

Miguel Paricio Moreno

Diagnóstico y tratamiento de la
infección por *Helicobacter pylori*
en pacientes con trombopenia:
estudio clínico-analítico

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Cornudella Lacasa, Rosa

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI EN PACIENTES CON TROMBOPENIA: ESTUDIO CLÍNICO- ANALÍTICO

Autor

Miguel Paricio Moreno

Director/es

Cornudella Lacasa, Rosa

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2015



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina:

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología.

TESIS DOCTORAL:

**“DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LA INFECCIÓN POR
HELICOBACTER PYLORI EN
PACIENTES CON TROMBOPENIA.
ESTUDIO CLÍNICO-ANALÍTICO.”**

MIGUEL PARICIO MORENO

Directora de Tesis:

DRA. ROSA MARÍA CORNUDELLA LACASA

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN..... 7

INTRODUCCIÓN PARTE 1: 1.1 TROMBOCITOPENIA..... 9

1.1.1 BREVE RESEÑA HISTÓRICA.....	10
1.1.2 RESUMEN DESCRIPTIVO:	14
1.1.3 CLASIFICACIÓN GENERAL DE LAS TROMBOCITOPENIAS:	18
1.1.4 APROXIMACIÓN AL MANEJO CLÍNICO-DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON TROMBOCITOPENIA:..	24
1.1.4.1 Anamnesis:.....	24
1.1.4.2 Examen físico:	26
1.1.4.3 Pruebas complementarias básicas o de "screening":.....	28
1.1.5 GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO:	32
1.1.5.1 Tratamiento no específico:.....	33
1.1.5.2 Tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI):	44

INTRODUCCIÓN PARTE 2: 1.2 HELICOBACTER PYLORI 47

1.2.1 BREVE RESEÑA HISTÓRICA.....	48
1.2.2 LA BACTERIA	52
1.2.3 EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN	54
1.2.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN	55
1.2.4.1 PATOGÉNESIS:.....	55
1.2.4.2 Resumen de la DINÁMICA DE LA INFECCIÓN:.....	56
1.2.4.3 Principales agentes implicados en la VIRULENCIA del <i>H. pylori</i> :.....	57
1.2.4.4. Mecanismos sugeridos para explicar la asociación entre la infección por <i>H. pylori</i> y la PTI:.....	67
1.2.5 CUADROS CLÍNICOS.....	68
1.2.5.1 Gastritis:	68
1.2.5.2 Úlceras pépticas:.....	68
1.2.5.3 Dispepsia no ulcerosa:.....	70
1.2.5.4 Infección por <i>Helicobacter pylori</i> y el uso de antiinflamatorios no esteroideos: 70	
1.2.5.5 Adenocarcinoma gástrico:	71
1.2.5.6 Linfoma MALT:.....	73
1.2.5.7 Infección crónica por <i>Helicobacter pylori</i> y enfermedades extradigestivas:	75
1.2.6 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN.....	76
1.2.6.1 Métodos directos:.....	77
1.2.6.2 Métodos indirectos:	81
1.2.7 TRATAMIENTO	83
1.2.7.1 Las recomendaciones de tratamiento	83
1.2.7.2 Tratamiento de primera línea:.....	87
1.2.7.3 Tratamiento de segunda línea:	88
1.2.7.4 Tratamiento de tercera línea:.....	88

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	91
2.1 JUSTIFICACIÓN:	92
2.2 OBJETIVOS:.....	94
3. MATERIAL Y MÉTODOS	95
3.1 MATERIAL.....	96
3.1.1 ASPECTOS GENERALES: FUNDACIÓN HOSPITAL DE CALAHORRA:.....	96
3.1.2 ASPECTOS ESPECÍFICOS:	99
3.2 MÉTODO	100
3.2.1 DISEÑO DE ESTUDIO:.....	100
3.2.2 POBLACIÓN:	102
3.2.3 VARIABLES A ESTUDIO:.....	103
3.2.3.1 Variables cuantitativas:.....	103
3.2.3.2 Variables cualitativas:.....	104
3.2.4 Plan de trabajo / Método de obtención de variables:	115
3.2.4.1 Historia clínica:	116
3.2.4.2 Exploración física:.....	117
3.2.4.3 Exploraciones complementarias:	117
3.2.5 MÉTODOS DE LABORATORIO:	124
3.2.6 MÉTODOS ESTADÍSTICOS:	128
3.2.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS:	129
4. RESULTADOS	131
4.1 PACIENTES EXCLUIDOS:	132
4.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:	133
4.3 VARIABLES CUANTITATIVAS	134
4.3 VARIABLES CUALITATIVAS.....	134
4.3.1 SEXO:.....	134
4.3.2 ENTIDADES PATOLÓGICAS:	135
4.3.2 TEST UREASA:.....	145
4.3.3 TRATAMIENTO ERRADICADOR:	145
4.3.2.1 Tratamiento de primera línea:.....	145
4.3.2.1 Tratamiento de segunda línea:	146
4.3.4 EVOLUCIÓN CLÍNICA:.....	148
4.4 ESTADÍSTICA INFERENCIAL:	149
4.4.1 EVOLUCIÓN DE LA CIFRA DE PLAQUETAS EN PACIENTES CON EL TEST DE UREASA POSITIVO:	149

4.4.2 EVOLUCIÓN DE LA CIFRA DE PLAQUETAS EN LOS PACIENTES CON EL TEST DE UREASA NEGATIVO:.....	151
4.4.4 GRÁFICAS DE LA EVOLUCIÓN PLAQUETARIA:	152
4.4.4 EVOLUCIÓN DE LA CIFRA DE PLAQUETAS SEGÚN CAMBIOS CLÍNICOS.	154
5. DISCUSIÓN.....	155
5.1 CONSIDERACIONES GENERALES:.....	156
5.2 VARIABLES CUANTITATIVAS:.....	157
5.2.1 EDAD:.....	157
5.2.2. RECUENTOS DE PLAQUETAS:	159
5.2.2.1 Número de plaquetas de inicio:.....	159
5.2.2.2 Número de plaquetas al final del seguimiento:.....	160
5.2.3 VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO (VMP):.....	164
5.2.3.1 VPM inicial:	164
5.2.3.2 VPM al final del seguimiento:.....	165
5.2.4 TIEMPO DE SEGUIMIENTO:.....	166
5.3 VARIABLES CUALITATIVAS:	167
5.3.1 SEXO:.....	167
5.3.2 ENTIDADES PATOLÓGICAS:	168
Hipertensión arterial (HTA):.....	168
Endocrinopatías:	169
Dislipemia:.....	170
Presencia de autoanticuerpos:	171
Neutropenia:	171
Neoplasias NO Hematológicas:.....	171
Hemopatías primarias:.....	172
Neumopatías:.....	173
Patología del Aparato digestivo:.....	174
Nefrouropatías:.....	176
Cardiopatías y Vasculopatías:	177
5.3.3 TEST DE LA UREASA / PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN:	179
5.3.4 TRATAMIENTOS:	179
Primera línea:	179
Segunda Línea:.....	180
5.3.5 EVOLUCIÓN CLÍNICA:.....	181
6. CONCLUSIONES.....	183
7. BIBLIOGRAFÍA.....	187

1. INTRODUCCIÓN

Introducción parte 1:

1.1 Trombocitopenia

1.1.1 Breve reseña histórica

De los tres elementos formes de la sangre, la plaqueta fue el último en ser descubierto. Varias circunstancias retrasaron su hallazgo, entre ellas, su tamaño, notablemente más pequeño que el de los eritrocitos y leucocitos, así como las limitaciones ópticas de los primitivos microscopios empleados durante los siglos pasados, particularmente el problema de la aberración cromática. Otro factor que impidió reconocerlas, fue su carácter agregable, ya que durante la toma de muestras o al realizar las extensiones de sangre obtenida por punción, su aglutinación las convertía en un conglomerado que impedía observarlas como partículas independientes.

Durante los años que siguieron a la invención del microscopio, varios observadores reportaron la presencia de partículas diminutas en la sangre. El holandés Jan Swammerdam (1637 - 1680) observó “glóbulos rojos” en muestras de sangre, pero dudaba que estas partículas existieran en la sangre del interior de los vasos. El italiano Marcelo Malpighi (1628 - 1694) descubrió los vasos capilares en el pulmón de la rana y observó los hematíes en los capilares del erizo, pero sin identificarlos. Anton van Leeuwenhoek (1632 - 1723), al estudiar gotas de sangre, describió los glóbulos rojos y mencionó otras partículas más pequeñas, de un tamaño aproximado de 1/6 del tamaño de los eritrocitos, que se adherían una a la otra, pero no les prestó mayor atención ni les asignó nombre alguno. Pudieron haber sido plaquetas o contaminación con bacterias o partículas de polvo. El medico suizo Albrecht von Haller (1708 - 1777), llamado “El Grande”, describió la forma lenticular de los elementos sanguíneos y entrevió los leucocitos, al igual que el italiano Lazzaro Spallanzani (1729 - 1799), quien descubrió los eritrocitos en los vertebrados, característica con la que diferenció a este grupo de los invertebrados, pero ninguno de estos autores mencionó partículas que pudiesen ser plaquetas. (1, 2)

Durante el siglo XVIII, el inglés William Hewson (1739 - 1774) hizo importantes aportaciones al conocimiento sobre la composición y la coagulación de la sangre. Identificó a la coagulación como una propiedad del plasma y describió que, al incrementar la temperatura de este líquido a 50 grados centígrados, se lograba precipitar y aislar una sustancia a la que llamó “linfa coagulable”, que indudablemente era el fibrinógeno. La precipitación del fibrinógeno por medio del calor no es nada nuevo en el siglo XX, es un conocimiento que data del siglo XVIII. Es probable que Hewson hubiese observado algunas plaquetas, ya que mencionó “ciertos glóbulos y corpúsculos distintos a los eritrocitos y a los glóbulos blancos, pero de una identidad, ocurrencia y naturaleza inciertas”. Hizo otras dos observaciones importantes que ayudaron al conocimiento posterior sobre las plaquetas: primero, notó que al agregar ciertas sales a la sangre, como el sulfato de sodio, ésta se podía mantener incoagulable, con lo que abrió el campo para su observación al microscopio sin que se consumieran (y artefactaran) los elementos de la coagulación; en segundo lugar, observó que al diluirla con agua, se destruían los glóbulos, fenómeno que no ocurría si se diluía con suero. (3, 4)

Durante el siglo XIX, numerosos observadores reportaron la presencia en la sangre de corpúsculos más pequeños que los glóbulos rojos y los glóbulos blancos. Sin embargo se considera al francés Alfred Donné (1801 - 1878), como el primer autor que reportó su presencia en la sangre en “*Cours de microscopie complementaire des etudes medicales*” de 1844, aunque también se atribuye este descubrimiento al médico inglés George Gulliver (1804 -1882) en “*Gerber F. Elements of General and Minute Anatomy of Man and the Mammalia, Added Notes and Appendix Comprising Researches on the Anatomy of the Blood, Chyle, etc.*” de 1842, aunque no asoció estas partículas a la formación de la fibrina.



Fig.1 Dibujo de Addison hecho en 1842 Las figuras 1, 2b, 3 y 4e muestran las plaquetas, a las que llama "moléculas", y los leucocitos, a los que llama "corpúsculos pálidos", atrapados en la fibrina. La figura 4a ilustra los eritrocitos, la 4b los corpúsculos pálidos" y la 4d las "moléculas diminutas" o "gránulos" (plaquetas).

En 1842, el inglés William Addison (1802 - 1881), describe a las plaquetas en su trabajo "*On the colourless corpuscles and on the molecules and cytoblasts in the blood*". Franz Simon, un químico de Berlín, fue el primero en usar ferrocianuro de potasio para evitar la coagulación de la sangre y describió a las plaquetas como "cuerpos muy pequeños". Friederich Arnold (1803 - 1890), fue el primer anatomista en reconocer e ilustrar plaquetas en 1845. En 1846, Gustav Zimmermann, médico militar alemán, describió "billones de ciertos corpúsculos incoloros" que tendían a agruparse, y los llamó "cuerpos elementales". El mismo fenómeno fue observado en 1865 por Max Schultze

(1825 - 1874), profesor de anatomía en Bonn y Halle, quien también los llamó “pequeños elementos o esférulas” en su obra *“Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen des Blutes”*. (3, 4, 5, 6)

En 1873, en Francia, Edme Felix Alfred Vulpian (1826 - 1887) describió la propiedad de esos cuerpos incoloros de la sangre de adherirse al vidrio y formar agregados. La primera observación de que las plaquetas se encontraban como unidades en la circulación y que se acumulaban, fue hecha por William Osler (1849 - 1919) en 1874. En 1878 en París, George Hayem (1841 - 1935), reportó *“en la sangre existen unos pequeños elementos...”*, que tenían tendencia a agregarse y a cambiar de forma. Describió interacciones con la fibrina y su participación en la detención de la hemorragia. Hayem empleó el término “plaquette”, en 1883, sin embargo no es él al que se le atribuye el nombre de la plaqueta. (3, 4, 7, 8)

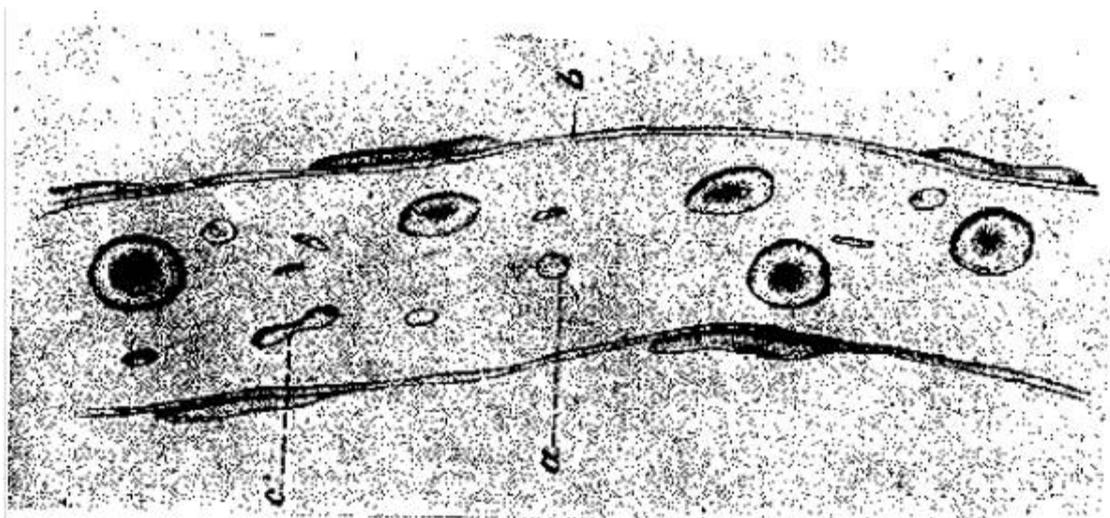


Fig.2 Dibujo de Bizzozero de 1882, dónde se muestran glóbulos rojos, blancos y las “pequeñas placas pálidas”

Giulio Bizzozero (1841 - 1901), fue el primero en reconocer el papel de la plaqueta en la formación de los trombos, así como su “bautismo” oficial. Los estudios del italiano, publicados en una monografía en 1882 *“Ueber einen neuen Formbestandtheil des*

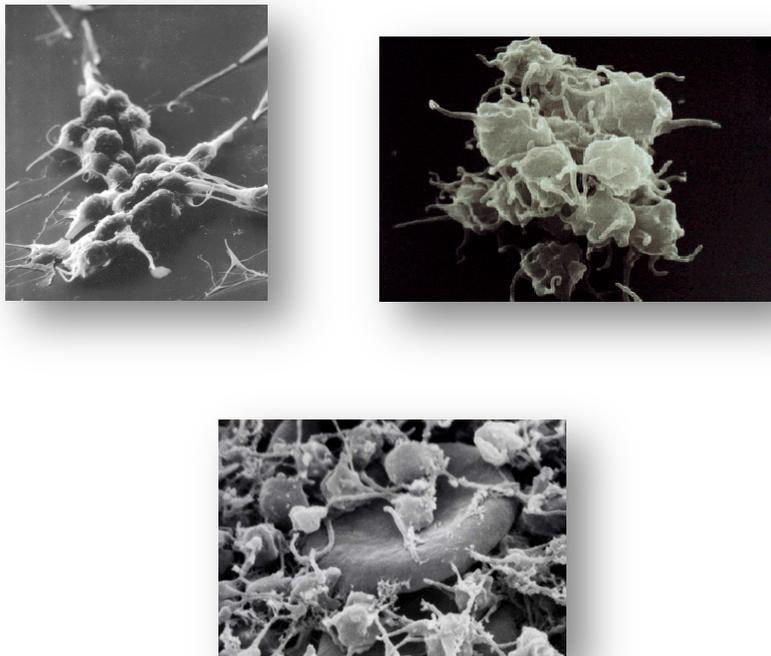
Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung”, establecieron que las plaquetas formaban un trombo hemostático en las zonas vasculares que habían sufrido una lesión, que la coagulación era un fenómeno independiente pero paralelo y que las plaquetas segregaban unas sustancias no visibles al microscopio que aceleraban la coagulación. En 1885, Schimmelbusch describió los cambios morfológicos que sufren las plaquetas en un vaso dañado o con superficies extrañas. En 1886, Eberth y su asistente observaron que la estásis del flujo sanguíneo ocasionaba el depósito de las plaquetas a la pared de vaso formando un “trombo rojo”, fenómeno al que denominó “metamorfosis viscosa” de las plaquetas. En 1906, James Homer Wright (1869 - 1928), descubrió, que los megacariocitos daban lugar a las plaquetas. William W. Duke (1882 - 1945), en 1910, propuso una prueba que relacionaba el número de plaquetas y la tendencia hemorrágica (“tiempo de hemorragia”). (3, 4, 9)

En los 100 años que siguieron a las primeras observaciones de este tercer elemento de la sangre, la plaqueta pasó de la misteriosa partícula apenas visible, hasta el elemento que determina funciones vitales y que participa en enfermedades hemorrágicas y, sobre todo, en enfermedades trombóticas. Posteriormente se ha ido evidenciando la participación de las plaquetas en otro tipo de procesos como la inflamación, cicatrización, fibrosis, arterioesclerosis, diseminación de neoplasias...

1.1.2 Resumen descriptivo:

Las plaquetas son células pequeñas (las no activadas de 2,9 a 4,2 μm de diámetro y 0,6 a 1,2 μm de grosor), discoides, bicovexas, anucleadas y circulantes, procedentes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos medulares, cuya función principal es la adhesión a cualquier solución de continuidad producida en el endotelio vascular y afecta a la hemostasia primaria.

La estructura de la plaqueta se adapta a la gran variedad de funciones que deben desempeñar, con zonas anatómicas preferentemente dedicadas a cada una de ellas: en la membrana plaquetaria se producen las interacciones con el entorno, el citoesqueleto es el causante de la contracción celular, los gránulos específicos almacenan sustancias prohemostáticas, procicatrizantes y activadoras de las propias plaquetas, y, los sistemas membranosos amplifican la superficie plaquetaria y alojan componentes químicos involucrados en la activación. Además poseen estructuras anatómicas destinadas a algunas funciones celulares como el metabolismo energético, una escasa capacidad de síntesis y mecanismos de endo y exocitosis. (10)



Figs. 3: Imágenes de plaquetas por microscopía electrónica de barrido.

La trombocitopenia es uno de los desórdenes hematológicos más frecuentes; se define como un recuento de plaquetas por debajo de $150 \times 10^9/L$, el percentil 2,5º inferior de la distribución normal del recuento de plaquetas. La amplia aceptación de este límite hace que sea el referido en la mayoría de tratados de Hematología (Perkins, Sans-Sabrafen, Santolo y Eby, Kuter). Hay que considerar que en realidad en los análisis no

1. Introducción 1: Trombocitopenia

se refleja la totalidad de las plaquetas de las existentes en el organismo; aproximadamente dos tercios de las $35 - 45 \times 10^9/L$ producidas diariamente y liberadas al espacio intravascular, permanecen en la circulación general, mientras que el tercio restante quedan secuestradas o retenidas fuera de la circulación, en un compartimento o pool esplénico principalmente. Diariamente se consumen $7 \times 10^9/L$ para mantener la integridad vascular, independientemente de la cifra global de plaquetas circulantes. El tiempo de supervivencia plaquetar se estima en 8 – 10 días.

(11, 12, 13,14)

No existen variaciones apreciables de las cifras de plaquetas en un mismo individuo sano, lo que si se ha demostrado es que existen valores diferentes entre sexos y entre adultos y niños, siendo estos y las mujeres los que presentan cifras relativamente superiores y con valores de VPM (volumen plaquetar medio) proporcionalmente inferiores. Durante el embarazo se puede producir una trombopenia fisiológica que hace descender el límite inferior normal hasta $120 \times 10^9/L$.

La aparición de los contadores automáticos de células ha propiciado la detección de trombocitopenias leves (de 149 a $100 \times 10^9/L$), por lo que algunos autores, basándose en la frecuencia de trombocitopenias leves en individuos que no presentan clínica, han establecido límites de la normalidad más bajos, alrededor de $100 \times 10^9/L$. No obstante el rango de las trombopenias leves abarca muchas situaciones clínico-biológicas que no deberían ser confundidas o mezcladas entre sí.

Se tiende a aceptar que, los recuentos de plaquetas superior a $50 \times 10^9/L$ no llevan a problemas clínicos graves, salvo que coexista disfunción plaquetaria con la citopenia; la mayoría de las ocasiones es un hallazgo casual en una analítica de rutina. Contajes inferiores a $30 \times 10^9/L$ pueden cursar con más probabilidad de hematomas espontáneos y púrpura o bien mayor duración de la hemorragia en caso de lesiones o heridas. Sangrados espontáneos significativos no suelen producirse hasta que el recuento de plaquetas es inferior a $10 \times 10^9/L$.

A pesar de existir multitud de causas de trombopenia, un aspecto fundamental a tener en cuenta en la primera en la evaluación inicial es la posibilidad de que se trate de una *falsa* trombopenia o pseudotrombocitopenia, por macrocitosis más o menos marcada (no son reconocidas como plaquetas por el contador automático), o por formación de agregados plaquetarios (el contador infraestima el número por el motivo anterior); la realización de un recuento al microscopio óptico desaparecen la trombopenia en ambas circunstancias.

Los mecanismos patogénicos de la trombocitopenia se dividen clásicamente en tres: Centrales (producción ineficaz de las plaquetas por la médula ósea), Periféricos (destrucción acelerada de plaquetas) y Alteración de la distribución (secuestro esplénico de plaquetas). Los ejemplos típicos de mecanismo Central o de producción ineficaz de trombocitos son los síndromes que comprometen la funcionabilidad e integridad de la stem cell o del megacariocito (por ejemplo, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico) o bien, procesos de ocupación de la médula ósea (por ejemplo, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, metástasis y granulomas de médula ósea); mientras que el aumento de la destrucción o mecanismo Periférico se considera en condiciones tales como microangiopatías trombóticas, coagulación intravascular diseminada (CID) y la trombocitopenia inmune (PTI). El secuestro de plaquetas (o alteración de la distribución) se ve en la esplenomegalia congestiva debido a la hipertensión portal que puede ser causada por una insuficiencia cardíaca, trombosis de la vena hepática o trombosis de vena cava (síndrome de Budd-Chiari), cirrosis (por ejemplo, debido a la hepatitis crónica viral o enfermedad hepática alcohólica) y, rara vez, malformaciones arteriovenosas de los vasos esplénicos; si bien, en este caso, no se produce un descenso en la masa real de la masa plaquetar. Por último habría que considerar mecanismos mixtos, centrales y periféricos (por ejemplo la presencia de antígenos compartidos entre plaquetas y megacariocitos que provocaría una hipoproducción plaquetaria central junto a una hiperdestrucción periférica). (11, 12, 13,14)

1.1.3 Clasificación general de las trombocitopenias:

*** Trombocitopenias ADQUIRIDAS:**

○ Periféricas:

▪ Inmunes:

- Autoinmunes:
 - ❖ Púrpura trombocitopénica autoinmune: primaria, secundaria.
 - ❖ Trombocitopenia inducida por fármacos.

- Aloinmunes:
 - ❖ Trombocitopenia fetal-neonatal aloinmune.
 - ❖ Trombocitopenia postransfusional.
 - ❖ Refractariedad a las transfusiones de plaquetas.

- Otras Trombocitopenias periféricas inmunes:
 - ❖ Pseudotrombocitopenias inmunes.
 - ❖ Trombocitopenia cíclica periférica.
 - ❖ Síndrome antifosfolípido.
 - ❖ Otras asociadas a factores inmunes: TPH, alergia, etc...

▪ No Inmunes:

- Por hiperconsumo:
 - ❖ Coagulación intravascular diseminada.
 - ❖ Microangiopatía trombótica:
 - Púrpura trombótica trombocitopénica.
 - Síndrome hemolítico urémico.

- Por otras causas no inmunes:

- ❖ Hiperfunción del sistema mononuclear fagocítico.
- ❖ Hiperdestrucción: aislada, combinada con otras causas periféricas.
- ❖ Pérdida al exterior y hemodilución.

○ **Por distribución anormal:**

▪ **Por Secuestro:**

- ❖ En el bazo: Hiperesplenismo.
- ❖ En otras localizaciones.

○ **Centrales:**

▪ **Por afectación global de la hemopoyesis:**

- Hematopoyesis ineficaz:
 - ❖ Síndromes mielodisplásicos.
 - ❖ Déficit de factores de maduración.
- Supresión o hipoplásica:
 - ❖ Aplasia medular: idiopática, secundaria.
 - ❖ Hemopatías malignas.
 - ❖ Lesiones medulares secundarias: citostáticos, radiaciones, etc...

▪ **Por afectación megacariocítica aislada o predominante:**

- ❖ Púrpura trombocitopénica amegacariocítica adquirida.
- ❖ Trombocitopenia amegacariocítica cíclica.
- ❖ Trombocitopenia refractaria.
- ❖ Otras alteraciones adquiridas de la megacariopoyesis.

*** Trombocitopenias CONSTITUCIONALES o GENÉTICAS:**

○ **Trombocitopenias sin disfunción aparente:**

▪ **Macrotrombocitopenias asociadas:**

- Síndrome de May-Hegglin.
- Síndrome de Sebastian.
- Síndrome de Epstein.
- Síndrome de Fechtner.
- Microdelección 22q11.

▪ **Macrotrombocitopenias aisladas:**

- Macrotrombopenia Familiar Mediterránea.
- Trombopenia genética autosómica dominante.

○ **Patología de la membrana plaquetaria:**

▪ **Anomalías de las GP:**

- GPIb-IX-V:
 - ❖ Síndrome de Bernard-Soulier.
 - ❖ Pseudo-Von Willebrand.
- GPIIb-IIIa:
 - ❖ Síndrome de Glanzmann.
- Receptores del colágeno:
 - ❖ GPIa-IIa.
 - ❖ GPIV.

❖ GPIV.

- **Anomalías de otros receptores:**
 - Purinérgicos.
 - α_2 -adrenérgicos.
 - Del tromboxano/endoperóxidos.

- **Anomalías de la actividad procoagulante:**
 - Síndrome de Scott.
 - Síndrome de Stormorken.

- **Patología de los gránulos plaquetarios específicos:**
 - **Déficit de gránulos densos no asociado.**
 - **Déficit de gránulos densos asociados:**
 - Síndrome de Hermansky-Pudlak.
 - Síndrome de Chediak-Higashi.

 - **Déficit de los gránulos α :**
 - Síndrome de las plaquetas grises.
 - Déficit parcial.

 - **Otras anomalías de los gránulos α :**
 - Síndrome de Quebec.
 - Déficit selectivo de factores granulares.

 - **Déficit mixto de gránulos α y densos.**

- **Patología intraplaquetaria no estructural:**
 - **Anomalías del ácido araquidónico:**
 - Déficit de producción.

- Déficit de ciclooxigenasa.
- Déficit de tromboxano.

- **Anomalías de otros factores de la activación:**
 - Proteínas G
 - Fosfolipasa C...

- **Anomalías de los receptores:**
 - Purinérgicos.
 - α_2 -adrenérgicos.
 - Del tromboxano/endoperóxidos.

- **Patología de la trombocitopoyesis:**
 - **Selectiva o predominante:**
 - Trombocitopenia asociada a aplasia de radio (TAR).
 - Otras anomalías del radio:
 - Síndrome de Roberts.
 - Sinostosis radioulnar.
 - Trisomía 18.
 - Trombocitopenia amegacariocítica congénita.
 - Dismegacariopoyésis:
 - Con micromegacariocitos.
 - Tipo Paris-Trousseau...
 - Trombocitopenia autosómica dominante con anomalías del cromosoma 10.
 - Déficit de factores estimuladores de la megacariopoyesis.

 - **Aplasia global:**
 - Aplasia de Fanconi.

- Otras:
 - Disqueratosis congénitas.
 - Síndrome de Schwachman-Diamond.

- **Anomalías complejas o de mecanismo poco conocido:**
 - **Síndrome de Wiskott-Aldrich:**
 - Forma completa.
 - Trombocitopenia ligada al cromosoma X.

 - **Otras:**
 - Síndrome de Montreal.
 - AGel amiloidosis.
 - Anomalía del factor de transcripción AML1...

- **Anomalías secundarias a patología constitucional no plaquetaria:**
 - **Malformaciones vasculares:**
 - Síndrome de Kasabach-Merritt...

 - **Enfermedad de Von Willebrand:**
 - Tipo 2.
 - Tipo platelet-discordant.

 - **Patología del sistema mononuclear fagocítico:**
 - Tesaurosismosis.
 - Síndrome hemofagocítico primario.

 - **Patología inmune:**
 - Síndrome IPEX.

- Inmunodeficiencia con Hiper-IgM.
- **Síndromes genéticos complejos:**
 - Síndrome de Noonan...
- **Otras:**
 - Bazo ectópico.
 - Cardiopatías congénitas cianosantes
 - Patología del colágeno...

Como puede observarse, la multitud de patologías que cursan con disminución del recuento plaquetar suele hacer dificultosa su clasificación, no obstante, en la mayoría de tratados de diferentes especialidades suelen basarse en mecanismos etiológicos y patogénicos, combinados con otros criterios, como puede ser el momento de aparición de la trombocitopenia o su asociación a otros procesos. Además es habitual que las alteraciones funcionales sean excluidas. (11, 12, 13, 14)

1.1.4 Aproximación al manejo clínico-diagnóstico del paciente con trombocitopenia:

1.1.4.1 Anamnesis:

Con frecuencia el motivo de consulta es el hallazgo casual de trombopenia en un chequeo médico rutinario sobre una persona sana.

Una historia detallada puede proporcionar información importante acerca de la etiología de la trombocitopenia y facilitar su diagnóstico. Los aspectos más importantes que deben ser investigados incluyen los siguientes:

- La presencia de antecedentes familiares de trombocitopenia (es sorprendentemente común para diagnosticar la trombocitopenia congénita no sólo en los niños, sino incluso en los adultos).
- Historia de la enfermedad, con especial atención a las infecciones virales y bacterianas recientes.
- Enfermedades oncológicas.
- Embarazo.
- Viajes recientes (por ejemplo, la exposición a la malaria, rickettsiosis, la fiebre del dengue).
- Transfusiones recientes.
- La ingesta de alcohol y los hábitos dietéticos.
- Los factores de riesgo para el VIH y la hepatitis viral. (15, 16)
- Los medicamentos son especialmente de interés, sobre todo aquellos que comenzaron 1-2 semanas previas al desarrollo de la trombocitopenia. Hay dos tipos de trombocitopenia inducida por fármacos causada por diferentes mecanismos:
 - El primero es por efecto mielosupresor directo (por ejemplo, trombocitopenia inducida por la quimioterapia).
 - El segundo mediante la destrucción inmunitaria de las plaquetas debido a una reacción idiosincrásica de drogas (trombocitopenia inmune inducida por fármacos [PTI-f]) (16, 17). PTI-f puede ser causada por los clásicos anticuerpos plaquetares de origen farmacológico (por ejemplo, quinina), haptenos (por ejemplo, penicilina), antagonistas del receptor de la glucoproteína IIb / IIIa (por ejemplo, tirofibán) (18), la estimulación de la formación de autoanticuerpos (por ejemplo, oro) y la formación de complejos inmunes (por ejemplo, heparina*) (19). El alcohol, algunos preparados de hierbas e incluso ciertos alimentos y bebidas puede estar implicado en la patogénesis de la trombocitopenia inducida por drogas (16).

* Especial atención debe prestarse a la exposición reciente a la heparina (y heparina de bajo peso molecular), como posible causa de trombocitopenia grave, a veces con compromiso vital (19). Típicamente trombocitopenia se producirá entre 5 y 14 días después de la primera dosis de heparina, pero, si ha existido una administración de heparina en los 100 días previos, la disminución en el recuento de plaquetas, puede ocurrir en pocas horas tras la administración. Similar a la PTI, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH/HIT) es un trastorno inmunitario, pero caracterizado por el consumo y la trombosis, características que distinguen a la trombocitopenia inducida por heparina de la PTI.

- Las vacunas (20) también pueden estar asociadas a trombocitopenia, la patogénesis consiste en la formación de un complejo inmune. Muchos tipos de vacunas se han implicado en la patogénesis de la trombocitopenia. El mejor estudiado de ellos es el sarampión, la parotiditis y la rubéola (La triple vírica). También hay documentación acerca de desarrollo de trombocitopenia aguda tras la vacunación frente al *Haemophilus influenzae*, el Virus de la Hepatitis B y el Virus de la Varicela-Zoster, aunque la incidencia es muy baja. (20, 16)

1.1.4.2 Examen físico:

Una exploración física concienzuda, aquí, como en todo estudio inicial de cualquier patología, debe ser un pilar fundamental en la orientación diagnóstica y etiológica.

