

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

TÍTULO

"ASOCIACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DE TROMBOCITOPENIA INMUNE
PRIMARIA Y LA PRESENCIA DE INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*
EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI"

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. MARÍA DE JESÚS LUIZ OJEDA

TUTORES

DR. LUIS ALBERTO GUIZAR GARCÍA
DRA. ERICKA FABIOLA GUDIÑO SANTOS
DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

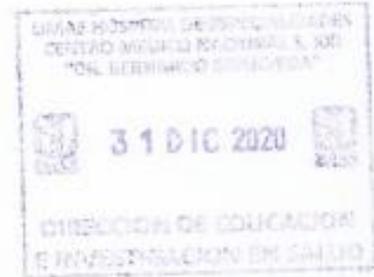
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. LUIS ALBERTO GUIZAR GARCÍA
TUTOR

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. ERICKA FABIOLA GUDIÑO SANTOS
TUTOR

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 910 024

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Viernes, 18 de septiembre de 2020

Dr. Luis Alberto Guizar Garcia

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación entre la gravedad de la enfermedad inmunoprimaria y la presencia de infección por Helicobacter pylori en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los mismos, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-250

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en **junio** de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Coevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

La vida está hecha de experiencias y una de ellas ha sido esta etapa de mi vida profesional, donde diferentes personalidades han contribuido, por lo cual aprovecho el momento para agradecerles:

A mis padres Manolo y Silvia, por todo lo que han sembrado en mí para formarme en principios, valores y disciplina para conseguir mis metas. A mis hermanos Viri, Tere y Manolo por motivarme siempre y acercarme los momentos de la familia a pesar de la distancia.

A mi esposo Adrián, por su comprensión, amor y confianza desde el comienzo de mi formación médica.

A mis maestros Dr. Ayala, Dra. Jimena, Dr. Guizar, Dr. Flores y Dr. Contreras por sus enseñanzas, al jefe de servicio Dr. Anda, a mis tutores de tesis Dr. Guizar y Dra. Fabiola por ayudarme a concluir esta etapa de la residencia médica.

A mis pacientes, por las enseñanzas experiencia y satisfacción, que me han dado.

A mis amigos Rubens, Angie, Abel y Clau que siempre han estado ahí para escucharme y brindarme su apoyo invaluable.

A mis compañeros por caminar y correr juntos en esta carrera, por compartir sus conocimientos y fomentar el estímulo académico.

A Dios, a la vida, gracias.

ÍNDICE

<u>Abreviaturas</u>	6
<u>Resumen estructurado</u>	7
<u>Marco teórico</u>	10
<u>Justificación</u>	16
<u>Planteamiento del problema</u>	17
<u>Pregunta de investigación</u>	18
<u>Hipótesis</u>	18
<u>Objetivos</u>	19
<u>Pacientes, material y métodos</u>	20
<u>Descripción de las variables</u>	21
<u>Cálculo del tamaño de la muestra</u>	22
<u>Descripción general del estudio</u>	23
<u>Procesamiento de muestras</u>	24
<u>Análisis estadístico</u>	25
<u>Implicaciones éticas</u>	25
<u>Cronograma de actividades</u>	28
<u>Resultados</u>	29
<u>Discusión</u>	33
<u>Conclusión</u>	35
<u>Bibliografía</u>	36
<u>Anexos</u>	42
<u>Carta de consentimiento informado</u>	42
<u>Hoja de recolección de datos</u>	46
<u>Información complementaria</u>	48

ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpo

ACG: Adenocarcinoma gástrico

Ag: Antígeno

CagA: Gen A asociado a Citotoxina

DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Gp: Glucoproteína

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

Ig: Inmunoglobulina

IL-6: Interleucina 6

IL-10: Interleucina 10

IWG: Grupo de trabajo internacional, *por sus siglas en inglés*

MALT: Linfoma gástrico tipo B de la zona marginal

OMS: Organización Mundial de la Salud

PTI: Trombocitopenia inmune

SAH: Sociedad Americana de Hematología

VEB: Virus de Epstein Barr

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

VHB: Virus de Hepatitis B

VHC: Virus de Hepatitis C

RESUMEN ESTRUCTURADO

Asociación entre la gravedad de trombocitopenia inmune primaria y la presencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI

Antecedentes: *Helicobacter Pylori* es un patógeno capaz de producir infección crónica con repercusión no sólo a nivel gastrointestinal. Desde 1994 Mendall *et al.* lo asociaron con enfermedades sistémicas¹.

En relación a PTI primaria, se ha encontrado una prevalencia mundial de 62,3% de infección por *H. Pylori*⁸. El mecanismo patogénico por el cual la infección por *H. Pylori* participa en la destrucción de las plaquetas es complejo, la teoría más aceptada es el mimetismo molecular entre antígenos de *H. Pylori* (ureasa B) y proteínas plaquetarias (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa, GPIV, y GPV), así como la participación de los linfocitos T citotóxicos, desequilibrio entre Th1/Th2, receptores tipo Toll en la superficie plaquetaria, entre otros^{6,17,18}.

Algunos autores creen que la PTI es una manifestación de la infección por *H. Pylori* por el hecho que tras la terapia de erradicación mejora la cuenta plaquetaria hasta en el 50% de los casos, aunque se ha reportado tasas de respuesta de 0 a 100%¹⁶. Hasta ahora no existen estudios de asociación entre la infección y la gravedad de la trombocitopenia inmune.

Objetivo: Analizar la asociación entre la gravedad de trombocitopenia inmune primaria y la presencia de infección por *H. Pylori* en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI.

Pacientes, material y método: Se realizó un estudio observacional del tipo encuesta transversal, comparativo, ambilectivo. Se obtuvo una muestra de 54 pacientes, del servicio de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria y algún método diagnóstico de detección de infección por *Helicobacter Pylori* de menos de tres meses o en caso contrario se solicitó al momento. Se clasificó en

dos grupos según el resultado: a) pacientes con PTI infectados por *Helicobacter Pylori* y pacientes con PTI no infectados por *H. Pylori*. Se realizó descripción estadística a partir de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y medidas porcentuales para las variables cualitativas. Se aplicó la prueba de X^2 para el análisis de las variables cualitativas al ser un estudio con un universo de estudio limitado (distribución no normal). Se descartó normalidad con prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se estableció significado estadístico con un valor de p menor a 0.05. con el programa SPSS de IBM en su versión 23.

Resultados: Se incluyeron 54 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria, 50% (27) habían presentado enfermedad grave en el último año y 38.9 % (21) en los últimos 6 meses; la frecuencia de infección por *H. Pylori* fue de 18.5% (10) en la población general, 9.25% (5) en quienes habían tenido enfermedad grave en el último año y en 7.40% (4) en quienes habían tenido enfermedad grave en los últimos 6 meses. En la estimación de riesgo entre *H Pylori* y gravedad de la enfermedad, estadísticamente no fue significativo.

Conclusión: La gravedad de la trombocitopenia inmune primaria no se asoció con la presencia de infección por *H. Pylori*.

Palabras clave: *Helicobacter Pylori*, trombocitopenia inmune primaria, trombocitopenia idiopática, PTI, ITP.

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno	Luiz
Apellido materno	Ojeda
Nombre (s)	María de Jesús
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera/Especialidad	Medicina Interna
Número de cuenta	517228872
Teléfono	55-45-20-84-31
Correo electrónico:	Ojeda_paz@hotmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTORES	
Apellido paterno	Guizar
Apellido Materno	García
Nombre (s)	Luis Alberto
Teléfono	55-21-01-16-45
Correo	guizar_unam@hotmail.com
Matrícula	99232833
Adscripción:	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Medicina Interna, 4to piso. Av. Cuauhtémoc 330, México D.F., CP. 06700, Teléfono (55) 56276900
Apellido paterno	Gudiño
Apellido Materno	Santos
Nombre (s)	Ericka Fabiola
Teléfono	55-23-25-22-45
Correo	gudinosantos@outlook.com
Matrícula	98331177
Adscripción:	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Hematología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to. piso, México D.F., CP. 06700, Teléfono (55) 56276900
COLABORADOR	
Apellido paterno	Anda
Apellido Materno	Garay
Nombre (s)	Juan Carlos
Teléfono	55-35-22-23-20
Correo	estumed@hotmail.com
Matrícula	99384944
Adscripción:	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Medicina Interna, 4to piso. Av. Cuauhtémoc 330, México D.F., CP. 06700, Teléfono (55) 56276900
3. DATOS DE LA TESIS	
Título	“Asociación entre la Gravedad de Trombocitopenia Inmune Primaria y la Presencia de Infección por <i>Helicobacter Pylori</i> en Pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI”
Número de Páginas	50
Año	2020
Número de Registro	R-2020-3601-250

MARCO TEÓRICO

Introducción

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa, flagelada y microaerófila; su principal vía de transmisión es la vía oral-fecal y oral-oral. Se trata de la infección bacteriana más prevalente a nivel mundial, ante este problema de salud pública es de relevancia mencionar que su principal reservorio es el estómago humano¹. Se encuentran bien documentados sus efectos nocivos a nivel de la mucosa gástrica con desenlace en gastritis, úlceras gastroduodenales, linfoma tipo MALT y cáncer gástrico, incluso la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer, lo ha clasificado como carcinógeno tipo I, ya que se encuentra hasta en el 90% del cáncer gástrico².

