



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

***Helicobacter pylori* EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA
INMUNE**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Hematología

Heira De Los Ángeles Astudillo Núñez
Yvy Milagros Sierra Romero

Tutor: Mauricio Antonio Salazar Campos

Caracas, noviembre de 2016



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **ASTUDILLO NUÑEZ HEIRA DE LOS ÁNGELES** Cédula de identidad Nº 17.212.661, bajo el título "**HELICOBACTER PYLORI EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA - HUC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 11 de noviembre de 2016 a las 09:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que hizo en el Auditorio de la Unidad de Hipertensión Arterial Dr. Francisco Fragachan del Hospital Universitario de Caracas, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las normas para presentación de trabajos especiales de grado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 11 días del mes de noviembre del año 2016, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Mauricio Antonio Salazar Campos.

Dalia Velázquez De Lara/ C.I. 3.626.070
Hospital Universitario de Caracas

Damelis Chiquín/ C.I. 4.266.313
Instituto Onco-Hematológico



Mauricio Salazar/ C.I.4.010.469
Hospital Universitario de Caracas
Tutor



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **SIERRA ROMERO YVY MILAGROS** Cédula de identidad N° 17.665.038, bajo el título "**HELICOBACTER PYLORI EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA - HUC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 11 de noviembre de 2016 a las 09:00 AM, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que hizo en el Auditorio de la Unidad de Hipertensión Arterial Dr. Francisco Fragachan del Hospital Universitario de Caracas, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las normas para presentación de trabajos especiales de grado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 11 días del mes de noviembre del año 2016, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Mauricio Antonio Salazar Campos.

Dalia Velázquez De Lara/ C.I. 3.626.070
Hospital Universitario de C

Damelis Chiquín/ C.I. 4.266.313
Instituto Onco-Hematológico



Mauricio Salazar/ C.I. 4.010.469
Hospital Universitario de Caracas
Tutor

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 11/11/2016

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Nosotros, Heira de Los Angeles Astudillo Nuñez e Yvy Milagros Sierra Romero, autor(es) del trabajo o tesis, Helicobacter pylori EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE Presentado para optar: El título de Especialista en Hematología.

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria,01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Si autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo después de un año</i>
<input type="checkbox"/>	<i>No Autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique:</i>	

Firma(s) autor(es)

C.I.N° 17.212.661

C.I.N° 17.665.038

e-mail: heirastudillo@gmail.com

e-mail: Ivy_1888@hotmail.com

En Caracas, a los 11 días del mes de noviembre de 2016.

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (Índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Mauricio Antonio Salazar Campos portador de la Cédula de identidad N° 4.010.469, tutor del trabajo: Helicobacter pylori EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE, realizado por el (los) estudiante (es) Heira de Los Angeles Astudillo Nuñez e Yvy Milagros Sierra Romero.

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

En caracas a los 11 días del mes de noviembre de 2016.



Dr. Mauricio Antonio Salazar Campos
Tutor



Dra. María Auxiliadora Sánchez
Jefe encargado del curso
de Especialización en Hematología
Hospital Universitario de Caracas



Dr. Mauricio Antonio Salazar Campos
Coordinador del curso
de Especialización en Hematología
Hospital Universitario de Caracas

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	18
AGRADECIMIENTO	27
REFERENCIAS	28
ANEXOS	35

***Helicobacter pylori* EN PACIENTES CON PÚRPURATROMBOCITOPÉNICA INMUNE.**

Heira De Los Ángeles Astudillo Nuñez, C.I.: 17.212.661. Sexo: Femenino, E-mail: heirastudillo@gmail.com. Telf: 0424-8164892/0212-6067318. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialización en Hematología.

Yvy Milagros Sierra Romero, C.I.: 17.665.038. Sexo: Femenino, E-mail: Ivy_1888@hotmail.com. Telf: 0414-0648982/0424-6349702. Dirección: Hospital Universitario Caracas. Especialización en Hematología.

Tutor: **Mauricio Antonio Salazar Campos**, C.I.: 4.010.469. Sexo: Masculino, E-mail: macampos@cantv.net. Telf: 0416-6316605/0212-6067318. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Hematología.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la relación entre *H. pylori* y PTI. **Métodos:** Investigación descriptiva, tipo longitudinal, retrospectiva. Muestra del estudio conformada por 92 pacientes con PTI del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas evaluados entre julio 2005 a julio 2015. **Resultados:** La serología para *H. pylori* fue realizada en solo el 14,13% de los pacientes de la muestra en estudio, de los cuales 61,54% resultaron positivos; 53,85% pertenecían al sexo femenino y 7,69% al sexo masculino. La población pediátrica con PTI fue la más afectada por *H. pylori* (38,46%). Sangrado grado 2 fue la manifestación clínica más frecuente en los pacientes con serologías positivas (4,35%). De los pacientes que recibieron tratamiento estándar para PTI en conjunto con terapia de erradicación de *H. pylori*, el 46,15% obtuvo respuesta completa y sostenida, mientras que el 15,39% no recibió terapia de erradicación alcanzando una respuesta parcial. **Conclusiones:** Los estudios para determinar la presencia de *H. pylori* no se realizan de rutina en nuestro servicio a pesar de que la infección por *H. pylori* es una de las causas más frecuentes para PTI en nuestra población, con una frecuencia de 61,54%. La terapia de erradicación ha demostrado ser beneficioso en la evolución clínica de estos pacientes, aunado a su bajo costo y bajo perfil de efectos adversos, por ello es

importante determinar la presencia de *H. pylori* como agente causal de PTI e iniciar tratamiento de erradicación una vez confirmada la infección.

PALABRAS CLAVE: púrpura trombocitopénica inmune, *Helicobacter pylori*, erradicación, conteo plaquetario.

***Helicobacter pylori* IN PATIENTS WITH IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA.**

ABSTRACT

Objective: To study the relationship between *H. pylori* and ITP. **Methods:** Descriptive study, longitudinal type and retrospective. Study sample comprised 92 patients with ITP Hematology Service of the University Hospital of Caracas evaluated from July 2005 to July 2015. **Results:** *H. pylori* serology was performed in only 14.13% of patients in the sample study, of which 61.54% were positive; 53.85% were female and 7.69% male. ITP pediatric population was most affected by *H. pylori* (38.46%). Grade 2 bleeding was the most common in patients with positive serology (4.35%) clinical manifestation. Patients who received standard treatment for ITP in conjunction with therapy *H. pylori* eradication, 46.15% obtained complete response, while 15.39% did not receive eradication therapy achieved a partial response. **Conclusions:** Studies to determine the presence of *H. pylori* is not performed routinely in our service although *H. pylori* infection is one of the most common causes for ITP in our population, with a frequency of 61,54%. Eradication therapy has proven beneficial in the clinical course of these patients, low cost and low side effect profile, so it is important to determine the presence of *H. pylori* as a causative agent of ITP and initiate eradication treatment one after confirming the infection.

KEYWORDS: Immune thrombocytopenic purpura, *Helicobacter pylori*, eradication, platelet count.

INTRODUCCION

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) se define como una trombocitopenia aislada ($<100 \times 10^9/L$), sin asociación a otras citopenias. Es un desorden hematológico adquirido, producido por alteración autoinmune que genera destrucción plaquetaria mediada por autoanticuerpos con supresión de la producción de plaquetas en la médula ósea.¹

En la mayoría de los casos, el término de púrpura trombocitopénica idiopática fue utilizado cuando la causa subyacente era desconocida. En las últimas décadas, la lista de los agentes causales ha crecido considerablemente y el término idiopático se usa con menos frecuencia.¹

Su incidencia en la población adulta ha sido estimada en aproximadamente 60 casos por 1 millón de personas al año. En Estados Unidos el 80% de las PTI en los adultos son de presentación primaria, donde el trastorno subyacente no se identifica, mientras que el 20% son PTI secundaria y se refiere a la trombocitopenia inmunomediada de etiología conocida, como las enfermedades infecciosas.²

La forma primaria es rara en la población pediátrica y ocurre en aproximadamente 3-5 por 100.000 niños. Se ha estimado que 1 de cada 40.000 niños desarrollan trombocitopenia severa entre la primera y segunda semana posterior a las vacunaciones, en donde aparecen anticuerpos reactivos antiglicoproteínas plaquetarias, el 80% de los pacientes recuperan el conteo plaquetario mientras que el 20% restante persiste con trombocitopenia.²

