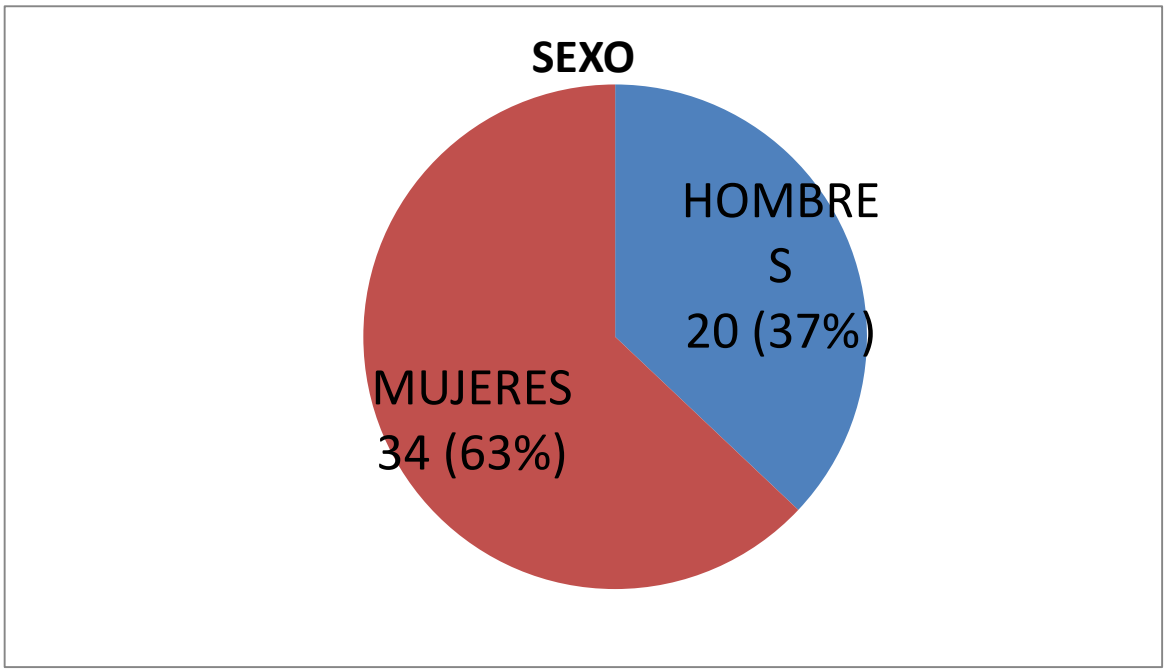
En el gráfico 1 se observa claramente que los pacientes que no tienen respuesta completa presentan la proporción más alta de casos positivos de Helicobacter pylori comparado con los pacientes en respuesta completa; esta relación es notoria (62.5% VS 37.5%).

Al realizar análisis estadístico mediante prueba de Ji cuadrada para determinar la asociación de H. pylori y trombocitopenia inmune se obtiene que *la prevalencia de infección por Helicobacter pylori fue de* ***62.5%*** *en aquellos sin respuesta a tratamiento en comparación con* **37.5%** *en quienes han tenido buena respuesta.*

Además se estimó la razón de momios como medida de riesgo obteniendo que *la probabilidad de no respuesta ante la infección por Helicobacter pylori es tres veces mayor (****RM 3.3, IC 95% 1.08–10.23; p 0.032****).*