En primer lugar, un examen físico general mediante inspección, palpación y la auscultación puede informar al facultativo de la salud general del paciente, hallando, por ejemplo, la presencia de comorbilidades. En segundo lugar, el examen del sistema

músculo-esquelético puede arrojar luz sobre las posibles causas de la trombocitopenia, como se indica a continuación.

Especial atención debe prestarse a:

- Sangrado / Púrpura: Algunos pacientes tienen tendencia a la hemorragia, independientemente de la etiología. Por lo general, las personas con recuentos de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/L$ presentan con mayor frecuencia petequias, púrpura y equimosis. Las petequias son la seña de identidad de la hemorragia relacionada con las plaquetas.
- Adenopatías: Linfomas, leucemias agudas o crónicas (Leucemia linfoblástica aguda de células T, Leucemia linfocítica crónica...), infecciones virales (virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), el VIH, la tuberculosis, sarcoidosis, síndrome linfoproliferativo autoinmune (síndrome de Canale-Smith).
- Esplenomegalia: Enfermedad de Gaucher, hipertensión portal, cirrosis, ciertos tipos de linfoma y leucemia (por ejemplo, LLC.), Mielofibrosis con hematopoyesis extramedular, infecciones (por ejemplo, malaria), infecciones por VEB y CMV.
- Hepatomegalia: Hepatitis crónica, linfoma hepatoesplénico...
- Alteraciones esqueléticas: Baja talla, malformaciones de los pulgares y los antebrazos se observan en pacientes con anemia de Fanconi, trombocitopenia asociada a la aplasia de radio (síndrome TAR) que se caracterizan por la ausencia o acortamiento bilateral de los radios, anomalías del pulgar... (21)
- Anomalías múltiples comunes en los síndromes hereditarios: Dismorfia facias (síndrome de Jacobsen, síndrome velocardiofacial); paladar hendido (síndrome

de DiGeorge); Alteraciones oculares, nefrourológicas, óticas (trastornos relacionados con MYH9 [Anomalía de May-Hegglin asociada a genes MYH9]); Alteraciones cardiacas, digestivas, del sistema nervioso central, signos de hipogonadismo (anemia de Fanconi). (21)

- Dermopatías: la pigmentación anormal de la piel en la anemia de Fanconi, lesiones cutáneas necróticas en pacientes con TIH, eczema en el síndrome de Wiskott-Aldrich, leucomelanodermia junto con distrofia ungueal tipo perionixis purulenta en la disqueratosis congénita...

1.1.4.3 Pruebas complementarias básicas o de “screening”:

✚ Hemograma:

En la actualidad las plaquetas (y resto de series celulares), se valoran mediante los autoanalizadores hematológicos, los cuales, además generan otros parámetros como el volumen plaquetar medio (VMP), y su distribución. Pero en comparación con el resto de series celulares, el recuento de plaquetas, por su pequeño tamaño, carecer de características tintoriales (tales como la hemoglobina eritrocitaria o la peroxidasa granulocítica), su función fisiológica extremadamente lábil (se activan al contacto con el vidrio, el frío, anticoagulantes...), hace que el recuento de plaquetas ofrezca mayores dificultades en su realización y se obtengan con más frecuencia resultados inexactos, principalmente debidos a un aumento de volumen plaquetario o la formación de agregados que constituyen artefactos para el recuento y el resto de parámetros. Para una mayor exactitud es mejor recurrir a métodos microscópicos. (23)

Aspectos destacables a tener en cuenta clínicamente:

- Una trombocitopenia aislada se asocia típicamente con trastornos autoinmunes (22) (por ejemplo, PTI, PTI-f) y trastornos hereditarios (por ejemplo: S. De Bernard-Soulier, síndrome TAR), pero es poco común en los procesos malignos que afectan la médula ósea.
- La trombocitopenia asociada con la anemia y leucopenia (pancitopenia), puede ser causada por supresión de la médula ósea por varios medicamentos (comúnmente quimioterapia, raramente medicamentos antihipertensivos y antibióticos como por ejemplo el cloranfenicol); infecciones virales (VIH); infecciones bacterianas (leishmaniasis); deficiencia severa de ácido fólico y de vitamina B12; hemoglobinuria paroxística nocturna; lupus eritematoso sistémico (LES); trastornos hereditarios (disqueratosis congénita, anemia de Fanconi); Enfermedades onco-hematológicas (enfermedad metastásica, leucemia, linfoma con infiltración de la médula ósea, mieloma múltiple, tumores sólidos excepcionalmente...); o insuficiencia de la médula ósea (anemia aplásica, síndrome mielodisplásico...).
- Si la trombocitopenia se asocia a neutrofilia, la infección se debe ser considerada en primer lugar, principalmente cuando se produce un aumento del porcentaje de neutrófilos inmaduros o “desviación izquierda de la fórmula”, con presencia de bandas, metamielocitos y mielocitos (aunque no se debe olvidar la leucemia mieloide crónica).
- La trombocitopenia puede ir acompañada de linfocitosis sugerente de neoplasias linfoides (como la leucemia linfocítica crónica [LLC]), o infecciones virales, o incluso la tos ferina.

Frotis de sangre:

Frotis de sangre tiene un valor inestimable para el diagnóstico de trombocitopenia:

1. En primer lugar, como se ha comentado, permite excluir la pseudotrombocitopenia.
2. En segundo lugar, en los casos de trombocitopenia verdadera, la morfología de las células de la sangre debe ser investigada a fondo, ya que nos permite orientar el diagnóstico. Exponemos algunos ejemplos:

- Las plaquetas gigantes se pueden encontrar con diferentes tipos de trombocitopenia hereditaria (Trombocitopenia de Paris-Trousseau, síndrome de las plaquetas grises, Síndrome de Bernard-Soulier) y estos pueden dar lugar a recuentos falsamente bajos de plaquetas, ya que estas pueden no ser reconocidas o “contadas” como plaquetas en los autoanalizadores.

Los microtrombocitos se ven típicamente en el Síndrome de Wiskott-Aldrich o trombocitopenia ligada al cromosoma X (24), y en las infecciones TORCH (toxoplasmosis [otros como la sífilis, varicela-zoster, parvovirus B19], rubéola, citomegalovirus, y virus herpes).

- Las alteraciones en el resto de células sanguíneas también deben ser valorados ya que nos orientan hacia posibles etiologías de las trombocitopenias:
- Neutrófilos con granulación tóxica se observan en los frotis de sangre de pacientes con infecciones graves o sepsis.

Los cuerpos de Döhle en el citoplasma de los neutrófilos se observan en los trastornos relacionados con el gen MYH9 (Anomalía de May-Hegglin).

Los neutrófilos con núcleos bilobulados sugieren anomalía de Pelger-Huet.

- Los linfocitos atípicos se ven en muchas infecciones virales en niños, pero el virus de Epstein-Barr es el que clásicamente asociada con linfocitos atípicos tipo II linfocitos o células de Downey.
- La observación de células blásticas en un frotis de sangre orienta rápidamente a una leucemia aguda, siguiendo con pruebas complementarias tales como el aspirado/biopsia de médula osea, citogenética...
- Eritrocitos fragmentados (esquistocitos), son comunes en casos de anemia hemolítica microangiopática (como PTT y CID). Los dacriocitos (eritrocitos en "lágrima") y eritrocitos nucleados nos deberían llevar también a un estudio de médula ósea, ya que estos hallazgos pueden ser indicativos de un síndrome mieloproliferativo tipo mielofibrosis primaria o un síndrome mielodisplásico.

Pruebas adicionales:

- Bioquímica: ej:
 - La lactato deshidrogenasa sanguínea elevada (LDH) y bilirrubina indirecta, combinada con un bajo nivel de haptoglobina y una prueba de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs directa), son comunes en los pacientes con síndrome de Evans, que cursa con anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia (ambos procesos al mismo tiempo, o, más comúnmente, en diferentes momentos), como consecuencia de anticuerpos anti-plaquetarios y anti-eritrocitos.
 - Una LDH elevada combinada con deterioro de la función renal puede indicar PTT o el síndrome urémico hemolítico (SHU).

- Las enzimas hepáticas elevadas con o sin aumento de la bilirrubina, LDH y fosfatasa alcalina deberían llevar a investigar una posible hepatopatía (hepatitis viral, hepatitis tóxica inducida por drogas o), cirrosis, y la infección viral, como el citomegalovirus (por lo general sólo las enzimas hepáticas y la LDH están elevados).
- Estudios de coagulación: *ej:* El tiempo de protrombina prolongado (PT), el fibrinógeno bajo, y el D-dímeros elevadas son las típicas de la CID.
- Otras: Las pruebas serológicas para virus, los hemocultivos, anticuerpos anti-plaquetas, biopsia de médula ósea y muchas otras pruebas de diagnóstico se pueden realizar según el criterio del médico de acuerdo a los signos clínicos y el curso de la enfermedad.

1.1.5 Generalidades del tratamiento:

En la práctica clínica habitual, la cuestión más difícil es encontrar la causa del desorden hematológico en el menor tiempo posible y tratar al paciente en consecuencia. Lo ideal sería que siempre el tratamiento fuese dirigido a la etiología desencadenante, pero en la realidad, especialmente si el paciente presenta sangrado activo, no es posible recabar toda la información necesaria que permita al facultativo evaluar todos los pros y los contras de los diferentes actuaciones terapéuticas, ya que ha de ser administrado sin demora. En esos casos, el tratamiento que tiene un rápido efecto y carece de efectos secundarios de relevancia, es el más razonable. Por lo tanto, los tratamientos administrados en situaciones de emergencia, como la transfusión de plaquetas, por lo general, no son opciones terapéuticas a largo plazo. Por otro lado, las transfusiones de plaquetas pueden no ser útiles en ciertas etiologías, por ejemplo, en PTI, trombocitopenia inducida por heparina y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Por lo tanto, es muy importante reconocer los signos y síntomas de estas

entidades y adecuar los tratamientos, tanto de urgencia como etiológicos o a largo plazo, a dichos hallazgos.

1.1.5.1 Tratamiento no específico:

+ Fármacos hemostáticos:

Es un grupo heterogéneo de fármacos con capacidad para mejorar la hemostasia primaria o disminuir la fibrinólisis y que, sin modificar la cantidad de plaquetas, disminuyen la posibilidad o la intensidad de las complicaciones hemorrágicas, también recomendados como armas de primera línea de combate de la hemorragia para reservar las transfusiones de plaquetas para los casos imprescindibles (evitando el riesgo del uso de hemoderivados). (25)

- Desmopresina:

DDAVP (1-desamino-8-D-Arginina Vasopresina) es un análogo sintético de la hormona antidiurética. Es capaz de aumentar las concentraciones plasmáticas de factor VIII y de multímeros de alto peso molecular del factor de Von Willebrand (movilizados al parecer desde las células endoteliales), aumentando la adhesividad de las plaquetas.

La administración es intravenosa a dosis de 0,4 µg/kg (máximo 24 µg), alcanzando el pico de acción a los 60-120 minutos tras la infusión (300-400% mayor que la basal), perdurando el efecto entre 6 a 12 horas. Pierde efecto si se administran dosis repetidas en intervalos inferiores a 24 horas o si se administra durante más de 3-4 días seguidos por disminución de los depósitos intracelulares.

Las indicaciones son (destacables):

1. Introducción 1: Trombocitopenia

- Hemofilia A leve o moderada con hemorragias no graves o como profilaxis en extracciones dentarias o cirugía menor.
- Enfermedad de Von Willebrand tipo 1 y 2ª.
- Algunas trombocitopatías y trombocitopenias constitucionales.
- Hepatopatía crónica con alteración de la coagulación y trombopenia.
- Uremia asociada a insuficiencia renal.
- Cirugía cardiaca con bypass cardiopulmonar de larga duración.
- Cirugía correctora de Harrington en la columna vertebral.

Los pacientes urémicos y cirróticos mejoran de manera sensible en tiempo de sangría respondiendo casi de manera constante.

En las cirugías muy sangrantes (alto consumo de plaquetas), como la cardiaca con bypass o la de Harrington se consigue disminución de las pérdidas hemáticas y requerimientos transfusionales.

La respuesta individual a la desmopresina suele ser variable, por lo que en ocasiones se aconseja realizar un test de estimulación previo a la cirugía. (26, 27, 28)

- **Antifibrinolíticos:**

La fibrinólisis es un proceso, local o sistémico, que se desencadena habitualmente en presencia de fibrina, cuando el plasminógeno se convierte en plasmina, enzima capaz de romper la fibrina. El plasminógeno y la plasmina reconocen y se unen a la fibrina mediante una secuencia de aminoácidos afín a la lisina (*lysine-binding sites*). Los antifibrinolíticos interfieren en estos procesos:

- El ácido ε-aminocaproico (EACA) y el ácido tranexámico (TXA), llamados análogos de la lisina, compiten molecularmente con la fibrina por los *lysine-binding sites* de la plasmina y del plasminógeno, disminuyendo su capacidad fibrinolítica. Las dosis para un adulto son 1gr/6 horas de EACA y 100mg/kg/6 horas para el TXA. Son eficaces también en terapéutica en hemorragias locales por trombocitopenias-trombocitopatías, hemofilia y enfermedad de Von Willebrand (enjuagues en cirugía oral). El uso IV u oral pueden ser de utilidad en la leucemia promielocítica y reduce el consumo de hematíes y plaquetas en trombocitopenias prolongadas de cualquier etiología. (29, 30, 31)

- La aprotinina es un inhibidor natural de varias serin-proteasas, entre ellas de la plasmina. Su administración reduce claramente las pérdidas hemorrágicas cuando se prevea o se haya producido la activación de la fibrinólisis. Se cree que indirectamente podría preservar la funcionabilidad plaquetaria. Utilizada en el bypass cardiopulmonar a dosis de 2×10^6 KIU en bolo seguido de $0,5 \times 10^6$ KIU/hora intraoperatoria. (31, 32)

- Factor VII activado recombinante:

Potente fármaco hemostático cuya principal aplicación es la prevención y el manejo de complicaciones hemorrágicas en pacientes hemofílicos con inhibidor del factor VIII. Pero ha demostrado su eficacia en tratamiento de sangrados graves en pacientes con trombocitopatías. (33)

Transfusiones de plaquetas:

Indicadas para prevenir y/o tratar hemorragias debidas a defectos cuantitativos o cualitativos de las plaquetas. El hemoderivado a utilizar es el concentrado de plaquetas; que en resumen se pueden obtener a partir de:

- Concentrado de mezcla de plaquetas (*pool*): Suspensión de plaquetas obtenidas mediante el procesamiento de varias unidades de sangre total y su mezcla durante o posterior a la separación. Debe tener un volumen superior a 40 ml de plasma por cada $0,6 \times 10^{11}$, lo cual hace que se sitúe alrededor de 250-300 cc y su contenido plaquetar en más de 3×10^{11} .
- Concentrado de plaquetas obtenido mediante aféresis de donante único: Suspensión de plaquetas en plasma u otro medio de conservación, obtenidas del mismo donante mediante un equipo de separación celular. Debe tener un volumen superior a 40 ml de plasma por cada $0,6 \times 10^{11}$, lo cual hace que se sitúe alrededor de 250-300 cc y su contenido plaquetar en más de 3×10^{11} .

Los concentrados de plaquetas (ambos tipos), deben conservarse entre 20 – 24°C en bolsas de plástico permeables a gases, con agitación continua suave. En estas condiciones las plaquetas son viables durante 5 días, ampliables hasta 7 días si se emplean sistemas de reducción bacteriana o de contaminación bacteriana. Sin agitación a 20-24°C solo son viables un máximo de 24 horas, y 6 horas máximo en sistema abierto. (34)

✓ **Indicaciones principales:**

- Trombocitopenias de origen central:

- Paciente estable, sin factores de hiperconsumo, mantener por encima de $10 \times 10^9/L$.
 - Si asociación de factores de hiperconsumo (fiebre, infección, coagulopatía, marcada leucocitosis, hiperemésis...), mantener entre $20-30 \times 10^9/L$. En caso de hemorragia grave mantener por encima de $50 \times 10^9/L$.
 - En procedimientos invasivos, mantener por encima de $50 \times 10^9/L$.
 - Las transfusiones profilácticas no están indicadas en pacientes en los que el soporte transfusional pueda ser necesario durante largos periodos de tiempo (anemia aplásica, SMD, hipoplasia megacariocítica...) pro el riesgo de aloinmunización que produzca una refractariedad a la transfusión de plaquetas cuando presenten hemorragias, salvo en fases de inestabilidad (cirugía, fiebre...).
- Cirugía y exploraciones cruentas: Mantener por encima de $50 \times 10^9/L$. En caso de cirugías en que pequeñas hemorragias constituyan un riesgo vital o puedan lesionar órganos vitales (sistema nervioso central, uréter...), se recomiendan recuentos por encima de $100 \times 10^9/L$.
 - Transfusión masiva de sangre, los pacientes deben recibir transfusión de plaquetas si recuentos inferiores a $50 \times 10^9/L$, aunque si han sufrido importantes traumatismos, heridas amplias o lesiones en el sistema nervioso central, es más prudente mantener por encima de $100 \times 10^9/L$.
 - Cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, es importante mantener por encima de $50 \times 10^9/L$, y transfundir si duda si presenta hemorragia microvascular, es incluso “aceptable” transfundir de manera empírica en estos casos o en un trasplante cardiopulmonar en los que se presupone una

alteración del funcionalismo plaquetar por el propio procedimiento. No conviene olvidar la administración de DDAVP.

- En la púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI), no está indicado transfundir plaquetas a estos pacientes si no presentan cuadro hemorrágico importante o sospecha de hemorragia del SNC. Las plaquetas, probablemente, serán destruidas rápidamente por los anticuerpos circulantes, por lo que se deberá repetir la transfusión las veces necesarias hasta controlar la hemorragia.
- En la coagulación intravascular diseminada (CID) aguda, el tratamiento etiológico es el primordial, la transfusión de plaquetas debe quedar como apoyo al control de las manifestaciones hemorrágicas debidas a la trombocitopenia. No se recomienda transfusión en CID crónica y/o en ausencia de hemorragia.
- En las trombocitopatías adquiridas, solo se realizará transfusión si existe fracaso de las medidas terapéuticas alternativas o no es posible esperar a su efecto, es decir solo en casos de hemorragia grave y necesidad de intervención quirúrgica.
- Contraindicaciones de la transfusión de plaquetas ya han sido comentadas, no se aconseja en PTI ni en TIH salvo hemorragia vital. (35, 36)

✓ **Reacciones adversas a las transfusiones de plaquetas:**

- Transmisión de enfermedades infecciosas: Por infecciones no detectadas en donante, si bien es bajo, no es cero (VIH: 1/2381000, VHC: 1/806000, VHB: 1/177000).
- Contaminación bacteriana: Raro pero potencialmente mortal. Con un 1% de los concentrados de plaquetas, es el componente más frecuentemente implicado,

ya que su método de conservación favorece el desarrollo bacteriano, siendo las GRAM+ las más frecuentes.

- Reacciones febriles no hemolíticas: Complicación frecuente (1-2% de los receptores), cuando se utilizan componentes con elevada contaminación leucocitaria por el acúmulo de citoquinas, aunque pueden deberse a pirógenos, anticuerpos del sistema HLA o plaquetarios en el plasma del receptor (reduciéndose notablemente desde la incorporación de la leucorreducción universal y la utilización de productos filtrados). Clínicamente cursa con elevación de la temperatura corporal, escalofríos, eritema, taquicardia, taquipnea y malestar. No hay hipotensión ni shock. Suelen ser autolimitadas y sin importancia, pero conviene realizar un diagnóstico diferencial de otras causas más graves (contaminación bacteriana o hemólisis...).
- Otras: Modificaciones de la inmunomodulación, reacciones urticariformes, anafilaxia, sobrecarga circulatoria, aloinmunización eritrocitaria y hemólisis, lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)... (37)

Para terminar, nos gustaría dar una breve pincelada a la **Refractariedad a la transfusión de plaquetas**, que es aquel recuento plaquetario postransfusional inferior al esperado. Este concepto se mide utilizando el incremento corregido del recuento o IRC (recuento postransfusión $\times 10^{11}$ – recuento pretransfusión $\times 10^{11}$ \times superficie corporal / plaquetas transfundidas $\times 10^{11}$) si el porcentaje de recuperación plaquetar es inferior al 20% en dos transfusiones secuenciales y usando plaquetas ABO idénticas sugiere refractariedad. Siendo poco práctico en la clínica habitual, se estima que un paciente presenta refractariedad a la ausencia de respuesta a las transfusiones, determinada como al menos dos IRC inferiores a $7,5 \times 10^9/L$ a la hora de ser transfundido. (Se asume que un producto de aféresis contiene 4×10^{11} y uno de donante total $0.7 \times 10^{11}/L$, y la superficie del paciente es $2m^2$).

Las causas de refractariedad se dividen en 2: Inmunes del 25-39% de los casos y se deben fundamentalmente a anticuerpos HLA y menos frecuente a anticuerpos antiplaquetarios específicos (exposiciones previas como embarazo, transfusiones, trasplante...) y no inmunes (fiebre, sepsis, esplenomegalia, CID, enfermedad del injerto contra huésped [EICH], fármacos...).

La prevención a la aloinmunización se realiza mediante la reducción de leucocitos transfundidos a menos de 1×10^6 por dosis terapéutica (mediante filtración o radiación). Se aconseja transfundir componentes sanguíneos leucorreducidos a aquellos que requiera soporte crónico con transfusiones de plaquetas y los pacientes candidatos a trasplante de células hematopoyéticas o de órgano sólido. (38)

Esplenectomía:

La extirpación del bazo con tratamiento de diversos trastornos, relacionados con la patología de las plaquetas o con problemas anatómicos del mismo, ya fue vagamente citada en la antigua Grecia y consta en la literatura romana de antes de Cristo. La esplenectomía fue instaurada al parecer en 1549, y, de manera terapéutica, se describió en diversas ocasiones a lo largo del siglo XVIII, pero todos los pacientes fallecieron. A finales del siglo XIX se reportaron series de pacientes esplenectomizados, fundamentalmente por quistes, abscesos, traumatismos, y esplenomegalia gigante (39). La técnica quirúrgica mejoró a lo largo de los años, y en 1930 la mortalidad de la esplenectomía practicada por púrpura trombocitopénica o por ictericia hemolítica congénita en 2 series de pacientes era menor del 5%. (40)

✓ Indicaciones de la esplenectomía:

- Púrpura trombocitopénica autoinmune.
- Anemia hemolítica autoinmune.

- Esferocitosis hereditaria.
- Esplenomegalias congestivas asociadas a citopenias.
- Coadyuvante en la terapia de algunas hemopatías malignas.
- Diagnóstico de patología esplénica.
- Traumatismos.

Se admite la indicación de esplenectomía cuando el bazo ejerce un efecto destructivo sobre las células hematopoyéticas y, no es ni necesaria ni deseable cuando el órgano tiene una función beneficiosa como la producción de anticuerpos o la hematopoyesis.

(41)

La extirpación del bazo implica una serie de efectos o cambios en las células circulantes *(42)*:

- Eritrocitos: Pueden aparecer eritroblastos ortocromáticos y corpúsculos de Howell – Jolly (hallazgo más característico de la exéresis del bazo y pueden permanecer durante años). El porcentaje de reticulocitos suele estar incrementado y es posible observar siderocitos, punteado basófilo, dianocitos y equinocitos.
- Leucocitos: Puede aparecer leucocitosis, sobre todo en las 2 primeras semanas post-esplenectomía.
- Plaquetas: Puede aparecer trombocitosis reactiva en los casos de esplenectomía por traumatismo, anemia hemolítica autoinmune o extensión/tratamiento de algún tipo de linfoma. Suele observarse un

incremento tras 1 a 10 días, llegando al pico máximo entre 1 a 3 semanas, pudiendo sobrepasar las $1000 \times 10^9/L$ plaquetas. Normalmente el número de plaquetas suele volver a niveles previos, pero en ocasiones pasan años hasta conseguirlo.

✓ Complicaciones de la esplenectomía:

- Sepsis (43): Complicación rara pero potencialmente letal, debida a la incapacidad de los macrófagos hepáticos y pulmonares de eliminar de manera efectiva los gérmenes circulantes en la sangre en ausencia de las concentraciones protectoras del anticuerpo IgG opsonizante, es decir, con capacidad fagocítica. En algunas revisiones se concluye que el mayor riesgo de sepsis es cuando se realiza la esplenectomía en los 2 primeros años de vida (41). Otros factores de riesgo son la existencia de otras enfermedades de base que predispongan a la infección. En individuos normales se incrementa el riesgo durante los 2 años siguientes a la intervención. La incidencia acumulada oscila entre el 1,5% y el 25% según la enfermedad de base (42). Por ello se recomienda, en caso de esplenectomía por traumatismo, conservar si es posible parcialmente el órgano, y con ello la función esplénica.

La sepsis es un cuadro de inicio súbito, y curso clínico fulminante, pudiendo ocurrir en horas o en 1-2 días la muerte. Es importante la educación del paciente, que conozca los síntomas de alerta para acudir prontamente a un servicio de urgencias para comenzar tratamiento lo antes posible.

Los gérmenes más frecuentemente implicados son el neumococo junto con el meningococo (48%), y también, E. Coli, Haemophilus influenzae, estafilococo y estreptococo (cada uno entre el 7 – 12%).

Por ello se recomienda, al menos dos semanas antes de la esplenectomía, debe realizar la vacunación del paciente frente a

Haemophilus influenzae tipo B, frente a Neisseria meningitidis (meningococo) y Streptococcus pneumoniae (neumococo), con sus revacunaciones pertinentes (44, 45). Tras cualquier vacuna, se ha de vigilar la posible agudización temporal de la trombocitopenia.

✓ Recomendaciones a considerar tras una esplenectomía:

- Profilaxis antitrombótica esta instaurada en pacientes sometidos a una esplenectomía (normalmente con heparina de bajo peso molecular), y manteniendo hasta 4 semanas tras la misma en pacientes con alto riesgo de trombosis del eje espleno-portal; pero hay que valorar los posibles riesgos hemorrágicos individuales del paciente. (46)
- La mortalidad por sepsis es del 1,4%. No hay consenso sobre la indicación de profilaxis antibiótica en los adultos. En caso de alto riesgo infeccioso o infecciones de repetición pese a la adecuada vacunación, se ha propuesto hacer profilaxis antibiotica con uno de los siguientes esquemas: penicilina G benzatina, 1.200.000 UI/mes; fenoximetilpenicilina, 250-500 mg dos veces al día; amoxicilina clavulánico, 500/125 mg en una dosis diaria, o eritromicina, 500 mg dos veces al día en casos de alergia a las penicilinas (44, 45). Ante cuadros de infección, el tratamiento empírico oral recomendado es amoxicilina-clavulánico 500/125 mg/8 horas; cefuroxima acetilo 1 g/12 h, o levofloxacino 500 mg/24 h. (47)

✓ Fracaso de la esplenectomía:

Si la esplenectomía fracasa (del 5 al 20%), puede ser debido, entre otras causas a la presencia de bazos accesorios, localizados en el pedículo esplénico, en el páncreas y en el peritoneo, y en el área de la zona esplénica

(48). En caso de duda pueden plantearse exploraciones mediante gammagrafía con ^{99m}Tc o ^{111}In .

1.1.5.2 Tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI):

Nos es imposible dejar de abordar, como hematólogos, aunque sea de forma escueta, el tratamiento de la PTI:

Las tasas de incidencia de PTI son 100 casos por millón de habitantes / año. En España se estima que podría haber entre 3000 y 5000 casos. (49)

En muchos de los casos de PTI puede no requerirse tratamiento, y la remisión espontánea es común en los niños. Sin embargo, los pacientes con recuento inferiores a $50 \times 10^9/\text{L}$ son controlados más de cerca, con análisis de sangre periódicos; y los que tienen recuentos por debajo de $10\text{-}20 \times 10^9/\text{L}$, sí suelen tratarse, ya que el riesgo de sangrado espontáneo grave, especialmente el de la hemorragia intracraneal, es mucho mayor conforme desciende el recuento. Y por supuesto, todo paciente que presente síntomas de hemorragia grave secundaria a trombocitopenia, también debe ser tratada. (50, 51)

Según las directrices Sociedad Americana de Hematología (ASH) de 2011 y el “International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia” de 2010, pacientes con plaquetas inferiores a $30 \times 10^9/\text{L}$, el paciente puede ser considerado para iniciar tratamiento (grado 2C) (52), pero en la práctica clínica son muchos los factores que deben tomarse en cuenta (por ejemplo, la tendencia al sangrado, la funcionabilidad plaquetaria, la edad, la historia clínica, los medicamentos concomitantes, la fragilidad vascular, la tensión arterial,

antecedentes...).

En caso de requerir tratamiento, los fármacos de **primera línea**:

- Prednisona a dosis de 1 mg / kg / día por vía oral, durante un máximo de 21 a 28 días, dependiendo de la respuesta, seguida de disminución progresiva de dosis.
- Dexametasona 40 mg al día durante 4 días. Con esta pauta se han reportado mayores respuestas y también mayor porcentaje de mantenimiento de la respuesta tras su supresión (53), pero no existen datos comparativos a favor de la dexametasona.
- Las inmunoglobulinas intravenosas se pueden utilizar como tratamiento inicial con o sin esteroides (52). La dosis inicial de inmunoglobulinas intravenosas es de 0,4 g/kg/día durante un máximo de 5 días o, alternativamente, un ciclo corto de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg durante 1-2 días), han demostrado su eficacia. (54)

La mayoría de los pacientes adultos recaerán después del tratamiento inicial (o son refractarios a la terapia de primera línea) y requerirán una terapia de **segunda línea**:

- La Esplenectomía es la opción más eficaz en el tratamiento de segunda línea. La tasa inicial de respuesta es aproximadamente del 80-85%, con una tasa de respuesta a los 5 años del 60-65%. Por desgracia, los factores predictivos de la respuesta a la esplenectomía no están bien definidos todavía. (55, 56)
- Existen otras opciones de tratamiento de segunda línea, además, con pruebas documentadas de eficacia (que permite el aplazamiento de la esplenectomía), que incluyen numerosos agentes: azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida,

danazol, alcaloides de la vinca, micofenolato mofetilo, rituximab, y agonistas del receptor de trombopoyetina (57). El Rituximab, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 primero y principal (existen otros varios), se utiliza ampliamente en PTI, en varios regímenes y combinaciones con otros fármacos, por ejemplo con dexametasona. La pauta de rituximab más utilizada es la infusión intravenosa de 375 mg/m² administrada una vez por semana durante 4 semanas (58). Patel et al. (59) publicaron recientemente de los resultados a 5 años en niños y adultos. Este estudio eligió específicamente a los que respondieron a rituximab, con el fin de evaluar la duración de dicha respuesta a 5 o más años desde el tratamiento inicial. El mantenimiento de la respuesta a 5 años ha sido del 26% para los niños y del 21% para los adultos (59). Dos estudios demostraron que la adición de dexametasona con rituximab presentan respuestas mantenidas más prolongadas que dexametasona en monoterapia, sobre todo en los pacientes recién diagnosticados y con enfermedad persistente. (60, 61)

- El uso de agonistas de los receptores de trombopoyetina es una estrategia eficaz y segura como tratamiento de segunda línea; para los pacientes en los que la esplenectomía esté contraindicada o que no la acepten (únicos con grado de recomendación A según las guías internacionales) (64). Los agentes trombopoyéticos son fármacos con un mecanismo de acción totalmente diferente al de los fármacos que se han utilizado, clásicamente, en el tratamiento de la PTI, ya que no modifican la respuesta inmune sino que aumentan la producción plaquetaria, estimulando el receptor de la trombopoyetina. Se dispone de dos agonistas del receptor de la trombopoyetina, el romiplostim y el eltrombopag. (62, 63)

Introducción parte 2:

1.2 Helicobacter pylori

1.2.1 Breve reseña histórica

La infección por *H. pylori* es una de las infecciones bacterianas más comunes en los seres humanos afectando a la mayoría de la población en todo el mundo. La historia de *H. pylori* y el reconocimiento de su papel en la patología gástrica comenzó en simples descripciones histológicas de microorganismos espirales en la mucosa gástrica de hombres y animales.

En 1875 Bottcher y Letulle, investigadores alemanes descubren una bacteria en la base y en los bordes de úlceras gástricas, sugiriendo como hipótesis que la bacteria puede ser causa de la enfermedad ulcerosa, pero como no pudieron cultivar a la bacteria, la información no fue motivo de atención y fue olvidada. (65)

En 1893 Giulio Bizzozero (curiosamente, el mismo investigador italiano que reconoció el papel de las plaquetas en la formación del trombo, así como su *bautismo*), identifica bacterias de con forma de espiral en la mucosa gástrica de los perros, infiltrando las glándulas e incluso dentro del citoplasma y las vacuolas de las células parietales; dicho organismo fue *bautizado* posteriormente como "*Helicobacter bizzozeroni*" en 1996 (66). Tres años después, en 1896, Salomon describe la misma bacteria en el estómago de ratas (en otras publicaciones se menciona que fue en gatos). (67)



Fig. 4. Imagen de uno de los dibujos de G. Bizzozero en los que describía la bacteria en la mucosa gástrica.