A pesar que desde 1994 Mendall et al publicaron los primeros reportes de su asociación con entidades sistémicas ¹, en la actualidad sigue siendo un campo de estudio. Se cree que es debido a la capacidad que tiene la bacteria de inducir una inflamación sistémica crónica⁶. Diversos estudios epidemiológicos han encontrado asociación prácticamente a cualquier nivel orgánico, por ejemplo, a nivel neurológico se relaciona con eventos vasculares cerebrales, alteraciones cognitivas, enfermedad de Parkinson y de Alzheimer ^{1,4,5,6,8}, a nivel inmunológico con trombocitopenia inmune, gastritis autoinmune, anemia preniciosa^{3,9,10}, en una revisión sistémica y metaanálisis que incluyó 1 741 participantes se asoció con psoriasis sobre todo en casos moderados y severos¹¹; a nivel cardiovascular con la enfermedad coronaria¹², en la patogénesis de la aterosclerosis se encuentra bien establecido la inflamación crónica, ahora se sabe que una variedad de infecciones dentro de estas *H. Pylori*, contribuyen en la progresión de la enfermedad por la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 α , IL-6 y TNF- β ¹⁴; a nivel metabólico se asocia con mayor riesgo de obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, en un estudio incrementó dos veces el riesgo de proteinuria en pacientes con DMT2¹⁴. También se ha descrito deficiencia de vitamina B12 por su probable participación en la anemia

perniciosa. En un metaanálisis de población predominantemente asiática incrementó levemente el riesgo de hígado graso no alcohólico y probablemente también de osteoporosis¹⁵; a nivel respiratorio se observa mayor prevalencia de colonización por *H. Pylori* en pacientes con EPOC, bronquitis crónica⁵; en cuanto a complicaciones obstétricas se ha asociado con riesgo de presentar preeclampsia, etcétera^{4,5,6,7}.

En cuanto a los trastornos hematológicos, se encuentra bien documentado su asociación con anemia inexplicable por deficiencia de hierro y linfoma gástrico tipo B de la zona marginal (MALT)^{1,13}. En cambio su implicación en la patogénesis de la gammopatía monoclonal de significado indeterminado o mieloma múltiple es más debatible, así también en las enfermedades con componente de autoinmunidad como anemia perniciosa y trombocitopenia inmune, aunque esta última cada vez es más aceptada¹².

Epidemiología

Helicobacter pylori

Es de importancia mencionar que aproximadamente la mitad de la población mundial se encuentra colonizada². Su prevalencia varía de un país a otro, se observa prevalencias altas en países con nivel socioeconómico bajo, así en países en vías de desarrollo como la India, Arabia Saudita o Vietnam se caracterizan por una tasa rápida de colonización, de tal manera que aproximadamente el 80% de la población se encuentra infectada a la edad de 20 años, también en Nigeria y en Siberia se reporta una prevalencia de 87.7% y 90% respectivamente, en contraste, los países desarrollados, por ejemplo, Australia la prevalencia es de 15%¹⁷. Por otra parte, nuestro país también es uno de los países con prevalencia alta, alcanza cerca de 70% en sujetos mayores de 20 años¹⁸. Otros factores descritos son la susceptibilidad genética o la raza¹⁹.

Trombocitopenia inmune

Trombocitopenia inmune (PTI) se refiere a un trastorno de destrucción de plaquetas mediada por autoinmunidad adquirida que conlleva un riesgo de sangrado y se define con recuento plaquetario $< 100\ 000/\text{mcl}^{20}$. Dependiendo el grado de trombocitopenia incrementa el riesgo de sangrado, se ha descrito un umbral de riesgo por debajo de $20\ 000$ plaquetas/mcl²¹.

La PTI afecta tanto a niños como adultos, con ligero predominio en mujeres. Se ha observado dos picos de mayor incidencia, en niños y mayores de 60 años^{21,22}.

En el año 2009 el grupo internacional de trabajo de expertos de PTI estandarizó la terminología para su mejor aplicación y resultados en estudios epidemiológicos, conservando el acrónimo ITP por sus siglas en inglés o PTI en español, por su uso común y no por su significado previo (Idiopathic Purpura thrombocytopenia) y su clasificación como primaria cuando no se identifica una etiología y secundaria cuando existe causas subyacentes como infecciones por VIH (virus de inmunodeficiencia humana), VHC (virus de hepatitis C), *helicobacter pylori*, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico) y fármacos. Se consideraron como graves los casos con sangrado al momento de la presentación o que requirieran una mayor intervención terapéutica, previamente la trombocitopenia inmune grave había sido definida por conteo plaquetario menor a $20\ 000$ ^{20,22,23}.

Asociación entre *helicobacter pylori* y trombocitopenia inmune primaria

En el año 1998 Gasbarrini et al, reportaron un aumento de plaqueta en 8 de 11 pacientes con PTI tratados con la terapia de erradicación de *H. Pylori*³⁵. Sin embargo, fue hasta el año 2011 cuando la guía de práctica clínica de ITP publicada por la SAH (Sociedad Americana de Hematología) inició la recomendación de “Detección de la infección por *H. pylori* en pacientes con PTI y su erradicación en los casos positivos”²⁵.

En un estudio que realizó Shu-Ruei Wu et al, para evaluar las enfermedades asociadas a la trombocitopenia inmune, incluyó VHB, VHC, tuberculosis, infección por *H. pylori* y enfermedades tiroideas, mostró que la infección por *H. Pylori* fue la condición de mayor riesgo para PTI (OR ajustada = 5.88, IC 95%)²⁶.

Por otra parte, se ha estudiado la prevalencia de colonización por *H. pylori* en pacientes con PTI, estimándose 62,3% aproximadamente, similar a la prevalencia observada en población general (ajustado por edad y área geográfica)^{27,28}. En México, el Centro de Hematología y Medicina Interna del estado de Puebla, publicó un estudio de 237 pacientes con PTI primaria de los cuales 60% tenían infección por *H. pylori*²⁸. Algunos autores creen que la PTI es una manifestación de infección por *H. Pylori*, por el hecho de que la terapia de erradicación de *H. pylori* mejora la cuenta plaquetaria hasta en el 50% de los casos, aunque según el área geográfica se reporta tasa de respuesta tan variables como de 0-100%. Se ha descrito efecto duradero por más de siete años, lo cual hace inferir que al tratar la infección se cura la enfermedad, sin embargo, no explica los casos que solo mejoran parcialmente o que no responden a la terapia de erradicación^{27,29}.

En México, a pesar de ser un país con alta prevalencia de infección por *H. Pylori*¹⁹, se desconoce el grado de asociación con las alteraciones hematológicas, principalmente PTI y el impacto del tratamiento de erradicación. En un estudio tipo encuesta transversal aplicada a 21 hematólogos mexicanos predominantemente de la ciudad de México, con la finalidad de identificar la conducta clínica para el diagnóstico y tratamiento de PTI, se reportó una frecuencia en la solicitud de pruebas de detección *H. Pylori* 43% similar a la solicitud de Ac anti-plaquetas (43%), mientras que las pruebas de detección de anticuerpos (ANA's 95%, anti DNA 76%, Ac anti cardiolipina 81% y anticoagulante lúpico 71%), infecciones (VIH 71% y VHC 67%), AMO (71%) fueron de lo más solicitado. Con respecto al tratamiento el 91% refirió usar glucocorticoides, como segunda línea la esplenectomía (67%), las alternativas de tratamiento fueron: rituximab (62%), inmunosupresores orales (24%) y

trombopoyéticos (14%), no se mencionaron tratamiento para causas infecciosas, ni para *H. Pylori* específicamente³⁰. En otro estudio, 40 pacientes con TIP crónica esplenectomizados, la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 (PAU13C) resultó positiva en 17 pacientes (42.5%), la erradicación se obtuvo en el 94%, en el seguimiento a dos años hubo incremento de las plaquetas en 7 de los pacientes con erradicación del *H. pylori*, mientras que de los pacientes no infectados en 9 también se observó aumento de plaquetas, no hubo diferencia. Por otra parte, otro estudio mexicano de un solo centro, en sentido inverso, es decir, de 99 pacientes con infección por *H. Pylori* se detectó trombocitopenia en 14 pacientes a quienes se otorgó terapia de erradicación y únicamente 3 recuperaron el recuento plaquetario.

La tasa de respuesta en cuanto al recuento plaquetario tras la terapia de erradicación es variable, de acuerdo a estudios epidemiológicos se ha observado alta tasa de respuesta donde la prevalencia es alta, por ejemplo Italia y Japón³⁵ (la prevalencia es de 50 y 70% respectivamente) y con la cepa Cag A positivo ya que ésta se asocia con mayor inflamación que con cepa de Gen VacA (citotoxina generadora de vacuolas); también se ha informado que las diferencias étnicas y raciales afectan la respuesta plaquetaria, observando mejor tasa de respuesta en hispanos^{25,31,39,43}.

Hasta ahora, la literatura internacional favorece la detección de *H. pylori* en pacientes con TIP, pero en México hace falta estudios epidemiológicos concluyentes a favor de la detección de *H. pylori* en pacientes con PTI, su grado de asociación y el impacto de la terapia de erradicación.