En este escenario se formuló la pregunta sobre si los antígenos microbianos podrían inducir el desarrollo de PTI en niños y adultos. Hoy en día se conoce que las infecciones están estrechamente vinculadas con PTI entre ellas *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis C (VHC).²

Para 1998 se publica la relación entre *H. pylori* y PTI, observándose un incremento plaquetario tras la eliminación de la bacteria, desde entonces se han acumulado evidencias en países como Italia y Japón de que la terapia de erradicación (claritromicina 500 mg dos veces al día, amoxicilina 1000 mg dos veces al día y omeprazol 20 mg dos veces al día por 14 días), es eficaz para la recuperación plaquetaria en casi la mitad de los pacientes infectados.³

Se ha podido demostrar además que la respuesta plaquetaria dura años y los casos de recaída son pocos. Sobre la base de la eficacia, buen perfil de seguridad y bajo costo, el tratamiento para *H. pylori* en PTI se está volviendo muy popular en varios países.³

Planteamiento y delimitación del problema

El *H. pylori* acompaña al ser humano desde hace por lo menos 58.000 años, pero su papel como patógeno solo se estableció en 1979. En una revisión de 25 estudios, Stasi *et al* reportaron la prevalencia mundial de *H. pylori* en pacientes con PTI, el resultado reveló una prevalencia general de 62,3%.⁶ Por otra parte, la prevalencia de *H. pylori* oscila de forma significativa entre diferentes poblaciones, pues alcanza valores tan significativos como el 91% en ciertas poblaciones africanas o tan irrelevantes como el 7% en la población de Estados Unidos.⁴

Varios estudios han demostrado la relación entre malas condiciones sanitarias y la presencia de *H. pylori*, lo que condiciona a mayor incidencia en hispanos, afroamericanos y en poblaciones de bajos ingresos económicos. Así mismo, existen evidencias de marcadas diferencias según el grupo étnico, etario o económico dentro de mismas zonas geográficas.^{4,5}

Debido a los estudios que comprueban mayor incidencia de *H. pylori* en países donde no se cuenta con las medidas necesarias para controlar su propagación, aunado a la relación con enfermedades hematológicas, se planteó la importancia de conocer la asociación entre *H. pylori* en pacientes con PTI del Servicio de

Hematología del HUC y se consideró la presencia de este microorganismo como agente causal de la enfermedad.

Se estudió ¿Cómo la bacteria influye en la respuesta al tratamiento estándar y la evolución de los pacientes con PTI? ¿Los pacientes con serología positiva recibieron tratamiento para la erradicación del microorganismo? ¿Existen diferencias en las manifestaciones clínicas entre aquellos con serología negativa?.

Justificación e importancia

El grupo de trabajo internacional de normalización de la terminología, definiciones y criterios, creó un nuevo grupo de enfermedades asociadas a púrpura trombocitopénica inmune, que en este caso se llama "PTI secundaria (asociada con *H. pylori*)". Se ha observado que la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con PTI, oscila entre niveles tan bajos como el 20% hasta niveles tan altos como el 80%, en diferentes edades y zonas geográficas.⁸

Por otra parte, la Sociedad Americana de Hematología y la Sociedad Británica de Hematología reconocieron al *H. pylori* como una nueva causa de PTI y señalaron que la presencia de la bacteria debía ser tratada en los casos positivos antes de intentar tratamientos convencionales para la PTI en adultos y niños.⁸ Algunas publicaciones mencionan que del 45% al 75% de los pacientes con PTI presentan infección por *H. pylori* y la eliminación del mismo es efectiva en 84% a 100% de los pacientes con PTI crónica.⁴

Gasbarrini, observó el incremento del contaje plaquetario en 8 de 11 pacientes posterior a la erradicación de *H. pylori*, con desaparición de auto anticuerpos anti plaquetarios; hallazgo que ha sido corroborado por otros estudios.^{4,9} En un metanálisis de pacientes con presentación clínica de PTI en quienes se trató satisfactoriamente el *H. pylori*, el 50% obtuvo respuesta completa.⁴ La eficacia del régimen de erradicación ha sido reportada, incluso en la forma refractaria en

pacientes con trombocitopenia resistente a múltiples esquemas terapéuticos incluyendo la esplenectomía.¹⁰

Son muchos los estudios que comenzaron a evaluar el conteo plaquetario una vez iniciado el tratamiento de erradicación, observando un incremento del mismo después de una semana en al menos la mitad de los pacientes. Este claro vínculo entre la recuperación plaquetaria y la desaparición de la infección sugiere un papel directo del *H. pylori* en la patogénesis de la púrpura trombocitopénica inmune.¹⁰

El *H. pylori* se encuentra comúnmente en pacientes con la forma menos severa de la enfermedad, por lo tanto, se debe descartar dicha infección en todos los pacientes procedentes de regiones con alta incidencia de *H. pylori*.¹¹

Hoy en día se conoce la importancia de detectar y tratar la infección en pacientes con PTI aparentemente típica, y debido a la gran eficacia y seguridad de la terapia de erradicación se recomienda investigar la presencia de *H. pylori* cuando evaluamos a un paciente con sospecha de púrpura trombocitopénica inmune y tratarla si está presente.¹⁰

El resultado más importante de las revisiones actuales sobre la infección por *H. pylori* en PTI ha sido fomentar conciencia y estimular a una mayor investigación sobre la relación entre estas enfermedades. Los problemas enfatizados por estas revisiones nos proporcionaron una pregunta perfecta a la investigación clínica, la cual fue determinar si la detección de *H. pylori* y la erradicación son medidas iniciales apropiadas para todos los pacientes con PTI o sólo para una población específica.

Antecedentes

La PTI es una enfermedad hematológica inmune. La incidencia puede variar según el límite plaquetario, encontrándose una incidencia de 5,5 por 100.000 personas cuando el límite plaquetario es de $50 \times 10^9/L$ y 3,2 por 100.000 personas cuando el límite plaquetario es inferior a $50 \times 10^9/L$. La forma crónica incrementa con la edad,

duplicándose en personas mayores de 60 años, con mayor incidencia en mujeres con una razón de 2:1 a 3:1.¹²

El vínculo entre *H. pylori* y PTI fue descrito en 1998 por Gasbarrini *et al*, quienes reportaron pacientes con aumento de niveles plaquetarios después de eliminar la bacteria. Posteriormente se presentaron muchos casos similares, particularmente en Japón, países europeos como Italia y Turquía. En vista de que se corroboró esta relación, es posible encontrar 40 casos adicionales en la literatura médica que demuestran consistentemente la asociación de la eliminación de *H. pylori* con incremento plaquetario.¹³

En el continente europeo, existen 10 estudios reportados: 8 en Italia, 1 en Turquía y 1 en Serbia. El número total fue de 495 pacientes con PTI, 288 (58,2%) de los cuales estaban infectados con *H. pylori*, 242 recibieron tratamiento, lográndose una erradicación exitosa en 222 pacientes (91,7%) e incremento de plaquetas en 108 pacientes (48,6%).⁸

En el continente asiático se han reportado 28 estudios aproximadamente, 23 en Japón, 2 en China, 2 en Irán, 1 en Corea del Sur, con un total de 1.525 pacientes con PTI, de los cuales 1.089 (71,4%) estaban infectados con la bacteria. El tratamiento fue recibido en 929 pacientes, el éxito fue obtenido en 811 pacientes (87,3%), de los cuales 472 (58,2%) alcanzaron respuesta. En América, se han reportado 2 estudios: 1 en Colombia y 1 en Canadá, con un número total de 54 pacientes con PTI, de los cuales 33 (90,6%) estaban infectados con *H. pylori*.⁸

Los estudios sobre la relación entre *H. pylori* y PTI en niños son escasos y contradictorios, sin embargo, algunos grupos han demostrado un efecto beneficioso de la erradicación en países asiáticos como China, Japón e Irán y en países europeos como Italia y los países bajos, encontrando una asociación en niños con aumento plaquetario en un promedio de 35,2% de los pacientes.¹⁴