W. Jaworski, Profesor de Medicina en la Universidad Jaguelónica de Cracovia (Polonia), fue el primero en describir los organismos espirales en el sedimento de lavados gástricos obtenidos de seres humanos en 1899 (68). Descubrió unas bacterias con la forma espiral clásica, llamándolas *Vibrio rugula*, siendo el primero en relacionar la posible participación de dicho microorganismo en las enfermedades gástricas. Su trabajo sobre las bacterias gástricas se incluyó en el enorme "Manual de enfermedades gástricas" pero apenas fue conocido, ya que estaba escrito en polaco, hasta que posteriormente fue "redescubierto" por Konturek et al. (69), y más tarde incluido por Modlin en su libro "Historia de la Gastroenterología" (70). Jaworski se considera (sobre todo por los polacos), un pionero mundial en gastroenterología, particularmente en microbiología gástrica a finales del siglo XIX, y representa la principal aportación polaca a la historia de la gastroenterología. En 1906 Krienitz (otras publicaciones lo nombran Karientz), confirma los hallazgos de Jaworski, encontrando bacterias espirales en la mucosa de los estómagos de pacientes que habían padecido cancer. (71)



Fig. 5. Walery Jaworski (20/03/1849 – 17/07/1924).

En 1938 la asociación entre espiroquetas e inflamación gástrica en macacos es descrita por Doenges; este autor reportó también la presencia de dichos microorganismos en el 43 % de estómagos humanos estudiados en necropsias.

En 1940 Freedberg publicó que las espiroquetas descritas por Doenges no tenían un papel etiológico en las enfermedades gástricas del hombre. Pero también en el mismo

1. Introducción 2: Helicobacter pylori

año Gorham postuló la hipótesis de que una “bacteria acidófila” era la causa de úlceras gástricas. (72, 73, 74)

Fue en 1979 cuando el patólogo Robin Warren identifica una bacteria, estudiando las biopsias gástricas de un paciente con gastritis crónica activa, iniciando “La era del *Helicobacter pylori*”; las investigaciones Warren continúan estudiando biopsias de pacientes con gastritis, describiendo bacterias en forma de espirales localizadas entre la capa mucosa y la superficie del epitelio, y durante dos años confirma dicho hallazgo; pero su mérito lo representa, sin duda, el asociar la presencia de la bacteria como posible factor etiológico o causal de alteraciones inflamatorias de grado variable de la mucosa gástrica del hombre. En 1981 el gastroenterólogo clínico Barry Marshall confirma y apoya los descubrimientos del patólogo, y en 1982 logran el cultivo de la bacteria del moco obtenido de once pacientes con gastritis demostradas también en biopsias, y lo contrario la ausencia de bacterias en biopsias de estómagos de pacientes normales. En 1983 ambos autores comunican sus observaciones con estudios histopatológicos y tinciones de plata y al germen lo denominan *Campilobacter pyloridis* y después *Campilobacter pylori* (corrigiendo la gramática latina). Ese mismo año logran identificar al bacilo en el cultivo de moco gástrico, hecho que en múltiples comunicaciones lo denominan como fortuito, por tratarse de un cultivo olvidado por varios días (75, 76). Siguiendo con la hipótesis, Barry Marsall se autoinfecta en 1985, para demostrar la patogenicidad de la bacteria, ingiriendo una cepa de bacilos cultivada y obtenida de un paciente de 66 años con diagnóstico de dispepsia no ulcerosa, y a las dos semanas tiene la misma sintomatología manifestada por crisis de dolor en epigástrico, náuseas y vómitos; se le realiza una endoscopia y en las biopsias de su propia mucosa gástrica se identifican los bacilos; en unas publicaciones se describe que curó espontáneamente (77), y en otras que recibió tratamiento con sales de bismuto y metronidazol. (78)

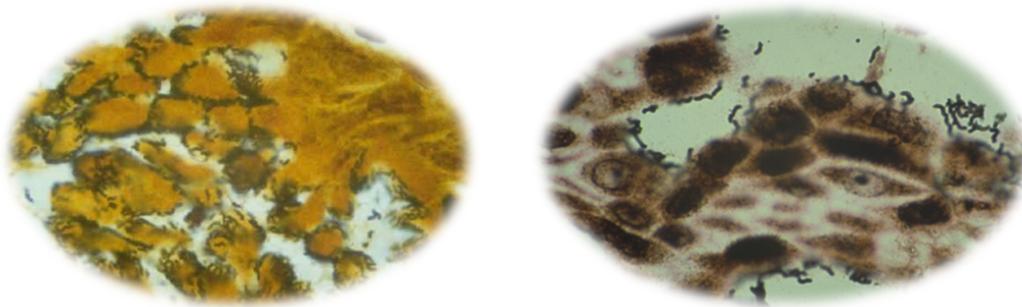


Fig. 6. Izda: Histología del primer caso descrito por R. Warren. Dcha: Tinción argéntica de la mucosa gástrica del propio B. Marshall infectada por *H. Pylori*.

Por estos hallazgos, en 2005 se les concedió el premio Nobel en Fisiología o Medicina:



Fig. 7. Fotografía de Robin Warren y Barry Marshall de 2005 en Perth (Australia), en cuyo Royal Hospital describieron la bacteria.

La demostración de que el *Helicobacter pylori* es un factor etiológico en las gastritis, las úlceras gástricas y duodenales, es que estas curan con esquemas de erradicación bacteriana a base de antibióticos, y que gracias a los tratamientos, las recidivas de las úlceras pépticas han disminuido notablemente, así como las indicaciones quirúrgicas patología ulcerosa.

En 1994, una conferencia consenso de los Institutos Nacionales de la Salud concluyó que *H. pylori* era la mayor causa de enfermedades de úlcera péptica (75, 76). Ese mismo año, la Agencia Internacional en Investigación del Cáncer declaró a *H. pylori* como carcinógeno en humanos. *Helicobacter pylori* ha sido relacionada con muchas

lesiones del sistema digestivo, tanto benignas como malignas. En cualquier población, *H. pylori* es la máxima causante de tanto la úlcera gástrica como duodenal. (79, 80)

Ha sido asociada, además, con el descubrimiento de linfomas gástricos non-Hodgkin's y con otros desórdenes linfoproliferativos, MALT ((*Mucosal- Associated Lymphoid Tissue*) *lymphoma*), gastritis crónicas, úlcera péptica, adenoma y adenocarcinoma del colon, posibles adenocarcinomas pancreáticos, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, cutáneas, autoinmunitarias... Sin embargo, el mecanismo detallado de como *H. pylori* causa la enfermedad continúa siendo incierto. (81, 82, 83, 84, 85)

En la actualidad se conocen múltiples especies de *Helicobacter* asociados a la mucosa del tracto digestivo de otros hospederos, y actualmente las listas llegan por lo menos a 24 especies de HELICOBACTER descritas en forma válida, y existe otro número importante en espera de ser identificadas formalmente. Las especies más nombradas son: el *H. acinonyx* aislado de la mucosa gástrica de chitas, *H. mustelae* de hurones, *H. nemestrinae* de monos macaco, *H. suis* de cerdos, *H. bizzozeronii* de perros, *H. felis* de gatos, etc. pero la única especie involucrada en patologías del estómago humano es el *H. pylori* y que tiene gran variedad de cepas. (79, 83, 84, 85)

1.2.2 La bacteria

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, curva, espiriforme, muy móvil, no fermentadora, no oxidante, que mide de 2.5 a 4 micras de longitud por 0.5 a 1 micra de ancho, con un penacho de 4 a 8 flagelos en uno de sus extremos, envainados, y que le dan gran movilidad; la forma espiral es más evidente cuando se le identifica en las biopsias, pero cuando se le identifica en los cultivos la morfología es más recta y se aprecian bacterias que han perdido sus flagelos; además de que se han descrito formas redondas como cocos, habiéndose postulado tres posibilidades: una de que son

formas de resistencia implicadas en la transmisión, que son formas viables pero no cultivables, o de que son formas de bacterias muertas.

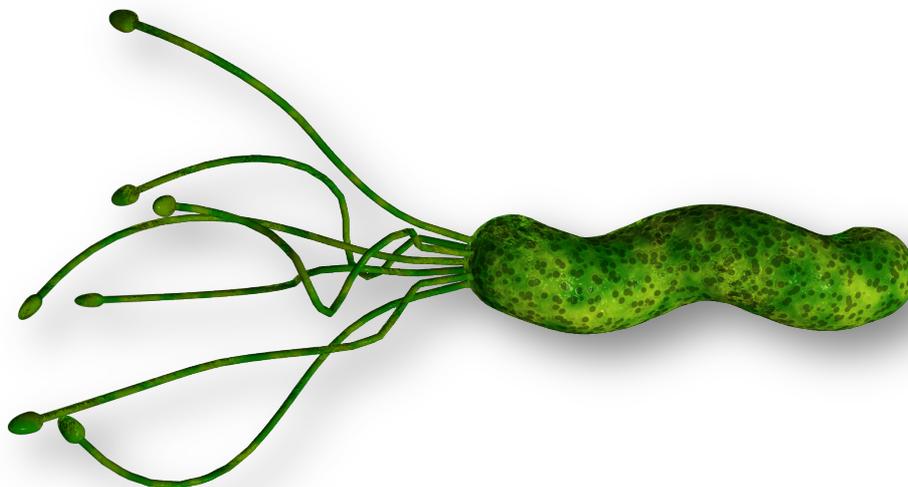


Fig. 8. Recreación tridimensional de una *H. pylori* realizada por el hijo de B. Marshall.

Como bacteria gram negativa, comparte características estructurales de ellas, como son la presencia de una membrana plasmática y una membrana externa; su composición interna se caracteriza por un complejo constituido por elementos fibrilares nucleares y ribosomas, que se entremezclan entre sí, pudiendo mostrar en ocasiones bacteriófagos; como hecho importante es de que la vaina de sus flagelos tiene una estructura lipídica exactamente igual a la de la membrana externa, con la misión de proteger a los flagelos de la degradación del ácido. El *H. pylori* se cultiva en preparaciones de agar, de crecimiento lento, necesitando un medio microaerófilo con concentraciones de O₂ del 2% al 8% y de CO₂ del 7% al 10%, es decir, requiere concentraciones de O₂ menores a las atmosféricas, necesitando además hidrógeno y utiliza la metanogénesis como fuente de energía; los medios de cultivo selectivos enriquecidos necesitan nutrientes (Campy Bap, el de Dent, medio para cultivo de Brucela, de Skirrow, etc.) y los más mencionados son: peptona, triptona, extractos de levadura, glucosa, sales como cloruro de sodio, bisulfito de sodio, con 1 % a 10 % de sangre de carnero, de caballo y/o suero fetal bovino, en un pH de 6.6 a 8.4 y temperaturas de 33 a 40.5 grados centígrados (79, 80). Para el desarrollo se necesita

por lo menos seis días de incubación, identificándose colonias pequeñas, transparentes y muy similares a las colonias de *Campylobacter*, facilitándose la identificación, mediante la tinción de las colonias, utilización de reacción de catalasa y de citocromoxidasa positivas y demostrando la acción de ureasa, que rápidamente desdobra a la urea en pocos minutos. Esta prueba es definitiva, ya que no existe otro aislamiento bacteriano de la mucosa gástrica, similar al *Helicobacter pylori* productor de ureasa. (79, 80, 84, 85, 86)

1.2.3 Epidemiología y transmisión

La infección con *H. pylori* continúa siendo una de las infecciones bacterianas más extendidas se estima que afecta al 50% de la población mundial, solo siendo superada por las infecciones por caries. Ha sido encontrada en estómagos humanos en todas las partes del mundo y no parecen existir reservóros de *H. pylori* fuera de estos, salvo en primates y gatos como excepciones particulares. La mayoría de las infecciones las adquieren los niños, por ello, la infancia es considerada como un factor de riesgo junto con el bajo nivel socio-económico (hasta un 70-80%) (87, 88). En un estudio realizado en Madrid en población sana, la prevalencia resultó ser del 60,3%, estableciéndose una asociación estadísticamente significativa entre la infección por *Hp* y la edad. (90)

Existen tres rutas de transmisión descritas (87, 89):

1. **Iatrogénica:** Material en contacto con la mucosa gástrica de una persona es luego puesto en contacto con otra. La desinfección de material hospitalario cómo reducen los índices de transmisión. Los endoscopistas que no usan guantes, incrementan el riesgo de estar infectados.

2. **Transmisión fecal-oral:** Es quizás la más importante. Aunque es aislada de heces de niños infectados, los residuos fecales contaminan el agua que puede ser entonces la fuente de infección. Pero los microorganismos no han sido aislados del agua.

3. **Transmisión oral-oral:** Fue identificada en mujeres africanas que pre-masticaban alimentos para sus hijos. No hay asociación relacionada con transmisión sexual, si ocurre es infrecuente. La transmisión por aspiración del vómito es otra posibilidad no documentada.

Las infecciones por vía ambiental o a través reservóros animales no pueden ser descartadas. De hecho, los perros y gatos sirven de reservóreo de *H. heilmannii*, que se asocia a *H. pylori* en la infección y produce casos de gastritis en humanos.

1.2.4 Fisiopatología de la infección

1.2.4.1 PATOGÉNESIS:

Se dispone de evidencias de que la colonización de *H. pylori* induce inflamación gástrica. La ingestión voluntaria por dos humanos resultó en gastritis crónica. La erradicación de *H. pylori* por terapia antimicrobiana eliminaba la gastritis (91). Se asocia a células de la mucosa gástrica pero no al epitelio intestinal. Se le relaciona comúnmente con gastritis crónica superficial que se caracteriza por infiltración de células mononucleares y neutrófilos en el epitelio.

A menudo suceden cambios degenerativos de la superficie epitelial incluyendo deplección de mucina, vacuolización citoplasmática y desorganización de las glándulas de mucus. Antes de la erradicación de *H. pylori*, muchas de estas características

desaparecen, sin embargo las células mononucleares persisten varios meses (92). La respuesta inflamatoria a *H. pylori* en niños difiere de la de adultos. La endoscopia revela una superficie mucosa nodular o granular que microscópicamente corresponde a hiperplasia linfonodular, especialmente en el *antrum*. Tales agregados a menudo contienen centros germinales activados. La cantidad de neutrófilos puede ser mayor que la de adultos. (91, 93)

1.2.4.2 Resumen de la DINÁMICA DE LA INFECCIÓN:

Las superficies mucosas de vertebrados deben considerarse como estructuras en comunicación con el ambiente externo. Las bacterias que tienen contacto con ellas (tracto gastrointestinal en este caso), tienen tres defensas fisiológicas que limitan el número de colonias: peristaltismo, competición microbiana y anticuerpos inmuno-específicos.

En contraste, *H. pylori* es un patógeno exógeno que a diferencia de la mayoría, persiste por décadas en el tracto gastrointestinal. *H. pylori* induce inflamación gástrica crónica que termina en úlcera péptica o neoplasia gástrica en un importante número de personas (94). La colonización muestra un modelo de versatilidad bacteriana por persistir a pesar de los contratiempos físicos de la peristálsis. La adherencia bacteriana es una estrategia para resistir los movimientos de la capa mucosa donde la mayoría de *H. pylori* residen, y de allí migran a las células epiteliales. (89)

H. pylori supera la barrera ácida estomacal donde casi ningún microbio puede competir, y la respuesta inmune es esencialmente inefectiva. Un *feedback* autorregulador ha sido propuesto como mecanismo de persistencia de *H. pylori* acompañado de un modelo matemático complejo (88). *H. pylori* es de vida libre, muy móvil en la capa mucosa por encima del epitelio gástrico, en pequeña proporción, (1-5%) atacan a las células epiteliales (94). El 98% reside en el mucus (reservóreo de las

bacterias adherentes, transmisión), mientras que 2% se encuentran adheridas a células epiteliales (mantienen la infección). Por tanto, hay dos poblaciones, adherentes y no adherentes, con distintas características de supervivencia.

Para explicar el mecanismo mediante el cual *H. pylori* deriva su forma de nutrición del hospedador, ha sido propuesto un modelo en el cual estos organismos colonizantes inducen una respuesta inflamatoria en el hospedador. En este modelo la bacteria elabora efectores proinflamatorios que son adsorbidos por la mucosa, provocando la respuesta en el hospedador que conlleva un daño tisular con liberación de nutrientes. Esto es un *feedback* positivo y cíclico que parece favorable para *H. pylori* (95). En un principio, la inflamación es un hecho favorable para el hospedador, pero cuando los microbios no son eliminados se convierte en un proceso deteriorante porque la infección no consigue ser erradicada (94). Coherentemente, las moléculas de la superficie del *H. pylori* como el lipopolisacárido (LPS), tienen baja actividad proinflamatoria. La respuesta celular contra *H. pylori* queda suprimida, y *H. pylori* regula la inflamación para evitar ser eliminado de su nicho. (80, 89)

1.2.4.3 Principales agentes implicados en la VIRULENCIA del *H. pylori*:

H. pylori coloniza y persiste en un nicho único que es la luz del estómago. Los presuntos determinantes patogénicos de *H. pylori* se dividen en dos grupos: factores de virulencia que contribuyen a efectos patogénicos de la bacteria y factores de mantenimiento que permiten a la bacteria colonizar y permanecer en el hospedador. (93, 94)

Son muchos de los factores de *H. pylori* los que funcionan como factores de virulencia y mantenimiento *in vivo* (98, 96, 93):

- **Ureasa:** Una de las características más importantes de las cepas de *H. pylori* oxidasa y catalasa positivas, es la presencia de una potente enzima denominada *ureasa* (alto peso molecular de 600,000 KDa, habiéndose descrito dos subunidades denominadas A y B con pesos moleculares de 33,000 y 66,000 KDa respectivamente, que permite mantener el espacio periplasmático en un pH entorno a 6), la cual protege a la bacteria de los efectos letales del ácido gástrico mediante la formación de una “nube de amonio” que le sirve para tamponar su entorno vital y poder colonizar el epitelio. La ureasa se localiza en el espacio periplasmático y en la membrana más externa de la bacteria; su actividad se beneficia cuando el pH es bajo (se activa entre 4 a 10, con óptimo de 10). La producción de ureasa interviene en la regulación del metabolismo de la urea, forma dióxido de carbono y amoníaco. En diversos trabajos se señala la función tóxica del amoníaco sobre las células eucariotas de la mucosa gástrica, aunque algunos autores opinan que el amoníaco en sí no daña la célula sino que el daño es provocado por uno de sus metabolitos (denominado monocloramina), formado por la interacción del amoníaco con el ácido hipocloroso producido por los neutrófilos activados. El amoníaco producido por la ureasa difunde más fácilmente que el ion amonio, derivado de la unión del amoníaco y el ácido clorhídrico del jugo gástrico, por lo cual el amonio no se considera dañino para la mucosa gástrica. En estudios experimentales, tanto con animales como en el hombre, infectados por *H. pylori*, la concentración de amoníaco en el jugo gástrico se encuentra elevada en comparación con los no infectados. Algunos autores reportan que el amoníaco causa daño a la mucosa porque, al actuar como agente necrotizante, altera el funcionamiento mitocondrial, la respiración celular y el metabolismo energético, con lo cual disminuye la vitalidad de las células y se produce su muerte. El amoníaco es capaz de modificar la secreción gástrica al estimular la secreción de gastrina e incrementar la producción de ácido clorhídrico que alteran la barrera mucosa gástrica y con lo cual se favorece la retrodifusión de hidrogeniones y se provoca más daño hístico. Otros mecanismos que se involucran en el daño producido por el amoníaco sobre el epitelio gástrico

son: inhibición de la liberación del factor estimulador de crecimiento epidérmico, potente efecto inhibitor del ciclo de Krebs, caída significativa de la mucina intercelular y alteraciones de la microcirculación gástrica (estasis), así como disrupción y necrosis de la capa superficial del epitelio. El amoníaco y otras sustancias liberadas por las bacterias son capaces de reducir la actividad bactericida de las células polimorfonucleares y de los monocitos, al inhibir la acidificación de los lisosomas durante la fagocitosis. (94, 97, 99, 100)

- **VacA:** El gen VacA está presente en todas las cepas de *H. pylori*, sin embargo, algunas de las cepas difieren considerablemente en la producción de la citotoxina vacuolizante. Esta variación está principalmente atribuida a la variación de la estructura del gen VacA. Las regiones de variabilidad se encuentran en el extremo 5' del gen (alelos s1 y s2) y en la región media del mismo (alelos m1 y m2). Además, VacA codifica una proteína VIP-54 que induce una inhibición selectiva del CMH Clase II, comprometiendo así la presentación antigénica. Por otro lado, disminuye la producción de ácido clorhídrico en el estómago, causando apoptosis en las células parietales y ayudando así en la infección. En el estudio de la genotipificación de *H. pylori* se encuentra que la presencia del alelo s1 del gen VacA se correlaciona positivamente con la intensidad del infiltrado de polimorfonucleares. (100, 102)
- **CagA:** La proteína CagA es codificada por el gen PAI 30+, llamado así porque el contenido de guanina (G) + citosina (C) del PAI difiere del resto del genoma, y es un indicador de la presencia de la "Isla de Patogenicidad Cag". Esta proteína es secretada dentro de las células del epitelio gástrico, igual que la citotoxina vacuolizante (VacA) por un sistema de secreción por contacto (tipo IV) también codificado en dicho gen. Dentro de las células epiteliales es capaz de inducir en la fosforilación de tirosinas en las proteínas celulares, induciendo una reorganización dinámica de la actina del citoesqueleto celular y la activación de múltiples proteínas que pueden alterar la transducción y transcripción de genes a

nivel celular (102). La infección por cepas de *H. pylori* CagA+ inducen la activación de cinasas dependientes de señales extracelulares; p38 y proteincinasas de actividad mitógena (MAP), así como también activa la transcripción de proto-oncogenes c-fos y c-jun. Debido a que las proteincinasas MAP regulan la proliferación y diferenciación celular, la muerte celular programada, el estrés celular y la respuesta inflamatoria, la activación de estas proteincinasas por la infección de *H. pylori* puede ser un factor esencial en la inducción de la inflamación y el carcinoma.

El Factor nuclear -kB (NF-kB) es un factor regulador de la transcripción del gen para la producción de IL-8; está demostrado que se activa frente a la infección por *H. pylori*, por la translocación nuclear de los heterodímeros p50/p65 y los homodímeros p50 de dicho factor. Este efecto producido tiene como consecuencia un incremento del IL-8mRNA, lo que traduce a un aumento en la producción de la IL-8. Se ha comprobado que las cepas de *H. pylori* CagA+ aumentan notablemente la expresión de IL-8 lo que induce por tanto una respuesta inflamatoria mayor (103). Igualmente, causa un aumento inicial en la expresión de proteínas p53 y p21, seguido de un descenso, teniendo en cuenta que el gen p53 pertenece a la serie de genes de supresión tumoral, existe aquí una evidencia clara de su participación en procesos carcinogénicos, además, la expresión de Bcl-2 está aumentada, traduciéndose esto en una disminución de la apoptosis y un incremento persistente de la proliferación celular. (104)

- **Adhesina de unión a grupos sanguíneos (BabA2):** Los dos pasos identificados en la patogénesis de *H. pylori* durante la colonización de la mucosa gástrica son la adhesión a la célula epitelial y la inducción de liberación de citocinas proinflamatorias. La adhesión de *H. pylori* a las células epiteliales gástricas es mediada por las adhesinas, entre ellas BabA que se une al epítipo B de Lewis del infectado; se ha sido postulado que la unión de BabA2 a las células gástricas puede facilitar la secreción de ciertas proteínas, como CagA, hacia el epitelio y que está involucrada en el desarrollo de adenocarcinoma gástrico,

úlceras pépticas y gastritis severa. Las cepas BabA2 positivas contribuyen de forma directa en el proceso inflamatorio (y capaz de inducir un proceso neoplásico al contribuir en la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-8 y aumentar la quimiotaxis de neutrófilos y de otras células linfocitarias). En estudios realizados, 80% de la población están infectados con cepas de *H. pylori* BabA2 positivas, lo cual se asocia con una inflamación crónica más intensa, presencia de atrofia y metaplasia intestinal del antro gástrico. (100, 105, 106)

- **Hemolisinas:** Son toxinas bacterianas que lisan eritrocitos a través de la disrupción de la pared celular y también son denominadas citolisinas. Las hemolisinas pueden lisar las membranas de otros tipos celulares, como por ejemplo, leucocitos del epitelio gástrico o los macrófagos, lo cual produce daño tisular al liberar radicales peróxido. *H. pylori* posee hemolisinas con diferentes funciones, que dependen de la composición de la membrana celular, por lo que las citolisinas pueden clasificarse en tres categorías: enzimáticas (incluyendo las fosfolipasas PldA), formadoras de poro y surfactantes. Las citolisinas *formadoras de poros*, tales como TlyA, se unen a la membrana celular y la citolisina penetra en la célula diana para romper su membrana a través de la formación de poros, alterando la permeabilidad de la membrana y llevando a la citolisis. (107, 108, 109)
- **β -catenina:** Es una molécula que puede estar, bien unida a la membrana y es un componente de las uniones adherentes basadas en cadherinas, o libre en el citoplasma, siendo un componente de la vía celular Wnt; la unión de Wnt a su receptor (Frz) inhibe la fosforilación de la β -catenina, lo cual provoca una acumulación nuclear de la misma que conlleva a la transcripción del Factor Amplificador de células T y a la activación de genes implicados en la carcinogénesis (110). Se ha observado que cuando hay acumulación nuclear de catenina provoca un aumento de producción de linfocitos T en el nicho infeccioso

que colaboran en el ataque hacia la bacteria produciendo inflamación local que puede conllevar a procesos patológicos. (111)

- **Proteínas homólogas a proteínas de shock térmico (hsp):** Son una familia de proteínas inducida en células eucariotas y procariotas bajo condiciones de estrés. Estas proteínas actúan como chaperonas al facilitar el plegamiento y translocación de polipéptidos intracelulares (112). La proteína del shock de calor de 60 Kd (HSP60), es un potente antígeno inmunológico de *H. pylori* (113) que induce la secreción de IL-8 y la expresión del ARNm de esta citocina por las células epiteliales gástricas humanas (114). HSP60 juega un rol en la adherencia de *H. pylori* al epitelio gástrico y es considerado un factor de virulencia bacteriano que puede inducir respuesta inflamatoria en el hospedero (115). Se ha comprobado que la respuesta humoral de HSP60 esta relacionada con inflamación gástrica y juegan un papel en la patogénesis del linfoma MALT (116). Algunos estudios han demostrado que receptores Toll-like (TLR) actúan como receptores para estructuras bacterianas como lipopolisacárido y HSP60. Dentro de la familia de los receptores TLR, TLR2 y TLR4 son los más importantes en el reconocimiento de HSP60 en células humanas. TLR2 y TLR5 son requeridos para que *H. pylori* induzca la activación del NF-κB y la expresión de quimiocinas por las células epiteliales (117). Recientemente, fue reportado que el HSP60 de *H. pylori* puede mediar la producción de IL-6 por los macrófagos por vías independientes de TLR (118). Al mediar la producción de ciertas citocinas como IL-6 e IL-8, la HSP60 colabora en el proceso de producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B y con el proceso de inflamación gástrica, ésta inflamación al volverse crónica puede causar daños en los tejidos como úlceras que evolucionan en ciertas ocasiones a neoplasias.
- **Mucinasas:** Enzima proteasa que desintegra la estructura glicoproteica del *mucus* y debilita su función como barrera por la pérdida gradual de su viscosidad, lo cual

aumenta la retrodifusión del ion hidrógeno, y la capacidad de la bacteria para desplazarse en la mucosa gástrica, por ello es considerado un factor de mantenimiento ya que le permite a la bacteria colonizar y persistir en la mucosa del estómago. (99,119)

- **Catalasa:** Es una de las enzimas producidas por la bacteria que desempeña una función importante como factor de virulencia, favorece la sobrevivencia de la bacteria en el tejido inflamado, la protege de las acciones fagocíticas de los neutrófilos, de los metabolitos reactivos de oxígeno (MRO) y la de otros mediadores químicos de la inflamación. (99)

- **Otros mediadores de virulencia:**
 - Interleuquina 8 (IL-8): es una quimiocina o pequeño péptido secretado por un número variable de células, es un potente mediador inflamatorio que recluta y activa neutrófilos. *H. pylori* induce secreción de IL-8 de células de carcinoma gástrico in vitro. (104)

 - Adherencia de neutrófilos: el gen *nap A* muestra homología con el gen de la familia de proteínas de bacterioferritina y codifica la proteína HP-NAP. Esta proteína es un polímero de 10 subunidades que incrementa la expresión de neutrófilos CD11b/CD18 y la adherencia de estos a células endoteliales. (120)

 - Factor activador plaquetario (PAF): es un fosfolípido reconocido como potente agente inflamatorio y ulcogénico. El precursor lyso-PAF es producido por las células de la mucosa gástrica en condiciones basales y en respuesta a la gastrina en personas sanas. El PAF estimula la secreción de ácido gástrico a través de sus receptores específicos en las células parietales. La *H. pylori* metaboliza el precursor no ulcogénico lyso-PAF a

PAF. Por ello, a través de la síntesis del PAF, *H. pylori* induce daños en la mucosa directa o indirectamente por incremento de la secreción de ácido y la acción quimiotáctica de neutrófilos y eosinófilos. (98, 99).

- Lipasa y Fosfolipasa A2 y C: Estas sustancias, liberadas por la bacteria en el sitio de la lesión, son capaces de degradar los fosfolípidos del *mucus* y disminuir su hidrofobicidad, como consecuencia de su fuerte actividad lipolítica, de ahí su importancia en la ulcerogénesis. La lipasa y las fosfolipasas A2 y C, al generar lisofosfolípidos provistos de actividad lítica, pueden atacar la integridad de la membrana epitelial y favorecer la liberación de ácido araquidónico, con la consiguiente producción de leucotrienos y otros eicosanoides que contribuyen a la inflamación. Estos compuestos, además de su acción inflamatoria, también alteran la permeabilidad de la membrana celular y la regeneración del *mucus*. (99)
- Catalasa y superóxido dismutasa: Enzimas que se asocian a la superficie de la bacteria protegiéndola de la muerte mediada por factores tóxicos (reacciones de peroxidación de los ácidos grasos saturados de cadena larga: H₂O₂) de los polimorfonucleares neutrófilos y los monocitos de huésped. Actúa como antioxidante al catalizar los metabolitos reactivos de oxígeno que pudieran dañarla. Codificadas por genes homólogos a microorganismos patógenos intracelulares. (99, 121)
- Especies de oxígeno reactivas: El *H. pylori* induce la síntesis de "Reactive oxygen species" (ROS) en la mucosa gástrica *in vivo*. Hay asociación positiva entre ROS, la carga infectiva de *H. pylori* y el daño en mucosa gástrica. Muchos fármacos anti-ulcerosos trabajan como "secuestradores" de ROS, ayudando a explicar cómo minimizan el daño en la mucosa inducido por *H. pylori*, que estimula la producción de ROS *in vitro* e *in vivo*. (122)

- Sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS): El *H. pylori* induce la iNOS y los macrófagos *in vitro*. La alta producción de óxido nítrico por la inducción de esta sintasa, en asociación con la activación inmune, es responsable de daño tisular. (123)

 - Lipopolisacáridos (LPS): La membrana externa de la bacteria es muy rica en LPS que son capaces de romper el mucus gástrico impidiendo la interacción de la mucina con su receptor (99); también capaces de actuar como material antigénico estimulando la respuesta inflamatoria mediante la activación de monocitos y neutrófilos, liberando mediadores inflamatorios y activando el complemento en la lesión y perpetuando la respuesta inflamatoria, ya que la bacteria produce más LPS. (119)
- **Motilidad:** La motilidad hacia las células epiteliales gástricas es de vital importancia para la supervivencia de *H. pylori*. Esta función está asegurada por diferentes factores, incluyendo los movimientos en espiral por la presencia de 2 a 6 flagelos polares, cuyos filamentos son de dos tipos, codificados por FlaA y FlaB, las cuales están diseñadas para navegar por el espeso moco gástrico, a través de modificaciones eficientes de la matriz extracelular y de la capa mucosa disminuyendo la viscosidad, lo cual permite la penetración bacteriana (124). Además la ureasa de *H. pylori* requiere níquel; un transportador de alta afinidad (nixA) necesario para la óptima actividad de la ureasa (125). El gen flagelar de *H. pylori* flbA modula la actividad de la ureasa disminuyendo la actividad por diferentes mecanismos: Disminuye la actividad del promotor de la enzima, aumentando el número de subunidades de la ureasa y también disminuye la expresión del promotor de nixA (126). Las cepas de *H. pylori* carentes de flbA no podrían colonizar la mucosa gástrica debido a su incapacidad para moverse (127). Los flagelos no son determinantes de patogenicidad directos de la bacteria, pero

mediante mecanismos indirectos contribuyen con la patogénesis de la infección causada por *H. pylori*.