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico específico por el cual la infección por *Helicobacter pylori* induce trombocitopenia inmune aún no está esclarecido y son múltiples los mecanismos propuestos⁴⁵; la teoría más aceptada es la reacción cruzada entre antígenos de *H. Pylori* (ureasa B) y proteínas plaquetarias (complejo GPIIb/IIIa y GPIb/IX y otros similares GP Ia/IIa, GP IV y GP V), con generación de

autoanticuerpos tipo IgG específico de plaquetas que favorece la destrucción de las plaquetas por los macrófagos^{6,7,32}. Se produce grandes cantidades de IgG que activan el sistema de complemento y células T citotóxicas CD8, las cuales causan destrucción directa de las plaquetas. Se han descrito factores ambientales que perpetúan de forma similar a *H. Pylori* el mimetismo molecular, dentro de éstos las infecciones por VIH, VHC, virus de Epstein Bar (VEB), VIH, citomegalovirus, algunas vacunas, principalmente contra sarampión, parotiditis y rubéola, incluso algunas drogas³⁴. Sin embargo, aproximadamente hasta un 25% de los pacientes con PTI no se logra identificar estos autoanticuerpos, IgG. Otros mecanismos identificados son mediados por receptores tipo Toll (TLR4, TLR-7) en la superficie plaquetaria y un patrón molecular asociado a patógenos (lipopolisacáridos), activado por lipopolisacáridos o ácidos nucleicos de patógenos, esto podría explicar la exacerbación de la enfermedad durante procesos infecciosos. También existe decremento de linfocitos T reguladores, con incremento de los linfocitos T autorreactivos, linfocitos T citotóxicos que causan destrucción directa e inducen defectos de maduración de los megacariocitos, desequilibrio de Th1/Th2, con incremento en producción de citosinas inflamatorias IL-2, IL-6, IL-17 IFN γ , FNT β y FNT α ; en resumen, tanto la inmunidad innata y adaptativa se encuentran activada. Con base en estos mecanismos podría estar asociado la adecuada respuesta con los esteroides, los cuales son considerados tratamiento de primera línea. Sin embargo, cerca de 75% de los pacientes tienden a la cronicidad, por lo que se recurre a segunda línea de tratamiento, por ejemplo, la esplenectomía bajo el sustento que la producción de linfocitos B en el bazo es mayor en pacientes con PTI en comparación a personas sin PTI; rituximab porque inhibe a los linfocitos B y modula la respuesta de linfocitos T. Sin embargo, la susceptibilidad genética y la gravedad juegan un papel importante en respuesta al tratamiento⁴⁵.

Asociación entre infección por *helicobacter pylori* y la gravedad de la trombocitopenia inmune primaria

En estudios epidemiológicos se ha descrito una asociación entre trombocitopenia inmune y *helicobacter pylori*. Sin embargo, no existen estudios que relacionen la gravedad de la trombocitopenia inmune con presencia de infección por *H. Pylori*. Ciro R. Rinaldi et, al. Reportaron el caso de paciente de 26 años con trombocitopenia inmune refractario al tratamiento a pesar de encontrarse en la séptima línea de tratamiento incluyendo esplenectomía, permanecía con recuento plaquetario < a 10 000 sin eventos de sangrado, sin síntomas gastrointestinales pero con prueba de aliento con urea C13 positiva por lo que se brindó terapia de erradicación, obteniendo respuesta favorable a los dos meses 187 000 plaquetas/mcl, con respuesta sostenida durante meses pero se desconoce si hubo recaída⁴¹. En contraste un estudio que incluyó 92 pacientes con PTI severa evaluó la respuesta plaquetaria posterior a la terapia de erradicación: a) sin respuesta en 32 pacientes (92.6%), b) respuesta parcial en 3 pacientes (7.3%), por lo que en estos casos probablemente la infección por *H. pylori* no sea el único factor contribuyente⁴³.

JUSTIFICACIÓN

En México la infección por *Helicobacter Pylori* es un problema de salud pública ya que afecta cerca de 70% de las personas mayores de 20 años. Cada vez más se amplía el conocimiento de su asociación con enfermedades sistémicas, esto debido a su capacidad de inducir una respuesta inflamatoria sistémica persistente, principalmente cuando la cepa CagA es positiva. Con respecto a su prevalencia en pacientes con PTI, las cifras reportadas son variables, desde 22% hasta 90%, correlacionando con la prevalencia de la población general según el área geográfica estudiado. A pesar de esta situación, en nuestro país no existen estudios epidemiológicos concluyentes de la prevalencia de infección por *H. Pylori* en pacientes con PTI como tampoco de su asociación con la gravedad de

PTI. Desde el año 2010 las guías internacionales como de la SAH y grupo de trabajo internacional de trombocitopenia recomiendan la detección de *H. Pylori* y terapia de erradicación en caso de resultados positivos, ya que el impacto de la terapia de erradicación de la bacteria es significativo en el incremento de las plaquetas, con una tasa de curación cerca de 50% de forma general. Sin embargo, en una encuesta realizada a 21 hematólogos de México en su práctica clínica sólo el 48% solicitó pruebas para *H. Pylori* y se desconoce si se ofreció o no terapia de erradicación. La tasa de respuestas publicadas también es variable, los factores predictivos de una adecuada respuesta observados son lugares donde la prevalencia es alta, en población hispana y con cepas gen Cag positivo, México al reunir estas características se infiere obtener una adecuada respuesta con la terapia de erradicación, sin embargo falta caracterizar el perfil del paciente que se beneficiaría de dicha terapia, por ejemplo, se ha descrito mejor respuesta en pacientes con reciente diagnóstico pero no existe estudios con respecto a la gravedad de la trombocitopenia, por lo que primero es importante estudiar su asociación con la gravedad de PTI primaria para posteriormente ofrecer tratamiento, lo cual es factible realizar en el Hospital de Especialidades de CMN siglo XXI, ya que el servicio de hematología cuenta con clínica de PTI, de donde se obtendría una muestra, para fortalecer evidencia clínica en nuestro hospital y posteriormente ofrecer terapia de erradicación y valorar la respuesta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *Helicobacter Pylori* es la causa más común de infección bacteriana a nivel mundial. Actualmente, se ha ampliado el conocimiento de su comportamiento dentro del organismo humano y simultáneamente se ha ido sumando su asociación con enfermedades crónicas que afectan prácticamente a cualquier nivel orgánico. Esto se ha sustentado en que genera una infección crónica con producción de citosinas inflamatorias de forma persistente.

Para fines de este estudio nos hemos centrado en su asociación con PTI primaria, para lo cual se ha descrito un mecanismo de reacción cruzada por mimetismo molecular entre antígenos de *H. Pylori* y glucoproteínas de superficie plaquetaria que causa destrucción de las mismas en pacientes predispuesto en un ambiente favorecedor como el nuestro por su alta prevalencia. Sin embargo, a pesar de los estudios epidemiológicos en pacientes con PTI donde se reportan prevalencias de infección por *H. Pylori* de 20 % a 90% y curación tras terapia de erradicación incluso estimado la probabilidad de curación de 14.5 veces no existe estudios sobre la asociación entre presencia de la infección y gravedad de PTI primaria. Ante este contexto es de relevancia mencionar a los pacientes con PTI grave quienes se encuentran en riesgo de sufrir sangrado grave y a sistema nervioso central con secuelas de dependencia funcional entre otras, además requieren hospitalización y terapéutica múltiple, lo cual incrementa los costos sanitarios.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI:

¿Qué asociación existe entre la gravedad de trombocitopenia inmune primaria y la presencia de infección por *Helicobacter Pylori*?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

En pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI:

La gravedad de la trombocitopenia inmune primaria no se asocia con la presencia de infección por *helicobacter pylori*.

Hipótesis alternativa:

En pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI:

La gravedad de la trombocitopenia inmune primaria se asocia con la presencia de infección por *helicobacter pylori*.

OBJETIVOS

Objetivo general:

En pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI:

- a) Describir la asociación entre la gravedad de trombocitopenia inmune primaria y la presencia de infección por *H. Pylori* en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI.

Objetivos específicos:

En pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI:

- a) Describir la frecuencia de infección por *H. Pylori* en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria.
- b) Describir la frecuencia de infección por *H. Pylori* de acuerdo a la gravedad de trombocitopenia primaria.
- c) Describir la frecuencia de infección por *H. Pylori* de acuerdo a las fases de la enfermedad y tipo de respuesta.
- d) Describir la frecuencia trombocitopenia inmune primaria refractario en pacientes con trombocitopenia inmune primaria infectado por *H. Pylori* vs no infectados.
- e) Describir la presencia de comorbilidades en pacientes con trombocitopenia inmune primaria.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria.

Población accesible:

Adultos con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria que reciben atención en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI

Lugar donde se realizó el estudio:

Se realizará en el “Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI” con el apoyo del servicio de hematología.

Diseño del Estudio:

- a. Por el control de la maniobra por el investigador: observacional
- b. Por la obtención de la información: retrolectivo
- c. Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal
- d. Por el cegamiento en la evaluación de maniobras: abierto
- e. Se trata de un estudio tipo encuesta transversal analítica

Criterios de inclusión

- a) Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria.