La infección por *H. pylori* en los niños con PTI varía ampliamente entre distintas poblaciones. En la población finlandesa, la infección no fue detectada en ninguno de los 17 pacientes pediátricos con PTI. En contraste, 11 de 35 niños turcos (31%) estaban infectados.¹⁵ Un estudio realizado en Japón informó sobre la presencia de infección en 2 de 10 niños (20%). El *H. pylori* se detectó en 9 de 22 (41%) niños chinos del norte de Taiwán.¹⁶

Marco teórico

La PTI es un trastorno complejo de desequilibrio inmune, cuya vía final es la pérdida de la tolerancia del sistema inmunológico a sus propios antígenos ubicados en la superficie plaquetaria y en los megacariocitos.¹⁷

Fundamentalmente la PTI es el resultado de anticuerpos anti plaquetarios producidos por células B auto reactivas, contra las glicoproteínas IIb/IIIa, dirigidos también contra glicoproteínas en la superficie de los megacariocitos que origina apoptosis y disminución de la producción plaquetaria.¹⁸

El modelo propuesto involucra las células presentadoras de antígeno, cuya función es internalizar la proteína antigénica, las rompe en pequeños péptidos que son presentados a las células T las cuales se activan incrementando la relación Th1/Th2, favoreciendo el desarrollo de las células B auto reactivas. Las células Th17 liberan citoquinas IL17 esto produce aumento entre Th1 y Th2 favoreciendo la autoinmunidad, aunado a la disminución de las células T reguladoras las cuales ejercen un papel primordial en la tolerancia inmune.¹⁹

La clasificación se basa en la duración de la trombocitopenia. En los primeros tres meses después del diagnóstico la PTI se define como aguda, en la PTI persistente la trombocitopenia se prolonga por más de tres meses hasta el año, la PTI crónica se refiere a una duración mayor a 12 meses, y la PTI refractaria debe cumplir 3 criterios: 1) PTI primaria; 2) No respuesta luego de esplenectomía; y 3) PTI severa.^{1,46}

En cuanto a las manifestaciones clínicas, las características del sangrado son altamente heterogéneas, encontrando frecuentemente hemorragia cutánea mucosa leve. La intensidad de la enfermedad se basa en la clínica del sangrado, independientemente del conteo plaquetario.²⁰

La severidad del sangrado se clasifica en grado 1: sangrado menor, pocas petequias (< 100 en total) y/o < 5 equimosis pequeñas (< 3 cm de diámetros), sin sangrado de mucosas. Grado 2: sangrado leve, muchas petequias (> 100 en total) y/o > 5 equimosis grandes (>3 cm de diámetros), sin sangrado de mucosas. Grado 3: sangrado moderado, hemorragia activa de mucosas, afectación del estilo de vida del paciente. Grado 4: hemorragia interna con compromiso de órganos.³¹

Existen datos que revelan que el riesgo de hemorragia severa es raro en niños, mientras que en los adultos los modificadores adicionales como las comorbilidades y edad incrementan el riesgo de sangrado.¹⁹ La tasa de mortalidad ha sido estimada en 5% de la población adulta.²⁰

Origen de la PTI y el rol de la infección por *Helicobacter pylori*:

El *H. pylori* es el agente responsable de la infección humana más común en el mundo.² Es una bacteria gram-negativa, flagelada, con amplia variabilidad genética que coloniza la mucosa gástrica y está implicada en la patogénesis de úlceras gástricas y duodenales, gastritis y malignidades gástricas. Muchos investigadores han propuesto que la infección por *H. pylori* está asociada a numerosas enfermedades extragástricas entre ellas la PTI, la cual ha sido objeto de varios estudios.²¹

Los anticuerpos contra el *H. pylori* tienen reacción cruzada contra los antígenos plaquetarios, especialmente con un epítipo en la glicoproteína IIIa, la cual ha sido identificada en pacientes que desarrollan PTI, lo que sugiere la presencia de un mimetismo molecular entre antígenos plaquetarios y antígenos de la bacteria.²²

Otra posible teoría está relacionada con las células dendríticas, las cuales actúan como células presentadoras de antígeno y una vez que las células se unen al antígeno del *H. pylori*, inician una respuesta inmune con la producción de Th1 y Th2 e incremento de la producción de IL2 e IL10.²²

El éxito de erradicar la bacteria varía desde menos del 1% al 5% en los E.E.U.U. y más del 60% en Italia y Japón, con valores intermedios reportados en otros países.¹⁵ Se han propuesto varias hipótesis relacionadas a *H. pylori* y PTI para explicar esta variación que incluye las diferencias regionales en la expresión de la citotoxina asociada al gen A (CagA).²³

La mayoría de las cepas de *H. pylori* son positivas para CagA y tienen un impacto en la patogenicidad de la PTI. Las cepas CagA positivas incrementan la producción auto anticuerpos de reacción cruzada con los antígenos de las plaquetas de pacientes con PTI.

Se ha observado que los macrófagos de los pacientes con *H. pylori* tienen bajos niveles del receptor inhibitor Fc-γ IIB, esto genera aumento de la actividad fagocitaria del macrófago lo que se traduce a mayor destrucción plaquetaria, esta alteración se invierten después de la erradicación.¹¹

La variación genética cumple una vital importancia y ha revelado que la frecuencia de HLADRB*11, *14 y HLA-DQB1 *03 es mayor en pacientes con PTI secundaria a *H. pylori* que en aquellos que son *H. pylori* negativo y los que expresan HLA-DQB1 *03 tienen una mayor probabilidad de respuesta plaquetaria con el tratamiento de erradicación.¹¹ Los títulos de auto anticuerpos caen 12-24 semanas después de la erradicación, mientras que las respuestas a menudo se producen entre la primera y segunda semana, lo que sugiere que estos mecanismos son operativos.²³

Los lipopolisacáridos de bacterias gram-negativas pueden aumentar significativamente la fagocitosis de las plaquetas. Los agentes infecciosos en

combinación con anticuerpos antiplaquetarios pueden desencadenar la destrucción de plaquetas in vivo, esto explicaría por qué la trombocitopenia empeora en algunos pacientes con PTI durante las infecciones y alternativamente se resuelve en otros pacientes con PTI tratados con la terapia de erradicación bacteriana.¹⁵

Objetivo general

Estudiar la relación entre *Helicobacter pylori* y púrpura trombocitopénica inmune en pacientes del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), en el período julio 2005 – julio 2015.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de la infección por *H. pylori* en PTI.
2. Comparar las manifestaciones clínicas en pacientes con PTI, y PTI asociada a infección por *H. pylori*.
3. Describir la respuesta al tratamiento estándar de PTI en pacientes con PTI relacionada a *H. pylori*.
4. Establecer recomendaciones según los resultados obtenidos.

Aspectos éticos

Se revisaron las historias de todos aquellos pacientes conocidos con el diagnóstico de PTI, se extrajeron los datos necesarios para el desarrollo de ésta investigación, y se garantizó la total confidencialidad relacionada a la identidad del paciente y a los resultados obtenidos de este proyecto.

Esta investigación no repercutió en el esquema de visitas del paciente al Servicio de Hematología, más que las fijadas por motivo de control periódico de su patología, no implicó costo alguno para el paciente, así como tampoco se ofrecieron beneficios económicos o de otro tipo por su participación en el estudio.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

Población y muestra

La población estuvo representada por pacientes con PTI atendidos en la consulta de Hematología del Hospital Universitario de Caracas en un lapso de 10 años (julio 2005 – julio 2015). La muestra fue no probabilística, de tipo intencional, se tomó el 100% de los pacientes con dicha enfermedad, de cualquier sexo, atendido en el lapso 2005 - 2015.

Variables

La variable dependiente a estudiar fue la presencia de *H. pylori* en pacientes con PTI, las variables independientes fueron edad, sexo, manifestaciones clínicas y la respuesta al tratamiento estándar de PTI.

Procedimiento

Se seleccionaron pacientes con PTI que acudieron al Servicio de Hematología, en el lapso antes mencionado. La información se obtuvo a través de la historia clínica de cada paciente, se tomaron los valores de las variables en la planilla de recolección de datos. Dicha planilla consta de los siguientes datos: edad, sexo, presencia de *H. pylori* y técnica mediante el cual se hizo el diagnóstico, contaje plaquetario al diagnóstico, manifestaciones clínicas presentadas, respuesta alcanzada con el tratamiento estándar para PTI, tiempo de duración de dicha respuesta, tratamiento utilizado para la infección por *H. pylori* y respuesta al mismo.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Confirmación del diagnóstico de PTI realizado por clínica y estudios de médula ósea; 2) Si es adulto haber sido siempre paciente del HUC para poder acceder a la historia médica.