- **Evasión inmune bacteriana:** Aunque *H. pylori* estimula al sistema inmune a que produzca anticuerpos, parece haber actividad supresiva o depresiva de la respuesta celular inmune que posiblemente es mediada por una proteína (128). Hemaglutininas específicas de ácido siálico en la superficie de la mucosa retrasan la adhesión e ingestión de *H. pylori*. La expresión de antígenos de Lewis en la superficie de *H. pylori* pueden camuflar a la bacteria entre los antígenos de la mucosa gástrica. Otro mecanismo potencial de evasión inmune exhibido por *H. pylori* puede ser la modificación de morfología bacteriana. Las formas bacilares se convierten en formas cocoides después de cultivos prolongados. (84, 88)

A pesar de las estrategias utilizadas por *H. pylori* para evadir la respuesta inmune, una activación inmune significativa aun ocurre. Estudios recientes señalan que el *H. pylori* puede utilizar sus factores de virulencia para regular y evitar los efectos inmunitarios. La isla de patogenicidad Cag codifica un sistema de secreción tipo IV el cual introduce productos bacterianos a las células del hospedero; tales como CagA, peptidoglicanos, entre otros. (129)

Un factor adicional relacionado con la patología de *H. pylori* es VacA, una citotoxina bacteriana. VacA puede contribuir a la evasión de la respuesta inmune adaptativa (130). En contraste con CagA, VacA bloquea la activación de NFAT, y estudios recientes indican que VacA inhibe la expansión clonal de los linfocitos T CD4+ dependiente de NFAT (131). Esto contribuye a la capacidad de *H. pylori* de evadir la respuesta inmune y establecer una colonización persistente. (118)

1.2.4.4. Mecanismos sugeridos para explicar la asociación entre la infección por *H. pylori* y la PTI:

Varios mecanismos patogénicos se han sugerido para explicar la asociación entre *H. pylori* y la púrpura trombocitopénica inmune (PTI). El mecanismo más probado abarca anticuerpos dirigidos contra el antígeno CagA de *H. pylori*, demostrándose a una reacción cruzada con glicoproteínas plaquetarias (103), causando un acelerado ataque y destrucción de plaquetas. Esta teoría explicaría también la variabilidad observada en la efectividad del tratamiento erradicador en diferentes estudios, ya que se sabe que la relación cepas de *H. pylori* con antígeno CagA positivo varía enormemente de un país a otro (estas cepas son más frecuentes en Japón que en EEUU por ejemplo). Otros mecanismos propuestos incluirían la modulación de la inmunidad del huésped después de la infección por *H. pylori*, con la consiguiente aparición de células B-1 autorreactivas clonales, que producen anticuerpos antiplaquetarios, y además mejoran la capacidad fagocítica de los monocitos junto con la reducción de la expresión del receptor de la superficie FcγRIIB (inhibidor de la respuesta inmune y de la proliferación celular) (174, 131). La genética también pueden estar implicada en el desarrollo de trombocitopenia cuando existe infección por *H. pylori*. De hecho, se encontró que los pacientes con PTI tuvieron una menor frecuencia de clase alelos clase II: HLA-DRB1*11 y DQB1*03 que la población sana-control (175, 214); analizando pacientes con PTI e infección de *H. pylori*, se observó que la baja frecuencia de presentación de los alelos anteriormente descritos era una característica típica de los pacientes que eran negativos para infección por *H. pylori*.

1.2.5 Cuadros clínicos

De las personas infectadas por el *H. pylori*, las que desarrollan cuadros clínicos con sintomatología y complicaciones representa sólo del 10 al 20%; la sintomatología inicial es muy inespecífica, difícil de investigar para determinar el momento de inicio de la infección, por que para la mayoría la situación pasa desapercibida, llegando a cursar por años de forma asintomática (132). Las manifestaciones clínicas son las digestivas: gastritis, úlcera péptica, dispepsia no ulcerosa, adenocarcinoma, el linfoma gástrico tipo MALT y las manifestaciones extragástricas. (133)

1.2.5.1 GASTRITIS:

La gastritis que se origina después de la infección por *H. pylori*, puede expresarse con la clínica propia de las gastritis agudas: dolor en epigastrio, náuseas, vómitos, anorexia, malestar general y en algunos casos fiebre, sintomatología que se puede prolongar por una semana, para desaparecer habitualmente sin tratamiento, es decir en la primoinfección. La infección permanecerá indefinidamente con o sin sintomatología, evolucionando a la forma crónica, ocasionando: gastritis crónica superficial difusa, pudiendo degenerar a gastritis atrófica en parches o multifocal, a una verdadera atrofia gástrica y/o a una metaplasia gástrica. (134, 133)

1.2.5.2 ÚLCERAS PÉPTICAS:

Se conoce que más del 90% de los pacientes con úlcera duodenal y del 50% al 80% de los pacientes con úlcera gástrica están infectados por *H. pylori* (133); pero el hecho de que solo el 10% de los infectados desarrollen úlcera péptica sugiere que existen numerosos factores etiopatogénicos, centrando las investigaciones en las cepas más virulentas de la bacteria, la susceptibilidad o la resistencia del paciente a la infección, la variabilidad genética personal e indudablemente factores

ambientales. La edad en que ocurre la primoinfección por *H. pylori*, puede incrementar el riesgo de padecer úlceras pépticas duodenales y gástricas; si la infección se adquiere en edades tempranas o pediátricas existen más posibilidades de desarrollar gastritis crónica atrófica; y, si la infección se adquiere en edades más adultas, es donde la gastritis más probablemente afectará al antro gástrico, con una secreción ácida aumentada, favoreciendo la formación de úlceras duodenales. Es conocido desde hace tiempo, que los individuos de grupo sanguíneo O tienen una frecuencia de úlcera duodenal de 30 % a 40 % más elevada que los individuos con grupos A, B o AB, pero no se ha demostrado o encontrado diferencias en las prevalencias de infección, ni en la magnitud de la infección inducidas por *H. pylori*, en relación a los diferentes grupos sanguíneos o del factor de Rh (135). El potencial ulcogénico de las diferentes cepas de *H. pylori* depende de la producción de la proteína CagA, asociada a toxicidad y que representa uno de los principales efectos lesivos del *H. pylori* sobre las células epiteliales, aumentando la permeabilidad de las membranas a la acción de la citotoxina vacuolizante VacA, también secretada por la propia bacteria. Así las cepas CagA+, se han asociado a una mayor densidad bacteriana en la mucosa gástrica, mayor inducción en la producción de interleucinas y producir mayor inflamación que las cepas CagA-. El grado y la distribución de la gastritis ocasionadas por el *H. pylori* será un factor determinante en las alteraciones de la secreción ácida y contribuir a la patogenia de la ulcerogénesis. (130)

La tasa de prevalencia de úlcera gástrica atribuible a la infección por *H. pylori* disminuye cuanto menor es la tasa de infección por *H. pylori* en la población general; esto ha ocurrido en países desarrollados donde se ha disminuido la incidencia de úlcera duodenal, infiriéndose que las mejores condiciones higiénico-sanitarias y las terapias antibióticas. (136)

1.2.5.3 DISPEPSIA NO ULCEROSA:

La dispepsia no ulcerosa es una entidad clínica que forma parte de los cuadros de los trastornos funcionales del aparato digestivo, y cuyo diagnóstico implica necesariamente una ausencia de alteraciones anatomopatológicas. La dispepsia no ulcerosa es muy frecuente y se caracteriza por sintomatología digestiva alta muy heterogénea, que incluye desde una molestia hasta dolor franco en epigastrio, sensación de plenitud postprandial, saciedad digestiva precoz, aerofagia, náuseas, vómitos, pirosis o simplemente referida como digestión pesada. El síndrome de dispepsia no ulcerosa es un diagnóstico de exclusión, y sobre todo mediante técnicas endoscópicas que descartan mucosa gastroduodenal alterada. Se han atribuido como factores causales o etiopatogénicos, a trastornos motores gástricos, alteraciones emocionales e incluso psiquiátricas, inflamación microscópica de la mucosa y a la colonización por *H. pylori*; esto se ha demostrado por la identificación de la bacteria en biopsias de antro por prueba rápida de ureasa, en pacientes con dispepsia (no ulcerosa) muy sintomática, motivo por el cual se les realiza una endoscopia en la que presentan normalidad macroscópica (137). La infección pediátrica es más frecuente que la adulta y en la mayoría de los casos existía clínica dispéptica en asociación con la infección, con frecuencias que van de 60 % a 90 % de los grupos estudiados, con el hecho a valorar de corresponder a países en desarrollo, con alta prevalencia de *H. pylori*. Se ha investigado el papel del *helicobacter* intentando relacionar la infección a la dispepsia, con estudios que mostraban mejoría clínica tras el tratamiento erradicador (138) frente a estudio en los que no. (137)

1.2.5.4 INFECCIÓN POR HELICOBACTER *pylori* Y EL USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:

La relación de úlcera péptica en pacientes infectados por *H. pylori* en el contexto de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) puede llegar hasta el

50%, pero no está claro si la presencia bacteriana aumenta el riesgo de úlcera y sobre todo de sus complicaciones (principalmente la hemorragia). La duda deriva principalmente de la alta tasa de prevalencia de la bacteria, muchos de los casos reportados son pacientes añosos, polimedicados y con drogas antiagregantes o anticoagulantes; incluso hay otras referencias que apuntarían a un posible efecto protector de la bacteria al disminuir la secreción ácida, de ahí la controversia existente en el papel desempeñado por la bacteria *per se*. Lo que se ha demostrado, es que hay otros agentes que sí influyen como factores de complicaciones de la úlcera péptica, siendo la edad y la ingesta de AINE's los principales, y en menor grado: el tabaquismo, alcoholismo, tratamiento con esteroides y los anticoagulantes. Esto no descarta un posible beneficio al administrar un tratamiento de erradicación para el *H. pylori* en el tratamiento de la úlcera para evitar las recurrencias, pero no garantiza un 100% de protección en pacientes mayores en tratamiento crónico con AINE's, aspirina y esteroides, porque las posibles complicaciones tienen relación directa con los fármacos. (139, 140, 141, 142)

1.2.5.5 ADENOCARCINOMA GÁSTRICO:

El papel de la infección crónica por *H. pylori* en la producción de adenocarcinoma gástrico, tiene por antecedente a la gastritis crónica secundaria a la infección por la bacteria, lo que se ha demostrado en países con alta prevalencia de adenocarcinoma gástrico, y con una alta prevalencia de infección por *H. pylori*. Los estudios epidemiológicos transversales que han valorado la coexistencia de infección con adenocarcinoma gástrico a partir de biopsias de mucosa gástrica, obtenidas en el momento del diagnóstico de las neoplasias, muestran una cifra significativamente mayor en relación a controles sin neoplasias. Cuando la prevalencia de la infección se ha investigado por estudios de serología, la prevalencia es aún más significativa; esto se explica porque la mayoría de pacientes con gastritis crónica atrófica presentan focos de metaplasia intestinal, lo

que disminuye la identificación de la bacteria en las biopsias (135). La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1994, clasificó al *H. pylori* como agente carcinógeno en la categoría I. Así, la infección por *H. pylori* se convirtió en un modelo de estudio de desarrollo de cáncer, como consecuencia de una infección crónica, siendo el responsable del 5.5% de los 1.9 millones de tumores malignos ocasionados por agentes carcinógenos infecciosos (143). Actualmente se acepta que la infección por *H. pylori* representa un riesgo 6 a 8 veces mayor para el desarrollo de tumores gástricos, más para el adenocarcinoma de tipo intestinal que para el difuso, debido a la prevalencia de *H. pylori* en 80% o más en los adenocarcinomas de tipo intestinal, y de sólo 30 % para los de tipo difuso (135, 145, 144). Sólo una minoría de los pacientes infectados desarrollarán adenocarcinoma gástrico, y se debe a la capacidad que tiene la bacteria para ocasionar gastritis crónica y metaplasia intestinal, siendo estas lesiones precursoras, a las que agregar otros factores predisponentes, como la edad, el reflujo biliar, herencia y sobre todo el que las cepas infectantes expresen el gen *cagA* (145, 146). Las bacterias más patógenas se caracterizan por tener un grupo de genes que integran la ya mencionada "isla de patogenicidad", que codifica la proteína CagA, responsable de su traslocación a las células epiteliales gástricas del infectado; la proteína ya dentro de la célula, induce la producción de citoquinas pro-inflamatorias: interleuquina-1beta (IL-1b) y sus receptores antagonistas, la interleuquina-8 (IL-8), la interleuquina-10 (IL-10), el factor de necrosis tumoral alfa (FNTa) y otras citoquinas, que activan y reclutan células inflamatorias en la mucosa, ocasionando gastritis severa y alteraciones en la secreción del ácido; el poliformismo específico de la interleucina-1beta (IL-1b) por agrupación de genes, incrementa el riesgo de adenocarcinoma gástrico. Se supone que a la inflamación gástrica con severo daño epitelial y repetidos procesos de reparación, pueden condicionar errores en los procesos de mitosis recurrentes de las células epiteliales, con proliferación de células que muestren alteraciones genéticas, que finalmente desembocan en un adenocarcinoma. La carcinogénesis también puede relacionarse a otros mecanismos: toxinas bacterianas y proteínas dañinas

secretadas por el *H. pylori* o por el propio infectado, como respuesta inmunológica a la infección, como la expresión de proto-oncogenes, el incremento de las concentraciones de las lipasas y de proteasas derivadas del metabolismo bacteriano, la disminución de la secreción del ácido ascórbico, que como potente antioxidante es capaz de eliminar radicales libres de oxígeno y nitritos, así como el de impedir la formación de nitrosaminas, y que son los que más se mencionan en la literatura. En conclusión, el clásico modelo aceptado desde la década de los años 70s, con una concepción lógica y sencilla para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico: mucosa normal, gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia, displasia y cáncer, ya no es suficiente; son procesos multifactoriales, y que como en el caso del adenocarcinoma gástrico participan: el momento de la infección por *H. pylori*, la genética de la bacteria (cepas CagA +), las dietas, factores ambientales, y la herencia del paciente. (147, 148)

1.2.5.6 LINFOMA MALT:

Es reconocida la asociación de infección por *H. pylori* con el linfoma gástrico asociado a mucosas (MALT por sus siglas en ingles), representando aproximadamente el 10% de todos los linfomas, y el 3 % de todas las neoplasias gástricas. Estos tipos de linfomas gástricos son consecuencia de un estímulo inmune antigénico crónico, originándose de linfocitos B clonales, clasificados como de bajo y alto grado, de acuerdo a su extensión y morfología, y localizándose casi siempre en la región del antro. Wotherspoon en 1991 (150) publicó por primera vez en la revista Lancet la asociación entre la infección por *H. pylori*, y la respuesta inflamatoria de linfocitos B, en la forma clásica de gastritis folicular y las neoplasias MALT. La evidencia de la asociación entre *H. pylori* y neoplasias MALT se iniciaron con los resultados de publicaciones, que documentaron la remisión o regresión total de los linfomas de bajo grado tras realizar un tratamiento erradicador (ya que para los linfomas de alto grado se suele requerir tratamiento quimioterápico, además de la antibioterapia). A día de hoy se acepta, que las

personas infectadas con *H. pylori* tienen seis veces más de posibilidades de adquirir un linfoma asociado a mucosas, en relación a las personas no expuestas a la infección. Además existe el hecho de que las incidencias de linfomas gástricos de alto y bajo grado, son superiores en grupos poblacionales con alta prevalencia de infección por *H. pylori*, y hasta en el 90% de los pacientes con linfoma MALT de bajo grado es posible detectar la bacteria. El crecimiento neoplásico de este tipo de linfomas se relaciona al estímulo antigénico por parte del *H. pylori* sobre los linfocitos T, células que producen citoquinas como las IL-2 e IL-8, reponsables de la estimulación de los linfocitos B localizados en el borde externo de los folículos linfoides, induciendo con el tiempo y la estimulación crónica una degeneración maligna de los mismos, que infiltran y destruyen el epitelio gástrico, dando lugar a las lesiones características de este tipo de linfomas. La afectación histológica de la gastritis crónica asociada a infección por *H. pylori*, se evidencia por proliferación linfoide o hiperplasia linfoide focal, lo que explica en ocasiones las dificultades para diferenciarla del linfoma MALT. Si el estímulo antigénico se mantiene, el linfoma MALT de bajo grado, evoluciona a linfoma MALT de alto grado, caracterizado por la presencia de células gigantes: centroblastos e inmunoblastos. La regresión de los linfomas MALT después del tratamiento habitualmente es lenta, con tasas de remisión del 60% a 70% en los de bajo grado, y en general las remisiones son estables al año del tratamiento erradicador. Los MALT que sólo afectan a la mucosa y submucosa responden mejor al tratamiento, mientras un patrón infiltrante difuso y la localización proximal del cuerpo gástrico, son factores de mal pronóstico. Después de la remisión completa de un linfoma MALT, en la mitad de los pacientes, la monoclonalidad desaparece (remisión molecular completa), pero en el restante 50% persiste la clonalidad B, incrementando el riesgo de recidiva, siendo necesario un control estricto en estos casos. (149)

1.2.5.7 INFECCIÓN CRÓNICA POR *HELICOBACTER pylori* Y ENFERMEDADES EXTRADIGESTIVAS:

El *H. pylori* ha colonizado la mucosa gástrica humana por milenios, gracias a su capacidad de neutralización del ácido gástrico, de propiciar una respuesta inmune local y sistémica del infectado, cuya capacidad de eliminación se ha mostrado limitada, propiciando una persistencia de la infección y ser causa de enfermedades gástricas; pero también se comenzó a describir o identificar enfermedades extradigestivas en pacientes infectados, es decir, patologías distantes al sitio primario de infección, en probable relación a alteraciones inflamatorias sistémicas.

- ✓ SÍNDROMES ANÉMICOS: Existen casos de anemia ferropénica ideopática, que tras el screening diagnóstico de primera línea, se realizaron estudios serológicos en este tipo de pacientes, objetivándose una elevada titulación de anticuerpos anti-*H. pylori*, y tras su erradicación, incluso sin ferrotterapia coadyuvante, mejoraba la sintomatología y se elevaba la hemoglobina. (151, 152)
- ✓ ENFERMEDADES AUTOINMUNES: Tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica autoinmune, síndrome de Sjögren.
- ✓ ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS: Urticaria crónica, rosacea, alopecia areata, dermatitis atópica, púrpura de Henoch-Schöenlein.
- ✓ ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: Isquemia coronaria, accidentes cerebro-vasculares, migraña, fenómeno de Raynaud. Existe un mayor riesgo de enfermedad coronaria en caso de infección por *H. pylori*, asociación que es independiente de otros factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión arterial, hiperlipidemias), y una de las hipótesis que más se mencionan es la de que se presentan modificaciones al metabolismo lípidico con aumento de

triglicéridos y una reducción del HDL-colesterol; la inflamación persistente de la mucosa gástrica incrementa la concentración de proteínas como el fibrinógeno y ácido siálico que son predictores de enfermedad coronaria; también se han reportado niveles elevados de homocisteína en pacientes infectados, relacionados con un incremento del riesgo de arterioesclerosis prematura y de ETEV. La elevación de la homocisteína en sangre se relaciona a deficiencias de vitamina B6, B12 y de ácido fólico, que son necesarios para su metabolización y los pacientes infectados con *H. pylori* tienen absorción deficiente de ácido fólico y de cobalamina.

- ✓ **OTRAS ENFERMEDADES:** Se han relacionado también otras enfermedades como la diabetes mellitus, glaucoma crónico de ángulo abierto, encefalopatía amoniaca y obesidad, para las cuales la información sobre el papel que pueda tener la infección crónica por *H. pylori*, está tomando interés creciente. (132, 153, 154)

1.2.6 Diagnóstico de la infección

Existen diferentes métodos para diagnosticar la infección producida por *H. pylori*. Los métodos pueden diferenciarse según el tipo de muestra que se utiliza (suero, mucosa, lavado, aliento marcado con urea ¹³C), si requieren o no realizar un método endoscópico (invasivos o no invasivos) y a la forma de detectar el microorganismo (directamente visualizando o cultivando a la propia bacteria, mediante variación del pH; o de forma indirecta como el test del aliento antes mencionado o por serologías en suero sanguíneo).

1.2.6.1 Métodos directos:

○ **HISTOLOGÍA:**

Permite la observación del microorganismo espiroide y el estudio anatomopatológico, y los posibles cambios morfológicos proporcionando valiosa información sobre las alteraciones de la mucosa gástrica, evaluar la densidad bacteriana en el epitelio gástrico en forma semicuantitativa, la magnitud y características de la gastritis, la actividad inflamatoria aguda y crónica, la atrofia de la mucosa, la metaplasia intestinal y la presencia de folículos linfoides. Para mejorar la sensibilidad y especificidad de la detección mediante histología se recomienda tomar numerosas biopsias de antro, incisura angulares, cuerpo y fondo, y que el antro sea la zona dónde se recoja mayor muestra, porque esta es la zona de máxima colonización por el *H. pylori* habitualmente.

Las muestras hasta su procesamiento se pueden conservar en formaldehído al 10%.

Existen diferentes tipos de tinciones que, sin ser específicas para *H. pylori*, permiten su detección:

- * **Tinción por hematoxilina-eosina:** permite el estudio histológico y valorar la infección por la bacteria.
- * **Tinción de plata de Warthin-Starry:** se utiliza nitrato de plata que permite una buena visualización del microorganismo.
- * **Tinción Giemsa:** suele ser la tinción de elección; es barata y rápida en la realización, además permite una correcta identificación del

microorganismo. No es adecuada para el estudio anatomopatológico de la muestra.

- * **Tinción Gram:** Precisa de una muestra de biopsia fresca y tampoco aporta información histológica de la pieza.
- * **Otras:** inmunohistoquímica o inmunofluorescencia con anticuerpos mono/policlonales frente a *Helicobacter*, son técnicas que se utilizan como complemento de las anteriores o cuando no son suficientes. (79, 155, 156)

- **CULTIVO:**

Es el método con máxima especificidad, 100%, para el diagnóstico de infección por *H. pylori*, lo que le confiere superioridad comparada con las otras pruebas disponibles, llegándola a considerar como el *gold standar*, pero la sensibilidad presenta oscilaciones importantes desde el 60% al 90%, por no ser una técnica sencilla; en la sensibilidad influyen la densidad bacteriana, las condiciones del transporte de las muestras, del tiempo que transcurre desde la toma al procesado, las condiciones de incubación y los tratamientos previos con omeprazol, antibióticos, sales de bismuto, sucralfato...

El cultivo tiene la ventaja de la realización de antibiogramas y estudiar las resistencias bacterianas a diversos antibióticos. A su vez permite estudiar algunos factores de virulencia y obtener nuevos antígenos para técnicas de diagnóstico serológico.

La muestra ideal para cultivo es la de las biopsias gástricas, no obstante por las técnicas requeridas para su obtención (endoscopia), encarecen todo el proceso, por eso se han testado y obtenido buenos resultados en cultivos de la bacteria en muestras de jugo gástrico, heces fecales, y muestras de flora oral.

El cultivo se puede realizar en medios no selectivos enriquecidos con agar nutriente (sangre y otros elementos), y medios selectivos con 2, 3, 5-trifeniltetrazolio (TTC) y suplementos antibióticos (el medio de Skirrow es el más utilizado). (79, 157)

○ **TEST RÁPIDO DE LA UREASA:**

Se basa en que la ureasa del *H. pylori* hidroliza un sustrato comercial de urea, para convertirla en amonio y en anhídrido carbónico, reacción alcalina que modifica el color de un indicador de pH. La técnica puede durar entre una hora (rápida) o hasta 24 horas después (dependiendo de la densidad bacteriana). Se utilizan soluciones o gelatinas de firmas comerciales y las más utilizadas son: CLO-test, Cu-test, JATROX-test, el Pylori-test... todas ellas con sensibilidades del 90% al 95%, con especificidades del 95% al 100%. En general los resultados falsos + con la prueba rápida de ureasa son poco frecuentes (la causas de falsos positivos se suelen deber a la presencia de contaminación por otras bacterias productoras de ureasa especialmente *estreptococos* y *estafilococos*, e incluso algunas falsos positivos se atribuyen a otras bacterias de género HELICOBACTER). La sensibilidad de la técnica dependen de la densidad de las bacterias, considerando un mínimo de 10, 000 bacterias en la muestra para que el resultado sea positivo; también pueden presentarse falsos negativos , si el número de bacterias en la muestra es muy escaso, por tratamientos previos inmediatos con inhibidores de la bomba de protones, sales de bismuto, antibióticos e incluso el sucralfato. (79, 156)

○ **OTRAS TÉCNICAS:**

- * **Pruebas moleculares (PCR):** La reacción en cadena de la polimerasa (polymerasa chain reaction PCR) representa una biotecnología que logra amplificar o reproducir in vitro un número de copias de una región

específica del ADN, con la finalidad de reproducir cantidad suficiente de un fragmento para su evaluación, y gracias a su alta especificidad y sensibilidad, se utiliza en el diagnóstico de virus, parásitos y bacterias de difícil cultivo, como el *H. pylori*, ofreciendo un diagnóstico fiable, rápido y menos laborioso que los cultivos normales, con la ventaja adicional de que se necesita poco material para realizar la reacción (sólo la cantidad de DNA contenida en una sola célula). Se han estudiado diferentes métodos moleculares para detectar la presencia de *H. pylori* en biopsias, saliva, jugo gástrico y heces, pero para su realización como método diagnóstico, requiere de tecnología y equipos altamente especializados, por lo que su utilización se ha limitado a investigaciones, permitiendo conocer características de las cepas infectantes, principalmente la virulencia y las resistencias a los antibióticos. Sin duda es una prueba de alta sensibilidad y especificidad, pero la limitación son los costos y su baja disponibilidad. (158, 159)

- * **Citología con cepillado endoscópico:** La citología mediante el cepillado de la mucosa gástrica durante las endoscopias, y posterior observación con técnica de Papanicolaou, es un método que ha permitido identificar a la bacteria, pero el mismo cepillado sobre la mucosa gástrica provoca la ruptura de la capa mucosa y lesiona directamente el epitelio, por lo que la bacteria queda expuesta a la acción del ácido gástrico, lo que reduce su sensibilidad (155). Una variante de esta menos agresiva y más empleada es el aspirado gástrico a través de una sonda nasogástrica.

1.2.6.2 Métodos indirectos:

○ **PRUEBA DEL ALIENTO CON UREA MARCADA ^{13}C o ^{14}C (Ureasa):**

La prueba fue desarrollada por Graham y Klein en 1987 (160) gracias a la característica que tiene la bacteria de producir ureasa y de hidrolizar con rapidez una solución de urea marcada con ^{13}C o ^{14}C , que se transforma en CO_2 “marcado”, se absorbe, difunde a la sangre, se transporta a los pulmones y se excreta a través del aliento espirado. El ^{13}C tiene la ventaja de ser un material estable y no radioactivo, permitiendo realizar tantas veces como se precise, frente a ^{14}C ; las muestras se conservan a temperatura ambiente y se necesita un espectrómetro de masas o un espectrofotómetro para su medición. Es en el momento actual el método diagnóstico de elección (no invasivo).

La técnica consiste en la mayoría de centros (y en el nuestro):

- ❖ Ayuno de al menos 4 horas antes de la prueba y sin haber fumado ese día.
- ❖ 15 días antes no se debe haber ingerido IBP's ni antibióticos en los 28 días previos.
- ❖ Se toma una muestra de aire espirado “basal”.
- ❖ Se administra al paciente una cápsula que contiene 100mg de Urea ^{13}C .
- ❖ Tras 15 minutos aproximadamente de la ingestión se recoge nuevamente el aire espirado.
- ❖ Las muestras se remiten al espectrómetro o espectrofotómetro de masas.

Los resultados son dados en unidades internacionales δ/Δ que expresa la relación en tantos por mil de $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$ del problema con respecto al patrón. Establecer un patrón de corte uniforme es muy complicado, ya que muchos factores entran en juego (preparado, cantidad de urea, tratamiento dado...). Se

suele dar como negativo cuando el valor es inferior a 2 y positivo superior a 5, los valores intermedios suelen tener poca precisión clínica. El valor del punto de corte afecta a la sensibilidad y la especificidad, cuanto más bajo más sensible y menos específico, y viceversa. Para aumentar la especificidad de la técnica en controles post-tratamiento, la prueba es mejor realizarla entre 4 y 6 semanas tras terminar el tratamiento.

El test en adultos tiene una alta sensibilidad (88% - 95%) y especificidad (95% - 100%). Sin embargo, la prueba ha demostrado una heterogeneidad de resultados en la población pediátrica, especialmente en los niños más pequeños, con valores de sensibilidad y especificidad que van desde 75% a 100%, antes y después del tratamiento, a pesar de las modificaciones realizadas sobre la prueba descrita por Graham no se ha conseguido establecer criterios de homogeneización en pediatría.

No obstante, es la prueba actualmente más utilizada, ya que, además de identificar la infección, tiene las ventajas de proporcionar también respuesta inmediata en estudio de control de tratamiento y de identificar reinfecciones. (161, 162, 163)

- **PRUEBAS SEROLÓGICAS:**

Es una prueba sencilla, barata, basada en la identificación de anticuerpos específicos frente a antígenos del *H. pylori*, teniendo la posibilidad de determinar inmunoglobulinas séricas tipos G, A, M y E. La inmunoglobulina predominante en los anticuerpos es la Ig G y después la IgA. Dada la permanencia de anticuerpos entre los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento sólo indican infección previa por *H. pylori* y no discriminan entre infección activa y enfermedad de aquellos pacientes infectados pero asintomáticos, por esto no se recomienda su uso sistemático para el diagnóstico ni para

comprobar su erradicación (tras el tratamiento). De los múltiples métodos serológicos el que más se utiliza es el de enzimo-inmuno-análisis (ELISA), que es sencillo, rápido, que da resultados cuantitativos, por lo que se pueden establecer diferentes puntos de corte de positividad para diferentes grupos de población. Es útil en estudios epidemiológicos o cuando no se puede realizar otra técnica en pacientes sin tratamiento erradicador previo (162). También se viene utilizando (y es actualmente la recomendada como alternativa a la prueba del aliento) la detección del antígeno en heces siempre que se utilice un método de ELISA monoclonal. (163)

1.2.7 Tratamiento

Barry Marshall, co-descubridor del *H. pylori*, comprobó que su eliminación era seguida de una disminución importante de las recidivas ulcerosas a lo largo de un año de seguimiento. A partir de dicho momento, los múltiples trabajos han demostrado que los antibióticos asociados a bloqueadores anti-H2 y después los inhibidores de la bomba de protones, aplicados en diferentes esquemas, en días suficientes y adecuados seguimientos, cicatrizan las úlceras duodenales (sobre todo en pacientes con *H. pylori* positivo), desapareciendo el concepto de úlceras refractarias, disminuyendo las recidivas, las complicaciones, y pasando casi a la historia las vagotomías y las resecciones gástricas.

1.2.7.1 Las recomendaciones de tratamiento

según el último consenso español sobre la infección por *Helicobacter pylori* de 2013 son (163):

1. Los pacientes con **úlceras pépticas** e infección por *H. pylori* se recomienda administrar tratamiento erradicador. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: alta.
2. Los pacientes con **dispepsia no investigada** menores de 55 años y **sin síntomas ni signos de alarma** se recomienda la estrategia *test and treat* como primera opción, por delante del tratamiento antisecretores empírico o la endoscopia. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: alta.
3. Los pacientes con **dispepsia funcional** e infección por *H. pylori* se recomienda tratamiento erradicador como estrategia terapéutica. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: alta.
4. Los pacientes con **antecedentes de úlcera que van a requerir tratamiento prolongado con AINE o AAS** se recomienda investigar y tratar sistemáticamente la infección por *H. pylori*. (No se recomienda investigar y tratar a TODOS los pacientes que van a requerir tratamiento de manera continuada con AINE o AAS). Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: baja.
5. Los pacientes con **linfoma MALT gástrico de bajo grado** se recomienda investigar la infección por *H. pylori* y realizar tratamiento erradicador como primera opción terapéutica. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: alta.
6. Los pacientes con **resección quirúrgica o endoscópica de un cáncer gástrico** se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori*. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: alta.

7. Los **familiares de primer grado de los pacientes con cáncer gástrico** se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori*. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: muy baja.
8. Los pacientes con **atrofia de la mucosa gástrica o metaplasia intestinal** asociada a la infección por *H. pylori* se recomienda tratamiento erradicador. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: moderada.
9. Los pacientes con **anemia ferropénica de etiología no aclarada** se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori*. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: alta.
10. Los pacientes con **púrpura trombocitopénica ideopática** se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori*. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: moderada.
11. Los pacientes con **déficit de vitamina B12 no explicable** por otras causas se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori*. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: moderada.
12. Los pacientes **diagnosticados de infección por H. pylori** se recomienda ofrecer tratamiento erradicador. Grado de recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: moderada.

13.Excepciones:

- a. Los pacientes que van a requerir tratamiento con IBP de manera continuada NO se recomienda investigar sistemáticamente la infección por *H. pylori*. Grado de recomendación: débil, calidad de la evidencia: moderada.

- b. Los pacientes con rosácea NO se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori*. Grado de recomendación: débil, calidad de la evidencia: baja.

- c. Los pacientes con urticaria crónica NO se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori*. Grado de recomendación: débil, calidad de la evidencia: baja.

Siempre es aconsejable utilizar un tratamiento acorde a la susceptibilidad antimicrobiana de la cepa de *H. pylori*, ya que puede presentar resistencias que nos aboquen al fracaso terapéutico, además hay que considerar que es verdad que la bacteria in vitro es susceptible a numerosos antibióticos, pero in vivo hay que considerar ciertos factores como que la concentración en las capas profundas de la mucosa gástrica la concentración de antibiótico es menor, o parte queda inactivado por el pH, dificultad para crear in vitro condiciones similares a las que la bacteria se encuentra en el estómago, pueden aparecer resistencias durante el tratamiento... Pero debido a que generalmente este estudio no es accesible (además en el diagnóstico por métodos indirectos es imposible realizarlo), se suele basar en que esa susceptibilidad es desconocida.

1.2.7.2 Tratamiento de primera línea:

- Si existe una alta eficacia local (España llega al 80%) de la triple terapia se utiliza:

Durante 10 a 14 días:

- IBP a dosis doble cada 12 horas.
- Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas.
- Claritromicina 500 miligramos cada 12 horas.

- Si no existe dicha eficacia ante la triple terapia se utiliza:

Durante 10 a 14 días:

- IBP cada 12 horas.
- Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas.
- Claritromicina 500 miligramos cada 12 horas.
- Metronidazol 500 miligramos cada 12 horas. (163, 164, 165)

- ✚ En caso de presentar alergia a la penicilina se utiliza:

Durante 10 a 14 días:

- IBP a doble dosis cada 12 horas.
- Metronidazol 500 miligramos cada 12 horas.
- Claritromicina 500 miligramos cada 12 horas.