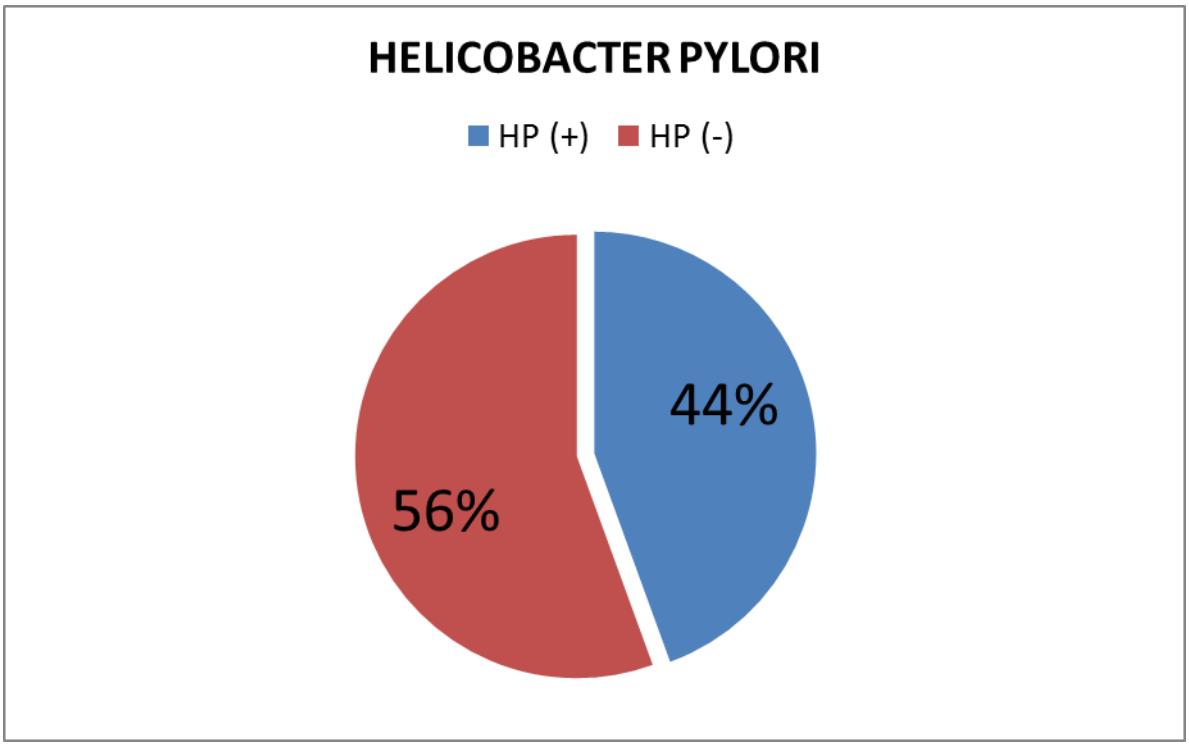
Dentro del análisis secundario se calculó la proporción de hombres y mujeres con trombocitopenia inmune entre los pacientes estudiados del HGR 1. Se encontró mayor proporción de mujeres siendo 34 correspondiendo a 63% contra 20 hombres equivalente a 37% como se observa en el gráfico 2.

Gráfico 2. Relación de hombres y mujeres con PTI



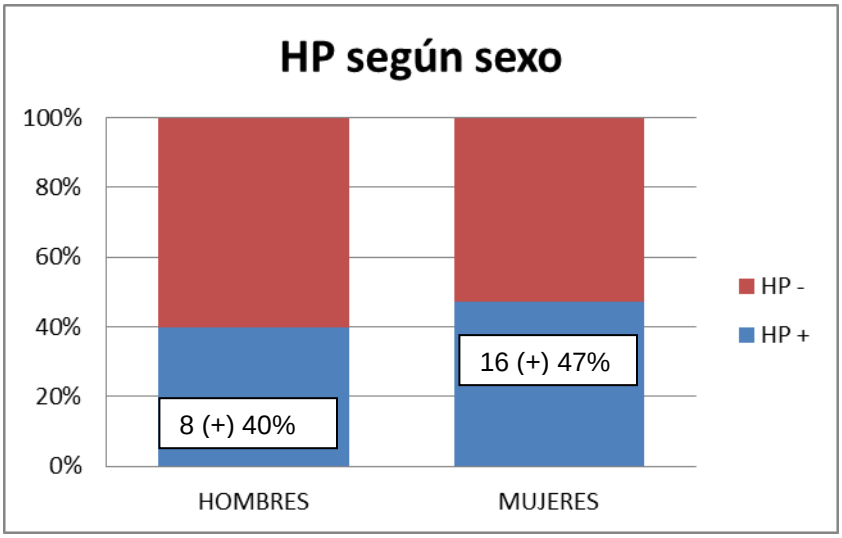
La prevalencia de infección por H. pylori en la población estudiada con PTI resultó en 44% como se puede observar en la gráfica 3.

Gráfico 3. Prevalencia de H. pylori en pacientes con PTI del HGR 1.



La prevalencia de H. pylori en la población estudiada por sexo es más alta en mujeres debido a que el número de pacientes de dicho sexo es más alta. Casos positivos 16 de 34 con una tasa de 47% comparado con los hombres en donde resultaron 8 positivos de 20 estudiados con una tasa de 40%. Lo anterior se muestra en la gráfica 4.

Gráfica 4. Relación de HP en población con PTI según sexo.