Tratamiento estadístico

Los datos obtenidos fueron recopilados y organizados en tablas y fueron expresados en medidas de frecuencia relativa y absoluta. Para el tratamiento de las variables cuantitativas (edad, conteo plaquetario al diagnóstico) se calcularon la media, mediana, la desviación estándar y el máximo y mínimo de los datos. Para la representación gráfica se utilizaron histogramas acompañados de diagramas de cajas y bigotes.

Para el análisis de la asociación entre PTI y *H. pylori* en los pacientes, se emplearon pruebas de hipótesis de comparaciones de proporciones para muestras pequeñas e independientes (Prueba de chi-cuadrado de Pearson) Anova de una vía y tablas de contingencias, con un Intervalo de confianza de 95% ($p=0.05$). El estudio se apoyó en el paquete estadístico R Project. Este programa se distribuye bajo la licencia GNU GPL y está disponible para los sistemas operativos Windows, Macintosh, Unix y GNU/Linux.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos humanos y materiales

Humano:

- Personal técnico del servicio de historias médicas.
- Secretarías del Servicio de Hematología.
- Tutor: Dr. Mauricio Salazar.
- Asesor estadístico.
- Tesisistas.

Materiales:

- Computadora.
- Papel tipo carta.
- Libreta de anotaciones.
- Lápices de grafito, lapicero y engrapadora.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 92 historias, pertenecientes a pacientes evaluados en la consulta de Hematología del HUC con diagnóstico de PTI, durante el período comprendido entre julio de 2005 hasta julio de 2015. Todos los pacientes evaluados fueron incluidos en el estudio.

La caracterización demográfica de los pacientes incluidos, demostró que un 67,39% correspondían al sexo femenino (n=62) y un 32,61 % al sexo masculino (n=30) (Tabla 1). Con respecto a la edad, estuvo comprendida entre 2 meses y 68 años, el comportamiento fue sesgado positivo, encontrándose la patología en menores de 10 años, con mayor frecuencia, la mediana fue de 15.5 años (Tabla 2). Los pacientes se distribuyeron por grupos etarios de la siguiente forma: pediátrico (<12 años) 42,39% (n=39), adolescentes (12-18 años) 13,04% (n=12) y adultos (>18) 44,57% (n=41) (Tabla 3). En los 3 grupos etarios, el sexo femenino predominó sobre el masculino.

Como parte del plan de estudio, todas las historias fueron revisadas para conocer el número de pacientes a los cuales se les había solicitado serología para *H. pylori*, observándose que sólo fue realizada al 14,13% (n=13) de la muestra de pacientes en estudio, mientras que al 85,87% (n=79) de los pacientes no se les solicitaron las pruebas para la detección de la bacteria (Tabla 4). Para el primer grupo, el 61,54% (n=8) reportaron resultados positivos para *H. pylori*, mientras que el 38,46% (n=5) resultaron negativos (Tabla 5).

Los pacientes positivos para *H. pylori* fueron en su mayoría del sexo femenino, lo que representó el 53,85% (n=7) y 7,69% (n=1) del sexo masculino. En el caso de los que presentaron serologías negativas, el sexo femenino estuvo representado por un 15,38% (n=2) y 23,08% (n=3) por el sexo masculino (Tabla 6). La distribución de los casos positivos por grupo etario fue la siguiente: pediátricos (<12 años) 38,46% (n=5), adolescentes (12-18 años) 0% (n=0) y adultos (>18) 23,08% (n=3) (Tabla 7).

Cuando se revisa el conteo plaquetario, se observó que la mediana fue mayor en el grupo con serología positiva, con alta heterogeneidad (dispersión de los datos), mientras que en el grupo de serología negativa se visualiza mayor homogeneidad en la distribución de los valores plaquetarios (debido a la concentración de los datos entre los percentiles 1 y 3). Al estudiar a los pacientes que no se les realizó serología para *H. pylori*, se pudo observar una mayor dispersión de datos, lo que hace pensar que probablemente en este grupo existían pacientes positivos para *H. pylori* (Figura 1).

Con respecto a la asimetría de las cajas, en el caso de los pacientes con serología positiva, no se observó asimetría lo que difiere de los casos negativos en los cuales la asimetría es notoria con tendencia a una cola en los valores más bajos. Para los pacientes a los que no se le realizó detección de *H. pylori*, la asimetría es positiva con tendencia a una extensa cola a la derecha, sugiriendo como se mencionó anteriormente que en este grupo podrían existir pacientes con serología positiva. Al realizar pruebas de análisis de varianzas del conteo plaquetario entre pacientes con serología positiva y negativa, se encontró que existían diferencias significativas entre ellos ($p=0.0323$), siendo el nivel de plaquetas menor en pacientes con serología negativa (Figura 1).

Para comparar las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes, estas se agruparon en grados ³¹ y como asintomáticos y se distribuyeron de la siguiente forma, grado 1: 17 pacientes (18,48%), grado 2: 57 pacientes (61,96%), grado 3: 9 pacientes (9,78%), grado 4: 1 paciente (1,08%) y asintomáticos: 8 pacientes (8,70%) (Figura 2).

De los pacientes que presentaron manifestaciones clínicas grado 1, el 3,26% ($n=3$) presentaron serología positiva para *H. pylori*, mientras que el 15,22% ($n=14$) pertenecía al grupo al que no se le realizó serología para *H. pylori*. Al comparar estos resultados mediante el implemento de pruebas de Chi – cuadrado se encontró que las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p=$

0.41). De los 57 (61,95%) pacientes que presentaron manifestaciones clínicas grado 2, al 9,78% (n=9) se le realizaron las pruebas serológicas para la detección de *H. pylori*, encontrándose que el 4,35% (n=4) de estos pacientes presentaron serología positiva mientras que el 5,43% (n=5) restante presentó serología negativa. De acuerdo al resultado de prueba de hipótesis no hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos ($p=0.77$).

Las manifestaciones clínicas grado 3 se presentaron en el 9,78% (n=9) y las grado 4 en el 1,09% (n=1) de los pacientes, todos pertenecientes al grupo de pacientes no estudiados para detectar la presencia de *H. pylori*. El porcentaje de pacientes asintomáticos corresponde al 8,70% (n=8) de toda la muestra y de éstos el 1,09% (n=1) presentó serología positiva. Cabe destacar que, a pesar de no presentar manifestaciones de sangrado este paciente refirió dispepsia. El resto de los pacientes de este grupo no fue estudiado con pruebas serológicas. Al establecer diferencias entre este grupo de pacientes, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa siendo $p=1$ (Tabla 8).

Se realizaron tablas de contingencias entre manifestaciones clínicas con la edad y el sexo de los pacientes en busca de asociaciones. Para este estudio, se efectuaron pruebas exactas de Fisher, no encontrándose evidencias estadísticamente significativas, de relaciones entre las variables ya mencionadas. Siendo $p=0.36$ para la asociación manifestaciones clínicas – edad y $p=0.9$ para la asociación manifestaciones clínicas – sexo (Tabla 9 y Tabla 10).

Al evaluar la respuesta al tratamiento estándar de PTI se evidenció que 92 pacientes recibieron tratamiento, de éstos el 69,23% (n=63) alcanzaron respuesta completa, 18,68% (n=17) respuesta parcial y 12,09% (n=11) no respondieron al tratamiento de primera línea (Tabla 11).

De los pacientes con serología positiva para *H. pylori*, el 46,15% (n=6) presentaron respuesta completa al tratamiento en primera línea y 15,39% (n=2) presentaron respuesta parcial. En el grupo de serología negativa, el 30,77% (n=4) presentó respuesta completa y un 7,69% (n=1) no respondió a la terapia estándar (Tabla 12).