Criterios de exclusión

- a) Trombocitopenia inmune secundaria, incluyendo el embarazo.
- b) Pacientes que han recibido previamente terapia de erradicación de *H. Pylori*.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Variables Demográficas				
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad en años referida en la nota de ingreso	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	El sexo es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina (conocidas como sexos)	Se clasificó de acuerdo a las características fenotípicas del sujeto	Masculino/femenino
Variable Independiente				
Infección por <i>helicobacter pylori</i>	Cualitativa dicotómica	Invasión del organismo por el agente <i>Helicobacter Pylori</i>	Se clasificó como positivo o negativo según el resultado del método diagnóstico ya sea por determinación de antígeno fecal para <i>Helicobacter Pylori</i> u otro método.	Positivo/negativo.
Variable Dependiente				
Trombocitopenia inmune grave	Cualitativa nominal	Presencia de sangrado clínicamente relevante que implique modificación del tratamiento o requiera intervención terapéutica adicional o recuento plaquetario < 20 000	Se describirá como PTI grave o no grave según se documentó en el expediente.	PTI grave PTI no grave
Variables Confusoras				
Fases de la enfermedad	Cuantitativa de intervalo	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico en meses o años.	Reciente diagnóstico: < 3 meses Persistente: 3-12 meses Crónica: > 12 meses o > 1 año	Reciente diagnóstico Persistente Crónica
Respuesta al tratamiento	Cualitativa ordinal	Se refiere al número de plaquetas con respecto al conteo basal y ausencia o presencia de sangrado una vez concluido el tratamiento.	Se clasificará según se refiera en el expediente. Respuesta completa (RC): recuento de plaquetas de al menos 100 000/L en dos determinaciones con un intervalo >7 día y ausencia de hemorragia. Respuesta (R): plaquetas entre 30 000-100,000/L o incremento de dos veces del conteo basal en dos determinaciones con un intervalo >7 día y ausencia de hemorragia.	RC: respuesta completa R: respuesta TR: tiempo de respuesta NR: no respuesta PR: pérdida de la respuesta DR: duración de la respuesta

			<p>Tiempo de respuesta (TR): tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el momento del logro de la respuesta.</p> <p>No respuesta (NR): plaquetas <30,000/L o un incremento menor a dos veces del conteo basal o presencia de hemorragia.</p> <p>Pérdida de la respuesta (PR): recuento de plaquetas por debajo de 100 000/L o hemorragia (tras RC) o por debajo de 30 000/L o menos de dos veces del conteo basal o presencia de sangrado (Tras R)</p> <p>Duración de la respuesta (DR): tiempo medido desde el logro de RC o R hasta la pérdida de RC o R.</p> <p>Dependencia de corticoides (DC): necesidad de administración continua o repetida de corticoesteroides durante al menos dos meses para mantener plaquetas > 30 000/L o ausencia de sangrado.</p>	
PTI Refractaria	Cualitativa nominal	No conseguir respuesta o pérdida de la respuesta después de la esplenectomía.	Según se refiera en el expediente o interrogatorio directo al paciente.	Si No

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Al ser la trombocitopenia inmune primaria una enfermedad de muy baja prevalencia, se consideró incluir en este proyecto de investigación a todos los pacientes que se encuentren en seguimiento por el servicio de hematología del HECMNSXXI y cumplieran criterios de inclusión. Existe un estudio previo del hospital de especialidades, en que se demostró significancia estadística mediante el análisis de 40 casos (37), por lo que consideramos que el estudio es factible dado que el seguimiento actual es de más de 100 casos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio se llevó a cabo en pacientes del “Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI”. Se invitó a participar en el estudio a todos los pacientes que cuenten con el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria y se encuentren en seguimiento por dicho servicio. Ingresaron al estudio quienes cumplieron con los criterios de inclusión y no tenían criterio de exclusión descrito previamente, además de aceptar voluntariamente participar mediante el consentimiento informado. Se revisaron, los expedientes físicos y electrónicos para la obtención de datos generales como edad, género, presencia de comorbilidades (diabetes, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, etcétera), tabaquismo, alcoholismo, consumo de medicamentos y en relación a la PTI se registró el tiempo de diagnóstico de acuerdo a la estandarización de terminología por el grupo de trabajo internacional de PTI (anexo), tratamientos previos y actuales, tipo de respuesta al tratamiento: a) respuesta completa: recuento posterior al tratamiento $> 100,000 / \mu\text{l}$ y sin hemorragia clínicamente relevante, b) respuesta: recuento de plaquetas después del tratamiento $30-100,000 / \mu\text{l}$, o que hayan duplicado el recuento de plaquetas basal y sin hemorragia clínicamente relevante y c) sin respuesta: recuento de plaquetas después del tratamiento $<30,000 / \mu\text{l}$ O menos, que no hay duplicado el recuento de plaquetas basal o presencia de hemorragia clínicamente relevante. Se clasificaron como graves si cumplían con la definición siguiente: presencia de hemorragia clínicamente relevante que haya implicado modificación del tratamiento o requiera intervención terapéutica adicional o recuento plaquetario $< 20\ 0000$. Se buscó intencionadamente si contaban con alguna prueba diagnóstica invasiva o no invasiva de infección por *helicobacter pylori* en los últimos 3 meses independientemente del resultado, en caso contrario se solicitó en ese momento Ag fecal para *helicobacter pylori*. Posteriormente se clasificaron a los pacientes en dos grupos: grupo 1) pacientes con PTI primaria grave y no grave, a su vez se subdividió en cada uno con o sin infección por H. Pylori.

PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

A través del equipo El LIAISON H. Pylori SA de DiaSorin mediante el principio de inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) indicado para determinación cualitativa de antígenos fecales de H. Pylori en heces humanas, se procesaron las muestras.

En ausencia de consumo de antibióticos 4 semanas previas y consumo inhibidor de bomba de protones o antiseoretos 2 semanas previas con la finalidad de evitar falsos negativos, se solicitó una muestra fecal, la cual se recogió en un recipiente limpio, hermético y sin conservantes, se mantuvo entre 2-8°C y se trató de analizar lo antes posible con un máximo de 72 hrs. Para la preparación de las muestras, se utilizó el dispositivo de extracción de heces LIAISON, se añadieron 850 mcl del diluyente de muestras LIAISON H. Pylori SA a un tubo para mezclas. Antes de obtener la muestra fecal, se mezclaron, cómo fue posible, posteriormente para heces líquidas utilizando una pipeta se transfieren 750mcl al tubo de mezclas que contiene el diluyente de muestras. Para heces sólidas utilizando la cuchara de la unidad de filtro cónico azul del LIAISON se transfiere una muestra de heces de 5 mm de diámetro a un tubo de mezclas que contenga 850mcl del diluyente de muestras LIAISON H. pylori. Una vez obtenido las muestras se enrosca bien la unidad de filtro cónico azul en el tubo para mezclas, se agita vigorosamente por 10 seg y se centrifuga a una velocidad $>2\ 000\ \times\ g$ durante 10 min y a temperatura ambiente con el tubo mirando hacia arriba y posteriormente con el tubo mirando hacia abajo a una velocidad 200xg durante un minuto. Luego se desenrosca el tubo y el sobrenadante se desliza en el DiaSorin LIAISON para analizarlo, el cual calcula automáticamente los niveles de antígeno fecal de H. Pylori expresados como valores de índice y clasifica los resultados. El valor de corte que discrimina entre la presencia y ausencia de antígeno fecal de H. Pylori se ha establecido para que tenga un valor de índice de 1.0.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al ser una población limitada, se tomó el total de personas con PTI que se encuentran en seguimiento en la clínica de trombocitopenia del servicio de hematología del HECMN SXXI, que cumplan con los criterios de inclusión. Se realizó estadística descriptiva a partir de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y medidas porcentuales para las variables cualitativas. Se aplicó la prueba de X^2 para el análisis de las variables cualitativas al ser un estudio con un universo de estudio limitado (probablemente con una distribución no normal). Se descartó normalidad con prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se estableció significado estadístico con un valor de p menor a 0.05.

Los datos fueron ingresados en el programa Excel de Microsoft Office 360 para facilitar su manejo y fueron analizados con la ayuda del programa SPSS de IBM en su versión 23.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del I.M.S.S, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

Riesgo de la investigación: Se trata de un protocolo de diseño transversal, en el que se obtuvo una muestra fecal, por lo que se considera que es un estudio sin riesgo para los individuos en estudio de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Contribuciones y potenciales beneficios: Los participantes pueden obtener un diagnóstico que permitirá otorgar tratamiento con lo cual podría modificar potencialmente el pronóstico a mediano y largo plazo.

Confidencialidad: Se garantiza a los participantes que se mantendrá confidencialidad de la información personal en conformidad con el Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud. Medidas para mantener la confidencialidad de la información:

- 1) Las hojas de registro de datos serán identificadas con un número por cada participante, sin nombre del paciente y quedarán bajo el resguardo de los investigadores. No se utilizarán datos que puedan usarse para identificar o localizar a las personas.
- 2) Los estudios de laboratorio (determinación de antígeno de h. pylori en heces) se solicitará con el nombre completo del paciente y al momento de la captura únicamente se obtendrá el resultado, el cual se anexará a la hoja de recolección de datos.
- 3) Ya capturada la información, la base de datos con nombres y direcciones se mantendrá en archivos separados y ocultos para los usuarios, ésta será accesible únicamente para la generación de cuestionarios suplementarios en forma ciega para el usuario.

Consentimiento informado: La carta de consentimiento informado se solicitará a cada uno de los participantes al momento de ingresar al estudio, en ésta se especifica puntualmente, que la información recabada y las muestras otorgadas por los participantes podrán ser empleados para otros proyectos de investigación. El participante tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

Recursos e Infraestructura

Recursos humanos:

Tutores de la Investigación: 1

- Revisión de la metodología de la investigación
- Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadístico y presentación de los resultados.

Colaborador de la investigación: 1

- Revisión del protocolo de investigación
- Base de datos de pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria

Alumno de especialidad: 1

- Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar.
- Elaboración de protocolo
- Elaboración de la base de datos.
- Análisis estadístico.
- Elaboración de tesis.
- Elaboración de escrito con fines de publicación.