- ✚ Como alternativa al anterior se puede utilizar:

Durante 10 a 14 días:

- IBP a doble dosis cada 12 horas.
- Bismuto coloidal 120 miligramos cada 6 horas.
- Tetraciclina 500 miligramos cada 6 horas (debido a la escasez y dificultad para obtener tetraciclina en el momento actual, se puede emplear en su lugar Doxiciclina 100mg cada 12 horas con experiencia más limitada).
- Claritromicina 500 miligramos cada 12 horas. (163, 166)

1.2.7.3 Tratamiento de segunda línea:

- En caso de fracaso de la primera línea con esquemas que han incluido claritromicina o la cuádruple terapia clásica se utiliza:
 - Durante 10 días:
 - IBP cada 12 horas.
 - Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas.
 - Levofloxacino 500 miligramos cada 12 o 24 horas. *(163, 167)*

- ✚ En caso de fracaso de la primera línea en los pacientes alérgicos a penicilina:
 - * Durante 10 días:
 - * IBP cada 12 horas.
 - * Levofloxacino 500 miligramos cada 12 o 24 horas.
 - * Claritromicina 500 miligramos cada 12 horas. *(163, 168)*

- ✚ Se podría utilizar también en alérgicos a betalactámicos, como segunda línea, una de las alternativas no utilizada, descritas en los tratamientos de primera línea.

1.2.7.4 Tratamiento de tercera línea:

- En caso de haber utilizado como primer tratamiento una pauta con claritromicina y como segunda una triple con levofloxacino:
 - Durante 10 a 14 días:
 - IBP a doble dosis cada 12 horas.
 - Bismuto coloidal 120 miligramos cada 6 horas.
 - Tetraciclina 500 miligramos cada 6 horas (debido a la escasez y dificultad para obtener tetraciclina en el momento actual, se puede

emplear en su lugar Doxiciclina 100mg cada 12 horas con experiencia más limitada).

➤ Claritromicina 500 miligramos cada 12 horas. (163, 169)

- En caso de haber utilizado una terapia con claritromicina y como segunda línea una terapia cuádruple con bismuto se utiliza:

➤ Durante 10 días:

➤ IBP cada 12 horas.

➤ Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas.

➤ Levofloxacino 500 miligramos cada 12 o 24 horas. (163, 169)

- ✚ Se podría utilizar también en alérgicos a betalactámicos, como tercera línea, una de las alternativas no utilizada, descritas en los tratamientos de primera o segunda línea. (163, 169)

En caso de fracaso de una tercera línea de tratamiento, se debe remitir al paciente a un centro de referencia en el tratamiento del *H. pylori* multirrefractaria. Es desconocido hasta que punto merece la pena intentar más tratamientos más allá de la tercera línea en cuanto a seguridad y efectividad. Existe un antibiótico con elevada actividad in vitro frente a *H. pylori* como es la rifabutina (150 miligramos cada 12 horas), pero se tiene poca experiencia y debe ser utilizada (o valorar su utilización), en centros con experiencia tras una cuidadosa reevaluación. (163, 170, 171)

2. JUSTIFICACIÓN Y **OBJETIVOS**

2.1 *Justificación:*

Desde que en 1998 dos trabajos, uno de Akiyama (172) que exponía el incremento del número de plaquetas al administrar omeprazol en pacientes con PTI, junto con el del Gasbarrini (173), que tras realizar tratamiento erradicador en 11 pacientes afectados de PTI infectados por *Helicobacter pylori* observó una respuesta en el 100% de los casos, se comenzó a investigar la relación entre el desarrollo de PTI y la infección por *Helicobacter pylori* en estos pacientes

Varios mecanismos etiopatogénicos se han sugerido para explicar dicha asociación, si bien aún permanece bastante controversia, lo más aceptado es a través de anticuerpos dirigidos frente al antígeno Cag-A del *H. pylori*, demostrándose reacción cruzada con glicoproteínas plaquetares que aceleran su destrucción, pudiendo explicar también la variabilidad de la respuesta a tratamientos por la distribución geográfica de las distintas cepas de *H. pylori* Cag-A positivas (102, 103, 104). Otros mecanismos propuestos son la modulación de la respuesta inmune por parte del infectado, dónde se generan clones de linfocitos B autorreactivos que generan anticuerpos antiplaquetarios y aumentan la capacidad fagocítica de los monocitos (174); incluso se ha planteado relación con el HLA y una predisposición genética propia del huésped. (175)

Se ha postulado a su vez dudas en cuanto a la real efectividad del tratamiento erradicador sobre la patología no infecciosa, es decir, si las respuestas (clínicas o analíticas) se debieran, por ejemplo, a la propia acción farmacológica de los antibióticos (la claritromicina, que suele ser base en la mayoría de las terapias, tiene

efecto antiinflamatorio por su interrelación con las interleuquinas, TNF α , prostaglandinas...). (176).

La mayoría de los estudios incluyen un número bajo de pacientes, con distintos criterios de respuesta; a su vez existen evidentes diferencias de las respuestas según el país dónde se realice el estudio; el periodo de seguimiento (si existe) tras la administración del tratamiento erradicador es corto (casi siempre menor de 1 año); no suelen tampoco reflejar enfermedades concomitantes y apenas existen estudios comparativos entre erradicación y no erradicación en pacientes infectados con PTI (177).

Todo esto arroja datos discordantes, pero en general la tendencia de la mayoría de estudios es a mostrar cierto beneficio (significativo o no) en la mejorar la alteración hematológica, junto con una prueba de detección de la infección no invasiva y casi exenta de riesgos, y un tratamiento erradicador bastante bien tolerado, hace que haya sido incluido en numerosas guías y consensos la recomendación de buscar infección por *Helicobacter pylori* en pacientes afectados de PTI y en caso de positividad, realizar tratamiento. (51)

Debido a que en España apenas hay publicados estudios semejantes (el más relevante es el de Jarque et al. 2001 con 56 pacientes (178), la alta solicitud de colaboración de otros servicios al servicio de Hematología en cuanto a trombopenia se refiere, la posibilidad de mejorar no solo los recuento plaquetares, sino otro tipo de clínica y/o efectos tanto digestivos como extra-digestivos, nos ha animado a realizar un trabajo con los siguientes objetivos que expresamos a continuación:

2.2 *Objetivos:*

- 1- Estudiar la presencia de *Helicobacter pylori* en población que presenta trombopenia.
- 2- Valorar la utilidad/eficacia de la solicitud del test de ureasa en aliento en los pacientes con trombopenia como screening primario.
- 3- Valorar la respuesta en el recuento plaquetar tras la erradicación de la bacteria.
- 4- Recoger y valorar enfermedades autoinmunes y otras patologías concomitantes en pacientes con trombocitopenia (independientemente de la infección por *H. pylori*).
- 5- Valorar la evolución de los recuentos de plaquetas en aquellos pacientes no infectados por *H. pylori* a lo largo del tiempo de seguimiento en consultas, para compararlos con los infectados tras la erradicación.
- 6- Valorar si influye o varía el volumen plaquetar medio a lo largo del tiempo tanto en pacientes infectados y tratados como en no infectados.
- 7- Estudiar, en caso de refractariedad al tratamiento de primera línea, siguientes líneas de tratamiento y las tasas de respuesta en cada línea.

3. MATERIAL Y **MÉTODOS**

3.1 Material

3.1.1 Aspectos generales: Fundación Hospital de Calahorra:

El estudio se realiza en el área sanitaria dependiente del Hospital de Calahorra, dependiente del Sistema Riojano de Salud. Este sector forma parte del Área de Salud de La Rioja, incluye 4 zonas de salud, cada una de las cuales está dotada de su correspondiente centro de salud (Calahorra, Cervera del río Alhama, Arnedo y Alfaro).

El área del Hospital de Calahorra cubre las necesidades de asistencia sanitaria especializada de una población de 71.103 (tis)*. (179)

*tis: tarjeta individual sanitaria.



Fig.9 Mapa de áreas de Salud de la Rioja.

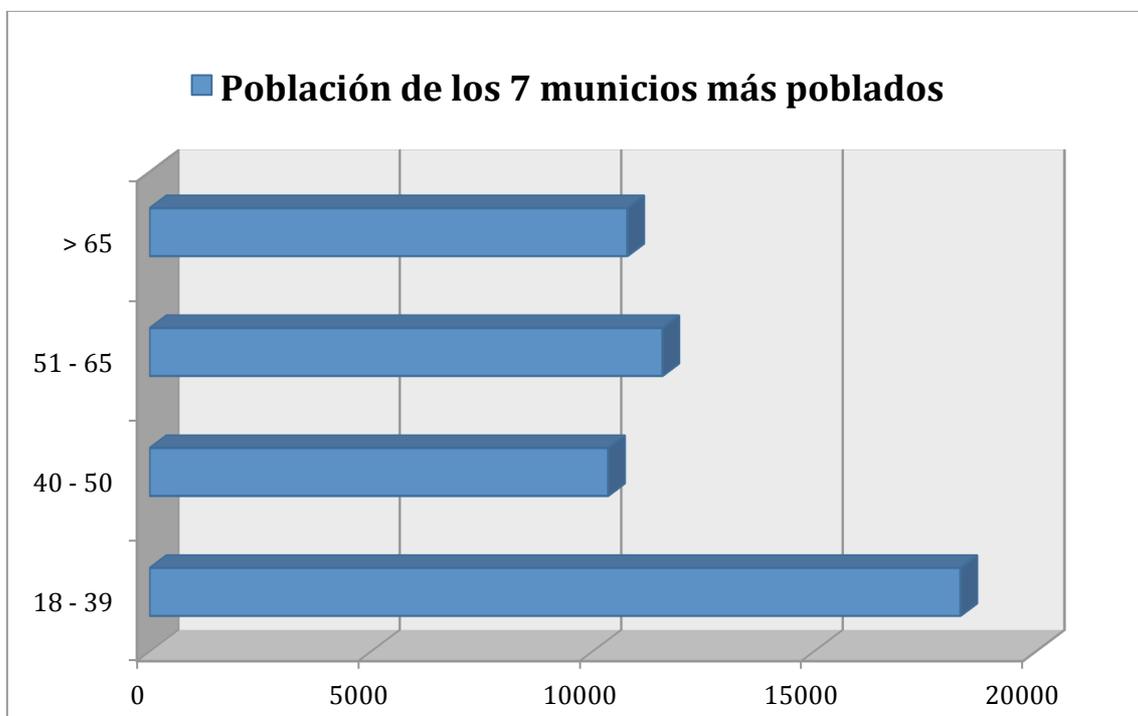
ZONAS BÁSICAS DE SALUD	POBLACION
Cervera	4.162
Alfaro	16.086
Calahorra	32.946
Arnedo	17.909
TOTAL	71.103

Fig.10 Población asignada a las áreas de salud dependientes de la Fundación Hospital de Calahorra.

La población riojana es una de las más envejecidas de España, con un índice de envejecimiento en 2013 de 120,5, por encima de la media nacional (109,5).

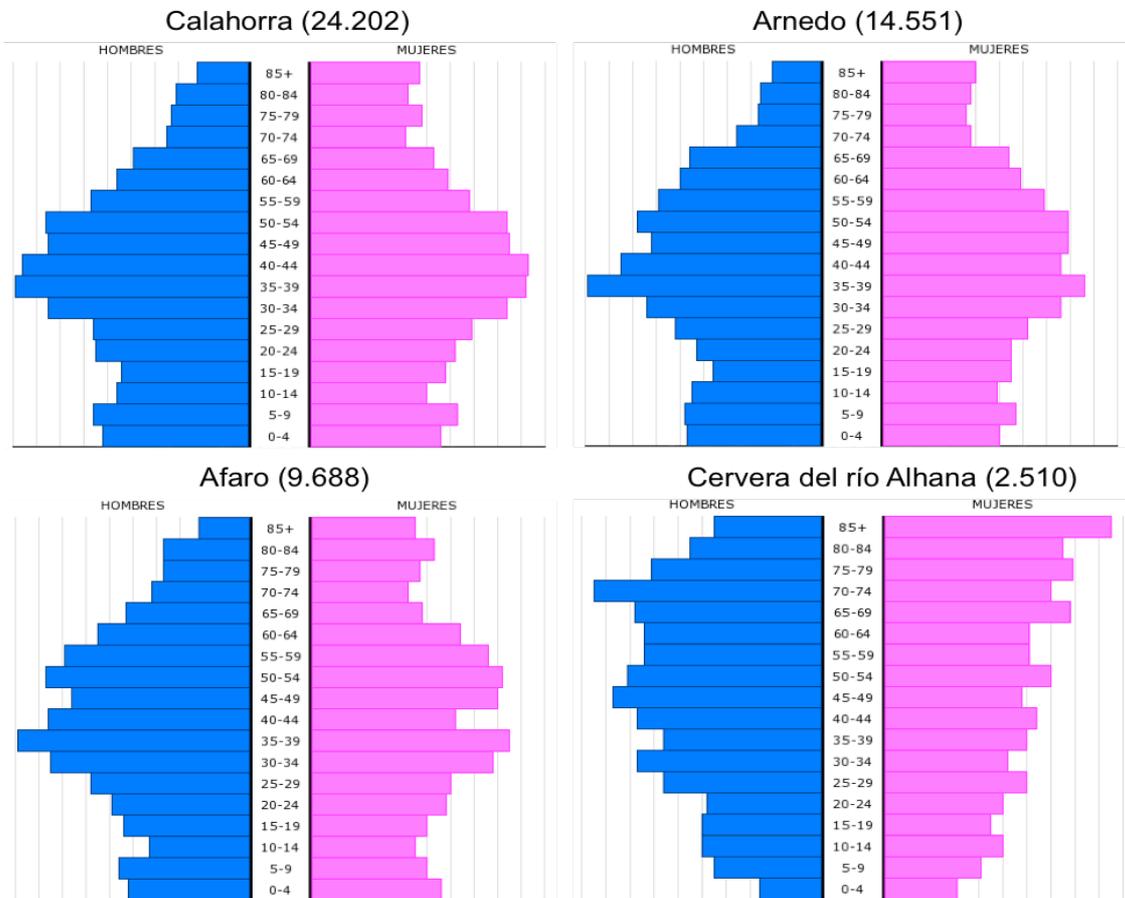
La población en 2014 en los 7 municipios más poblados del área asignada al hospital (Calahorra, Arnedo, Cervera, Alfaro, Pradejón, Rincón de Soto y Autol) es 63124, con un porcentaje de hombres de 49,86% (31474) y de mujeres 51,14% (31650).

La distribución por edades, acotadas a mayores de 18 años es:

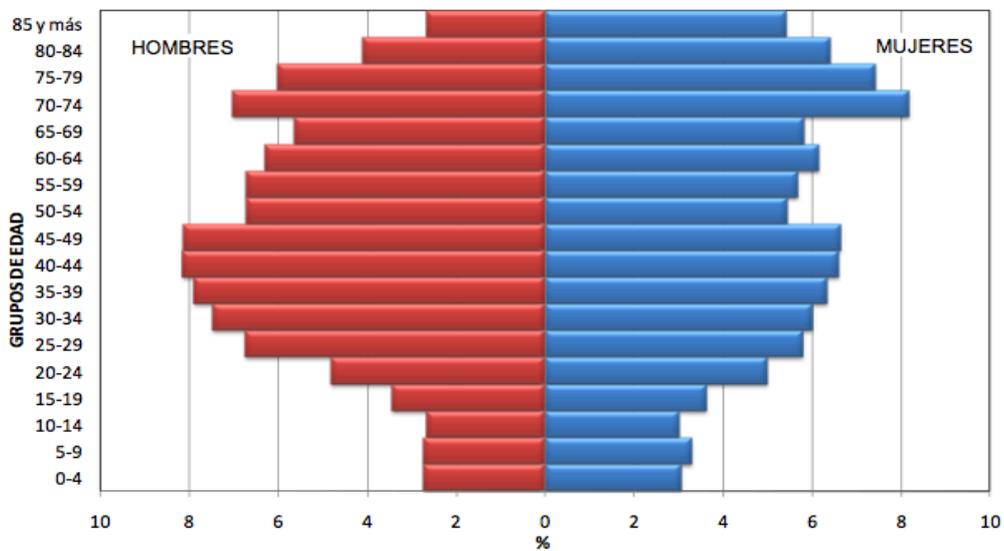


3. Material y métodos

Mostramos las pirámides poblacionales de 2014 de los 4 municipios con Centro de Salud:



Y esta gráfica muestra una estimada pirámide poblacional media para un municipio de La Rioja con menos de 2000 habitantes:



La población extranjera en La Rioja en 2014 era de 36.332 personas (11,5% de la población), por rango de edad: 0 - 15 años 15,7%, 16 – 64 años: 13,6% y mayor de 65 años: 1,1%, Europeos: 16.570, América: 6.990, África: 9.443 y Asia: 3.315. En caso de tasa de nacimientos, 1 de cada 4 niños nacidos en 2014 en La Rioja era de madre extranjera. (Fuente: Instituto Nacional de Estadística)



Fig.11. Pirámide poblacional riojana con población extranjera superpuesta (2014)

3.1.2 Aspectos específicos:

A todos los pacientes se les ha realizado una historia clínica detallada así como una exploración física completa. Del mismo modo se han practicado las pruebas analíticas necesarias dentro del estudio inicial de una trombopenia y los estudios analíticos “especiales” que forman parte del presente estudio, así como las necesarias pruebas sucesivas a lo largo del seguimiento.

Para realizar el tratamiento de textos y el estudio estadístico hemos empleado tanto un Mac Book Pro como un iMac; y los programas Microsoft Office Word y Power Point 2011 para MAC.

3.2 Método

3.2.1 Diseño de estudio:

Estudio descriptivo, observacional, de series de casos, de tipo prospectivo y longitudinal, realizado en un mismo centro, dónde se ha determinado, mediante la realización de un test de ureasa, junto con una anamnesis, exploración física completa y otras pruebas complementarias a todos los pacientes que han acudido a consultas de Hematología por primera vez para valoración de cualquier grado de trombopenia, para determinar la existencia de infección por *H. pylori* y en caso positivo realizar tratamiento de erradicación. Se han recopilado los antecedentes patológicos de todos los pacientes o las enfermedades diagnosticadas durante el seguimiento (mínimo 6 meses). A su vez se ha recogido el contaje final de plaquetas de todos los pacientes tras el periodo de seguimiento de 6 meses (pacientes tratados y no tratados).

Añadiremos como observación que durante la fase de seguimiento se realizaban determinaciones analíticas y pruebas complementarias pertinentes acorde a cada paciente, pero a todos los pacientes se les realizaba recuentos de plaquetas y test de confirmación de erradicación de *H. pylori* tras cada línea de tratamiento.

☞ **Aspectos positivos del estudio:**

- I. La población es heterogénea en cuanto a edad, sexo, clase social, etnia o raza... Por lo que las conclusiones del estudio podrían aplicarse a la población general.

- II. Aporta mayor información acerca de la posible correlación entre infección por *H. pylori* y disminución del contaje de plaquetas.
- III. Aporta información sobre la relación de trombopenia y/o *H. pylori* con otras enfermedades.
- IV. El coste del procedimiento es bajo y asumible, al igual que el tratamiento, y se encuentran dentro de la práctica clínica habitual.
- V. Detectamos y erradicamos la infección por *H. pylori*, posible causa de multitud de patologías digestivas y extradigestivas mediante los tratamientos estándares bien tolerados y con baja tasa de efectos adversos.

☞ **Limitaciones del estudio:**

- I. Dificultad en el acceso a la historia clínica completa antes del 2006 por informatización del sistema, y a las analíticas anteriores al año 2000 por la misma razón.
- II. Población general limitada a la que tiene la Fundación Hospital de Calahorra como hospital de referencia.
- III. Existe un sesgo en la primera selección de pacientes, ya que sean remitidos a Hematología o no depende de la decisión del profesional que detecta la trombopenia, por lo que no valoraríamos todas las trombopenias que hubiese durante el reclutamiento y valoración de los pacientes.

3.2.2 Población:

Hemos estudiado a todos los pacientes remitidos por primera vez a la consulta de Hematología "HEMA3 - Dr. Paricio" de la Fundación Hospital de Calahorra, para valoración de cualquier grado de trombopenia, desde el 18/12/2012 hasta el 01/01/2015. El periodo de seguimiento se cerró el 30/06/2015.

-Criterios de Inclusión:

- a) Paciente con plaquetas inferiores a 150.000 por microlitro
- b) Edad superior a 18 años.
- c) Firma del consentimiento informado de los pacientes que deseen adherirse al estudio de forma voluntaria.

-Criterios de Exclusión:

- a) Embarazadas.
- b) Falsas trombopenias por agregación en el tubo de la muestra.
- c) Haber sido diagnosticado de infección por *H. pylori* y tratado en los 5 años previos.
- d) Diagnósticos previos que justificasen la presencia de dicha trombopenia.
- e) Pacientes que no desean someterse al tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.

- f) Pacientes con enfermedad terminal.
- g) Pacientes con deterioro cognitivo importante o retraso mental sin apoyo social suficiente.
- h) Pacientes con un seguimiento menor de 6 meses tras la primera consulta.

3.2.3 Variables a estudio:

Agruparemos las variables a estudio en cuantitativas y cualitativas:

3.2.3.1 Variables cuantitativas:

- 1) **Edad:** Definida como la diferencia en años, entre la fecha de nacimiento y la fecha de la primera consulta.
- 2) **Número de plaquetas inicial:** Recuento de plaquetas por el que el paciente es derivado a la consulta de plaquetas. La trombopenia se define como un recuento de plaquetas por debajo de $150 \times 10^9/L$, el percentil 2,5^a inferior de la distribución normal del recuento de plaquetas (11, 12, 13, 14).
- 3) **Volumen plaquetar medio (VPM) inicial:** Se admite que el tamaño de las plaquetas es un indicador sensible de su reactividad y funcionalidad, así como predictor de posibles patologías (180), la media normal es 9.5fl, resultado de la media del volumen plaquetar que mide el *Coulter*.
- 4) **Número de plaquetas tras el seguimiento en pacientes no infectados por H. Pylori / Número de plaquetas tras erradicación al cabo del seguimiento:**

Recuento de plaquetas tras el periodo de seguimiento o a al cierre del estudio, tanto pacientes tratados por presentar *H. pylori* como los que no.

👉 Se considerará respuesta en el conteo de plaquetas en el caso de los pacientes infectados que son tratados a un incremento de al menos un 20% del recuento de la primera consulta, y una respuesta completa a una cifra igual o superior a $150 \times 10^9/L$.

- 5) **Volumen plaquetar medio (VPM) final:** VPM tras el final del seguimiento o a cierre del estudio.

- 6) **Tiempo de seguimiento de los pacientes:** Tiempo transcurrido, en meses, desde la primera consulta hasta el alta clínica de consultas o el cierre del estudio. Si no es un mes exacto, se redondeará, a la baja, a completar 1 semana (es decir, 0,25 por semana).

3.2.3.2 Variables cualitativas:

Las variables aquí expresadas, se valoran (salvo el sexo) como “sí” o “no”, es decir o presencia o ausencia de patología expresada:

- 1) **Sexo:** Hombre o mujer.

- 2) **Hipertensión arterial:** La hipertensión arterial es la elevación persistente de la presión arterial por encima de los valores establecidos como normales por consenso. Se ha fijado el límite superior en 140 mm Hg para la sistólica o máxima y 90 mm Hg para la diastólica o mínima (181). Se han considerado pacientes hipertensos aquellos que o bien tienen cifras superiores a los mencionados o están siendo tratados por ellos. (182)

3) **Patología endocrinológica:** Se ha subdividido:

I. Hipotiroidismo: El hipotiroidismo refleja una glándula tiroides hipoactiva. El hipotiroidismo define una glándula tiroides incapaz de mantener una concentración de hormona insuficiente para preservar las funciones corporales que de ella dependen. Las etiologías más frecuentes son la enfermedad autoinmune, la tiroidectomía y el tratamiento con Iodo radioactivo (183). Se han agrupado todos los tipos de hipotiroidismo en nuestro estudio.

II. Diabetes Mellitus: la diabetes mellitus se define como una situación de hiperglucemia causada por una deficiencia en la acción de la insulina. Como criterios diagnósticos de diabetes mellitus utilizamos los de la ADA (American Diabetes Association) (184), que identifica aquellos puntos de corte de glucemia a partir de los cuales aumenta el riesgo de complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes:

-Glucemia en plasma ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día, sin relación con ingesta más síntomas compatibles.

-Glucemia basal ≥ 126 mg/dl. Se considera basal cuando no se han ingerido alimentos en las 8 horas previas.

-Glucemia en plasma ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 gramos.

Las guías de 2010 de la ADA y el informe adicional de la OMS permiten el diagnóstico de la diabetes con el empleo del análisis de la hemoglobina glicada (Hb A1C) además de los criterios previos. (185)

Por otro lado se recoge la presencia de hiperglucemia de estrés, término médico que se refiere al aumento de la concentración plasmática de glucosa asociado a una enfermedad y que normalmente se define como una glucemia superior a 200 mg/dl (186). Diversos estudios han demostrado que la presencia de hiperglucemia de estrés es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones. (186, 187)

III. Otras: El resto de patologías endocrinológicas las englobamos en una sola entidad por la baja prevalencia en la población de nuestro estudio o ser casos únicos.

- 4) **Dislipemia**: Dislipemia es cualquier alteración en los niveles de los lípidos plasmáticos (colesterol, sus fracciones y triglicéridos) (188). En nuestro caso los pacientes considerados dislipémicos presentan siempre elevación de lípidos o están siendo tratados por este motivo.
- 5) **Autoinmunidad**: La autoinmunidad es el proceso por el cual el sistema inmune del organismo ejerce una respuesta inmune contra un antígeno propio, desencadenando un proceso patológico sobre el tejido atacado y subsecuente manifestación clínica (clásicamente) (189). Debido a la enorme complejidad de las entidades clínicas que se engloban dentro de este apartado, hemos seleccionado a todos los pacientes que presentan cualquier de autoanticuerpo (salvo los anticuerpos anti-tiroglobulina) en la analítica de sangre (incluyendo los que presentaban prueba de antiglobulina directa positiva).
- 6) **Neutropenia**: La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.500 por microlitro (hasta los 10 años) o inferior a 1.800 por microlitro (desde los 10 años hasta la edad adulta) en la raza

blanca. (Inferior a 1.200 por microlitro en la raza negra) (190). En nuestro caso se han incluido en este apartado a los pacientes que presentaban neutropenia durante al menos 6 meses.

7) **Patologías oncológicas:** Pacientes que padecen o han padecido una enfermedad oncológica (no hemato-oncológica) en el año anterior al diagnóstico sin que hayan recibido quimioterapia mieloablativa o radioterapia corporal total. Hemos dividido en 4 categorías distintas sin diferenciar el tipo ni la extensión:

I. Urológicos.

II. Digestivos.

III. Otros.

8) **Hemopatías:** Toda patología hematológica primaria se incluye en este ítem, divididas en:

I. Síndrome mielodiplásico (SMD): Los SMD son un conjunto de enfermedades clonales y de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por la presencia de hematopoyesis ineficaz, lo que se traduce en una médula ósea (MO) normo o hiper celular, presencia de citopenias y alteraciones morfológicas celulares (dishemopoyesis). (191)

II. Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI): Recibe esta denominación el hallazgo casual de un componente monoclonal en individuos sin criterios de mieloma múltiple (MM), macroglobulinemia de Waldenström (MW), amiloidosis primaria (AL)

u otros síndromes linfoproliferativos (SLP). Es decir, deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Componente monoclonal inferior a 30 gr por litro.
- Células plasmáticas en médula ósea inferiores al 10%.
- Ausencia de daño orgánico atribuible a la gammapatía (clásicamente: Hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal, lesiones osteolíticas). (192)

III. Síndrome Linfoproliferativo (SLP): Cualquier desorden proliferativo clonal de la serie linfoide (excepto los incluidos en el apartado anterior) estaría incluido en esta variable, independientemente del tipo, grado o extensión del mismo. (193)

IV. Púrpura trombopénica ideopática / autoinmunitaria (PTI/PTAI): Enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos antiplaquetarios IgG dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria que se unen a las plaquetas y a sus precursores, produciendo tanto una disminución de la producción medular como un aumento de la destrucción extravascular (fundamentalmente esplénica). En nuestro estudio hemos considerado como PTI a aquellas que han requerido tratamiento esteroideo, inmunomodulador o esplenectomía durante el seguimiento. (194)

V. Macrotrombopenia familiar / hereditaria: Las macrotrombocitopenias hereditarias son un grupo heterogéneo de enfermedades que asocian trombocitopenia y plaquetas gigantes. Algunas de ellas asocian sintomatología o rasgos clínicos que conforman distintos síndromes. La tendencia hemorrágica suele ser leve o nula más frecuentemente y de tipo mucocutáneo si ésta existe. La mayoría de los pacientes no requieren tratamiento, son

hallazgos casuales en analíticas que se repiten a lo largo del tiempo, salvo en algunas ocasiones cuando van a ser sometidos a algún procedimiento invasivo. (195)

VI. Hemocromatosis: Es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por incremento de la absorción intestinal de hierro, sobrecarga progresiva de los depósitos corporales de hierro, y, finalmente, fallo multiorgánico. A su vez existen otras patologías que se asocian a sobrecarga férrica secundaria, que puede agravar la enfermedad de base. (196)

VII. Trombofilia positiva: Padecer un riesgo trombótico incrementado, como consecuencia de alteraciones en la hemostasia, de carácter hereditario o adquirido:

❖ Trombofilia hereditaria:

- *Trombofilia genética* por cambios permanentes de la coagulación relacionados con defectos genéticos en los genes que codifican las proteínas plasmáticas componentes de los factores de la coagulación.
- *Trombofilia plasmática* por deficiencia de los anticoagulantes fisiológicos que regulan la formación de trombina. Los defectos plasmáticos se consideran hereditarios cuando se descarta el origen adquirido por gestación, enfermedades asociadas, trombosis recientes o agudas, tratamiento anticoagulante u otros fármacos.

❖ Trombofilia adquirida:

Son aquellas que están asociadas con la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Los AAF pueden estar aumentados en enfermedades como el lupus, síndrome Behcet, infecciones y fármacos y en ocasiones sin causa justificante.

Se denomina Síndrome Antifosfolípido (SAF) cuando se cumple 1 criterio clínico, como trombosis arterial o venosa, o complicaciones vasculares gestacionales (CVG), más 1 criterio analítico (Anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-cardiolipina, anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I), determinado con la positividad de algún test de AAF y confirmado en 12 semanas. *(197)*

9) **Neumopatías:**

- I. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Se define como la limitación al flujo aéreo, en su mayor parte irreversible, que cursa de forma progresiva, debida a bronquitis crónica y/o enfisema, y que puede acompañarse de hiperreactividad bronquial de la vía aérea. La definición se basa en criterios funcionales por lo que es necesario para su diagnóstico la realización de una espirometría. *(198)*
- II. Asma: Es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, recurrente, que cursa con hiperreactividad bronquial (sibilancias) y obstrucción al flujo aéreo (disnea) reversible, de forma espontánea o con ayuda farmacológica. Puede dividirse en:
 - Asma extrínseco o alérgico, relacionado con la exposición a alérgenos medioambientales específicos.

- Asma intrínseco o criptogenético: de agente o etiología desconocida.
- Asma ocupacional, inducido por agentes del entorno laboral (199)

III. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS): Es un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. (200)

10) Patologías del aparato digestivo:

- I. Hepatopatía: Esta variable agrupa todo tipo de patología hepática no oncológica, aguda o crónica, infecciosa, autoinmunitaria, tóxica, metabólica, isquémicas o de obstrucción del retorno venoso, criptogenéticas, colestáticas, de depósito... (201)
- II. Gastropatías: Englobamos en esta variable todas las patologías gástricas no oncológicas, principalmente la gastritis (inflamación de la mucosa gástrica), la dispepsia (presencia en hemiabdomen superior o retrosternal de dolor, molestia, ardor, náuseas, vómito o cualquier otro síntoma que se considere originado en el tracto gastrointestinal superior), la úlcera (lesión erosiva de la mucosa gástrica (o duodenal)) y el reflujo gastroesofágico (RGE) (fenómeno físico mediante el cual el ácido del estómago regresa al esófago provocando diversos síntomas y patología). (202)

- III. Entero-colonopatías: Todo tipo de patología orgánica desde el duodeno hasta el recto, y también incluimos en este ítem el Síndrome del Intestino Irritable (SII), trastorno funcional digestivo que se define clínicamente por la asociación de malestar o dolor abdominal y alteraciones en el habito deposicional (en número o en consistencia) sin causa orgánica conocida. (203)

11) Nefro-uropatías:

- I. Insuficiencia renal: Se entiende por una disminución del filtrado glomerular debida a diversas agresiones a las nefronas, que pierden su funcionabilidad, disminuyendo el flujo renal y aumentando la creatinina en suero. Se engloban cualquier tipo de insuficiencia renal, pero principalmente las insuficiencias renales crónicas. (204)
- II. Hiperplasia benigna de próstata (HBP): La HBP consiste, por un lado, en el aumento del tamaño de la próstata, que puede provocar una obstrucción progresiva del flujo urinario (componente estático) y por otro, en un aumento de la actividad del músculo detrusor (componente dinámico). Su prevalencia aumenta con la edad. Los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la HBP son totalmente inespecíficos, y pueden comportarse independientemente del volumen de la próstata y el grado de obstrucción, pudiendo estar asociados a otras patologías. (205)

12) Cardiopatías y vasculopatías:

- I. Arritmia cardíaca: El término incluye todas las alteraciones del ritmo cardíaco normal. Subclasificándose en taquiarritmias y bradiarritmias. No obstante el más frecuente es el Flutter Auricular, consistente en una desorganización total de la actividad eléctrica

auricular. Electrocardiográficamente se caracteriza por la presencia de ondas de actividad auricular irregular, pudiendo presentarse de forma paroxística o crónica. El síntoma más frecuente son las palpitaciones, aunque puede manifestarse como mareo, síncope, dolor precordial... (206)

II. Cardiopatía: Englobamos cualquier patología cardíaca no oncológica ni con relación con la alteración del ritmo. Podríamos subdividir las en:

∞ Cardiopatía isquémica: Que se produce por un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno del músculo cardíaco, siendo la causa más frecuente la arterioesclerosis de las arterias coronarias. La isquemia cardíaca provoca inicialmente alteraciones metabólicas que, mantenidas, evolucionan a alteraciones en la distensibilidad y contractilidad del ventrículo izquierdo, apareciendo después cambios electrocardiográficos y finalmente el dolor. Los factores trombogénicos son de gran importancia en la génesis de la isquemia aguda.