DISCUSIÓN

La PTI es una patología adquirida, caracterizada por trombocitopenia sin asociación a otras citopenias, relacionada a destrucción e inhibición plaquetaria por anticuerpos específicos. Entre las causas infecciosas más frecuentes se ha reportado la infección por *H. pylori*.³⁵

Diversas publicaciones han documentado el incremento plaquetario en pacientes con PTI posterior a la eliminación de la bacteria, alcanzando respuesta completa y sostenida en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento para la infección. Por esta razón se contempla la terapia de erradicación como tratamiento para PTI en pacientes con infección por *H. pylori*.²⁴

En nuestro estudio se revisaron 92 historias médicas de pacientes con diagnósticos de PTI, que cumplieron los criterios de inclusión fijados y su objetivo fue demostrar la asociación con *H. pylori*, comparar las manifestaciones clínicas de los pacientes con serologías positivas y negativas, y determinar la respuesta de los pacientes que recibieron tratamiento estándar para PTI con aquellos que recibieron terapia de erradicación en conjunto. Pudimos observar que solo el 14,13% de los pacientes tenían serologías para *H. pylori*, de los cuales un 61,54% resultaron positivos y 38,46% resultaron negativos. El 85,87% de los pacientes con PTI no fueron estudiados para *H. pylori*.

A nivel mundial, se ha reportado una alta prevalencia de la infección por *H. pylori*, con un gran número de casos asintomáticos, y altas tasas de morbilidad. En países con alto índice de desarrollado humano, la prevalencia estimada de la infección es de 30% - 40% de la población, mientras que en países de bajo índice de desarrollo humano la prevalencia oscila entre 50% - 90%, por lo que se ha asociado la infección a niveles socioeconómicos bajos.^{36,37}

En Venezuela, la prevalencia estimada de *H. pylori* es de 65%, en casos asintomáticos se ha estimado un 95% de los casos, siendo obligatorio estudiar la

presencia de la bacteria en todo paciente con PTI. Con respecto a la asociación de la infección con PTI no se han reportado estudios en el país.³⁸

La relación entre sexo y PTI, es conocida en la actualidad encontrándose en adultos predominio del sexo femenino con una relación de 3:1, no observando predominio de un sexo sobre otro en la población pediátrica.^{22,26} Por otra parte, la asociación entre sexo y PTI secundaria a *H. pylori* no ha sido documentada, sin embargo, en nuestro estudio se pudo observar un predominio del sexo femenino que representó el 53,85% con respecto al 7,69% para el sexo masculino, a diferencia de lo encontrado por Sabio *et al.* quienes reportaron una frecuencia de 57,6% para el sexo masculino vs. 42,4% para el sexo femenino, no obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.³⁹ Esto nos lleva a plantear que se necesitarían más estudios que determinen con mayor grado de exactitud la existencia de una relación entre sexo y la aparición de PTI secundaria a *H. pylori*.

Cuando se revisa el grupo etario, se pudo observar que la edad pediátrica (< 12 años) fue la más afectada representando el 38,46% de pacientes infectados. Stasi *et al* demostraron que la frecuencia en niños varía ampliamente entre distintas poblaciones, con una mayor frecuencia en países con prevalencia de *H. pylori*, adquiriéndose en edades muy tempranas. Esto pudiera explicar por qué nuestros pacientes pediátricos fueron los más afectados por *H. pylori*, ya que su aparición está fuertemente relacionada a condiciones socioeconómicas.^{15,25}

En los estudios sobre *H. pylori* en pediatría, Gold *et al.* sustentan firmemente la teoría de que en niños la infección es adquirida tomando en consideración la existencia de un alto índice de infección en la población. Los países en vías de desarrollo, el hacinamiento del hogar y la higiene deficiente del agua, son factores que han incidido sobre una alta prevalencia de *H. pylori* cuando se compara con los países desarrollados.³⁴ Se ha reportado que la prevalencia de la población en general de países en vías de desarrollo alcanza un valor del 80% en comparación con un 20-50% en los países industrializados.²⁵

Por otra parte, las diferentes cepas de la bacteria tienen relación con el desarrollo de PTI en algunos países, es así como se ha demostrado por ejemplo que la citotoxina asociada al gen A (CagA) potencia la producción de auto-anticuerpos de reacción cruzada con péptidos expresados en la superficie de las plaquetas, esto podría explicar cómo varía la presencia de *H. pylori* en cada país, ya que las cepas CagA positivas son más frecuentes en algunas regiones de América Latina y Asia, lo que pudiera tener también una relación con los resultados encontrados en nuestro estudio.²⁹

Por esta razón, el interés por solicitar serología para *H. pylori* en nuestros pacientes estaría asociado no solo a las condiciones socioeconómicas del país, sino también al factor genético que debería ser estudiado ya que podría tener relación con la aparición de PTI en nuestra población.

Un punto de interés en nuestro estudio fue determinar las manifestaciones clínicas de pacientes con PTI con serología positiva o negativa. Nuestros resultados concluyeron que ambos grupos presentaron sangrado grado 2,³¹ solo 1 paciente con *H. pylori* no manifestó sangrado, pero presentó dispepsia, similar a la investigación de Michel *et al*, quienes encontraron que 1 paciente presentó síntomas gastrointestinales. Por lo tanto, la dispepsia no es un buen factor de predicción clínica para identificar la infección por *H. pylori* en pacientes con PTI.^{30,41}

Llama la atención que en nuestros resultados no se encontró discrepancia en relación con el sangrado, de igual manera no hay reportes sobre las diferencias clínicas en las referencias bibliográficas citadas, siendo de suma importancia considerar como futura investigación dilucidar si el *H. pylori* predispone a los pacientes con PTI a debutar con trombocitopenia leve, lo que condiciona a manifestar solo sangrado cutáneo, sin desarrollar sangrado mayor (grado 3 o 4) en su evolución clínica.

El recuento plaquetario en el grupo de pacientes con serología positiva para *H. pylori* fue mayor que en el grupo con serología negativa, siendo éstas diferencias, estadísticamente significativas. Stasi *et al.* reportaron recuentos plaquetarios mayores en pacientes con PTI secundaria a la infección, en comparación con el grupo con serología negativa.²³ Mientras que García y Umit encontraron con respecto al recuento plaquetario una mediana menor en pacientes con PTI secundaria a *H. pylori* vs. pacientes con serología negativa, siendo las diferencias entre estos grupos estadísticamente significativas.^{35,42}

Un punto clave de nuestra investigación, fue determinar la relación entre el tratamiento indicado a los pacientes con PTI asociada a *H. pylori* y la respuesta obtenida al mismo. Para la clasificación de respuesta al tratamiento, se tomó como referencia las Guías de la Sociedad Americana de Hematología y el Consenso Venezolano de PTI las cuales contemplan lo siguiente: respuesta completa: recuento plaquetario $> 100 \times 10^9/L$ medido en 2 ocasiones con más de 7 días de diferencia y ausencia de sangrado; respuesta parcial: recuento de plaquetas $>30 \times 10^9/L$; sin respuesta: plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ o presencia de sangrado; pérdida de la respuesta completa: plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ y pérdida de la respuesta parcial: recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/L$.^{18,32,46}

En nuestro estudio, los pacientes con serología positiva recibieron tratamiento de primera línea para PTI, seguido de la terapia para *H. pylori* en 50% de los casos una vez diagnosticados bajo el control del Servicio de Gastroenterología. Estos pacientes alcanzaron respuesta completa (46,15%) a los 3 meses después de haber recibido el tratamiento, sin presentar recaídas posteriormente. Estos resultados fueron similares al estudio de Teawtrakul *et al.*, los cuales encontraron que de los pacientes infectados el 80% obtuvo respuesta completa demostrado por el recuento de plaquetas después de la erradicación del *H. pylori*.²⁹

Franchini *et al.* realizaron un metaanálisis que incluyó 16 estudios prospectivos y un ensayo clínico aleatorizado, ellos demostraron un incremento significativo en el número de plaquetas en los pacientes que recibieron tratamiento de erradicación.⁴³

Arnold *et al.* llevaron a cabo una revisión sistemática para evaluar el efecto de la erradicación de *H. pylori* en pacientes con PTI encontrando una respuesta superior del conteo plaquetario en pacientes que recibieron tratamiento de erradicación (51% vs. 8,8%).⁴⁴ En una última revisión sistemática realizada por Stasi *et al.* se pudo evaluar el efecto de la erradicación de la bacteria sobre el número de plaquetas, encontrando una tasa de respuesta completa de 43% y una tasa de respuesta parcial del 50%.²³

Los principales mecanismos de trombocitopenia en pacientes con infección por *H. pylori* explican que la destrucción de plaquetas no solo es mediada inmunológicamente, sino que puede también ser causada por supresión de la producción plaquetaria. Este mecanismo podría explicar por qué un 15,39% de los pacientes reportados con serología positiva que no recibieron terapia de erradicación para *H. pylori* alcanzaron respuesta a otras modalidades terapéuticas de primera línea. En apoyo a lo anteriormente planteado por Teawtrakul *et al.* que han documentado casos de pacientes con infección por *H. pylori* con respuesta al tratamiento con esteroides.²⁹

Por otra parte, un 30,77% de los pacientes con serologías negativas alcanzaron respuesta completa al tratamiento estándar, sin embargo presentaron recaídas que ameritaron el uso de tratamiento de segunda y tercera línea dirigidos a alcanzar y mantener una respuesta; en el 7,69% de estos pacientes con serología negativa no se obtuvo respuesta.