Recursos Materiales:

Se requerirá de un equipo de cómputo y software (Office 360, SPSS v22.0).
Proporcionado por el investigador.

Equipos de cómputo localizados en las diferentes oficinas dentro del hospital que estén conectados a la red intrahospitalaria para obtener la información del expediente electrónico.

Financiamiento

No se requiere financiamiento adicional, ya que la información requerida será obtenida del expediente físico y/o electrónico de la unidad hospitalaria.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD / MES	Sept 2019	Oct 2019	No v 2019	Dic 2019	Ene 2020	Feb 2020	Mar 2020	Abr 2020	Sept 2020	Nov 2020	Dic 2020
Identificar el problema a estudiar	X	X									
Búsqueda de la información		X	X	X	X	X					
Elaboración del protocolo					X	X	X				
Presentación al Comité de Investigación							X				
Aprobación del protocolo							X				
Recolección de la información							X	X	X		
Análisis de la información										X	
Presentación final											X
Envío para publicación											X

RESULTADOS

En nuestro estudio se incluyeron un total de 54 pacientes, con una frecuencia más alta para mujeres 74.1% (40) comparado a la de hombres 25.9% (14), la edad media fue 51.6 con una DE \pm 16. Las características generales de la población estudiada se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de la población	
Género (n)	Hombre 25.9% (14) Mujer 74.1% (40)
Edad	51.6 \pm 16
Etilismo	Si 9 (16.7%) No 44 (81.5%) Desconocido 1 (1.9%)
Tabaquismo	Si 7(13%) No 46 (85.2%) Desconocido 1 (1.9%)
Comorbilidades	Si 43 (79.6%) No 11 (20.4%)

Se encontró que el 16.7% (9) y el 13 % (7) se encontraban con etilismo y tabaquismo activo; el 79.6% (43) de ellos presentaban comorbilidades, las relacionadas a síndrome metabólico fueron las más frecuentes (grafico 1), como obesidad 42.6% (23), HAS 37% (20), DMT2 25.9% (14), dislipidemia 16.7% (9); e hipotiroidismo 20.4% (11).

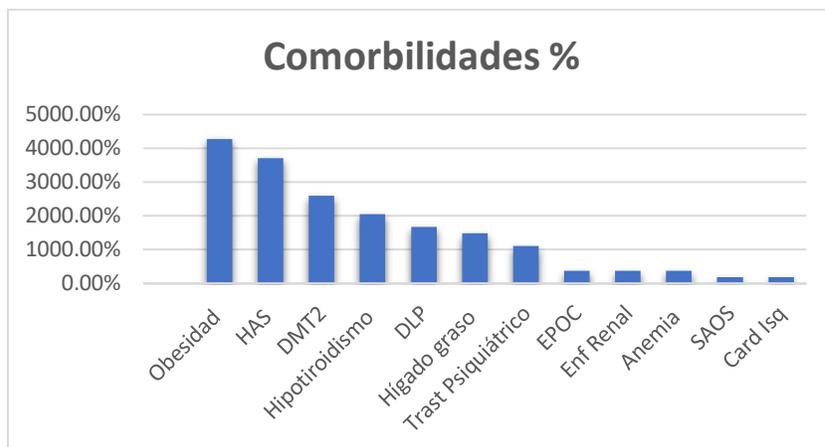


Gráfico 1. Frecuencia de comorbilidades

En la tabla 2 se muestran las características con relación a la enfermedad. La edad media al momento del diagnóstico fue de 41.5 años $DE \pm 16.1$ años y una moda de 29 años. Se observó que la mayor parte de los pacientes se encontraban en una fase crónica 85.2% (46). La mitad había estado con enfermedad grave en el último año y 38.9% (21) en los últimos 6 meses, fue más frecuente cumplir criterio de gravedad por recuento plaquetario (menor a 20 000) 40.7% (22) que por presencia de sangrado 16.7% (9). La frecuencia de infección en los últimos 6 meses fue de 22.2% (12), siendo las genitourinarias y de vías respiratorias altas las más frecuentes como se muestra en el gráfico 2. Cerca de la mitad se encontraban con respuesta 51,9% (28), 40.7% (22) tenía respuesta completa y 7.4% (4) estaban sin respuesta. Más de la mitad 53.7% (29) había perdido la respuesta en los últimos 6 meses y la mayor parte era corticodependiente 61.1% (33). Aproximadamente una cuarta parte 24.1% (13) tenía enfermedad refractaria. La frecuencia de infección por *H. Pylori* fue de 18.5% (10).

Tabla 2 Características con relación a la enfermedad	
Edad al diagnóstico	41.5 años ± 16.1
Duración de la enfermedad	9.3 años
Fase de la enfermedad	
Diagnóstico reciente	2 (3.7%)
Persistente	6 (11.1%)
Crónica	46 (85.2%)
Grave en el último año	27 (50%)
Grave en los últimos 6 meses	21 (38.9%)
Grave en los últimos 6 meses	
Por sangrado	9 (16.7%)
Por número de plaquetas	21 (38.9%)
Infección en los últimos 6 meses	12 (22.2%)
Graves	10 (18.5%)
No graves	2 (3.7%)
Tipo de respuesta	
Completa	22 (40.7%)
Respuesta	28 (51.9%)
No respuesta	4 (7.4%)
Pérdida de la respuesta en los últimos 6 meses	Si 29 (53.7%) No 25 (46.3%)
Dependencia de corticoide	Si 33 (61.1%) No 21 (38.9%)
PTI refractaria	Si 13 (24.1%) No 41 (75.9%)
Infección por <i>Helicobacter Pylori</i>	Si 10 (18.5%) No 44 (81.5%)



Gráfico 2. Frecuencia de infección en los últimos 6 meses.

En la tabla 3. Se describe la relación entre gravedad de la enfermedad y presencia de infección por *H. Pylori*. Observamos que la frecuencia de infección en pacientes con PTI primaria grave y no grave en el último año fue igual, en los últimos 6 meses fue similar, por lo que no se pudo establecer una asociación.

Tabla 3		Infección por <i>H. Pylori</i>		
Grave en el último año	Si	No	Total	P (IC)
Si 50% (27)	5	22	27	1.0 (0.50-1.98)
No 50% (27)	5	22	27	1.0 (0.5-1.98)
Total 100% (54)	10 (18.5%)	44 (81.5%)	54	
Grave en los últimos 6 meses	Si	No		
Si 38.9% (21)	4	17	21	0.96 (0.415-2.25)
No 61% (33)	6	27	33	1.02 (0.58-1.78)
Total 100% (54)	18.5% (10)	81.5% (44)	100% (54)	

En la tabla 4 se describe la frecuencia de infección de acuerdo a las fases de la enfermedad y tipo de respuesta al momento del estudio.

Tabla 4		Infección por <i>H. Pylori</i>
Fase de la enfermedad (n)		
De reciente diagnóstico (2)		0
Persistente (6)		33.3% (2)
Crónico (46)		17.39% (8)
Tipo de respuesta		
Completa (22)		18.1% (4)
Respuesta (28)		17.5% (5)
Sin respuesta (4)		25% (1)
Dependiente de corticoide (33)		15.5% (5)
PTI refractaria		15.3% (2)

DISCUSIÓN

La trombocitopenia inmune es un síndrome adquirido, con un mecanismo inmunopatológico complejo y manifestación de sangrado. La infección por *H. Pylori* se ha reconocido como una causa de PTI, por lo que estudiamos si la presencia de la infección se sumaba como un mecanismo más y que esto se asociara a enfermedad grave. En la búsqueda de información internacional disponible hasta el momento, no encontramos estudios con dicho objetivo. En el nuestro la presencia de infección por *H. Pylori* no se asoció con enfermedad grave en el último año (OR=1.0, IC=0.50-1.98) ni en los 6 meses previos (OR=0.77, IC=0.37-1.59), así mismo, sin significancia estadística para riesgo de PTI refractaria o dependencia de corticoide. Esto podría estar relacionado propiamente en la patogénesis de la enfermedad que involucra múltiples mecanismos fisiopatológicos. Por otra parte, la duración de la infección por *H. Pylori* teóricamente es de suma importancia, ya que se ha descrito que la repercusión orgánica de la infección se debe a una infección crónica y todas las enfermedades asociadas tanto gastrointestinales como extra gastrointestinales son crónicas. Por ejemplo, su asociación con la arterioesclerosis, secundaria al incremento de homocisteína, debido a que *H. Pylori* induce gastritis atrófica, con disminución de células parietales y así deficiencia de factor intrínseco, con disminución de la absorción de vitamina B12 que condiciona dicha hiperhomocisteinemia⁴⁹. En nuestro estudio, además de estar limitado por una frecuencia baja de la infección, se tomó en cuenta únicamente el último año, por lo tanto probablemente si resumiéramos el comportamiento de la enfermedad desde el diagnóstico, con datos como el tiempo que los pacientes permanecen con repuesta o tiempo sin respuesta y la presencia de infección por *H. Pylori* nos permitiría estudiar mejor su asociación con la gravedad de la enfermedad.