La distribución de la población en estudio se encuentra en un promedio de 47.7 años teniendo un paciente de 17 años y un paciente de 92 años dentro del estudio. Sin observar mayor falla al tratamiento o mayor prevalencia de H. pylori en algún grupo de edad en específico. (Ver gráfico 5).

Gráfico 5: distribución por edad de los pacientes estudiados.

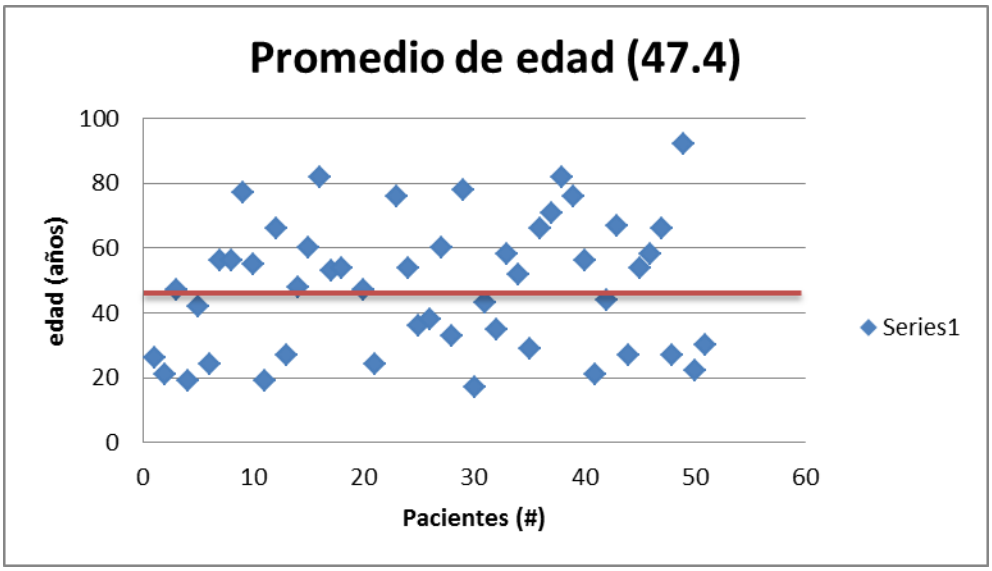
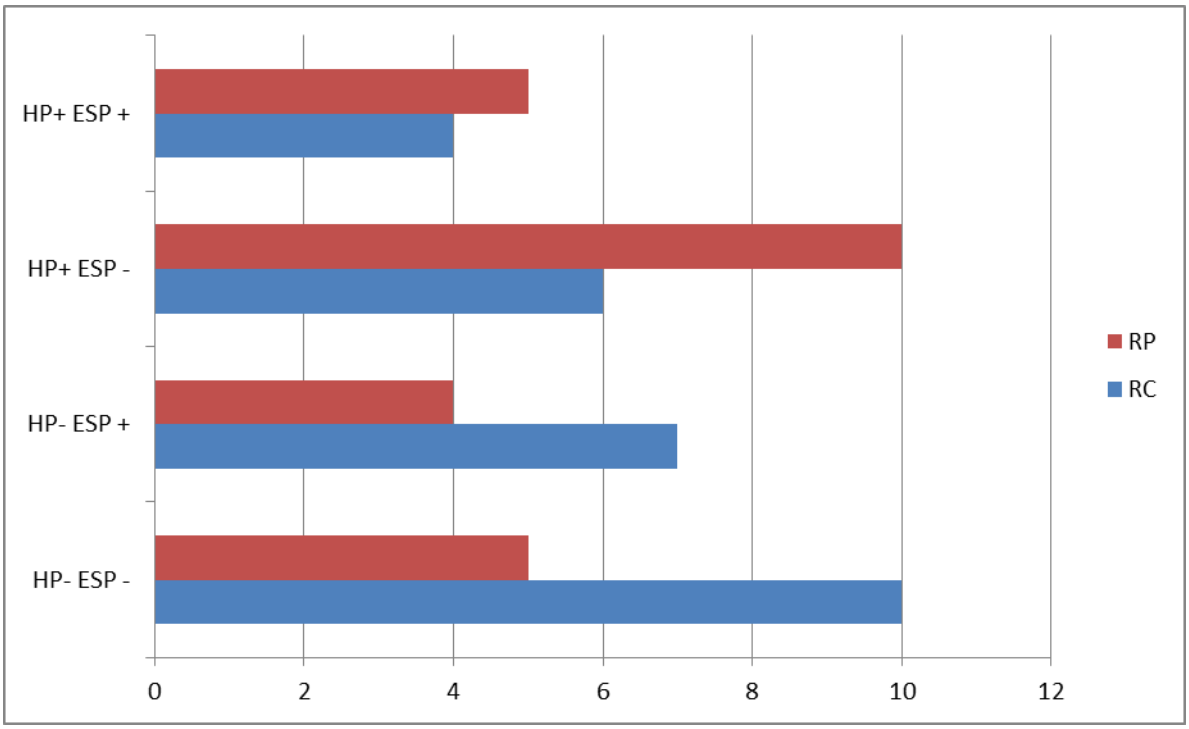