Es interesante mencionar que algunas investigaciones han reportado que los pacientes con serologías negativas también se benefician del tratamiento de erradicación, Nagata *et al.* demostraron que la terapia de erradicación aumenta el número de plaquetas en pacientes con PTI - *H. pylori* negativo. Este hallazgo indica que el tratamiento de erradicación no solo es útil para eliminar el *H. pylori*, sino también para ejercer efectos inmunomoduladores mediados por la claritromicina.³³

Se ha expuesto que los mecanismos para la aparición de PTI pueden ser regulados por los macrólidos específicamente la claritromicina, que además ha demostrado tener propiedades anti-inflamatorias, entre sus efectos modula la aparición de células B autorreactivas y disminuye la capacidad fagocítica de los monocitos. In vitro, inhiben la proliferación de células mononucleares, reducen la formación de superóxido por los neutrófilos y modifican la liberación de citoquinas.⁴⁵ Estos efectos son capaces de incidir satisfactoriamente en el tratamiento para PTI sin *H. pylori*, además de ser eficaz en la eliminación de otras bacterias comensales que estimulan la producción de anticuerpos de reacción cruzada contra las plaquetas.³³

Los primeros casos de respuesta plaquetaria posterior a la eliminación de la bacteria se publicaron a finales de los años 90. Entre diversos estudios, la investigación de Kobayashi *et al.* concluye que la erradicación del *H. pylori* es uno de los tratamientos más exitosos para PTI con serología positiva.²⁸ En varios países, entre ellos Japón, es considerada como tratamiento de primera línea, no solo por la respuesta alcanzada sino también por la menor tasa de recaídas y menores efectos adversos comparado con el tratamiento inmunosupresor.²⁷

La serología para *H. pylori* debe ser considerado como un estudio de rutina en pacientes con PTI, teniendo en cuenta el bajo costo y el perfil de toxicidad favorable de la terapia de erradicación en comparación con la terapia estándar de PTI, la detección y erradicación deben ser considerados en aquellas poblaciones con una alta prevalencia de infección.¹⁵

El *H. pylori* es una bacteria que ha acompañado al ser humano a lo largo de su historia, asociada en los últimos tiempos a trastornos hematológicos entre ellos PTI, teniendo una gran relevancia en nuestra área de investigación.

Conociendo la existencia de una significativa frecuencia de infecciones por *H. pylori*, se ha resaltado la importancia de descartar el *H. pylori* como agente causal de PTI en la población de pacientes con esta patología que acuden a nuestra consulta,

aunado al conocimiento existente de que el uso del tratamiento para eliminar la infección ha demostrado ser beneficioso en la evolución clínica del paciente, orientando así al personal médico a una adecuada conducta terapéutica.

Conclusiones

Actualmente se conoce el estrecho vínculo entre la infección por *H. pylori* y la aparición de PTI, destacando el hecho que a nivel mundial existe una mayor incidencia en hispanos, afroamericanos y personas provenientes de regiones de bajos ingresos económicos.

En nuestro estudio, tomando en cuenta los resultados obtenidos podemos concluir lo siguiente:

- Los estudios para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* no se realizan de rutina en nuestro centro, observándose que de los 92 pacientes estudiados, sólo se le solicitó dicha serología al 14,13% de ellos.
- En el grupo de pacientes en los cuales los estudios serológicos fueron realizados, la frecuencia de la infección fue del 61,54%.
- Las personas del sexo femenino y los niños fueron los más proclives a PTI secundaria a *H. pylori*.
- El conteo plaquetario fue mayor en pacientes con serología positiva al diagnóstico de la enfermedad, observándose diferencias estadísticamente significativas cuando se comparaba con pacientes con serología negativa. Por otra parte, en la población no estudiada para *H. pylori*, se observó una dispersión y heterogeneidad en los datos, lo que hace pensar que en este grupo podrían existir pacientes con serología positiva.
- Las manifestaciones clínicas más frecuentes correspondieron a las agrupadas en el grado 2 de la escala de sangrado utilizada como referencia en el estudio, tanto en pacientes con PTI como en aquellos con PTI secundaria a *H. pylori*,

no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Es de resaltar que no se observaron manifestaciones de sangrado mayor en pacientes con PTI asociada a *H. pylori* y que el grupo de pacientes sin manifestaciones de sangrado, solo uno presentó síntomas gastrointestinales, siendo poco predictivo para el diagnóstico de *H. pylori*.

- Al establecer asociaciones entre la edad y el sexo, con las manifestaciones clínicas presentadas, no se encontraron evidencias estadísticamente significativas de relación entre estas variables.
- Los pacientes con serología positiva para *H. pylori* que recibieron terapia de erradicación contra la bacteria, alcanzaron respuesta completa con el tratamiento de primera línea y no presentaron recaídas, a diferencia de los pacientes con serologías positivas sin erradicación de la bacteria, quienes alcanzaron solo respuesta parcial al tratamiento estándar. Esto demuestra la efectividad de eliminar la infección bacteriana para el restablecimiento del conteo plaquetario en estos pacientes, sin necesidad de recurrir a tratamientos inmunomoduladores más agresivos y con efectos indeseables para los pacientes y en un menor periodo de tiempo.

Recomendaciones

La PTI es un trastorno hematológico caracterizado por trombocitopenia persistente debido a la destrucción prematura de las plaquetas por anticuerpos y la reducción de la trombopoyesis. Se ha documentado que existe una relación entre PTI y *H. pylori*, siendo la infección por esta bacteria la más frecuente en todo el mundo y en individuos de todas las edades.

Numerosos estudios han comprobado mejoría del conteo plaquetarios en pacientes con PTI con el tratamiento para *H. pylori*. Por esta razón, las siguientes recomendaciones deben ser implementadas con el fin de lograr un mejor manejo de estos pacientes.

- Investigar la presencia de *H. pylori* como agente causal en todo paciente con diagnóstico de PTI.
- Iniciar terapia de erradicación en todo paciente con serología positiva para *H. pylori*.
- Investigar a través de la historia clínica antecedentes familiares de cáncer gástrico, ya que se ha demostrado que los niños con historia familiar de patologías gástricas tienen alto riesgo a infectarse con la bacteria, debido a características genéticas y factores ambientales relacionados.
- Establecer el conteo absoluto de linfocitos en pacientes de *novo* como marcadores de seguimiento para evaluar la respuesta de erradicación de la bacteria, ya que existe una fuerte relación de linfocitosis en el desarrollo de PTI asociada a *H. pylori*.
- Sospechar la presencia de *H. pylori* en pacientes con PTI crónica que hayan alcanzado respuesta a los esteroides.
- Concientizar a los pacientes y familiares sobre la importancia de cumplir con una adecuada higiene en casa, necesaria para evitar la propagación de la infección debido a que el *H. pylori* es un patógeno entérico que se transmite principalmente por vía fecal-oral y oral-oral, además existe un reservorio ambiental de *H. pylori* en el agua.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos firmemente al Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas por el apoyo incondicional a nuestro trabajo, por seguir siendo una de las áreas más enriquecedoras para el fortalecimiento humano y académico.

Al Servicio de Historias Médicas del Hospital Universitario de Caracas por darnos acceso a los documentos necesarios para diseñar la estructura de nuestra investigación.

A Laboratorios Nolver por creer en nosotros y apoyarnos para la elaboración de nuestro proyecto.

A nuestros pacientes por regalarnos esas dosis de confianza necesarias para ascender al éxito.