La prevalencia de infección por *H. Pylori* en pacientes con PTI es variable, 41 a 75%, esto depende de la situación socioeconómica, etnia, edad, etc., pero en general es similar a la población general donde se realiza el estudio. En México, en un sólo centro de hematología en Puebla reportó una frecuencia de 60%, el

método diagnóstico empleado fue Antígeno fecal para *H. Pylori*²⁸, otro estudio realizado en nuestro hospital, en pacientes con PTI pos-esplenectomizados³⁷, fue de 42.5 % y se utilizó ureasaC13. En cambio, en nuestro estudio de 54 pacientes obtuvimos una frecuencia baja de 18.5% y empleamos el antígeno fecal para *H. Pylori* como método diagnóstico, ambos métodos diagnósticos son equiparables en Sensibilidad y especificidad 96 y 93% para UreasaC13, 94 y 97% para Ag Fecal para H Pylori. Los factores identificados para falsos negativo de Ag Fecal son consumo de antibiótico e inhibidor de bomba de protones hasta dos semanas previas a la prueba¹⁹, por lo que se instruyó a los participantes. No encontramos una explicación para esa frecuencia baja, solo se identificó como posible factor, el cambio del laboratorio que procesó este tipo de muestras a lo largo del estudio, sin embargo no hay forma de corroborarlo, ya que eso implica otro protocolo de estudio. Cabe mencionar que internacionalmente en el protocolo diagnóstico de PTI, rutinariamente se realiza serología para VIH, VHB, VHC, pero no así para *H. Pylori* por lo que los estudios incluyen a pacientes con PTI que han recibido terapia de erradicación. En México a pesar de un patrón epidemiológico bajo en nuestra población de VIH 0.45%, VHB <2% y VHC 1.4% y una alta prevalencia >70% para *H. Pylori*¹⁹. Misma situación limitó nuestro tamaño de muestra ya que no contaban con un resultado previo.

En cuanto a comorbilidades, encontramos una frecuencia alta para los componentes de síndrome metabólico, obesidad 42.6%, HAS 37%, DM T2 25.9%, DLP 16.7% mayor que en la población mexicana según el ENSANUT 2018 obesidad 33.6%, HAS 18.4%, DMT2 10.3%, excepto DLP fue de 21% en mujeres y 17.7% en hombres. También encontramos una frecuencia alta para hipotiroidismo. 20.4%, a diferencia de otros estudios.

En un estudio español de 70 servicios de hematología, incluyó pacientes con PTI de reciente diagnóstico, encontró una frecuencia de hipotiroidismo de 5.8% en el grupo de PTI primaria y 9.85% en PTI secundaria⁵¹. Otro estudio de casos y controles en Taiwan, encontró una frecuencia de hipotiroidismo de 2.65% en el grupo de pacientes con PTI primaria/secundaria y de 0.16% en el grupo control,

mayormente padecían hipertiroidismo 6.7% pero un OR mayor para hipotiroidismo que hipertiroidismo OR= 6.7 (IC 95%= 2.35-19.13, P= 0.0004), OR= 3.43 (2.09-5.64, P= <0.0001) de riesgo para PTI respectivamente, ajustado otras causas de trombocitopenia inmune; ahí mismo un OR para *H Pylori* 5.88 (3.16-11.10, P=<0.0001)⁵². En nuestro estudio únicamente se reportó un caso de hipertiroidismo; desconocemos si se encontraba controlado y si el diagnóstico fue antes o después de PTI.

CONCLUSIÓN

La gravedad de la enfermedad por trombocitopenia inmune primaria no se asoció con la presencia de infección por *Helicobacter Pylori*. Se requiere de la búsqueda intencionada de la infección en estos pacientes tanto de reciente diagnóstico como crónicos y su tratamiento, evaluación de la respuesta para el mejor entendimiento de su asociación con H. Pylori. Estudios concluyentes al respecto, escasean en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antonietta G. Gravina, et al. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. World J Gastroenterol [internet]. 2018 [consultado en agosto 2019]; volumen 24 (29): 3204-3221. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6079286/pdf/WJG-24-3204.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6079286/pdf/WJG-24-3204.pdf)
2. Maleki Kakelar H, et al. Pathogenicity of Helicobacter pylori in cancer development and impacts of vaccination. Gastric Cancer [internet]. 2019 [consultado en agosto 2019]; volumen 22(1);23-36. Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/content/pdf/10.1007%2Fs10120-018-0867-1.pdf>
3. Kryssia I Rodríguez, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. Acta Biomed [internet]. 2018 [consultado en agosto 2019]; volumen 89 (8): 88-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6502219/pdf/ACTA-89-88.pdf>
4. Ražuka-Ebela D, et al. Helicobacter pylori and extragastric diseases. Helicobacter [internet]. 2018 [consultado en agosto 2019]; Volumen 23. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/epdf/10.1111/hel.12520>
5. Francesco Franceschi, et al. Helicobacter pylori and extragastric diseases. Helicobacter [internet]. 2018 [consultado en agosto 2019]; volumen 24 (1). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/epdf/10.1111/hel.12636>
6. Abolfazl Zendejdel. Biological evidence of the relationship between Helicobacter pylori and associated extragastric diseases. J cell Biochem [internet]. 2019 [consultado en agosto 2019]; volumen 120 (8): 12128-12140. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/epdf/10.1002/jcb.28681>
7. Liqn Lil, et al. Association between H. pylori infection and health Outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. BMJ Open [internet]. 2020 [consultado en enero 2020]. Volumen 10(1). Disponible en: <https://bmjopen-bmj-com.pbidi.unam.mx:2443/content/bmjopen/10/1/e031951.full.pdf>
8. Pengfei Fu, et al. Association of Intestinal Disorders with Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. ASC Chem. Neurosci [internet]. 2019 [consultado en diciembre 2019]. Disponible en: <https://pubs-acsc-org.pbidi.unam.mx:2443/doi/pdf/10.1021/acscchemneuro.9b00607>
9. Carolina Faria, et al. Helicobacter pylori and autoimmune diseases. Biomedicine & Pharmacotherapy [internet]. 2013 [consultado en abril 2019]; volumen 67:347-349. Disponible en: 10.1016/j.biopha.2011.09.015

10. Olga Sjomina, et al. Helicobacter pylori infection and nonmalignant diseases. Helicobacter [internet]. 2017 [consultado en agosto 2019]. Disponible en: 10.1111/hel.12408
11. Yu M, et al. Helicobacter pylori Infection and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journals Medicina [internet]. 2019 [consultado en octubre 2019]; volumen 55 (10); 645. Disponible en: <file:///D:/Downloads/medicina-55-00645.pdf>
12. Muhammad JS, et al. Current status of Helicobacter pylori association with haematological and cardiovascular diseases: A mini review. J Pak Med Assoc [internet] 2017 [consultado en agosto 2019]. Volumen 67(6); 907-911. Disponible en: <https://jpma.org.pk/PdfDownload/8239>
13. Lauren Hudak, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia. Helicobacter [internet]. 2017 [consultado en julio 2019]. Volumen 22. Disponible en: 10.1111/hel.12330
14. Yuzhen Xu, et al. Association between Helicobacter pylori infection and carotid atherosclerosis in patients with vascular dementia. J Neurol Sci [internet]. 2016 [consultado en agosto 2019]. Volumen 15;73-77. Disponible en: 10.1016/j.jns.2016.01.025.
15. Yan Shi, et al. Helicobacter pylori Infection is Associated with Occurrence of Proteinuria in Type 2 Diabetes Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. Chinese Medical Journal [internet]. 2018 [consultado en octubre 2019]; volumen 131 (22):2734-40. Disponible en: [https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6247588/pdf/CMJ-131-2734.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6247588/pdf/CMJ-131-2734.pdf)
16. Alessandro M. et al. Association between Helicobacter pylori infection and risk of nonalcoholic fatty liver disease: An updated , meta-analysis. Metabolism Clinical and Experimental [internet]. 2019 [consultado en octubre 2019]; volumen 96; 56-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.012>
17. Burocoa C, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter [internet]. 2017 [consultado en Agosto 2017]. Volumen 22(1). Disponible en: 10.1111/hel.12403
18. O´NeillCM, et al. Ethnic and racial difference in Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenia treated at a major urban medical center [internet]. 2019 [consultado en agosto 2019]. Volumen 30 (3); 413-417. Disponible en: <https://www-tandfonlineom.pbidi.unam.mx:2443/doi/pdf/10.1080/09537104.2018.1453061?needAccess=true>
19. Francisco J. Bosques, et al. IV censo mexicano sobre Helicobacter Pylori. Revista de gastroenterología de México [internet]. 2018

[consultado en julio 2019]. Volumen 83 (3):325-341. Disponible en: <file:///D:/Downloads/S0375090618301307.pdf>

20. Michelle P. Lambert, et al. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* [internet] 2017 [consultado en junio 2019]; volumen 129 (21):2829-2835. Disponible en: [10.1182/blood-2017-03-754119](https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-754119)
21. Martha Alvarado, et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* [internet]. 2016 [[consultado en abril 2019]; volumen 17 (4): 268-286. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/article/trombocitopenia-inmunitaria-primaria-consenso-2016-por-hematologos-del-issste/>
22. Bárbara García, et al. Trombocitopenia inmune primaria. El residente [internet]. 2015 [Consultado en abril 2019]; volumen 10 (3):154-165. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2015/rr153f.pdf>
23. Francesco Rodeghiero, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* [internet]. 2009 [consultado en julio 2019]. Disponible en: [10.1182/blood-2008-07-162503](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503).
24. Manuel A. López, et al. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Experiencia en un solo hospital. *Med Int Mex* [internet]. 2015 [consultado en abril 2019]; volumen 31 (1): 3-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim151b.pdf>
25. Galit H. Frydman, et al. Helicobacter pylori Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography. *Helicobacter* [internet]. 2015 [consultado en julio 2019]. Volumen 20(4): 239–251. Disponible en: [10.1111/hel.12200](https://doi.org/10.1111/hel.12200).
26. Shu Ruei, et al. Incidence, clinical characteristics, and associated diseases in patients with immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Taiwan. *Throm Res* [internet]. 2018 [consultado en julio 2018]. Volumen 164; 90-95. Disponible en: [10.1016/j.thromres.2018.02.146](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.146)
27. Franchini M, et al. Thrombocytopenia and infections. *Expert Rev Hematol* [internet]. 2017 [consultado en julio 2019]. Volumen 10(1):99-106. Disponible en: [10.1080/17474086.2017.1271319](https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1271319).
28. Roberto A. estrada, et al. Helicobacter Pylori infection and thrombocytopenia: A single-Institution experiencia in Mexico. *Rev Invest Clin* [internet]. 2007 [consultado en abril 2019]. Volumen 59 (2); 112-115. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v59n2/v59n2a4.pdf>
29. Sara Aljarad, et al. The impact of helicobacter pylori eradication on platelet counts of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *BMC*