Gráfico 6. Relación entre tipo de respuesta, infección por HP y Esplenectomía.



Dentro de los 54 pacientes estudiados se encontró que en 20 de ellos (39.2%) se realizó esplenectomía por no responder a tratamiento farmacológico de PTI. En el gráfico 6 se puede analizar que aun a pesar de la esplenectomía los pacientes que tienen infección por H. pylori tienden a la refractariedad en una mayor proporción que aquellos que no tienen la infección. Y por el otro lado; las tasas de respuesta a la esplenectomía son más altas en los pacientes libres de la infección por H. pylori.

DISCUSIÓN

Aún es poco conocida la relación de H. pylori con otras patologías extradigestivas, como la PTI. Dicha relación fue descrita por primera vez por Gasbarrini existiendo en la actualidad múltiples hipótesis acerca de los mecanismos patogénicos de la misma. La que parece ser más plausible es la existencia de una reacción molecular cruzada entre la proteína antigénica CagA de la bacteria y los antígenos plaquetarios, a través de la cual *H. pylori* sería capaz de inducir la producción de auto-anticuerpos en respuesta a la presencia de dicho antígeno. El papel del antígeno CagA se ha afianzado con dos recientes estudios moleculares: el primero mostró un descenso en la inmunoglobulina G en pacientes con PTI tras la erradicación de *H. pylori*, y el segundo demostró la existencia de una reacción cruzada entre los anticuerpos CagA y un péptido específico expresado por las plaquetas de pacientes con PTI, dando respuesta, además, al hecho de que solo una pequeña parte de los infectados por *H. pylori* desarrollen PTI.

Ya varios estudios han mostrado tasas variables de mejoría del recuento plaquetario tras la administración de tratamiento de erradicación en pacientes con trombocitopenia inmune, descartando posibles efectos inmunomoduladores y pleiotrópicos de los fármacos involucrados y acreditando dicha mejoría a la erradicación de la bacteria y el cese de la reacción autoinmune por mimetismo molecular. Sin embargo los resultados han sido variables con tasas de respuesta que van desde 20 a 60% en los que reportan algún beneficio e incluso otros estudios que no reportan mejoría significativa tras la erradicación de H. pylori. Al respecto se estipuló que el tipo de cepa y la prevalencia en cada población juega un papel determinante siendo más notorio en paisas con alta prevalencia de infección por HP. Por tal motivo se realizó el estudio en esta población con prevalencia alta, además de que no se cuenta con antecedentes de dicha investigación en nuestro medio salvo por un estudio en Puebla por el Dr. Arguelles que no fue concluyente.

Además tras conocer el mecanismo patogénico que explica la asociación entre H. Pylori y PTI se realiza este estudio en población mexicana con prevalencia alta de HP en donde se espera que dicha infección tenga mayor peso en enfermedades autoinmunes, comprobando así la asociación y además estableciendo la complicidad de dicha infección en aquellos pacientes con mala respuesta al tratamiento médico y tendencia a la refractariedad después de la esplenectomía, incluso encontrando mayor riesgo; de 3.3 veces más; de cursar evolución tórpida y falla al tratamiento en pacientes portadores de PTI y HP.

De la asociación no cabe duda, al igual que de la mejoría al tratamiento de erradicación aunque en diversos grados según el tiempo de aparición, el tipo de cepa en la ubicación geográfica, la existencia o no de CagA y siendo México un país con alta prevalencia de HP; alrededor del 60%; semejante al de países como Japón e Italia en donde se han desarrollado la mayoría de estas investigaciones y con solo un estudio mexicano publicado, hace falta mayor investigación sobre el tema en nuestro medio así como la introducción del escrutinio y tratamiento de HP como parte del abordaje de pacientes con PTI e incluso elevar el grado de sospecha de infección por HP en aquellos con falta de respuesta a los tratamientos convencionales de PTI.