∞ Cardiopatía estructural: Que agruparíamos todas las cardiopatías que afectan a la estructura macro o microscópica cardíaca: valvulopatías, miocardiopatías, shunts, cardiopatías congénitas... (207)

III. Enfermedad tromboembólica venosa: Bajo este epígrafe, agruparemos la trombosis venosa profunda (TVP), y su complicación más grave, el tromboembolismo pulmonar (TEP), que consiste en una migración hacia territorio vascular pulmonar de un trombo formado en el sistema venoso, con oclusión de las arterias

pulmonares. Ambos procesos suelen estar íntimamente relacionados. (208)

13) **Test de la ureasa:** Resultado del test (según los métodos descritos más adelante, en la sección 2.4.3 “exploraciones complementarias – test de la ureasa”) $\Delta^{13}\text{CO}_2$ igual o mayor a 2,5 ‰ se considera positivo. (211)

14) **Tratamiento erradicador de primera línea:** Sólo se aplicará a pacientes con es test de la ureasa positivo, y se siguen las recomendaciones del III consenso español sobre *Helicobacter pylori* (163):

- I. Amoxicilina 1gr cada 12 horas, Claritromicina 500mg cada 12 horas, Inhibidores de la bomba de protones (IBP's) cada 12 horas (OCA) durante 7 o 10 días.
- II. Terapia alternante: Amoxicilina 1gr cada 12 horas, IBP's cada 12 horas durante 7 días seguidos de 7 días de amoxicilina 1gr cada 12 horas, IBP's cada 12 horas, claritromicina 500mg cada 12 horas y metronidazol 500 mg cada 12 horas.
- III. Claritromicina 500mg cada 12 horas, metronidazol 500mg cada 12 horas e IBP's cada 12 horas durante 7 o 10 días
- IV. Amoxicilina 1gr cada 12 horas, claritromicina 500mg cada 12 horas, IBP's cada 12 horas durante 7 o 10 días.
- V. Levofloxacino 500mg cada 24 horas, amoxicilina 1gr cada 12 horas e IBP's cada 12 horas durante 10 días.

- VI. Metronidazol 500 cada 12 horas, Tetraciclina 500mg cada 6 horas (o Doxiciclina 100mg cada 12 horas si hay problemas de disposición), Metronidazol 500mg cada 8 horas durante 14 días.

15) **Tratamiento erradicador de segunda línea:** En caso de fracaso de la primera opción de tratamiento, se utilizará un nuevo esquema de tratamiento siguiendo las recomendaciones del III consenso español sobre *Helicobacter pylori* (163):

- I. Levofloxacino 500mg cada 24 horas, amoxicilina 1gr cada 12 horas e IBP's cada 12 horas durante 10 días.
- II. Metronidazol 500 cada 12 horas, Tetraciclina 500mg cada 6 horas (o Doxiciclina 100mg cada 12 horas si hay problemas de disposición), Metronidazol 500mg cada 8 horas durante 14 días.

16) **Cambios clínicos:** Englobamos cualquier cambio clínico expresado verbalmente por el paciente, sin distinguir más que: Sin cambios clínicos, mejoría de cualquier sintomatología previa, o empeoramiento de sintomatología previa o aparición de clínica adversa que no tenía previamente.

3.2.4 Plan de trabajo / Método de obtención de variables:

A todos los pacientes aceptados para ser incluidos en el estudio, se procedió a practicar en cada paciente en la primera consulta:

3.2.4.1 - Historia clínica:

Se interrogó especialmente acerca de:

- ***Antecedentes personales:*** Sangrados o hematomas, historia familiar de trombopenia, contacto sexual de riesgo, hábitos tóxicos, enfermedades diagnosticadas hasta ese momento, tratamiento actual.

- ***Anamnesis por aparatos:*** Se recogieron datos referentes a la presencia de síntomas clasificados por aparatos:
 - ◆ Alteraciones cutáneas: Púrpura, hematomas frecuentes, atopia...

 - ◆ Digestivos: Pirósis, plenitud postprandial, digestiones pesadas, aerofagia, cambios frecuentes en el hábito intestinal , abdominalgia, distensión abdominal, dolor retroesternal, sensación nauseosa o emésis, intolerancia a determinados alimentos, sangrado perianal, prurito anal.

 - ◆ Otorrinolaringológicos: Epistáxis frecuentes y gingivorragia tras el cepillado dental.

 - ◆ Aparato locomotor: Hemorragias intra-articulares. Artralgias, artritis

 - ◆ Oftalmológicos: Hiposfagmas.

 - ◆ Coagulación: Tiempo de hemostasia en caso de heridas o antecedentes de intervenciones quirúrgicas.

 - ◆ Ginecológico: Características de la menstruación.

3.2.4.2 - Exploración física:

Se realizó en cada paciente en el momento del diagnóstico (y posteriormente según la evolución y diagnósticos), valorando fundamentalmente:

- ◆ Exploración dérmica: principalmente signos de hemorragias y/o hematomas recientes.

- ◆ Adenopatías: se exploraron sistemáticamente las cadenas laterocervicales, supraclaviculares, axilares e inguinales.

- ◆ Hepato-esplenomegalia: Únicamente se tuvo en cuenta la presencia o no de hepato-esplenomegalia, sin valorar su tamaño.

- ◆ Cavidad oral: restos de gingivorragia.

3.2.4.3 - Exploraciones complementarias:

En este apartado cabe especificar que algunas de las pruebas fueron realizadas como parte del estudio inicial del paciente como primera evaluación de una trombopenia (diagnóstico diferencial) y otras como parte del estudio que nos ocupa con la intención de evitar la duplicación innecesaria de pruebas complementarias. Todas ellas fueron realizadas en el momento del diagnóstico. Las que, por una u otra causa no pudieron ser realizadas en ese momento, se realizaron a lo largo del seguimiento posterior.

De esta manera, vamos a limitarnos a exponerlas en su conjunto sin especificar si se realizó por una u otra causa.

- **Análisis sanguíneo:**

- ◆ Bioquímica sanguínea: Incluyendo ionograma, glucemia, pruebas de función hepática (alanino-aminotransferasa - ALT, aspartato-aminotransferasa - AST, gammaglutamil-transpeptidasa - GGT, fosfatasa alcalina - FA), de función renal (urea, creatinina), lacticodehidrogenasa (LDH), metabolismo del hierro (hierro, transferrina, ferritina e índice de saturación de la transferrina) y cupremia.

- ◆ Estudios hematológicos:

- **HEMOGRAMA:**

Describimos a continuación el método de análisis en nuestro centro por ser valor crítico de nuestro estudio:

El equipo utilizado es un Sysmex XT-1800i (especificado más adelante), que realiza los análisis basándose en el método de detección de la resistencia eléctrica (método de enfoque hidrodinámico), el método de citometría de flujo (técnica de análisis celular que implica medir las características de dispersión de luz y fluorescencia que poseen las células conforme se las hace pasar a través de un rayo de luz. Para su análisis por citometría de flujo, las células deben encontrarse individualmente en suspensión en un fluido. Las células sanguíneas pueden analizarse prácticamente de manera directa, las células de tejidos sólidos deben primero dispersarse. Al atravesar el rayo de luz, las células interaccionan con este causando dispersión de la luz, basándose en la difracción de la luz en sentido frontal, se puede evaluar el tamaño de las células

que pasan [parámetro denominado *Forward Scatter*] y al medir la reflexión de la luz de manera lateral se evalúa la granularidad o complejidad de estas [parámetro denominado *Side Scatter*]), utilizando laser semiconductor y el método de laurilsulfato sódico (SLS) para la detección de hemoglobina (209). A continuación se resumen los principios de análisis empleados:

1. Método de enfoque hidrodinámico:

En el interior del detector, la boquilla de muestra se coloca delante de la abertura alineada con su centro. Después de introducir a presión la muestra diluida en la cámara cónica desde la boquilla de muestra, la muestra queda rodeada por el reactivo envolvente frontal y pasa a través del centro de la abertura. Al pasar a través del centro de la abertura, las células se detectan con precisión. Tras pasar por la abertura, la muestra diluida es enviada al tubo de recogida.

2. Método de citometría de flujo utilizando láser semiconductor:

La citometría se emplea para analizar las características fisiológicas y químicas de células y otras partículas biológicas. La citometría de flujo se utiliza para analizar estas células y partículas mientras fluyen a través de un paso extremadamente estrecho. La muestra de sangre se aspira, se mide, se diluye en la proporción especificada y se tiñe. A continuación, la muestra se introduce en la célula de flujo. Este mecanismo de flujo envolvente mejora la precisión y reproductibilidad del recuento de células. Como los eritrocitos pasan en una línea a través del centro de la célula del flujo, se evita la generación de

pulsos de sangre anómalos y la contaminación de la célula de flujo. La luz dispersada hacia delante es recibida por el fotodiodo, y la luz dispersada hacia los lados así como la luz lateral de fluorescencia son recibidas por el tubo fotomultiplicador. Esta luz se convierte en impulsos eléctricos, lo que hace posible obtener información sobre las células sanguíneas.

3. Método SLS para la hemoglobina:

El método de laurilsulfato sódico (SLS) para hemoglobina es un método de análisis que utiliza dos métodos, el de la cianometahemoglobina y el de la oxihemoglobina. Al igual que en el método de la oxihemoglobina, la velocidad de conversión de hemoglobina del método de SLS-hemoglobina es rápido y no utiliza sustancias tóxicas, lo que lo hace adecuado para la automatización. Al poder emplearse para medir cianohemoglobina, también puede medir con precisión sangre con metahemoglobina, por ejemplo sangre control. En el método de SLS-hemoglobina se emplean agentes tensoactivos para lisar la membrana de los eritrocitos, con lo que se libera la hemoglobina. El grupo globina de la molécula de hemoglobina es alterado por el grupo alquilo hidrófilo del laurilsulfato sódico. Esto induce la conversión de la hemoglobina desde el estado ferroso (Fe^{+2}) al férrico (Fe^{+3}), con lo que se forma metahemoglobina que se combina con el laurilsulfato sódico para convertirse en una molécula de hemicromo SLS-Hb. (210)

- Otros: Velocidad de sedimentación glomerular (VSG), estudio de coagulación (actividad de protrombina, INR, tiempo de

tromboplastina parcial activada (TTPA), ratio TTPA y fibrinógeno), prueba de antiglobulina directa (PAD o coombs directo).

- ◆ Estudio inmunológico: Que ha incluido proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR), títulos de antiestreptolisina (ASLO), β 2-microglobulina), anticuerpos antinucleares (ANAs).
- ◆ Proteinograma: realizado mediante electroforesis.
- ◆ Estudio serológico: Se determinó la presencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos contra el core del virus de la hepatitis B (Ac. anti-HBc), anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (Ac. Anti-HCV), anticuerpos contra los virus de la inmunodeficiencia humana (Ac. anti VIH), anticuerpos frente al herpes virus I-II, citomegalovirus y virus de Ebstein-Barr (IgG e IgM).

- **Análisis de orina:**

- ◆ Sistemático y sedimento.

- **Pruebas de imagen:**

- ◆ Radiografía de tórax: Valoración de posibles alteraciones anatómicas o imágenes patológicas.
- ◆ Ecografía Abdominal: Valoración de principalmente organomegalias que pudiesen justificar la trombopenia.

• **TEST DE LA UREASA:**

Nos determina mediante un método indirecto (no invasivo) la infección por *H. pylori*. Describiremos brevemente también este método diagnóstico por ser un valor crítico en nuestro estudio. En nuestro centro se ha utilizado un espectrofotómetro de infrarrojos no dispersivo (POCone de Otsuka electronics que será especificado más adelante).

El procedimiento de la obtención de la muestra es:

- ❖ Ayuno de al menos 4 horas antes de la prueba y sin haber fumado ese día.
- ❖ 15 días antes no se debe haber ingerido IBP's ni antibióticos en los 28 días previos.
- ❖ Se toma una muestra de aire espirado "basal".
- ❖ Se administra al paciente una cápsula que contiene 100mg de Urea ^{13}C .
- ❖ Tras 15 minutos aproximadamente de la ingestión se recoge nuevamente el aire espirado.
- ❖ Las muestras se remiten espectrofotómetro.

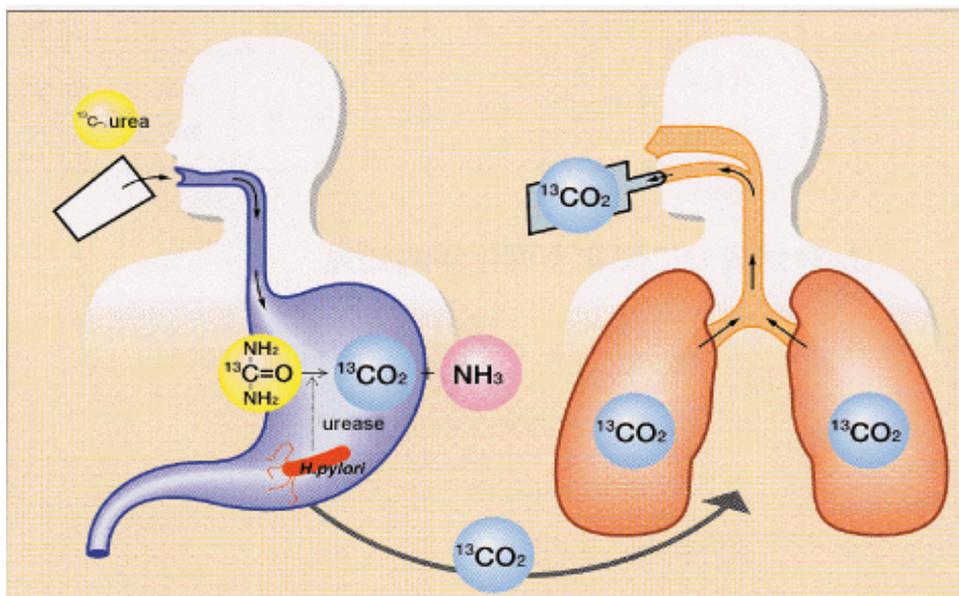


Fig.12 Esquema de obtención del carbono marcado ^{13}C .

El funcionamiento del NDIRS (por sus siglas en inglés: *nondispersive isotope-selective infrared spectrometer*) se basa en la diferencia que existe en la absorción de un espectro de infrarrojos por el $^{12}\text{CO}_2$ y el $^{13}\text{CO}_2$. Así, las moléculas de CO_2 absorben únicamente las radiaciones de una longitud de onda de $4.280 \pm 20\text{nm}$, mientras que las moléculas de $^{13}\text{CO}_2$ absorben únicamente las radiaciones con una longitud de onda de $4.412 \pm 50\text{nm}$. Basándose en esta pequeña diferencia se puede determinar la relación $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ por métodos de fotometría infrarroja. De este modo el equipo compara la absorción de infrarrojos en las muestras obtenidas antes y después de la administración de ^{13}C -urea, calculando la diferencia entre las relaciones de $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ de ambas muestras, y emitiendo el resultado en unidades δ .

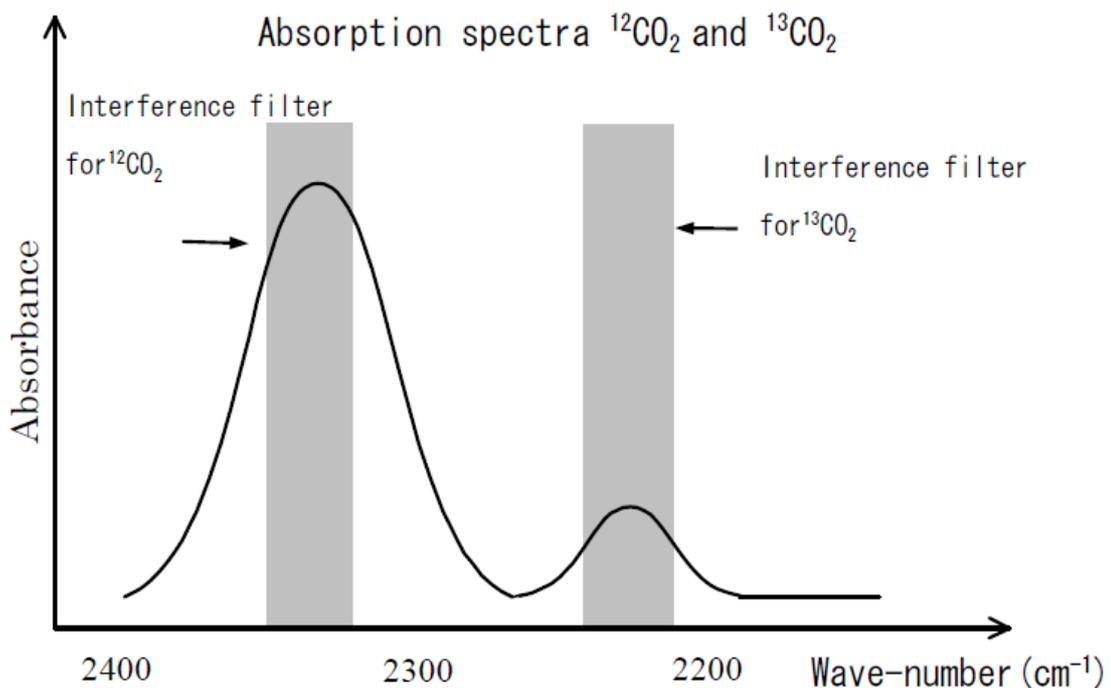


Fig.12 Esquema del principio de medición o análisis.

Cuando el resultado de $\Delta ^{13}\text{CO}_2$ es menor de 2.5‰ se considera el test negativo, si es igual o superior a 2.5‰ se considera el test positivo.

- ✓ Cálculo de la ganancia isotópica de $^{13}\text{CO}_2$:

Se obtiene mediante la fórmula:

$$\delta \text{ ‰} = \frac{(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_m - (^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_r}{(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_r} \times 1000$$

La fórmula se aplica tanto para la muestra en condiciones basales como para la muestra tras la ingesta de la ^{13}C -ureasa. El ratio “m” es el ratio de ganancia de $^{13}\text{CO}_2$ (basal o tras ingesta), y el ratio “r” es el ratio de ganancia de $^{13}\text{CO}_2$ de una sustancia estándar (se utiliza un mineral fósil marino del periodo cretácico conocida como *Belemnitella americana*, o en inglés PEE DEE Belemnite (PDB)), cuyo valor es 0.0112372.

La diferencia entre $\delta^{13}\text{CO}_2$ post- $^{13}\text{urea}$ y $\delta^{13}\text{CO}_2$ basal obtenemos la diferencia de ganancia de $^{13}\text{CO}_2$ expresada como $\Delta^{13}\text{CO}_2$. (211)

3.2.5 Métodos de laboratorio:

- Para las pruebas de imagen se han utilizado los siguientes equipos:
 - ✓ Radiografía:
 - a. Philips Optimus 50.
 - ✓ Ecografía:
 - a. Toshiba aplio XG.
 - b. General electric S6.

➤ Para la lectura de la prueba de la ureasa ¹³C, se ha utilizado:

✓ **¹³CO₂ Urea Breath Analyzer POcone (Otsuka electronics):**

A continuación describimos el equipo con el que se han realizado las mediciones del test de ureasa:

☞ Especificaciones:

Es un espectrofotómetro de infrarrojos no dispersivo (*nondispersive isotope-selective infrared spectrometer* o NDIRS), que tiene unas dimensiones de 220 x 361 x 272 mm y un peso de 10 kg aproximadamente. La fuente de iluminación es un calentador cerámico. Tiene una reproductibilidad, desviación estándar (DE) ≤ 0.3 por 1.000. Con una precisión dentro de más menos 0.3 por 1.000. El volumen de la muestra es, como mínimo, de 120ml/bolsa, y el tiempo de medición es de 2 minutos aproximadamente cuando se miden 2 bolsas para 1 muestra (varía dependiendo de la concentración de CO₂ de la muestra). (211)

➤ Para la realización de la hematimetría se ha utilizado:

✓ **Sysmex XT-1800i:**

A continuación describimos el equipo con el que se han realizado para los recuentos celulares:

☞ Especificaciones:

Es un analizador automático para el diagnóstico in vitro en laboratorios clínicos. Puede analizar y remitir los resultados de 21

parámetros de una muestra de sangre. Efectúa un análisis de leucocitos analizando un bloque de detección métrica de citometría de flujo, empleando un láser semiconductor. Los eritrocitos y el recuento de plaquetas son analizados por el detector de eritrocitos utilizando el método de enfoque hidrodinámico. La hemoglobina es analizada por el detector de hemoglobina basado en el método SLS para detección de hemoglobina.

La precisión de los análisis es garantizada por un control de calidad interno, detectando rápidamente las posibles variaciones para ser subsanadas.

Está equipado con un vaso de lavado haciendo innecesario limpiar manualmente la sonda para muestras: Tras la aspiración de una muestra o sangre control, la sonda se limpia automáticamente.

La unidad principal (incluyendo muestreador) mide: 53 x 63 x 72cm y pesa 58.88 Kg.

A continuación sólo enumeramos los equipos empleados para los análisis de sangre y orina, ya que no son valores críticos para nuestro estudio.

- Para la determinación de la prueba de antiglobulina directa e indirecta (Coombs directo e indirecto), se han utilizado tarjetas LISS / COOMBS de BioRAD, según técnicas habituales.

- Para la determinación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) se ha utilizado un equipo Alifax modelo Test 1, aplicando las técnicas habituales.
- Los estudios de coagulación de han determinado gracias a los equipos ACL Advance y ACL Futura plus, según las técnicas habituales.
- La bioquímica general de sangre se ha procesado en un equipo Modular P800, y los iones en un Modular ISE900, siguiendo las técnicas habituales.
- La analítica de orina se realizó en un equipo IchemTH 100, aplicando las técnicas habituales.
- Los estudios serológicos los hemos realizado:
 - ☞ Los virus de la Hepatitis B, y C: se han realizado indistintamente en los analizadores: VITROS (de Ortho Clinical Diagnostics) Y ARCHITECT (de Abbott Diagnostics), que utilizan la tecnología ICMA: Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas. También la detección del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) utiliza esta misma tecnología en el analizador ARCHITECT.
 - ☞ Los Herpes virus y el virus de Ebstein-Barr se realizaron en el analizador LIAISON de DIA SORIN y la tecnología utilizada fue: CLIA: Ensayos inmunométricos por quimioluminiscencia.

3.2.6 Métodos estadísticos:

Se realizó mediante la introducción y el procesamiento de todos los datos en el programa estadístico SPSS.

En primer lugar se aplicó la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y mediante distribución de frecuencias para variables cualitativas.

En segundo lugar se llevó a cabo la estadística inferencial, calculando la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables. El nivel de significación fue del 5% ($\alpha=0,05$) con desviación normal estandarizada ($p<0,05$) y un intervalo de confianza del 95%.

- Variables cualitativas: para su análisis se emplearon tablas de contingencia y el cálculo de chi-cuadrado.

- Variables cuantitativas: se emplearon diferentes estadísticos según el tipo de distribución:
 - ☞ Variables con distribución normal: test t de Student a dos colas para comparar 2 variables (datos no apareados).

 - ☞ Variables con distribución no normal: cálculo de la U de Mann-Whitney para comparar 2 variables (datos no apareados). Si se trataba de datos apareados se aplicó el test de Wilcoxon.

 - ☞ Cuando se precisó comparar 3 o más medias que seguían una distribución normal se empleó el análisis de la varianza (ANOVA). Si se trataba de una distribución no normal se aplicó el test de Kruskal-Wallis.

3.2.7 Consideraciones éticas:

No se va a entrar en conflicto ético en ningún momento de este estudio, ya que gracias a los criterios de inclusión / exclusión (ver sección 2.2 de material y métodos), y aplicar la práctica clínica habitual, no se ha sometido a ningún paciente a una intervención o tratamiento (o privación de los mismos) que no esté avalado por amplitud de bibliografía o con altos grados de recomendación.

Se respeta en todo caso la confidencialidad de cada individuo mediante la utilización del número de historia clínica como método de identificación de los pacientes.

Todos los pacientes han sido informados ampliamente acerca del objetivo del estudio, así como de los datos que se iban a utilizar siempre en estricta confidencialidad. Todo paciente que ha participado en el estudio (aunque incluso haya sido excluido a posteriori) ha firmado su correspondiente consentimiento informado, sabiendo a su vez la permanente posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento a decisión suya, continuando exactamente la misma praxis clínica que previamente.

Se ha puesto especial énfasis en no condicionar la decisión del paciente, exponiendo de la manera más aséptica la información disponible.

Por todo ello se considera un estudio de bajo riesgo o riesgo nulo.

4. RESULTADOS

4.1 Pacientes excluidos:

Edad	Sexo	Nº Plaquetas (x10 ⁹ /L)	/PM (fL)	Motivo de rechazo	Test Ureasa
79	M	101	11.1	Trombopenia autolimitad	Negativa
84	V	128	19.2	Trombopenia autolimitad	Negativa
42	M	67	8.7	Trombopenia autolimitad	Positiva
80	V	84	12.7	Acúmulos plaquetares	Negativa
37	M	94	13.3	Acúmulos plaquetares	Negativa
77	V	132	9.4	Acúmulos plaquetares	Negativa
81	V	13	9.4	Acúmulos plaquetares	Negativa
72	V	95	11.8	Acúmulos plaquetares	Negativa
83	M	66	10.1	Acúmulos plaquetares	Negativa
72	V	85	12.5	Acúmulos plaquetares	Positiva
16	V	16	11.7	Menor de edad	Negativa
17	V	136	15.6	Menor de edad	Positiva
10	M	24	10.5	Menor de edad	Negativa
58	V	101	14.3	< 6 meses de seguimientc	Positiva
47	M	126	10.1	< 6 meses de seguimientc	Positiva
43	M	61	12.1	< 6 meses de seguimientc	Positiva
74	V	99	10.3	< 6 meses de seguimientc	Positiva
32	V	93	14.5	< 6 meses de seguimientc	Positiva
49	M	135	11.7	< 6 meses de seguimientc	Positiva
47	M	126	10.1	> 6 meses de seguimientc	Positiva
60	V	74	13.1	< 6 meses de seguimientc	Negativa

Se han excluido del estudio un total de 21 pacientes, 12 varones (57%) y 9 mujeres (43%). Las causas de no admisión fueron:

1. Trombopenia autolimitada, circunstancial o no explicable: 3 (14%).
2. Acúmulos de plaquetas (no identificados en primera analítica): 7 (34%).
3. Menores de edad: 3 (14%).
4. No haber permanecido al menos 6 meses de seguimiento en consulta externa o haber dejado de acudir a las consultas: 8 (38%).

Se les realizó a todos un test de ureasa, siendo positivas 10 (48%) y negativas 11% (52%).

4.2 Descripción de la muestra:

Hemos incluido en nuestro estudio a 101 pacientes del Área de Salud de Calahorra correspondiendo a 56 varones (55%) y 45 mujeres (45%), con una media de edad de 62,6 años (20 - 87), con un periodo de tiempo de inclusión de pacientes que ha abarcado desde el 18/12/2012 hasta el 01/01/2015. El periodo de seguimiento se cerró el 30/06/2015. Todos ellos han sido diagnosticados de trombopenia, presentando una cifra media de plaquetas al diagnóstico de $100,9 \times 10^9/L$ (16 - 147). El valor medio del volumen plaquetar medio (VPM) al diagnóstico era de 11,3 fL (6,4 - 15,9). El tiempo de seguimiento medio ha sido de 14,7 meses (6 - 30,5).

De los pacientes que presentaban al inicio plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$ (40 en total), presentaban una cifra media de plaquetas de $70,2 \times 10^9/L$ (16 - 99) y un VPM de 11,7fL (6,4 - 15,9). El tiempo de seguimiento para este subgrupo ha sido de 18,3 meses (6,25 - 30,5).

En nuestra serie únicamente presentaron clínica hemorrágica al debut (o motivo de la primera consulta urgente) 2 pacientes (púrpura), con recuentos plaquetares de 16 y $24 \times 10^9/L$; el resto de pacientes (98) fueron hallazgos casuales.

4.3 Variables cuantitativas

Las cuatro variables cuantitativas descritas (edad, cifra de plaquetas, volumen plaquetar medio y tiempo de seguimiento) siguen una distribución normal y su análisis con respecto a la variable sexo no demostró diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Al establecer 4 grupos de edad (menor 40, de 40 a 50, mayor de 50 a 65, y mayor de 65 años) y analizar en ellos estas 4 variables cuantitativas tampoco se observaron diferencias significativas entre ellos ($p > 0,05$).

4.3 Variables cualitativas

4.3.1 Sexo:

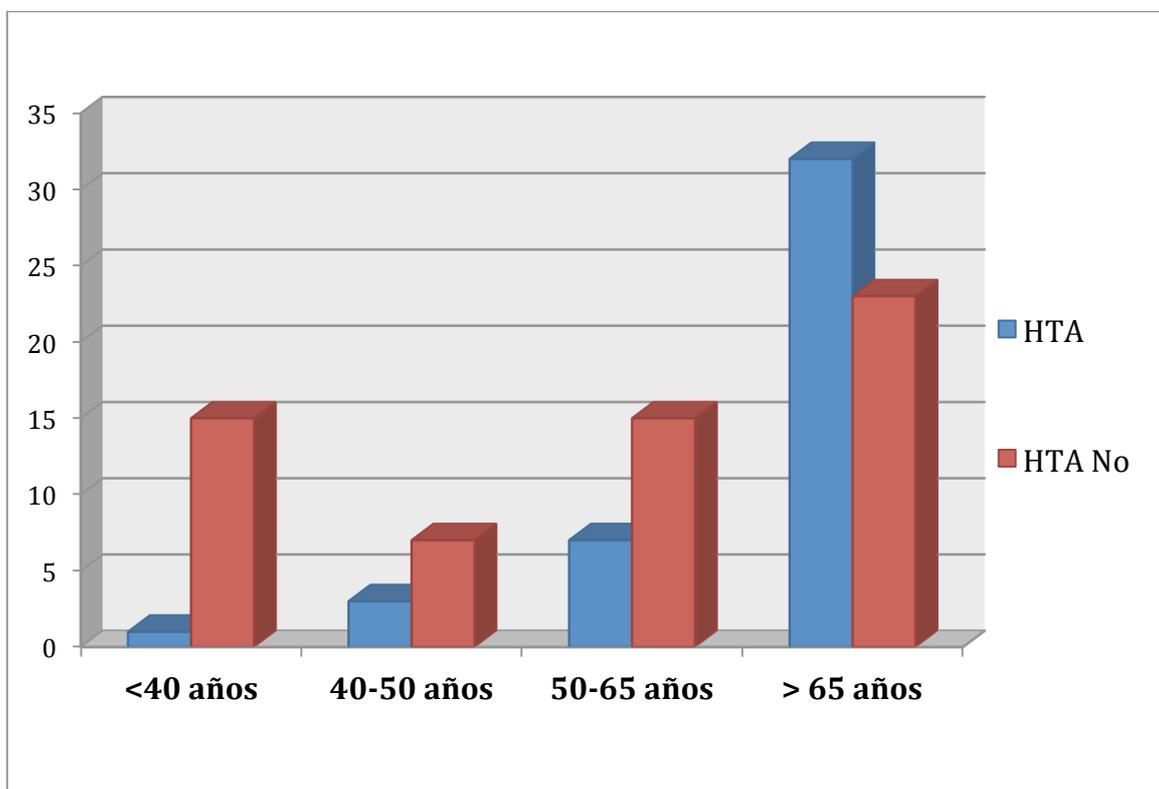
Dividimos a los pacientes según su sexo en hombres y mujeres, 56 varones (55%) y 45 mujeres (45%), que acotados por subgrupos tenemos en los pacientes infectados (61): 34 varones (56%) y 27 mujeres (44%); en no infectados (40): 22 varones (56%) y 18 mujeres (45%).

En pacientes con cifra inferior a $100 \times 10^9/L$ nos encontramos con 22 varones y 18 mujeres (55% y 45 % respectivamente).

4.3.2 Entidades patológicas:

Las entidades patológicas asociadas al conjunto de pacientes se describen a continuación, con expresión de la frecuencia observada en cada una de ellas y su distribución en dependencia de los diferentes tramos de edad se expresa en las siguientes gráficas:

❖ **Hipertensión arterial (HTA):** 43 pacientes (42,57% del total).