- Hematology [internet]. 2018 [Consultado en abril 2019]; 18:28. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0119-y>
30. Luis A. Meillón, et al. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. Gaceta médica de México [internet]. 2014 [consultado en abril 2019]; volumen (150): 279-288. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n4/GMM_150_2014_4_279-288.pdf
 31. Bum Jun, et al. Helicobacter pylori Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Gastroenterol Res Pract [internet] 2018 [consultado en octubre 2019]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/grp/2018/6090878.pdf>
 32. María Perera, Teresa Garrido. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. Hematology [internet]. 2016 [consultado en abril 2019]; volumen 22 (1):41-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1219497>
 33. Muhammad zahid, et al. Helicobacter Pylori: An Underrated Cause of Immune Thrombocytopenic Purpura. A comprehensive Review. Cureus [internet]. 2019 [consultado en agosto 2019]; volumen 11 (9); 555. Disponible en: [10.7759/cureus.5551](https://doi.org/10.7759/cureus.5551)
 34. Alzira M De Castro, et al. Platelet count response to Helicobacter pylori eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil. Hematol Transfus Cell Ther [internet]. 2018 [consultado en agosto 2019]. Volumen 40 (1):12-17. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6003102/pdf/main.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC6003102/pdf/main.pdf)
 35. Ana R. Marques, et. Al. Immune thrombocytopenia associated with Helicobacter pylori – unclear associativemechanisms. Hematol Transfus Cell Ther [internet]. 2019 [consultado en junio 2019]; volumen 30 (20). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.12.002>
 36. Diaconu SC, et al. Helicobacter pylori infection: old and new. J Med Life [internet]. 2017 [consultado en agosto 2019]. Volumen 10 (2):112-117. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC5467250/pdf/JMedLife-10-112.pdf>
 37. Guillermo Gutiérrez, et al. Helicobacter pylori in esplenectomized patients with immune primary trombocitopenia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [internet]. 2017 [consultado en agosto 2019]; volumen 55 (4):408-413. Disponible en:
 38. Hawk Kim, et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication for the 1st line treatment of immune thrombocytopenia patients with moderate thrombocytopenia. Ann Hematol [internet]. 2015 [consultado en mayo

- 2019]. Volumen 94 (5): 739-746. Disponible en: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/content/pdf/10.1007%2Fs00277-014-2268-9.pdf>
39. Drew Provan, Adrian C. Newland. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Adv Ther* [internet]. 2015 [Consultado en abril 2019]; 32: 875-888. Disponible en: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC4635183/pdf/12325_2015_Article_251.pdf
40. Minodora Onisai, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) – new era for an old disease. *ROM. J. INTERN. MED* [internet]. 2019 [consultado junio 2019]; 0(0): 1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.2478/rjim-2019-0014>
41. Rinaldi CR et al. Complete remission in a case of severe multi-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Hematol* [internet]. 2008 [consultado en junio 2019]; 83(8);683-684. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/epdf/10.1002/ajh.21200>
42. Christina F. Veits, Michael Vieth. Non-malignant *Helicobacter pylori* Associated Diseases. *Adv Exp Med Biol*, Springer, New York, NY [internet]. 2019 [consultado en octubre 2019]. Disponible en: https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/content/pdf/10.1007%2F5584_2019_362.pdf
43. Mehrdad Payandeh. Poor platelet Count Response to *Helicobacter Pylori* Eradication in Patients with Severe Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *IJHOSCR* [internet]. 2013. Volumen 7(3).
44. Venegas Yam, et al. Management of *Helicobacter pylori* in Patients with Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie* [internet]. 2019 Consultado en agosto 2019. Volumen 39 (3); 279-283. Disponible en: 10.1055/s-0039-1683974.
45. Masataka Kuwana et al. *Helicobacter pylori* -associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* [internet]. 2014 [consultado en julio 2019]; volumen 20(3): 714-723 disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-327/full/v20/i3/714.htm>
46. Rachael F. et al. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 [consultado en julio 2019]. Volumen 1; 698-706. Disponible en: [10.1182/asheducation-2016.1.698](https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.698)
47. Lee Jy, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* [internet]. 2015 [consultado en julio 2019]. Volumen 3(1):10. Disponible en: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03.
48. Wang Yk, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*[internet]. 2015 [consultado en

- julio 2019]. Volumen 21(40);11221-35. Disponible en:
10.3748/wjg.v21.i40.11221.
49. Matsui T, et al. Helicobacter pylori and Arteriosclerosis. *Cáncer y quimioterapia* [internet]. 2011[consultado en diciembre 2020]. Volumen 38 (3); 365-369. Disponible en:
<http://www.pieronline.jp/content/article/0385-0684/38030/365>
 50. Valdespino JL. Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *Salud Pública Méx* 2007; Vol. 49(sup 3):404-411
 51. Javier Palau, et al. Characteristics and management of primary and other immune thrombocytopenias: Spanish registry study, *Hematology*. 2017 [consultado en diciembre 2020] disponible en:
10.1080/10245332.2017.1311442
 52. Incidence, clinical characteristics, and associated diseases in patients with immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Taiwan.

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SXXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ”
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Asociación entre la gravedad de trombocitopenia inmune primaria y la presencia de infección por *H. Pylori* en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI”

1.- Propósito del estudio: El presente documento tiene como objetivo invitarle a participar en un estudio de investigación dirigido por el Dr. Luis A. Guizar García, médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, el cual incluye a la población de pacientes que padecen el trastorno inmune conocido como trombocitopenia inmune y reciben atención en el servicio de hematología. El estudio tiene como propósito, **analizar la asociación entre la gravedad de trombocitopenia inmune primaria y la presencia de infección por *H. Pylori* en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI**; la trombocitopenia inmunes es un trastorno de destrucción de las plaquetas mediada por autoinmunidad adquirida que conlleva un riesgo de sangrado a cualquier nivel, la infección por *H. Pylori* mediante similitud entre componentes de la bacterias y proteínas de superficie plaquetaria autoanticuerpos que destruyen a las plaquetas. Conocer a los pacientes infectados por dicha bacteria permitirá **iniciar tratamientos para reducir este riesgo**. La información obtenida en su expediente clínico y en las consultas previas nos permite considerarle como un buen candidato para participar en este estudio.

Le recordamos que **su participación en este estudio es totalmente voluntaria** y que no condiciona de ninguna manera el tratamiento que recibe actualmente ni a futuro. Así mismo, si en cualquier momento de la investigación decide retirar su consentimiento, puede hacerlo libremente.

El **riesgo de participar** en este protocolo es prácticamente nulo: únicamente es necesario una muestra de heces.

2.- Procedimientos

Si acepta colaborar en este estudio, se realizarán los siguientes pasos.

Análisis de datos: Una vez reunida la información, se procesarán los datos obtenidos en programas estadísticos para establecer la relación que existe entre ellos.

3.- Posibles riesgos y molestias: al ser una prueba no invasiva, los riesgos son prácticamente nulo.

4.- Posibles beneficios que recibirá al participar: El análisis de los resultados permitirá conocer a los pacientes con trombocitopenia inmune que a su vez estén infectados o no por H. Pylori, esto es de suma importancia debido que se ha asociado a trombocitopenia inmune el hecho de diagnosticarse y ofrecer tratamiento para el mismo, podría mejorar el número de plaquetas y con esto reducir el riesgo de sangrado y evitar tratamientos convencionales que incluye inmunosupresores y agentes trombopoyéticos que tienen mayores efectos adversos que la terapia de erradicación contra la bacteria H. Pylori. Los resultados serán informados a su médico tratante quien, tomando en cuenta sus antecedentes, podrá realizar ajustes a su tratamiento con la finalidad de disminuir este riesgo al menor posible. Así mismo, a futuro, otras personas con el mismo padecimiento y que compartan características podrán beneficiarse de una intervención oportuna.

5.- Participación o retiro: Se reitera que su participación es completamente voluntaria y no condiciona de ninguna forma la atención que recibe ni la calidad de esta. Si decide no participar, deberá firmar el consentimiento informado de forma correspondiente. Si en algún momento durante el estudio decide dejar de participar, puede retirar sus datos sin que esto afecte la atención que recibe ni la calidad de esta.

6.- Privacidad y confidencialidad: La información que se recupere de su expediente y se recabe en las consultas será tratada confidencialmente, al igual que los resultados del análisis de sus pruebas. En caso de publicar los resultados de este estudio (en conferencias o en revistas de índole médico), no se usará información que revele su identidad. Esta se mantendrá oculta en todo momento. Al ingresar al estudio se le asignará un número de participante que será utilizado en nuestra base de datos para identificarle y así resguardar su identidad.