Después de revisar la evidencia publicada se concluye que la incidencia de H, pylori y la asociación con PTI así como su respuesta al tratamiento depende mucho de los datos demográficos de cada zona además se debe de considerar los tratamientos previos y concomitante de PTI, el conteo plaquetario inicial, la duración de PTI antes de recibir tratamiento de erradicación, el método diagnóstico de H. Pylori y el tipo de tratamiento y de respuesta al mismo.

Por último recordar que en las guías de la ASH no se especifica el momento preciso de realizar una prueba de detección de H. Pylori aunque si incluyen a este patógeno como causa de trombocitopenia inmune secundaria y se indica su erradicación en caso de estar presente.

Además, en un meta-análisis publicado recientemente que reunía a 788 pacientes con PTI de 17 estudios, se encontró un aumento significativo del número de plaquetas al erradicar dicha bacteria en comparación con otros tres grupos: infectados sin tratamiento, infectados tratados sin erradicación, y no infectados por *H. pylori*. Dicho incremento se objetivó de forma mantenida en el tiempo en el 50% de los pacientes, existiendo una reducción significativa en los niveles de anticuerpos anti-CagA en los pacientes respondedores frente a los no respondedores al tratamiento erradicador. Se ha constatado, además, que la respuesta al tratamiento no es homogénea en pacientes de distintos países, lo cual se ha relacionado con la existencia de distintas cepas de *H. pylori*. Teniendo en cuenta la existencia de métodos no invasivos para el diagnóstico, los escasos efectos secundarios del tratamiento y que los costes de la erradicación no gravan los habituales de una PTI, existe una recomendación de nivel II para realizar la detección y el tratamiento de la infección por *H. pylori* en poblaciones con alta prevalencia de la misma.

CONCLUSIONES

En este estudio existe evidencia estadísticamente significativa de la asociación entre Helicobacter pylori y la falla al tratamiento de purpura trombocitopénica idiopática.

La frecuencia de infección por Helicobacter pylori es elevada en la población estudiada. La prevalencia de infección por HP es cercana a la prevalencia mundial siendo de 44.4 % en este estudio contra 50% reportado en la literatura. Aunque es baja para la prevalencia esperada en este país que se calcula entre 60 y 70%.

La prevalencia de infección por H. pylori en pacientes con falta de respuesta a tratamiento de purpura trombocitopénica idiopática si se acerca a lo esperado para la región y a lo reportado en la literatura siendo del 62.5%. Sin existir aumento notorio de lo esperado en la población general pero si en la población estudiada.

Se corrobora que a pesar de la esplenectomía; los pacientes con H. pylori tienden a la refractariedad más que los que se encuentran libres de la infección lo que implica a la bacteria en la posible etiopatogenia de dicha falla a tratamiento.

Dentro de los posibles sesgos del estudio se encuentra el número de pacientes incluidos en el estudio, las múltiples patologías que presentan algunos pacientes y los diversos tratamientos empleados.

Con lo anterior se propone que a los pacientes con diagnóstico de purpura trombocitopénica idiopática se les realice tamizaje temprano de H. pylori mediante serología en heces la cual es una herramienta diagnostica factible y libre de riesgos para el paciente y que por el contrario aportaría información al médico sobre una posible causa de falla a tratamiento y la posibilidad de erradicar la bacteria y con la posibilidad de observar un incremento en el número de plaquetas

en aquellos que no habían alcanzado la respuesta completa, teniendo con esto beneficios para el paciente.

El diagnóstico de Helicobacter pylori mediante endoscopia y toma de biopsia podría traer complicaciones como sangrado en pacientes con recuento plaquetario bajo e incluso contraindica su realización en caso de plaquetas por debajo de 50 mil, postergando el estudio hasta que exista mejoría de las plaquetas además provocando temor en el paciente consiente de los riesgos y molestias del estudio. Resultando imposible realizar en aquellos que nunca mejoran su recuento plaquetario. Por tal motivo en este estudio se realizó serología en heces la cual tiene sensibilidad y especificidad similar a la endoscopia y biopsia con la ventaja de ser completamente segura para el paciente y fácil de realizar.

Es necesario identificar los mecanismos subyacentes y evaluar si el tratamiento de erradicación mejora la respuesta al tratamiento.