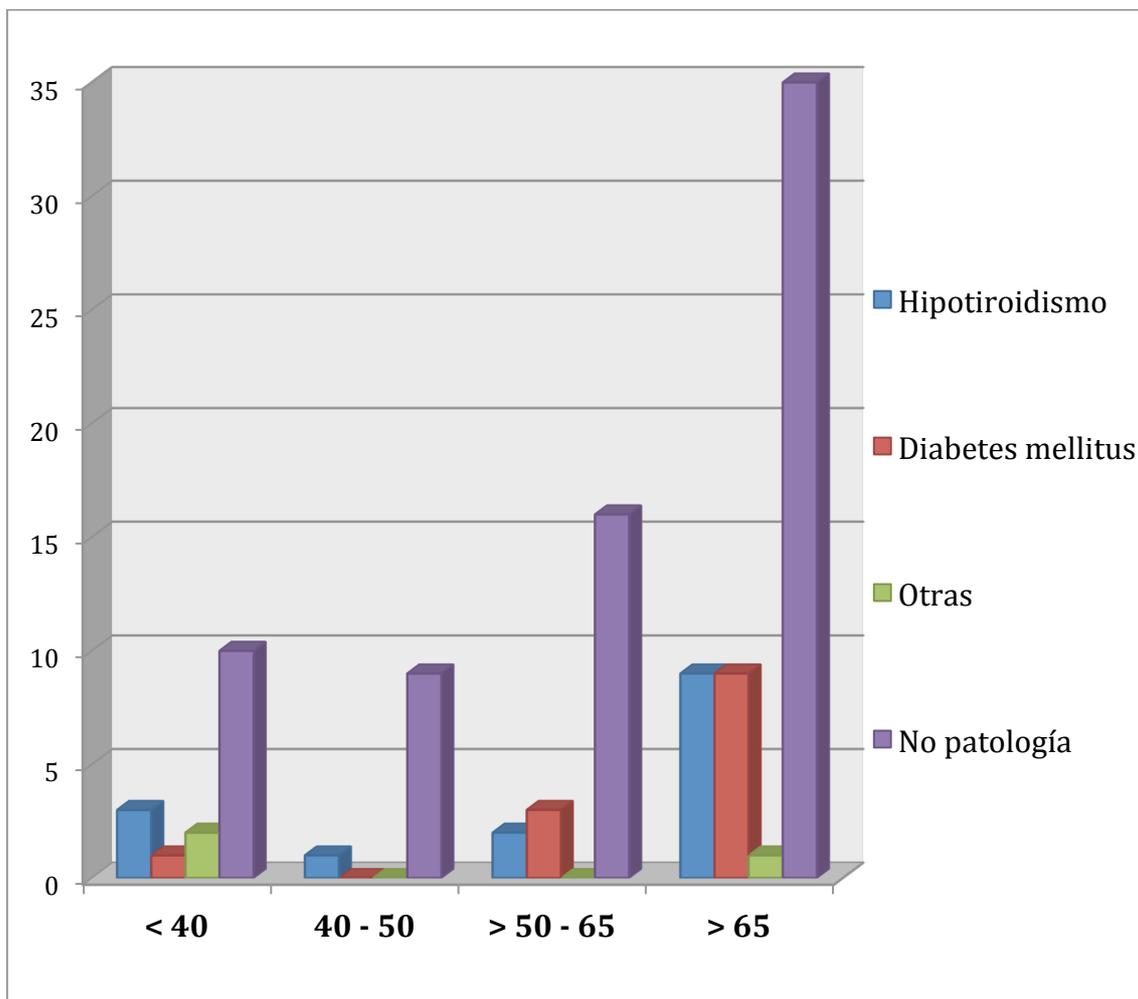
De los 43 pacientes con HTA: 27 presentaban infección (44.2% del total de los infectados), y 16 no presentaban infección (40% de los no infectados).

Con recuento inferior a $100 \times 10^9/L$ obtuvimos 22 pacientes de 40 (55% con HTA – 45% no HTA), y de esos 22, 8 no presentaban infección y 14 sí presentaban infección.

4. Resultados

❖ **Patología del sistema endocrino:** 31 pacientes (30,7% del total).

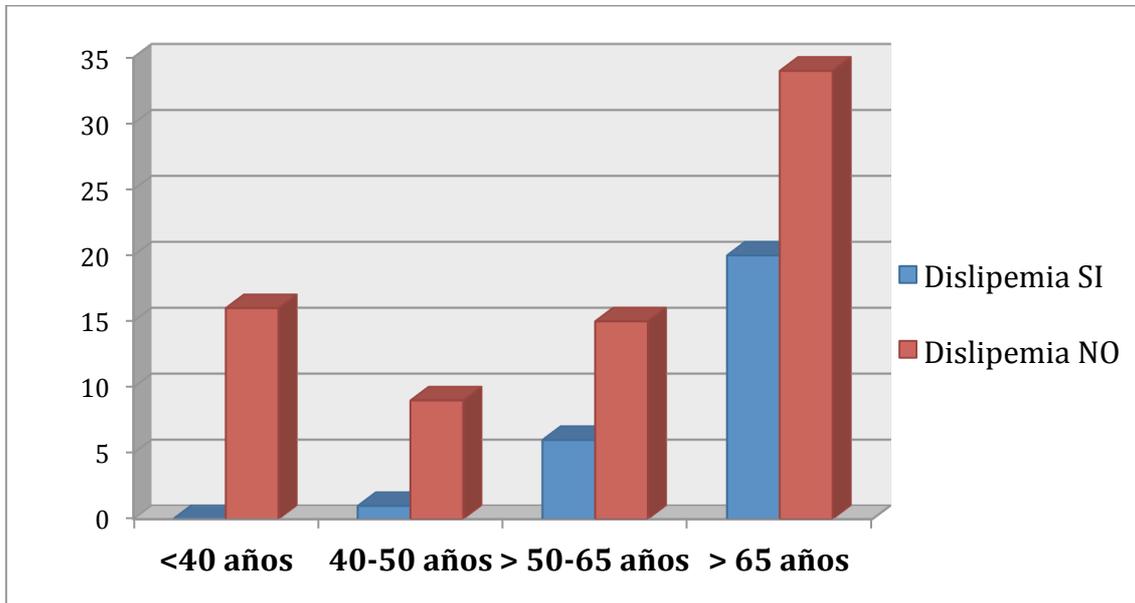
- Hipotiroidismo: 15 pacientes (11 infectados – 4 no infectados).
- Diabetes mellitus (DM): 13 pacientes (9 infectados – 4 no infectados).
- Otras: 3 pacientes (2 infectados – 1 no infectado).



De los 31 pacientes con patología endocrina: 22 presentaban infección (36% del total de los infectados), y 9 no presentaban infección (22,6% de los no infectados).

En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, hipotiroideos: 5 infectados – 1 no infectado; DM: 4 infectados – 4 no infectados; Otras: 1 infectado.

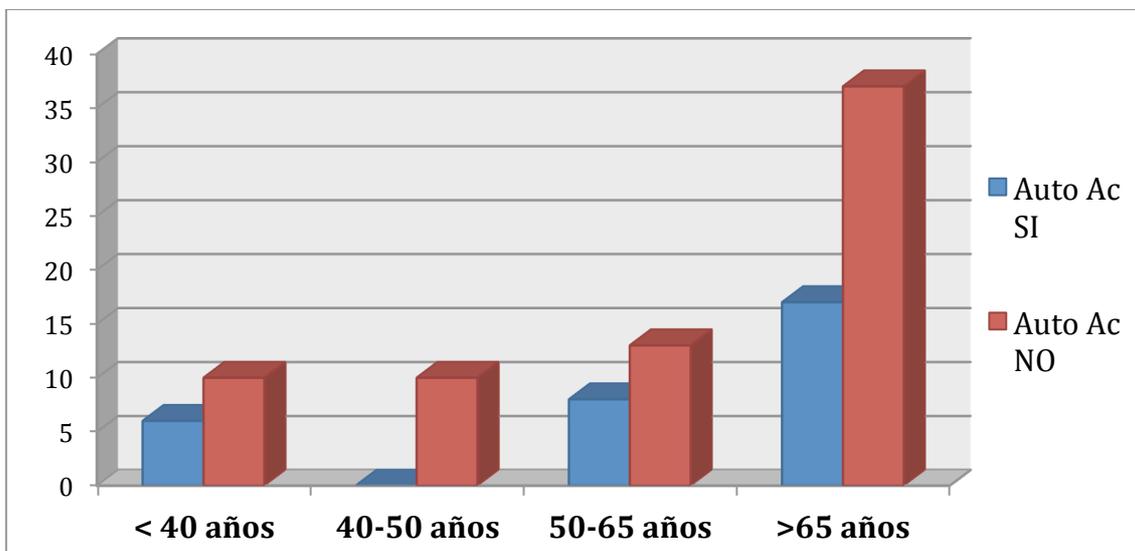
❖ **Dislipemia:** 27 pacientes (26.73% del total de pacientes).



De los 27 pacientes con dislipemia: 13 presentaban infección (21.3% del total de los infectados), y 14 no presentaban infección (35% de los no infectados).

En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, 6 presentaban infección y 4 no la presentaban.

❖ **Presencia de autoanticuerpos:** 31 pacientes (30,7% del total de pacientes).

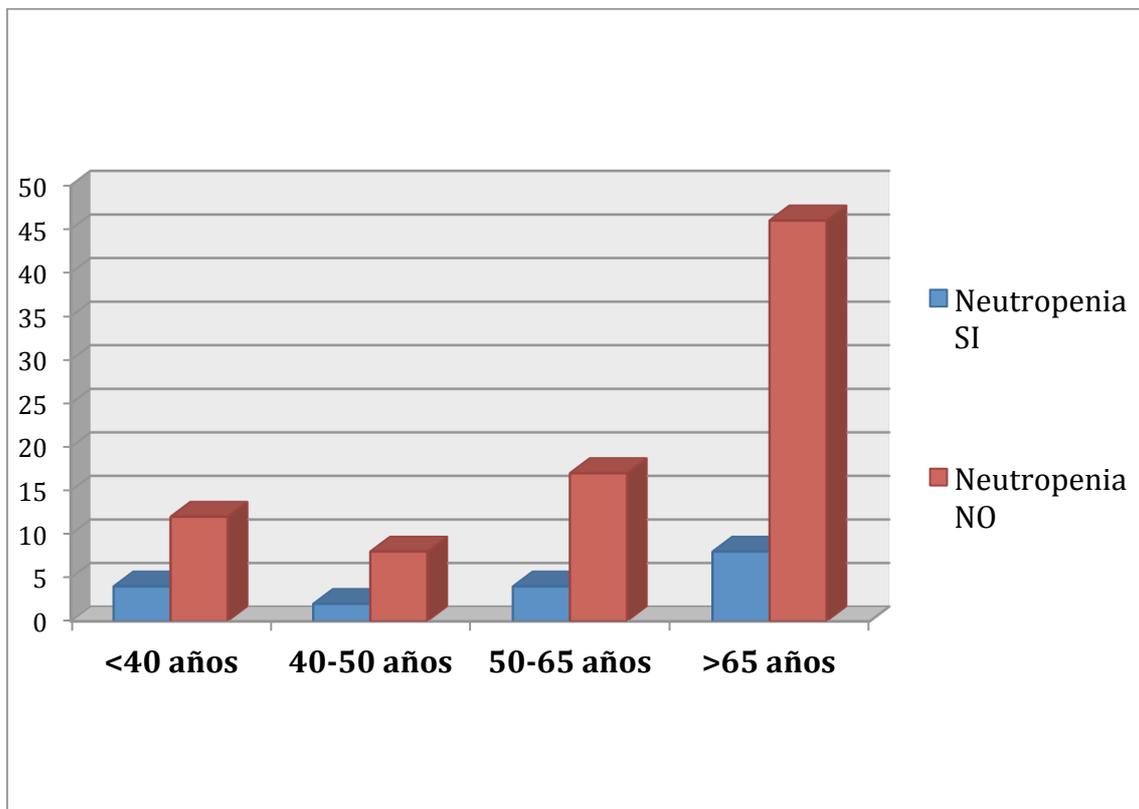


4. Resultados

De los 31 pacientes con presencia de autoanticuerpos (Auto Ac): 20 presentaban infección (32.8% del total de los infectados), y 11 no presentaban infección (27.5% de los no infectados).

En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, 8 presentaban infección y 4 no la presentaban.

❖ **Neutropenia:** 18 pacientes (17.82% del total de pacientes).

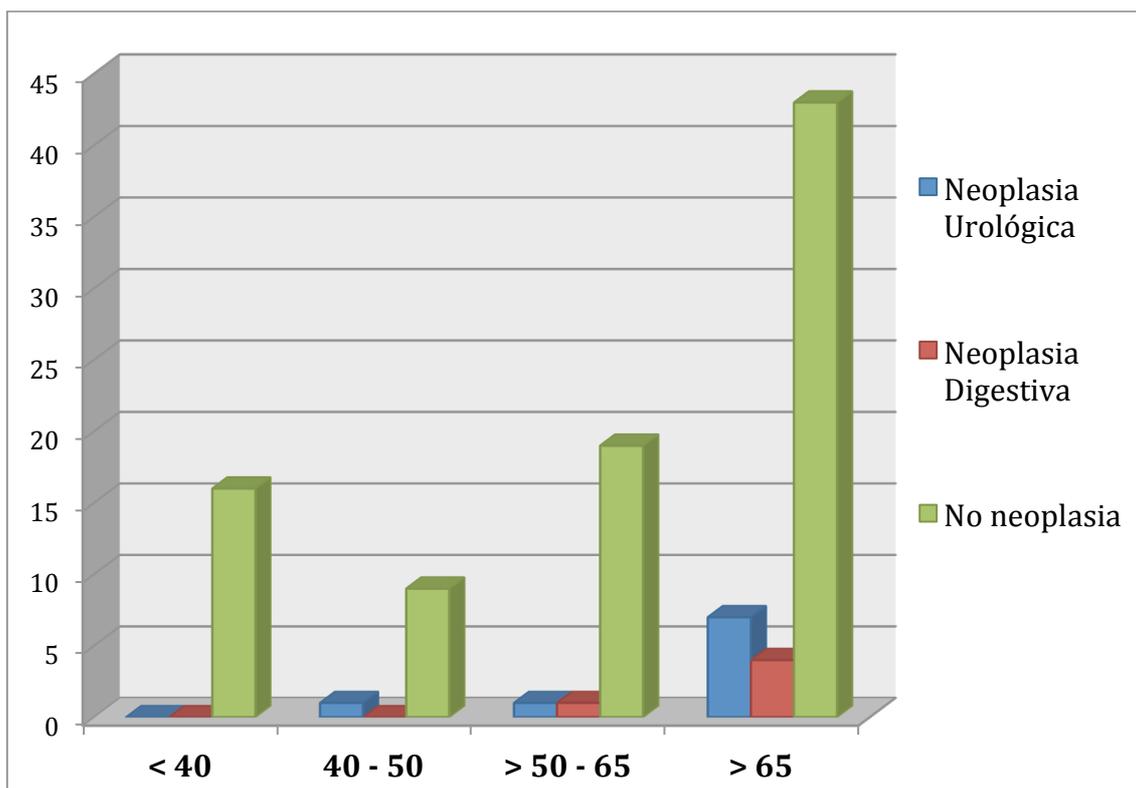


De los 18 pacientes con neutropenia: 13 presentaban infección (21.3% del total de los infectados), y 5 no presentaban infección (12.5% de los no infectados).

En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, solo 3 presentaban infección, y ninguno con test de ureasa negativo.

❖ **Neoplasias no hematológicas:** 14 pacientes (13.86% del total de pacientes).

- Neoplasias urológicas: 9 pacientes (6 infectados – 3 no infectados).
- Neoplasias digestivas: 5 pacientes (todos infectados).



De los 14 pacientes con neoplasias no hematológicas: 11 presentaban infección (18% del total de los infectados) y 3 no presentaban infección (7.5% de los no infectados).

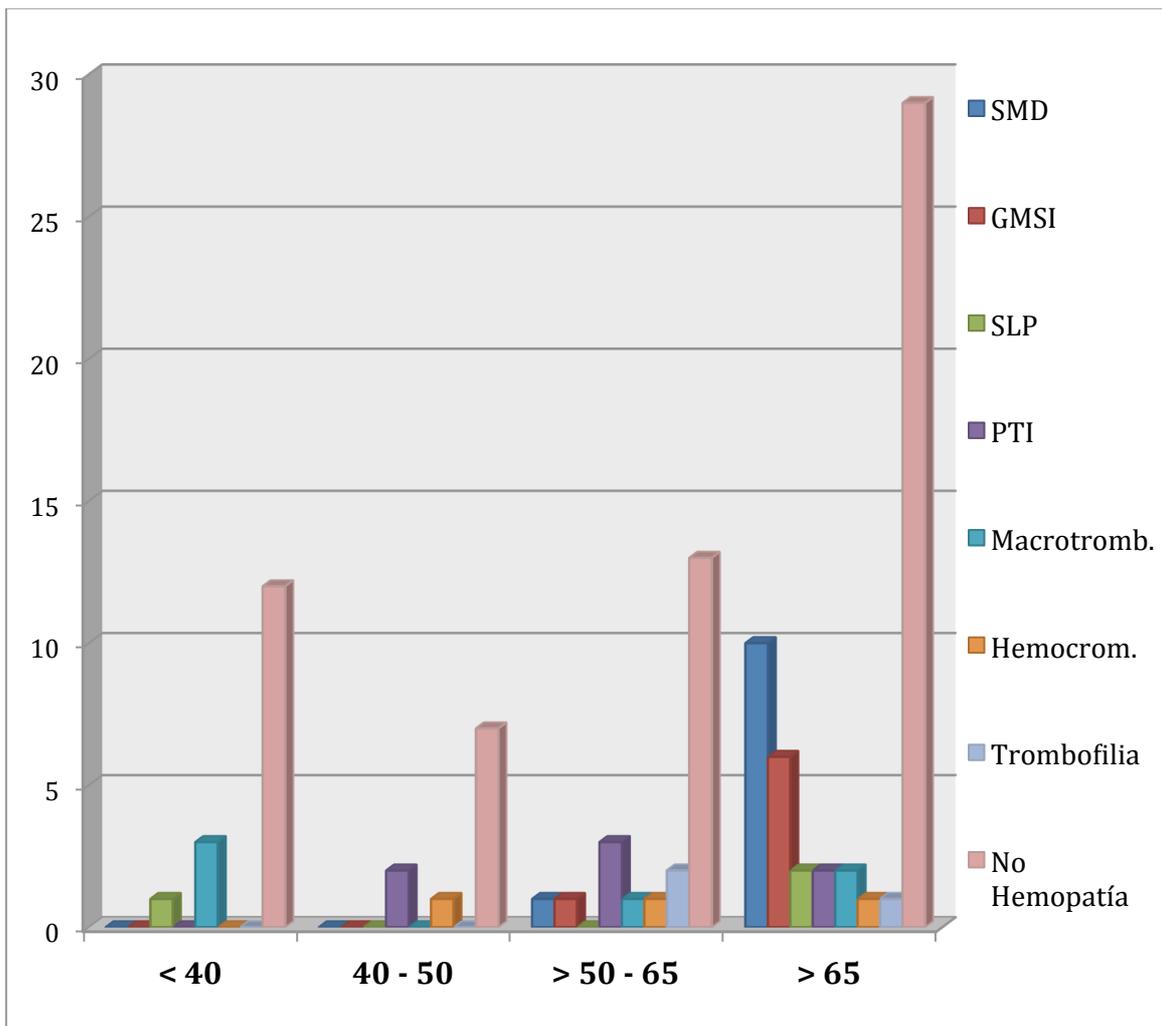
En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, solo 1 presentaba neoplasia sin infección por *H. pylori*.

❖ **Hemopatías primarias:** 40 pacientes (39,6% del total de pacientes).

- Síndrome mielodisplásicos (SMD): 11 pacientes (6 infectados – 5 no infectados).

4. Resultados

- Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI): 7 pacientes (5 infectados – 2 no infectados).
- Síndrome linfoproliferativo (SLP): 3 pacientes (2 infectados – 1 no infectado).
- Púrpura trombopénica inmune (PTI): 7 pacientes (5 infectados – 2 no infectados)
- Macrotrombopenia familiar/hereditaria: 6 pacientes (2 infectados – 4 no infectados).
- Hemocromatosis: 3 pacientes (1 infectado – 2 no infectados).
- Trombofilia: 3 pacientes (todos infectados).

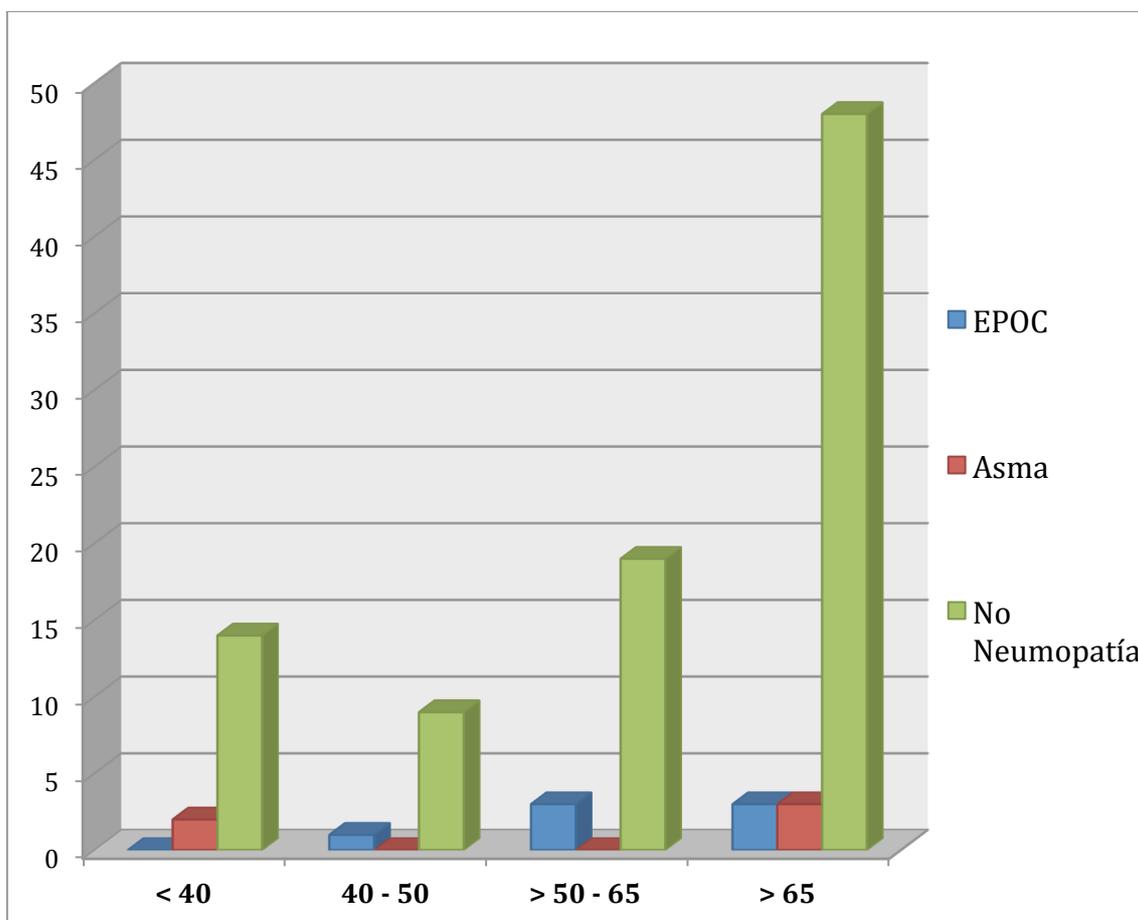


De los 40 pacientes con hemopatías primarias: 24 presentaban infección (39.3% del total de los infectados), y 16 no presentaban infección (40% de los no infectados).

En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$: SMD: 1 infectado – 2 no infectados); GMSI: 4 infectados – 0 no infectados; SLP: 0, PTI: 5 infectados – 4 no infectados; Macrotrombopenia: 0 infectados – 2 no infectados; Hemocromatosis: 2 infectados – 2 no infectados; Trombofilia: 0.

❖ **Neumopatías:** 12 pacientes (11,88% del total de pacientes).

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): 7 pacientes (4 infectados – 3 no infectados).
- Asma: 5 pacientes (1 infectados – 4 no infectado).



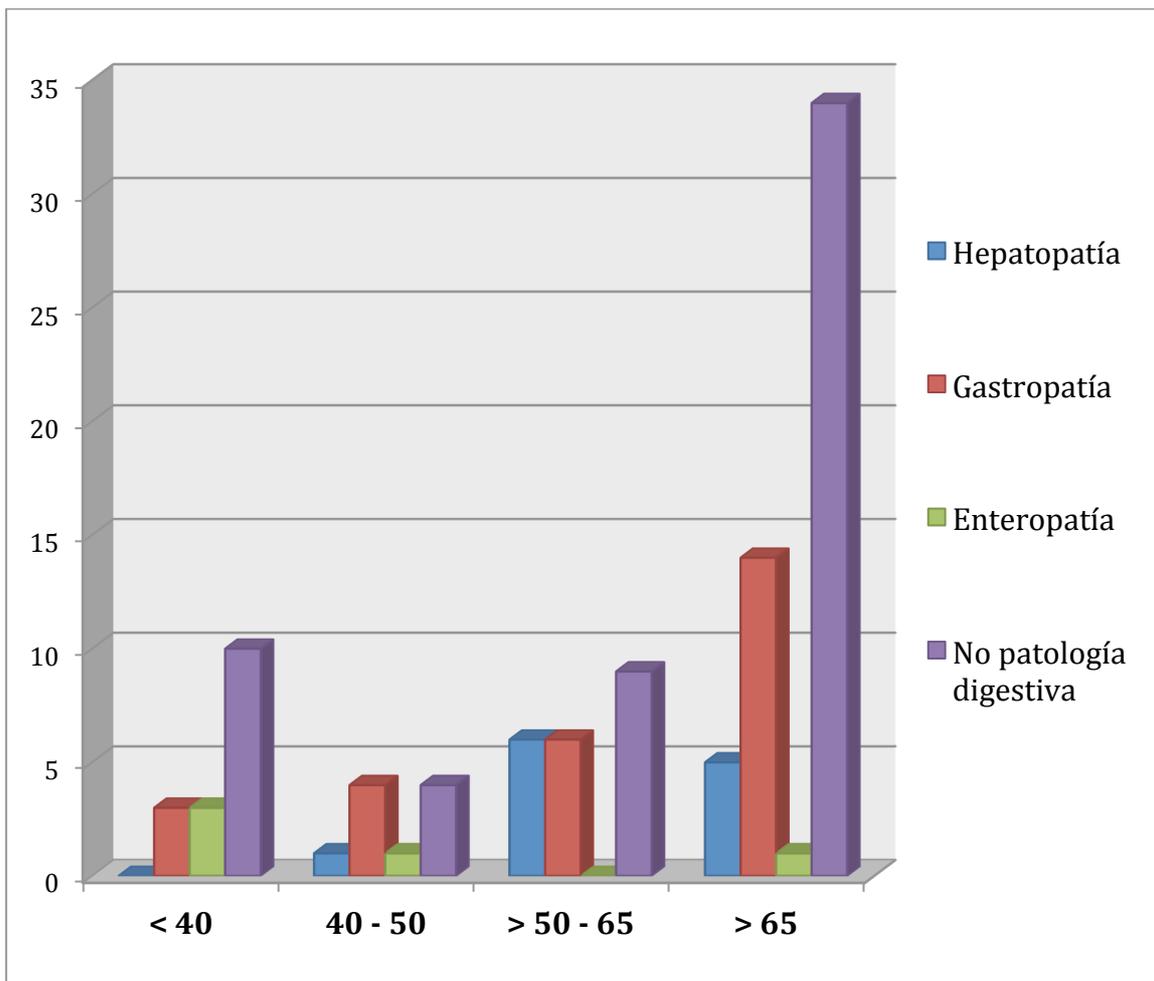
4. Resultados

De los 12 pacientes con neumopatía: 5 presentaban infección (8,2% del total de los infectados), y 7 no presentaban infección (17,5% de los no infectados).

En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$: EPOC: 2 infectados – 2 no infectados; Asma: 3 infectados – 1 no infectado.

❖ **Patologías de aparato digestivo:** 44 pacientes (43,56% del total de pacientes).

- Hepatopatía: 12 pacientes (6 infectados – 6 no infectados).
- Gastropatía: 27 pacientes (17 infectados – 10 no infectados).
- Enteropatía: 5 pacientes (4 infectados – 1 no infectado).

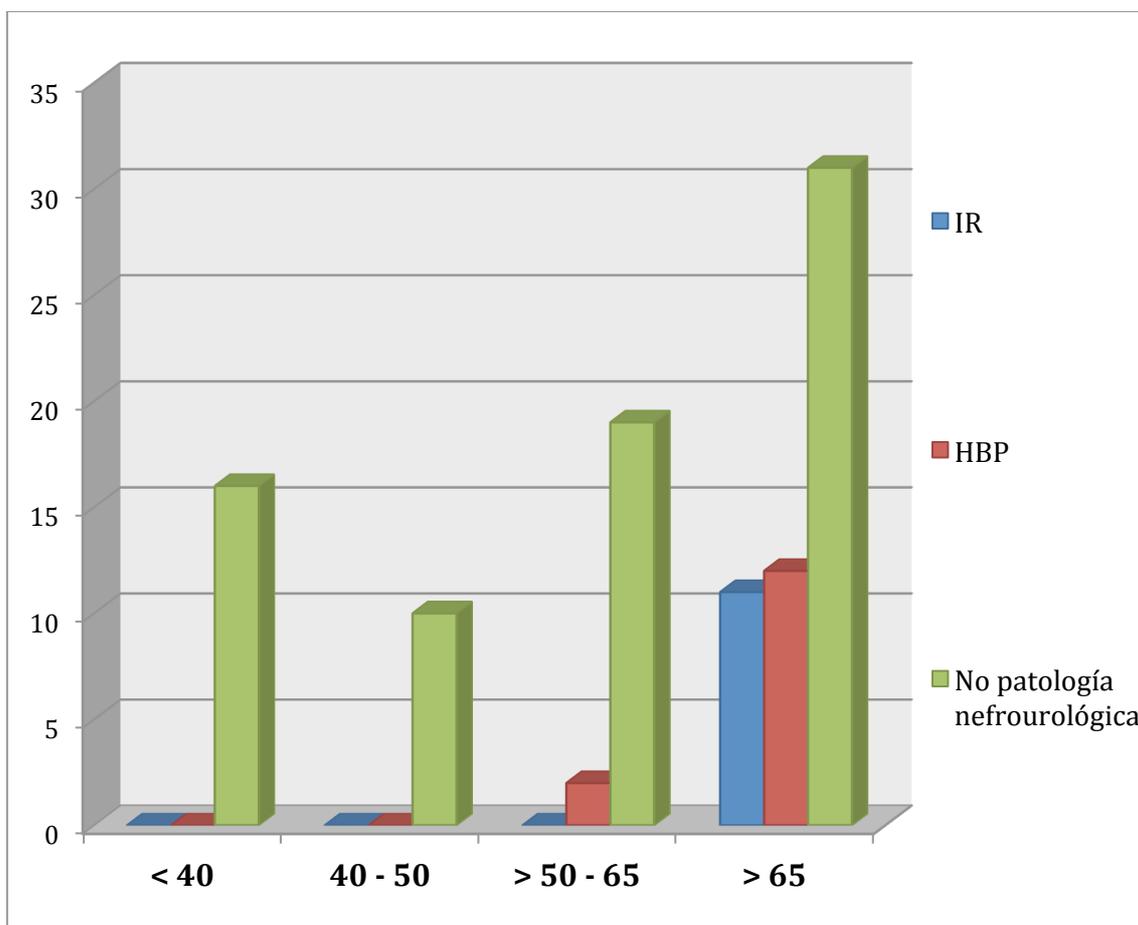


De los 44 pacientes con patología digestiva: 27 presentaban infección (44,26% del total de los infectados), y 17 no presentaban infección (42,5% de los no infectados).

En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$: Hepatopatía: 3 infectados – 4 no infectados; Gastropatía: 5 infectados – 3 no infectados; Enteropatía: 1 infectado.

❖ **Nefro-Uropatías:** 25 pacientes (24,75% del total de pacientes):

- Insuficiencia renal (IR): 11 pacientes (6 infectados – 5 no infectados).
- Hiperplasia benigna de próstata (HBP): 14 pacientes (7 infectados – 7 no infectados).