7.- Personal de contacto para dudas, aclaraciones o comentarios sobre el estudio: Si tiene preguntas o comentarios sobre el estudio, puede comunicarse, de 9:00 a 14:00h de lunes a viernes, con la Dra. María de Jesús Luiz Ojeda o el Dr. Luis Alberto Guizar García, investigadores responsables de este proyecto, al

teléfono 56-27-69-00 ext. 21544 o directamente en el servicio de Medicina Interna de este hospital.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900 ext. 21216, de 9:00 a 16:00h; o si así lo prefiere al correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado:

El personal que participa en el desarrollo de este estudio me ha explicado con claridad en que consiste este. He tenido oportunidad de manifestar mis dudas y han sido resueltas de forma satisfactoria. He leído o alguien me ha leído el contenido de este documento. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este documento, estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe, así como en el análisis de las muestras y resultados para estudios ulteriores derivados del mismo proyecto de investigación.

_____	_____
Nombre del Participante	Teléfono de participante
_____	_____
Firma del Participante	Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

_____	_____
Nombre y matrícula del encargado de obtener el consentimiento informado	Teléfono
_____	_____

Firma del encargado de obtener el consentimiento Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Teléfono

Nombre y firma del testigo 2

Fecha

Teléfono



Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepulveda"
Centro Médico Nacional siglo XXI
Medicina Interna-Hematología
Hoja de recolección de datos



Fecha: _____ **# Folio:** _____ -
 Día/mes/año

Nombre: _____ **NSS:** _____ **Edad:** _____ años

Género: _____

Datos generales	
Mencionar las comorbilidades (DMT2,HAS, obesidad, Cardiopatías, neurológicas, endocrinológicas, hematológicas) presentes:	
Señalar si cuenta con el antecedente 1) Tabaquismo: 2) Etilismo: 3) Ninguno	Activo 1) Si No 2) Si No
En relación a la enfermedad de trombocitopenia inmune primaria	
Fases de la enfermedad 1) De reciente diagnóstico: menor a 3 meses 2) Persistente: de 3 a 12 meses 3) Crónico: mayor a 12 meses	
Grave en últimos 6 meses: 1) Si (especificar si es por síntomas de sangrado o por número de plaquetas) 2) No 3) Requirió transfusión	
Actualmente grave: 1) Si 2) No	
Respuesta al tratamiento 1) Respuesta completa (especificar si es con/sin tratamiento) 2) Respuesta (especificar si es con/sin tratamiento) 3) No respuesta	
Pérdida de la respuesta en los últimos 6 meses: recuento de plaquetas por debajo de 100 000/L o sangrado tras respuesta completa o por debajo de 30 000/L o menos de dos veces del conteo basal o sangrado tras respuesta. 1) Si	

2) No	
Dependencia de corticoides: administración continua o repetida de corticoesteroides durante al menos dos meses para mantener plaquetas > 30 000/L o ausencia de sangrado. 1) Si 2) No	
PTI refractario: esplenectomía más necesidad de tratamiento (incluyendo dosis bajas de esteroides). 1) Si 2) No	
Tratamiento 1) Previos: 2) Actual: 3) Ninguno	Previo: Actual:
En relación al estudio	
Infección por H. Pylori 1) Si 2) No	
Observaciones Infecciones en los últimos 6 meses: Si: ____ No: ____ ¿Cuál? _____ Otros _____ fármacos: _____ Observaciones: _____	

Información complementaria

Tabla 1. Terminología estandarizada y definiciones de trombocitopenia inmune propuesta por el Grupo de Trabajo Internacional (Conferencia de Consenso de Vicenza) en 2009²³

Terminología	Definición
PTI	Trombocitopenia inmune (en lugar de púrpura trombocitopénica inmune o idiopática)
Umbral de plaquetas para el diagnóstico de PTI	<100x10 ⁹ /l
PTI Primario	PTI sin causa asociada (diagnóstico de exclusión)
PTI secundario	PTI en el contexto de una causa subyacente, como medicamentos, VIH o LES.
PTI de reciente diagnóstico	Designación para pacientes en el momento del diagnóstico (En lugar de PTI "aguda")
PTI persistente	Trombocitopenia sostenida o recurrente que dura de 3 a 12 meses.
PTI crónica	Trombocitopenia que dura >12 meses
Respuesta completa	Logro de un recuento de plaquetas >100x10 ⁹ /l en ausencia de sangrado
Respuesta	Logro de un recuento de plaquetas de ≥ 30x 10 ⁹ /l y al menos un incremento de dos veces del conteo basa en ausencia de sangrado.
Pérdida de la respuesta	Recuento de plaquetas por debajo de 100 000/L o hemorragia tras respuesta completa o por debajo de 30 000/L o menos de dos veces del conteo basal o presencia de hemorragia tras respuesta.
PTI refractario	Imposibilidad de conseguir una respuesta o recaída después de la esplenectomía y requerimiento de tratamientos para minimizar el riesgo de sangrado clínicamente significativo.

Tabla 1. El acrónimo ITP debe ir seguido del nombre de la enfermedad asociada (para la trombocitopenia después de la exposición a medicamentos, se deben usar los términos "inducido por medicamentos") entre paréntesis: por ejemplo, "ITP secundario (asociado a lupus)", "PTI secundario (asociado al VIH)" e "PTI secundaria (inducida por fármacos)". Para títulos de manuscritos, resúmenes, etc., también se pueden utilizar relacionadas como PTI asociado al LES (lupus eritematoso sistémico) o PTI asociado al VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana).

Tabla 2. Tratamiento de primera línea de PTI

Estudio	No. De pacientes	Grupo de tratamiento con dexametasona		Grupo de tratamiento con prednisona		Respuesta a los 6 meses (dexametasona vs prednisona)
		Régimen de dexametasona	Equivalente de prednisona	Régimen de prednisona	Equivalente de prednisona	
Wei et al, 2016.	192	40 mg/día x 4 días por 1-2 ciclos	14.2 mg/kg por ciclo	1 mg/kg por día durante 28 días	28 mg/kg	40% frente a 41.2% (p=0.884); recuento de plaquetas >30x10 ⁹ /l con ausencia de sangrado y sin tratamiento adicional.
Bee et al, 2010	151	40 mg/día x 4 días por 1-2 ciclos	14.2 mg/kg por ciclo	1 mg/kg por día durante 28 días	28 mg/kg	33.3% frente a 45.0% (p=0.33); recuento de plaquetas >30x10 ⁹ /l
Din et al, 2015	94	40 mg/día x 4 días durante 3 ciclos con dosis de mantenimiento 0.035 mg/kg/día entre ciclos (n=30) o sin mantenimiento (n=31)	42.8 mg/kg	1 mg/kg por día durante 28 días	28 mg/kg	74.1% con mantenimiento (p<0.05) vs 60% sin mantenimiento vs 58.8%; recuento de plaquetas >30x10 ⁹ /l sin datos de sangrado

Mashhadi et al, 2012	60 60	40 mg/día por 4 días por 1 ciclo	14.2 mg/kg	1 mg/kg por día durante 28 días	28 mg/kg	90% vs 53.3% (<0.0001); recuento de plaquetas >30x10 ⁹ /l
-----------------------------	-------	----------------------------------	------------	---------------------------------	----------	--

Tabla 2. Adaptado de Mithoowani et al.

Tabla 3. Eficacia de tratamiento de PTI de segunda línea ⁴⁵

Terapia	Recuento de plaquetas	Sangrado
Esplenectomía	Respuesta temprana: 66-92% Respuesta sostenida: 60-70%	No hay estudios
Rituximab	Plaquetas > 50 × 10 ⁹ / L 6 meses después de la infusión: 40-60% Respuesta sostenida: 21-26% 5 años después de la infusión	No hay diferencia (9,2% frente a 5,2%) en comparación con el tratamiento sin rituximab o placebo
Rimoplostim	Plaquetas > 50 × 10 ⁹ / L 6 meses después de la infusión: 40-60% Respuesta sostenida: 21-26% 5 años después de la infusión Respuesta a largo plazo (≥5 años): mantenida por todos los pacientes durante una mediana del 92% de las visitas de estudio con dosis estables	No hay diferencia en comparación con el tratamiento sin romiplostim o placebo
Trombopag	Plaquetas > 50 × 10 ⁹ / L en el día 43: 59% de trombopag frente a 16% de placebo. Respuesta a largo plazo (≥3 años): 62% plaquetas > 50 × 10 ⁹ / L en > 50% de las evaluaciones del estudio	Disminución del sangrado desde el inicio mostrado en los ensayos en adultos y niños
Dapsona	40-62%	No hay estudios
Micofenolato	52-69%	No hay estudios
Sirolimus	25-58%	No hay estudios

Tabla 4 ^{46,47}

Pruebas de uso común para la detección de la infección por Helicobacter pylori		
Pruebas no endoscópicas	Sensibilidad	Especificidad
Prueba de anticuerpos (sérico)	88-94%	74-78%
Prueba de anticuerpos (en sangre completa)	67-85%	75-91%
Ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (suero)	86-94%	78-95%
Prueba de antígeno en heces	92%	94%
Prueba de aliento con urea	90-96%	88-98%
Pruebas endoscópicas		
Prueba de ureasa (biopsia)	88-95%	95-100%
Histología	93-96%	98-99%
Cultivo	80-98%	100%
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	95%	95%