ANEXOS

ANEXO 1. CONCENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

ANEXO 3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Infección por Helicobacter pylori y la falla al tratamiento de purpura trombocitopénica autoinmune.

México DF a _____ de _____ de 2013. Registro:

Justificación y objetivos del estudio:

El Helicobacter pylori es una bacteria que habita en la mucosa gástrica del 50% de la población mundial y se incrementa en países como el nuestro. Dicha bacteria se ha asociado con enfermedades autoinmunes como la purpura trombocitopénica idiopática. En este estudio se busca si los pacientes portadores de trombocitopenia inmune que se identifica Helicobacter pylori presentan mayor falla al tratamiento estándar y tendencia a la refractariedad que en aquellos sin la bacteria.

Procedimiento y riesgos:

Para este estudio se necesita realizar una prueba llamada serología en heces que consiste en la toma de una muestra de materia fecal del paciente en estudio la cual se prepara y se coloca en un dispositivo preparado con anticuerpos para Helicobacter pylori que reacciona con el antígeno de la bacteria contenido en las heces en caso de infección y posteriormente aparece un indicador en la prueba que determina si es positivo o negativo en un lapso de 10 a 15 minutos. Para esta prueba se requiere que el paciente lleve una muestra de materia fecal en un frasco estéril el día del estudio. No requiere de ninguna preparación para la toma de la muestra. Se considera un estudio con un riesgo menor al mínimo ya que no implica ningún peligro para el paciente.

Información de resultados y posibles beneficios:

El resultado de dicho estudio se dará a conocer de forma personal y confidencial por el investigador el mismo dia del estudio o en su consulta posterior en hematología por parte del médico hematólogo. Cabe la posibilidad que en base a este estudio si resultara positivo el medico hematólogo en base a su criterio brinde tratamiento de erradicación de la bacteria.

_____ _____

FIRMA DEL PACIENTE DR. ISAAC MORENO TENORIO R4MI

_____ _____

TESTIGO 1 TESTIGO 2

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

IMSS

HOSPITAL GENERAL REGIONAL CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO

Gabriel Mancera 222, Col. Del Valle, CP 03100, Delegación Benito Juárez, México, D. F.

"Infección por Helicobacter pylori y falla al tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmune"

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS							
Nombre		Edad		Sexo: M F		Fecha	
Dirección				Teléfono:			
# Afiliación				Hospital:			
Dx PTI	Si ☐ No ☐			Fecha:			
Tiempo de Dx de PTI	< 3 meses ☐	3 a 12 meses ☐	> de 1 año ☐	plaquetas (inicial)		plaquetas (último)	
Ha recibido tratamiento	Si ☐ No ☐	Tipo: Prednisona ☐	Metilprednisona ☐	Azatioprina ☐	IgG ☐	Dapsona ☐	
		Ciclofosfamida ☐	Ciclosporina ☐	Micofenolato ☐	Anti-D ☐	Interferón ☐	
Otro Tx							
Respuesta al tratamiento	SI ☐	NO ☐	Tiempo y tipo de la respuesta				
Enfermedades concomitantes	DM ☐ HAS ☐ ICC ☐ IRC ☐	Enf. Tiroides ☐	Enf. Hepática ☐	Enf. Acido-péptica ☐	VIH ☐	VHB ☐	
				VHC ☐	LES ☐	SAAF ☐	Cáncer ☐
	Enf. hematológica ☐						
Otra enfermedad:			Fármacos:				
Transfusiones previas	SI ☐ NO ☐	CE ☐	Plaquetas ☐	PFC ☐	Fecha:		
Trasplantes:							
Se ha realizado endoscopia:	SI ☐ NO ☐	Fecha:		¿Por qué?			
Se encontró H. pylori	SI ☐	NO ☐					
Recibió tx de erradicación?	SI ☐ NO ☐	Tipo y duración					
Otros estudios:							

Comentarios:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Mes Actividad	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic
Búsqueda de pacientes										
Aplicación de cuestionarios y firma de consentimiento informado										
Búsqueda de H. Pylori										
Recolección de datos										
Análisis de resultados										
Elaboración de gráficas										

BIBLIOGRAFÍA.

1. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. Gastroenterology 1991;100:1495-501.

2. Graham DY, Kimura K, Shimoyama T, Takemoto T. Helicobacter pylori infection in Japan: current status and future options. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;(6 Suppl 1):S1-4.