Agradecemos especialmente a nuestro tutor Mauricio Salazar fiel imagen de la dedicación, el amor y la perseverancia, tres columnas fundamentales para nuestra sociedad.

REFERENCIAS

1. Marc M. Immune Thrombocytopenia Nomenclature, Consensus Reports, and Guidelines: What Are the Consequences for Daily Practice and Clinical Research? *Sem. Haematol.* 2013; 50(1): 550-4.
2. Rocha A, Barbosa L, and Rocha D. Improvement of thrombocytopenia after treatment for *Helicobacter pylori* in a patient with immunologic thrombocytopenic purpura. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014; 36(2): 162-4.
3. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y et al *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(8): 2939-49.
4. Díaz J, Regino W, y Zuleta M. *Helicobacter pylori* y enfermedades hematológicas. *Rev Col Gastroenterol.* 2013; 28(4): 329-37.
5. Shiota S, Murakawi K, Suzuki R, Fujioka T, and Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 7(1): 35-40.
6. Hasni S. Role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(4): 429-434.
7. George J. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematol.* 2009; 94(6): 759-62.
8. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(36): 12818-38.

9. Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, and Ferrara L. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 97(3): 812-14.
10. Kuwana M. *Helicobacter pylori* -associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(3): 714-23.
11. Cines D, Liebman H, and Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Sem. Haematol*. 2009; 46(2): 2-19.
12. Song MK, Chung JS, Shin HJ, Choi YJ, and Cho GJ. Outcome of Immunosuppressive Therapy with *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Korean Med Sci*. 2008, 23(3): 445-51.
13. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, Morselli M, Potenza L, Forghieri F et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood*. 2007; 110(12): 3833-41.
14. Sierra M, Hastings E, and Goodman K. What do we know about benefits of *H. pylori* treatment in childhood? *Landes Bioscience*. 2013; 4(6): 549-67.
15. Stasi R, and Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *ASH Education Book*. 2008 Jan, 2008(1): 206-11. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.219.
16. Pacifico L, Anania C, Osborn J, Ferraro F, and Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(41): 5181-94.

17. Matzdorff A, Neufeld E, and Roganovic J. To Treat or Not To Treat-From Guidelines to Individualized Patient Management. *Sem. Haematol.* 2013; 50(1): 512-17.
18. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, and Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence - based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(16): 4190-4207.
19. Neunert C. Current management of immune thrombocytopenia. *Hematology* 2013; 276-282; doi: 10.1182/asheducation - 2013. 1.276.
20. Chiu A, Tam W, Cines D, and Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura: pathophysiology in patients with persistent problems. En Hoffbrand A, Catovsky D, and Tuddenham E. *Postgraduate Haematology 5th ed.* Massachusetts USA: Blackwell Publishing; 2005. P. 937-44.
21. Gan G, Bee P, Norfaizal A, Chin E, Habibab A, Goh K et al. *Helicobacter pylori* infection in chronic immune thrombocytopenic purpura patients in Malaysia. *Med J Malaysia.* 2013; 68(3): 231-33.
22. Cines D. Pathogenesis of ITP. *European School of Haematology.* 2011; 2.1: 76-91.
23. Stasi R, Sarpatwari A, Segal J, Osborn J, Evangelista M, Cooper N et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood.* 2009; 113(6): 1231-40.
24. Arnold DM, and Stasi R. *Does Helicobacter pylori Eradication Therapy Result in a Platelet Count Improvement in Adults with Immune Thrombocytopenic Purpura Regardless of H. pylori Infection? ASH evidence based review 2008.*

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008; 31-2. doi: 10.1182/asheducation 2008.1.31.

25. Suerbaum S, and Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 2002; 347: 1175-86.
26. Cines D, Blanchette V, and Chir B. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2002; 346: 995-1008.
27. Payandeh M, Raeisi D, Sohrabi N, Zare M, Kansistani A, Keshavarz N et al. Poor platelet Count Response to Helicobacter Pylori Eradication in Patients with Severe Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. IJHOSCR. 2013; 7(3): 9-14.
28. Kobayashi Y, Hatta Y, and Uchio Y. Successful treatment of secondary *Helicobacter pylori* eradication for chronic immune thrombocytopenic purpura. Platelets. 2014; 25(8): 645.
29. Teawtrakul N, Sawadpanich K, Sirijerachai C, Chansung K, and Wanitpongpan C. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with *Helicobacter pylori*-positive chronic immune thrombocytopenic purpura. Platelets. 2014; 25(7): 548–51.
30. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, and Provan D. Helicobacter pylori eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am. J. Med. 2005; 118(4): 414-19.
31. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, Bolton-Maggs P, Bussel J et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115(2): 168-86.

32. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D et. al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386-93.
33. Nagata A, Sekiguchi N, Kurimoto M, Noto S, and Takezako N. Significance of lymphocyte counts at diagnosis in the management of ITP: the relationship between lymphocyte counts and treatment success in *H. pylori*-infected patients. *Int J Hematol*. 2015; 101: 268-272.
34. Gold B, Gilger M, and Czinn S. *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric. *Gastroenterol hepatol*. 2014; 10(12): 2-8.
35. Umit H. *Helicobacter pylori* and mean platelet volume: a relation way before immune thrombocytopenia? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015; 19: 2818-23.
36. Castillo R, Uribe M, Cedeño F, Mora O, Rodriguez L y Bongioanni H. *Helicobacter pylori*: Efectividad del tratamiento secuencial vs. tratamiento convencional. *Gen*. 2011; 65(3): 183 – 86.
37. Organización Mundial de Gastroenterología. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. 2010. Disponible en <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-spanish-2010.pdf>
38. Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Sección de Gastroenterología Pediátrica. 1er. Consenso Venezolano sobre *Helicobacter pylori* en niños. Caracas. 2012 -2014. Disponible en <http://sovegastro.org/pdf/15-09-2014>

39. Sabio P, Araujo G, Ramón M, Pedrajas J y Molino A. Púrpura Trombocitopénica Idiopática e infección por *Helicobacter pylori*. Estudio descriptivo de un año en un hospital universitario. Rev. Clin. Esp. 2013; 213 (Espec Congr): 2015.
40. Sultan S, Irfan M, Kakar J and Hasan M. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication as an upfront treatment of secondary immune thrombocytopenia: an experience from Pakistan. Med J Malaysia. 2016; 71(2): 53 – 56.
41. Michel M, Cooper N, Jean C, Frizzera C, Bussel JB. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura?. Blood. 2004; 103: 890-896.
42. García Ramírez EK. Asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la evolución del recuento plaquetario en niños y adolescentes con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica. Trabajo de Investigación como parte del Trabajo de Grado. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. 2014. Disponible en <http://www.bdigital.unal.edu.co/47056/1/05599533.2015.pdf>
43. 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 metaanalysis. J Antimicrob Chemother. 2007; 60: 237-46.
44. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. Haematol. 2009; 94: 850-6.
45. Čulić O, Eraković V, et al. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur. Respir. J. 2001; 429: 209-29.

46. Sociedad Venezolana de Hematología. Actualización del I Consenso Venezolano en Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) Caracas. 2014. Disponible en <http://www.svh-web.org.ve/index.php>

ANEXOS

Anexo A. Formulario de recolección de datos.