3. Russo A, Eboli M, Pizzetti P, Di Felice G, Ravagnani F, Spinelli P, Hotz AM, Notti P, Maconi G, Franceschi S, Ferrari D, Bertario L. Determinants of Helicobacter pylori seroprevalence among Italian blood donors. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:867-73.

4. Yim JY, Kim N, Choi SH, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in South Korea. Helicobacter 2007;12:333-40.

5. Abdo-Francis JM, Uscanga L. Sobrino-Cossio. III consenso Mexicano sobre Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Mex. 2007;72:322-38

6. Marshall B. Helicobacter pylori: 20 years on. Clin Med. 2002;2:147-52.

7. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347 (15): 1175-86.

8. Noble-Lugo A. Novedades en Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Mex. 2011;76:29-31

9. Ratha-Korn V, Varocha M, David Y. G. Helicobacter pylori Diagnosis and Management. Gastroenterol Clin N Am 35 (2006) 229–247

10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ,The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-664

11. Amedei A, Cappon A, Codolo G, Cabrelle A, Polenghi A, Benagiano M, Tasca E, Azzurri A, D'Elios MM, Del Prete G, de Bernard M. The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori promotes Th1 immune responses. J Clin Invest 2006;116:1092-101.

12. Taylor JM, Ziman ME, Huff JL, Moroski NM, Vajdy M, Solnick JV. Helicobacter pylori lipopolysaccharide promotes a Th1 type immune response in immunized mice. Vaccine 2006;24:4987-94.

13. Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of Helicobacter pylori. J Gastroenterol Hepatol. 2009 November; 24(11): 1725–1732.

14. Franceschi F, Gasbarrini A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;2:325-34.

15. Tan HJ, Goh KL. Extragastrointestinal manifestations of Helicobacter pylori infection: facts or myth? A critical review. J Dig Dis. 2012 Jul;13(7):342-9.

16.Hasni SA. Role of helicobacter pylori infection in autoimmune diseases. Curr Opin Rheumatol 2012, 24:429–434.

17. Jiménez Mesa E, Barbero Allende JM, Torres Macho J. Leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia. En: Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 6.a ed. Madrid: MSD; 2007. p. 923-31.

18. British committee for standars in haematology general haematology task force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic trombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British journal of haematology. 2003;120:574-596

19. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. Current opinion in mematology 2007;14:535-556

20. Martínez-Murillo C. Actualización de la purpura trombocitopénica autoinmune. Rev Hemos Tromb 2007;1:

21. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytoprnic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. Thromb haemost 2008;99:4-13.

22. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113:2386-93.

23. Guia de practica clinica diagnostic y tratamiento de purpura trombocitopénica inmunológica, Mexico; secretaria de salud, 2009.

24. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. Semin Hematol. 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S2-14.

25.Stasi R, Willis F, Shannon M, Gordon-Smith EC. Infectious Causes of Chronic Immune Thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin N Am 2009; 23: 1275-97.

26. Godeau B. Immune thrombocytopenic purpura: pathophysiology and treatment. Transfus Clin Biol. 2009 May;16(2):101-5

27. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia . Blood 2011 117: 4190-4207.

28. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. Curr Opin Hematol. 2007;14:557-73.

29. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2005;106:2244-2251.

30. Bromberg ME. Immune thrombocytopenic purpura- The changing therapeutic landscape. N Eng J Med 2006; 355:1643-1645.

31. Bussel J. Treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. Semin hematol 2006;43:s3-s10.

32. Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. Looking for something better. Review. Invest Clin. 2009 Mar;50(1):95-108.

33. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. Lancet. 1998;352:878.

34. Michel M, Khellaf M, Desforges L, Lee K, Schaeffer A, Godeau B, Bierling P. Autoimmune thrombocytopenic Purpura and Helicobacter pylori infection. Arch Intern Med 2002;162:1033-6.

35. Michel M, Cooper N, Jean C, Frissora C, Bussel JB. Does Helicobater pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? Blood 2004;103:890-6.

36. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, Hirayama Y, Sato Y, Niitsu Y. Effect of Helicobacter pilory eradication on platelet recovery in Japanese patient with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2002; 118:584-588.

37. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitsu Y, Ariyoshi K, Nakamura Y, Nawata R, Oka Y, Shirai M, Tanizawa Y. Molecular mimicry of Helicobacter pilory CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pilory-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2004; 124:91-96.