Nombre y Apellido	Edad/ N° de historia	Contaje plaquetario al diagnóstico	Tto 1° línea	Respuesta	Tto 2° línea	Respuesta

Tto de 3° línea	Respuesta	Serología para <i>H. pylori</i>	Manifestaciones clínicas	Tto para <i>H. pylori</i>	Respuesta

Anexo B

Tabla 1. Pacientes con PTI: Distribución por sexo. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Sexo	Pacientes	
	Nº	%
Femenino	62	67,39
Masculino	30	32,61
Total	92	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo C

Tabla 2. Resumen descriptivo de la edad (años) en pacientes con PTI. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Mínimo	Primer Cuartil	Mediana	Media	Tercer Cuartil	Máximo	Desviación Estándar
0.169	4	15.5	21.92	33.25	68	20.16

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo D

Tabla 3. Pacientes con PTI: Distribución por edad y sexo. Julio 2005 – Julio 2015.
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Edad	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pediátricos (<12 años de edad)	22	23,91	17	18,48	39	42,39
Adolescentes (≥12<18 años)	7	7,61	5	5,43	12	13,04
Adultos (>18 años)	33	35,87	8	8,70	41	44,57
Total	62	67,39	30	32,61	92	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo E

Tabla 4. Estudio serológico para la detección de *H. pylori* en pacientes con PTI. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Estudio serológico	Pacientes	
	Nº	%
Si	13	14,13
No	79	85,87
Total	92	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo F

Tabla 5. Pacientes con PTI: Presencia de infección por *H. pylori*. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Presencia de <i>H. pylori</i>	Pacientes	
	Nº	%
Positivo	8	61,54
Negativo	5	38,46
Total	13	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo G

Tabla 6. Pacientes con PTI: Distribución por sexo de los pacientes estudiados para la detección de *H. pylori*. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Serología	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Positiva	7	53,85	1	7,69	8	61,54
Negativa	2	15,38	3	23,08	5	38,46
Total	9	69,23	4	30,77	13	100,00

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo H

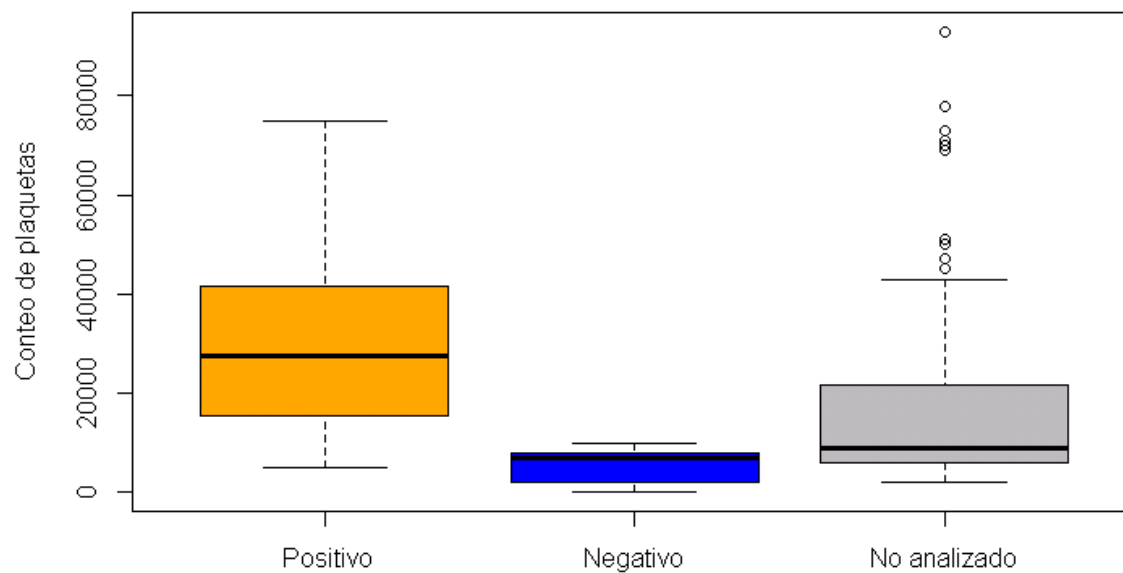
Tabla 7. Distribución por edad y sexo de los pacientes estudiados para la detección de *H. pylori* según serología positiva y negativa. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Pacientes	Serología Positiva				Serología Negativa				Total	
	Femenino		Masculino		Femenino		Masculino		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Pediátricos (<12 años de edad)	4	30,77	1	7,69	1	7,69	1	7,69	7	53,85
Adolescentes (≥12<18 años)	0	0	0	0	1	7,69	0	0	1	7,69
Adultos (>18 años)	3	23,08	0	0	1	7,69	1	7,69	5	38,46
Total	7	53,85	1	7,69	3	23,08	2	15,38	13	100

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo I

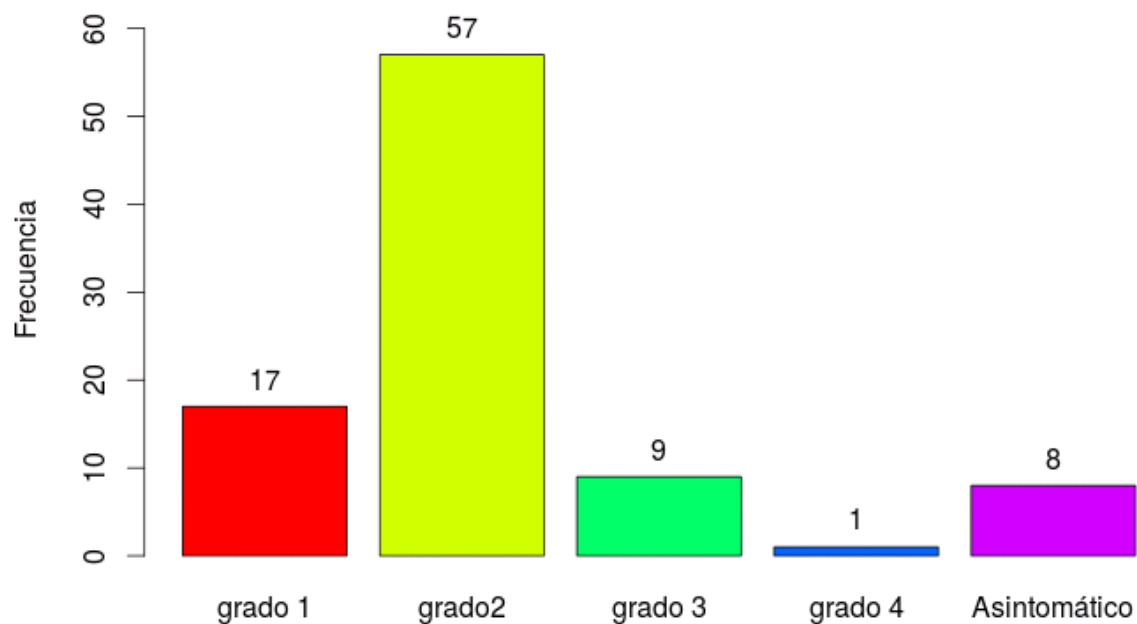
Figura 1. Contaje plaquetario observado en pacientes con PTI. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016



Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo J

Figura 2. Distribución de los pacientes con PTI según las manifestaciones clínicas presentadas. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016



Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo K

Tabla 8. Comparación de las manifestaciones clínicas encontradas en pacientes con PTI y PTI secundaria a *H. pylori*. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Manifestaciones Clínicas	Serología Positiva		Serología Negativa		No Estudiados		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Grado 1	3	3,26	0	0	14	15,22	17	18,48
Grado 2	4	4,35	5	5,43	48	52,17	57	61,95
Grado 3	0	0	0	0	9	9,78	9	9,78
Grado 4	0	0	0	0	1	1,09	1	1,09
Asintomáticos	1	1,09	0	0	7	7,61	8	8,70
Total	8	8,70	5	5,43	79	85,87	92	100

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo L

Tabla 9. Tablas de contingencia entre las manifestaciones clínicas y la edad de los pacientes con PTI. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

	Manifestaciones clínicas					Total	
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Asintomático		
Edades	< 12	8	26	4	0	1	39
	12 – 18	1	10	0	0	1	12
	> 18	8	21	5	1	6	41
Total	17	57	9	1	8	92	

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo M

Tabla 10. Tablas de contingencia entre las manifestaciones clínicas y el sexo de los pacientes con PTI. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

		Manifestaciones clínicas					Total
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Asintomático	
Sexo	Femenino	13	37	6	1	5	62
	Masculino	4	20	3	0	3	30
Total		17	57	9	1	8	92

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo N

Tabla 11. Respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con PTI. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Tipo de respuesta	Frecuencia	
	Nº	%
Respuesta completa	63	69,23
Respuesta parcial	17	18,68
No respuesta	11	12,09
Total	92	100

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)

Anexo Ñ

Tabla 12. Respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con PTI secundaria a *H. pylori*. Julio 2005 – Julio 2015. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2016

Tipo de Respuesta	Serología Positiva		Serología Negativa		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Respuesta completa	6	46,15	4	30,77	10	76,92
Respuesta parcial	2	15,39	0	0	2	15,39
No respuesta	0	0	1	7,69	1	7,69
Total	8	61,54	5	38,46	13	100

Fuente: Ficha de recolección de datos (2015)