38. Kurtoglu E, Kayecetin E, Ugur A. Helicobacter pylori infectoin in patients with autoinmune thrombocytopenic purpura. World J Gastroenterol. 2004;10 (14): 2113-2115

39. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007;60:237-46.

40. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y, Shirai T, Mine T. Effect of Helicobacter pylori eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura -a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1265-70.

41. Estrada-Gómez RA, Parra-Ortega I, Martínez-Barreda C, Ruiz-Argüelles GJ. Helicobacter pylori infection and thrombocytopenia: a single-institution experience in Mexico. Rev Invest Clin. 2007 Mar-Apr;59(2):112-5.

42. Campuzano-Maya G. Proof of an association between Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America. Helicobacter 2007; 12: 265-73.

43. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Keshtkar-Jahromi M, Esfahani FS. Effect of eradication of Helicobacter pylori on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. Am J Hematol. 2008 May;83(5):376-81.

44. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009;113(6):1231-40.

45. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, and Crowther MA. Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. Haematologica 2009; 94:850-856.

46. Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, Winaichatsak A, Sirithorn S, Sumritsopak R, Chuansumrit A. Absence of platelet recovery following Helicobacter pylori eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a multi-center randomized controlled trial. Pediatr Blood Cancer. 2009 Jul;53(1):72-7. doi: 10.1002/pbc.21991.

47. Tag HS, Lee HS, Jung SH, Kim BK, Kim SB, Lee A, Lee JS, Shin SH, Kim YS. Effects of Helicobacter pylori eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura. Korean J Hematol. 2010 Jun;45(2):127-32.

48. Franchini M, Vescovi PP, Garofano M, Veneri D. Helicobacter pylori-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: a narrative review. Semin Thromb Hemost. 2012 Jul;38(5):463-8.

49. Maghbool M, Maghbool M, Shahriari M, Karimi M. Does Helicobacter pylori play a role in the pathogenesis of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura? Pediatr Rep. 2009 Jun 8;1(1):e2.

50. Stasi R, Provan D. Helicobacter pylori and Chronic ITP. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:206-11.

51. Sivapathasingam V, Harvey MP, Wilson RB. Helicobacter pylori eradication: a novel therapeutic option in chronic immune thrombocytopenic purpura. Med J Aust. 2008 Oct 6;189(7):367-70.

52. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. Helicobacter pylori Eradication: Novel Therapy for Immune Thrombocytopenic Purpura? A Review of the Literature. Am J Hematol 2005; 78: 142-50.

53. Gutiérrez-Espíndola GR. ¿Cuál es la evidencia científica para el tratamiento de erradicación de Helicobacter pylori en la púrpura trombocitopénica idiopática crónica? Revista de Hematología Vol. 11, Supl. 1, Abril-Mayo 2010; p. 93-95

54. Saito A, Yokohama A, Osaki Y, Ogawa Y, Nakahashi H, Toyama K, Mitsui T, Hashimoto Y, Koiso H, Uchiumi H, Saitoh T, Handa H, Sawamura M, Karasawa M, Murakami H, Tsukamoto N, Nojima Y. Circulating plasmacytoid dendritic cells in

patients with primary and Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. European Journal of Haematology 2011; 88 (340–349)

55. Veres G, Karóczkai I, Bodánszky H, Marosi A, Magyarossi E, Dezsofi A, Arató A. The role of Helicobacter pylori infection in children with chronic immune thrombocytopenic purpura. Orv Hetil. 2009 Apr 26;150(17):801-4.

56. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of a Helicobacter pylori eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2006;91:1436-1437.

57. Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, Jiménez C, Martín G, Martínez JA, Sanz GF, Ponce J, Sanz MA. Absence of platelet response after eradication of Helicobacter pylori infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol.
2001;115:1002-1003.

58. Scandellari R, Allemand E, Vettore S, Plebani M, Randi ML, Fabris F. Platelet response to Helicobacter pylori eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies. Blood Coagul Fibrinolysis 2009;20(2):108–113

59. Akiyama H, Onozawa Y. Effect of omeprazole in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 1998;57(1):91–92

60. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, Teramura M, Koda K, Nomura S, Sugihara S, Shimomura T, Fujimoto TT, Oyashiki K, Ikeda Y. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in Helicobacter pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. Int J Hematol 2005;81(2):162–168

61. Kodama M, Kitadai Y, Ito M, Kai H, Masuda H, Tanaka S, Yoshihara M, Fujimura K, Chayama K. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after Helicobacter pylori eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Helicobacter. 2007;12:36-42.