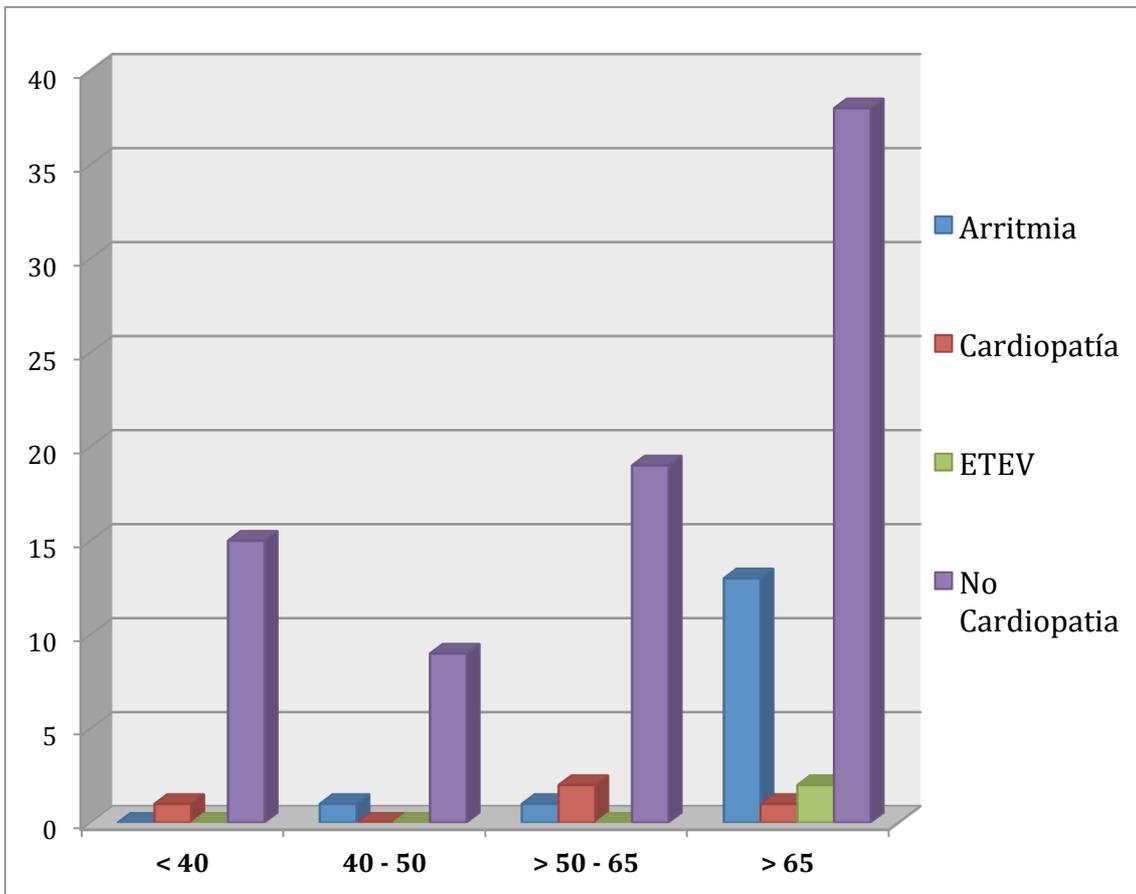
4. Resultados

De los 25 pacientes con patología digestiva: 13 presentaban infección (21,31% del total de los infectados), y 12 no presentaban infección (30% de los no infectados).

En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$: IR: 3 infectados – 4 no infectados; HBP: 2 infectados – 2 no infectados.

❖ **Cardiopatías y vasculopatías:** 21 pacientes (20,79% del total de pacientes)

- Arritmia cardiaca (AR): 15 pacientes (9 infectados – 6 no infectados).
- Cardiopatía: 4 pacientes (todos infectados).
- Enfermedad tromboembólica venosa (ETE): 2 pacientes (todos infectados).

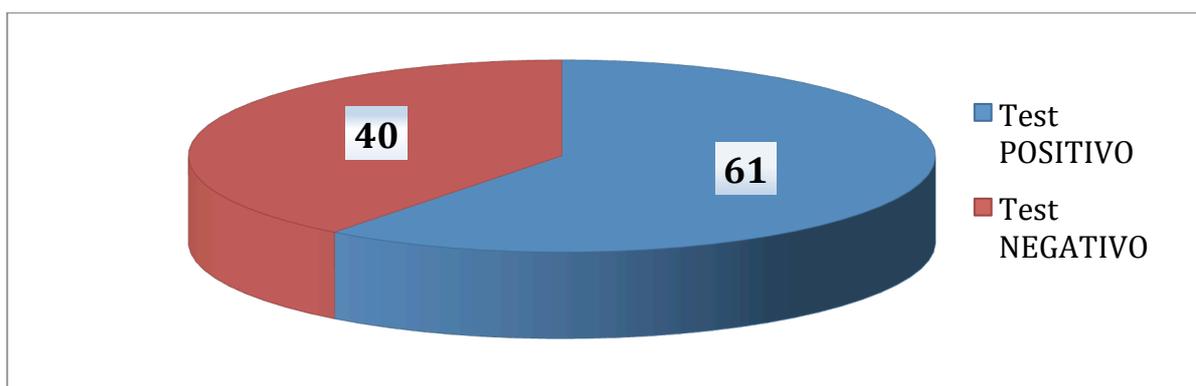


De los 25 pacientes con patología digestiva: 13 presentaban infección (21,31% del total de los infectados), y 12 no presentaban infección (30% de los no infectados).

En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$: AR: 6 infectados – 3 no infectados; Cardiopatía y ETEV: 0 pacientes.

4.3.2 Test Ureasa:

Con el fin de evaluar la causa de la trombopenia y de acuerdo a los objetivos del trabajo procedimos a valorar la positividad o negatividad del test de la ureasa, con los siguientes resultados:

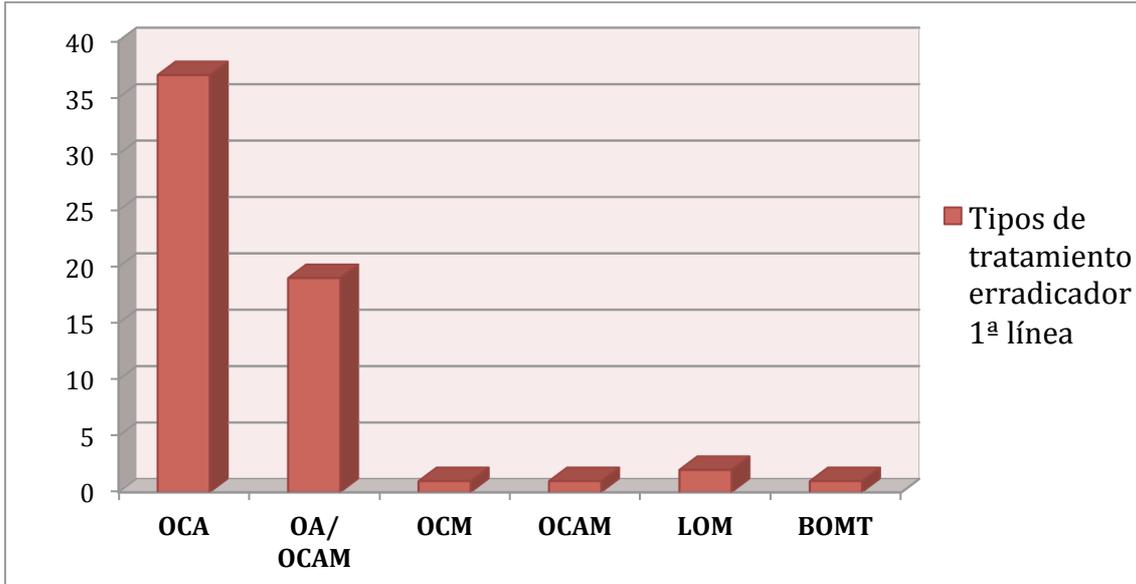


4.3.3 Tratamiento erradicador:

4.3.2.1 Tratamiento de primera línea:

El tratamiento erradicador instaurado en los pacientes con test de ureasa positivo fue establecido según criterios clínicos y analíticos, resultando la siguiente distribución de frecuencias:

4. Resultados

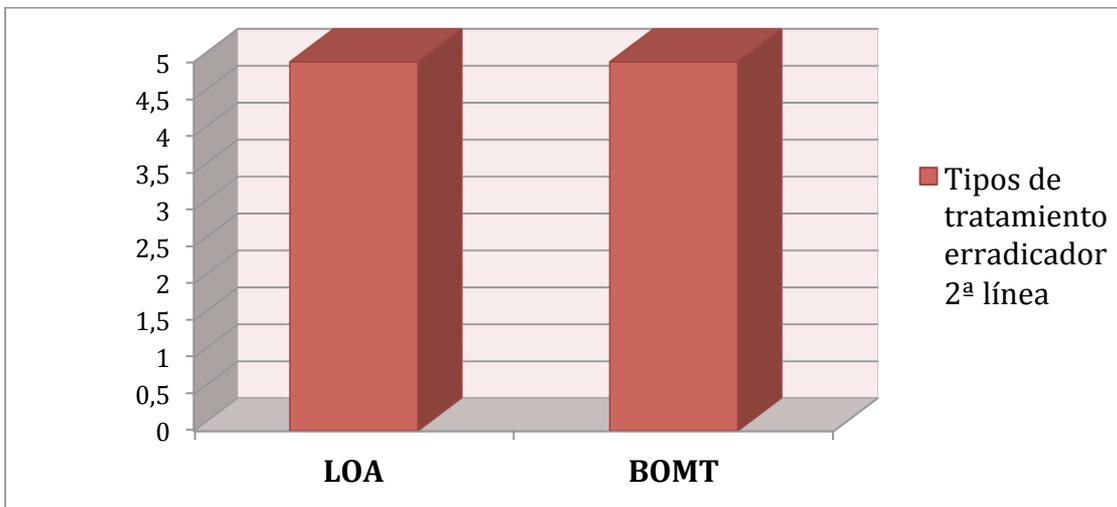


O: omeprazol, C: claritromicina, A: amoxicilina, M: Metronidazol, L: levofloxacino, B: bismuto coloidal, T: tetraciclina.

El tratamiento de primera línea fue efectivo en 51 casos de los 61, es decir, en una efectividad del 83,6%.

4.3.2.1 Tratamiento de segunda línea:

En 10 pacientes fue necesario aplicar tratamiento de segunda línea, siendo en 5 casos el tratamiento de tipo 1 (LOA x 10 días) y en 5 casos tratamiento de tipo 2 (BOMT x 10 días), los resultados se reflejan en las siguientes tablas:



Tipo de tratamiento 2 ^a línea utilizado	Plaquetas pre-tto 2 ^a (x10 ⁹ /L)	VPM pre-tto 2 ^a (fL)	Plaquetas post-tto 2 ^a (x10 ⁹ /L)	VPM post-tto 2 ^a (fL)
LOA	132	13,5	156	11,9
LOA	128	10,5	94	12,9
LOA	71	9,9	145	8,2
LOA	72	10,2	100	9,6
LOA	78	11,3	92	12,2
BOMT	129	13,2	122	13,8
BOMT	107	15,9	92	12,1
BOMT	135	9,6	166	9,2
BOMT	140	9,9	161	10,1
BOMT	128	8,6	132	9,6

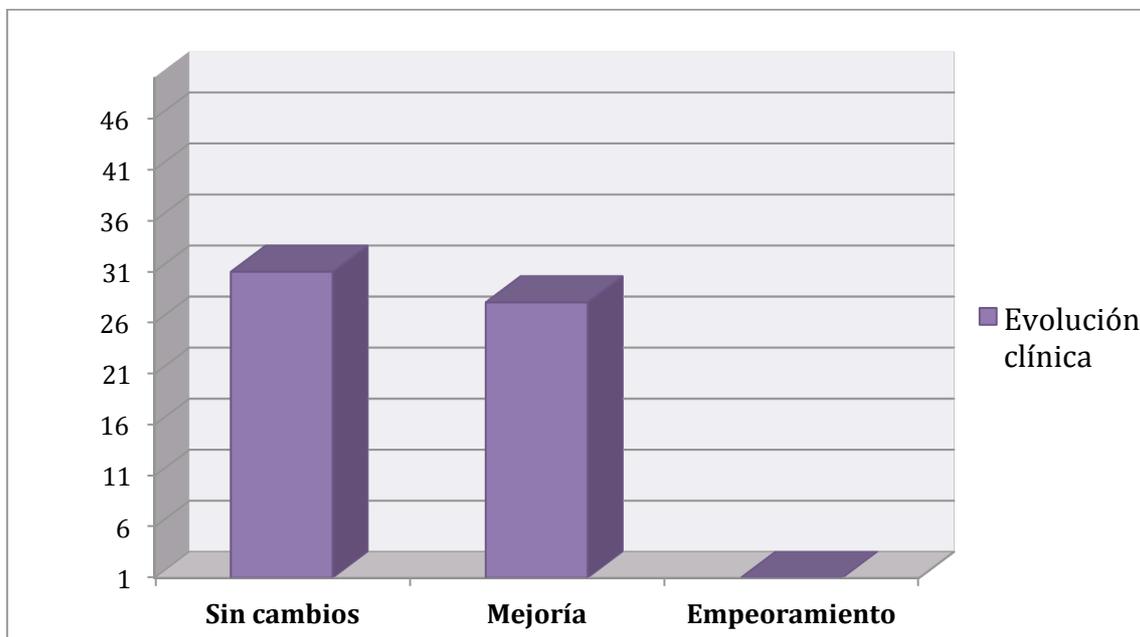
O: omeprazol, A: amoxicilina, M: Metronidazol, L: levofloxacin, B: bismuto coloidal, T: tetraciclina.

De estos 10 pacientes, en 6 el tratamiento fue efectivo (60%), sin diferencias entre los dos tipos de tratamiento administrado y sin efectos adversos asociados. De los 4 no respondedores, 3 requirieron tratamiento de tercera línea, y de estos solo 1 por *H. pylori* multirresistente se derivó a valoración por el servicio de Digestivo.

⚠ **TOXICIDADES:** En nuestra serie, se reportaron 6 casos de diarrea leve o moderada con o sin dolor abdominal / estomacal, 4 de los casos con diarrea y 2 sin diarrea manifestaron astenia leve / moderada pero no se cambio tratamiento, y 1 caso de intolerancia a la claritromicina por vómitos y dolor abdominal fuerte que hubo que cambiar a levofloxacin. Es decir 9 pacientes manifestaron clínica de toxicidad (14,75 % de los pacientes tratados), en 6 pacientes ocurrió durante la primera línea, y 3 durante la segunda (2 de los cuales ya habían presentado clínica diarreica durante la primera línea).

4.3.4 Evolución clínica:

Los resultados del tratamiento erradicador en cuanto a la mejora en los datos clínicos subjetivos, ha sido favorable, habiendo manifestado mejoría en 28 pacientes (46.6% de casos tratados), principalmente clínica digestiva como dispepsia, pirosis, aerofagia, abdominalgia, cambios deposicionales, plenitud postprandial, dolor retroesternal... Sólo 1 caso manifestó empeoramiento clínico (1.6%), manifestado como incremento del número de deposiciones diarias (no relacionable con el tratamiento antibiótico).



Hubo un paciente que falleció durante el seguimiento (mayor de 6 meses), con test de la ureasa positivo, que tras primera línea de tratamiento se consiguió erradicar la bacteria, pero al cabo de unos meses terminó diagnosticándose de un síndrome mielodisplásico de alto riesgo que evolucionó rápidamente a una leucemia aguda y al fallecimiento del paciente.

4.4 Estadística inferencial:

4.4.1 Evolución de la cifra de plaquetas en pacientes con el test de ureasa positivo:

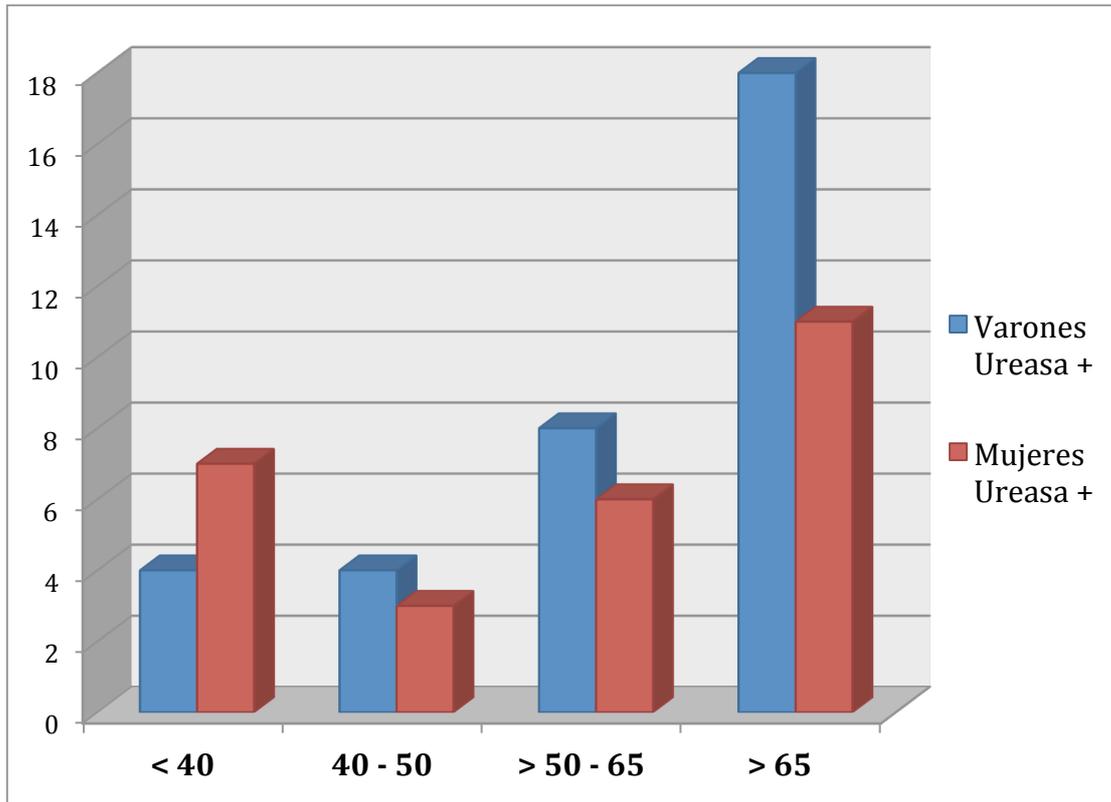
Basándonos en los criterios establecidos previamente, clasificamos a los pacientes en portadores o no de infección por *H. pilory*, de manera que el grupo de portadores estuvo compuesto por 61 pacientes, con las siguientes características: Se trata de 36 varones (59%) y 25 mujeres (41%), con una media de edad de 61,4 años (20 - 87), un recuento plaquetario medio de $98,5 \times 10^9/L$ (16 - 42), un VPM medio de 11,5 fL (8,2 - 15,9). Analizando estas cuatro variables en dependencia del sexo o de los grupos de edad de los pacientes no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Dentro de este grupo, mencionaremos a los pacientes que presentaron plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$ al inicio, 26, partimos de una media de $67,19 \times 10^9/L$ (16 - 95) y un VPM de 11,63 fL (8,8 - 15,9).

Ya que hemos nombrado la anterior subdivisión, en el grupo de pacientes con recuentos de plaquetas superiores a $100 \times 10^9/L$, 35, partimos con un recuento medio de $121,82 \times 10^9/L$ (102 - 142), y un VPM de 11,77 fL (8,2 - 14,2).

Todos los pacientes con el test de ureasa positivo fueron tratados según se ha expuesto previamente. La siguiente gráfica muestra la distribución de los pacientes infectados por edad y sexo:

4. Resultados



En conjunto y considerando los criterios establecidos previamente, se objetivaron respuestas en 43 pacientes (70,5%). Apreciamos una mayor tasa de respondedores en el grupo de edad de 40-50 años, sin que estos datos alcancen significación estadística ($p=0,6$).

No hubo diferencias significativas en los resultados obtenidos con los diferentes esquemas de tratamiento, lo cual es debido probablemente a la reducción del tamaño muestral producida con las subdivisiones de los pacientes según 6 esquemas diferentes.

La cifra media de plaquetas en los pacientes una vez tratados se situó en $133,6 \times 10^9/L$ (12 - 347) y al analizar el recuento plaquetario en los pacientes tratados pudimos apreciar un incremento significativo ($p=0,01$) en comparación con los recuentos previos al tratamiento.

El VPM en los pacientes tras el tratamiento se situó en 10,96 fL (8 - 14,5), lo cual supuso un leve descenso con respecto al VPM inicial.

Dentro del grupo de menores de $100 \times 10^9/L$ llegamos a un contaje de $123,73 \times 10^9/L$ (12 - 347), y un VPM de 10,42 fL (8 - 14,2).

Dentro del grupo de mayores de $100 \times 10^9/L$ llegamos a un contaje de $141,51 \times 10^9/L$ (92 - 200) con un VPM: 11,13 fL (8,3 - 14,2).

El tiempo de seguimiento medio en este grupo fue de 14,4 meses (6 - 30,5) con mediana $12.75 \pm 7,54$.

4.4.2 Evolución de la cifra de plaquetas en los pacientes con el test de ureasa negativo:

Por otra parte, en el grupo de pacientes no tratados, la cifra media de plaquetas fue de $105,9 \times 10^9/L$ (6 - 151), con un VPM de 11,2 fL (6,2 - 14,4), sin apreciar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,68$) en comparación con los recuentos previos al seguimiento, que fueron de $104,7 \times 10^9/L$ (42 - 147), con un VPM de 11,06 fL (6,4 - 14,6).

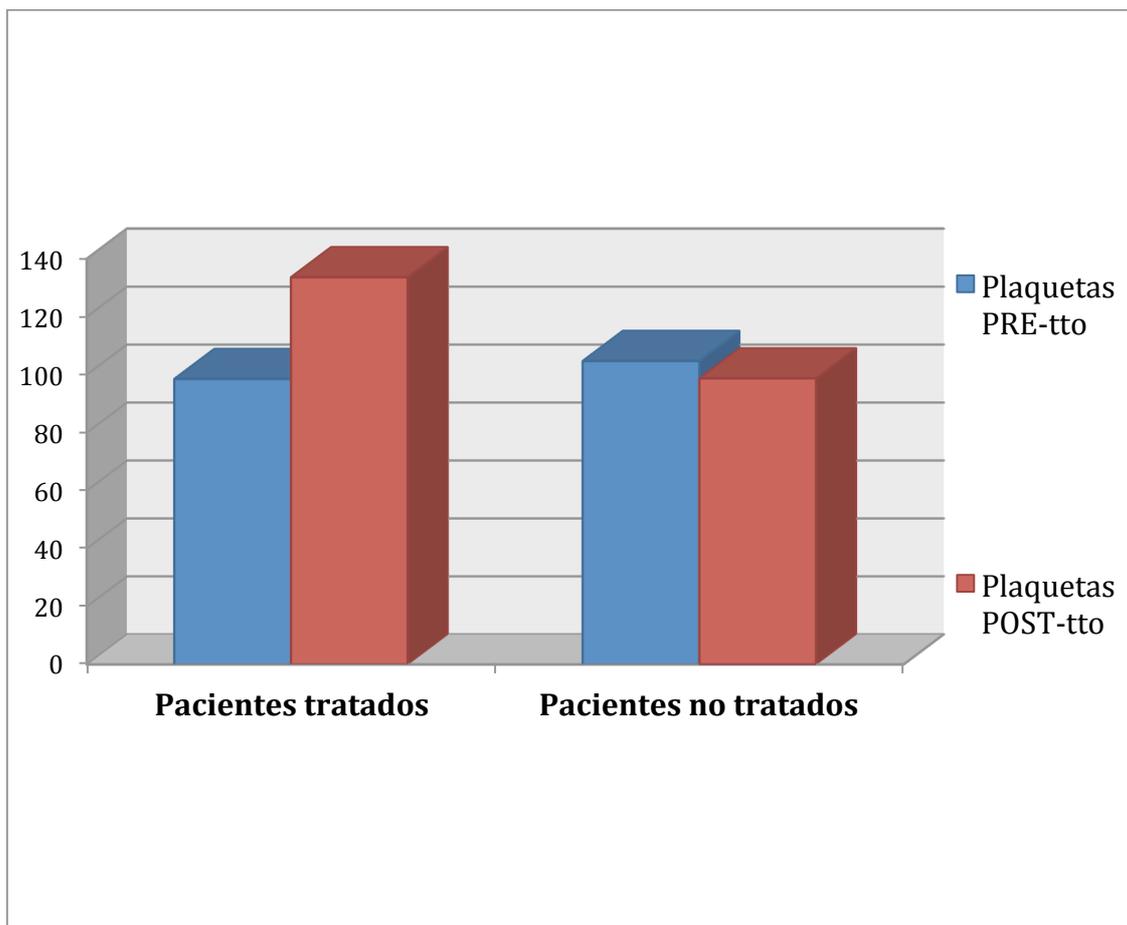
En los pacientes con recuentos inferiores a $100 \times 10^9/L$, 14, presentan al final del seguimiento un recuento medio de $77,42 \times 10^9/L$ (42 - 94) con un VPM de 11,15 fL (6,2 - 13,6), tampoco apreciando cambios significativos en comparación con los recuentos previos, $75,75 \times 10^9/L$ (42 - 94), con un VPM de 10,95 fL (6,4 - 14,4).

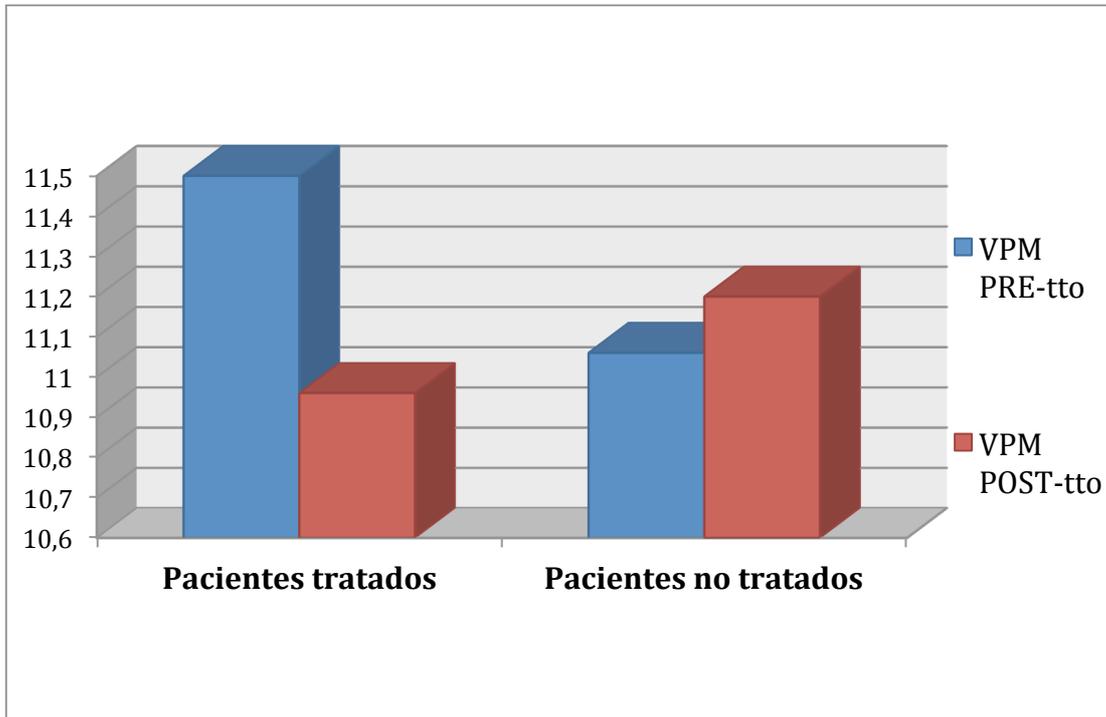
El tiempo de seguimiento medio en este grupo fue de 15,1 meses (6,25 – 30,5) con una mediana de $13,5 \pm 7,76$.

4.4.4 Gráficas de la evolución plaquetaria:

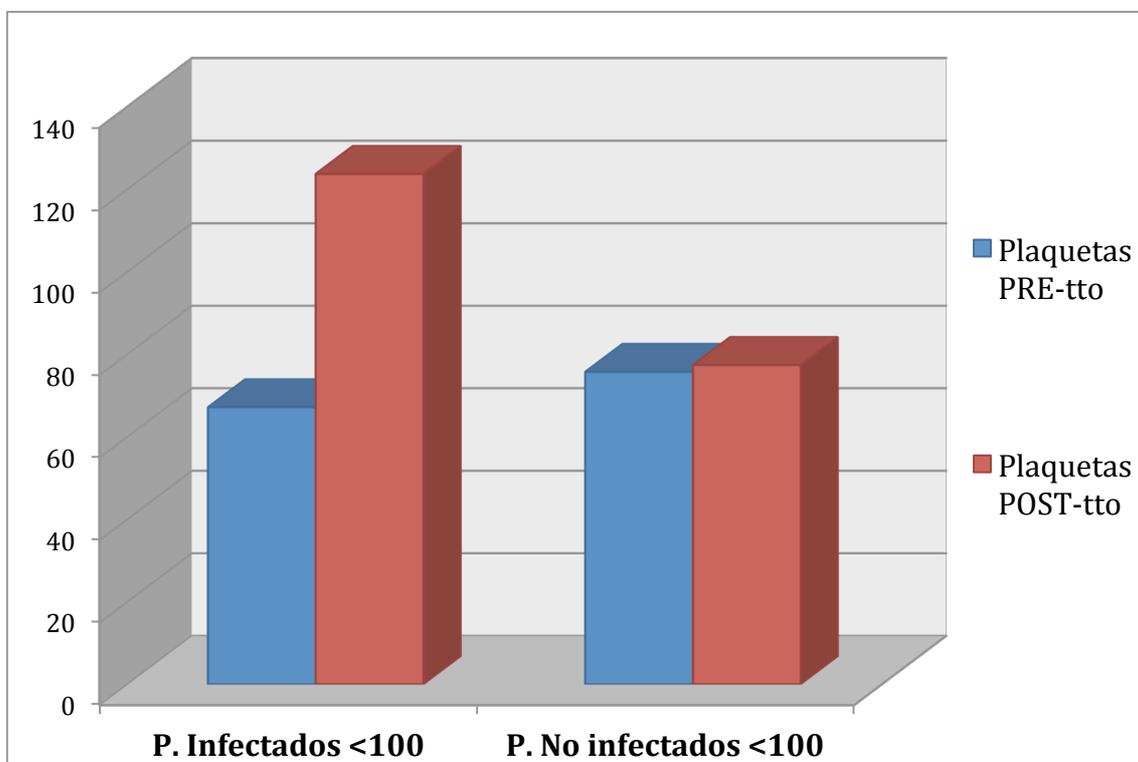
Exponemos a continuación gráficamente lo expresado en los dos ítems anteriores, la cifra de plaquetas en la primera consulta (Plaquetas PRE) con respecto a la último recuento obtenido del paciente, tras al menos 6 meses de seguimiento (Plaquetas POST); de la misma forma expondremos la evolución del volumen plaquetar medio (VPM).

Pacientes de la serie general (101 pacientes):

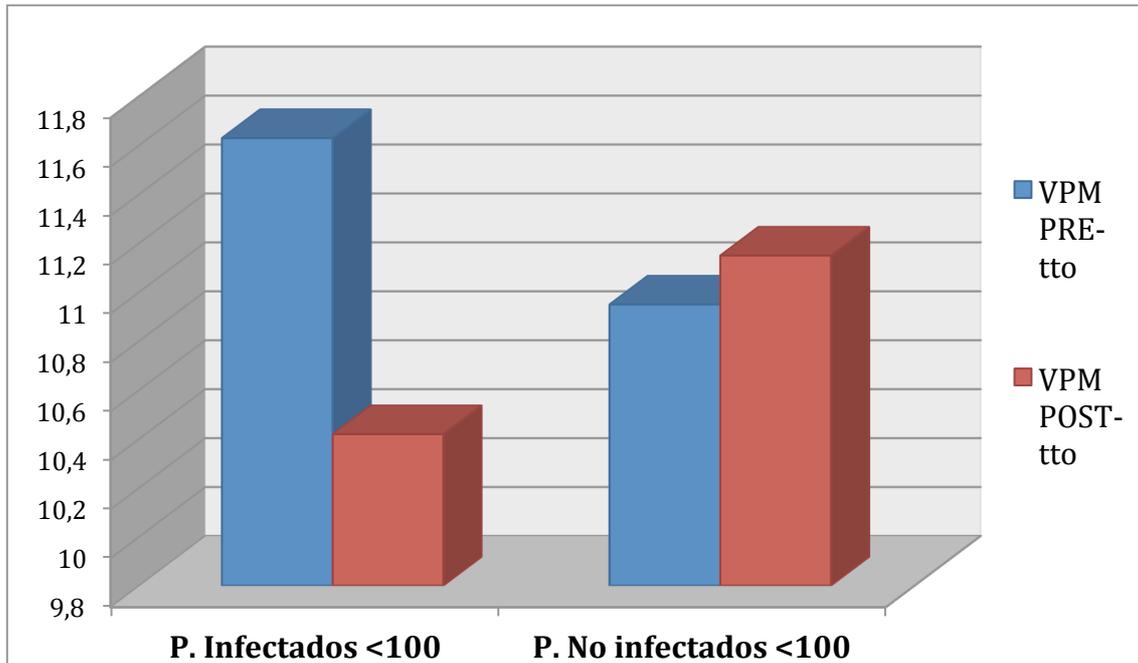




Pacientes con recuentos inferiores a $100 \times 10^9/L$ (40 pacientes):



4. Resultados



4.4.4 Evolución de la cifra de plaquetas según cambios clínicos.

La existencia o no de cambios clínicos fue también analizada para evaluar posibles diferencias y así pudimos apreciar los siguientes datos:

	Edad	Plaquetas pre-tto (x10 ⁹ /L)	VPM pre-tto (fL)	Plaquetas post-tto (x10 ⁹ /L)	VPM post-tto (fL)
Pacientes con mejoría clínica (n=29)	59	105	11,7	134	10,9
Pacientes sin cambios clínicos (n=31)	62	92	11,2	136	10,8

*Hubo un paciente con empeoramiento clínico no relacionado con su proceso de base.

5. DISCUSIÓN

5.1 Consideraciones generales:

Este estudio tiene como objetivo, además de conocer la prevalencia de infección por *H. pylori* y las características de los pacientes que presentan trombocitopenia, estudiar la respuesta del recuento de plaquetas y la modificación del volumen plaquetar medio, así como de una respuesta clínica subjetiva por parte de los pacientes tras la erradicación del *Helicobacter*. Esta información podría ser útil tanto para corroborar la detección de *H. pylori* en pacientes con trombopenia como parte del despistaje (o si queremos usar el anglicismo “screening”) de primera línea, y en el supuesto de positividad para la infección, podría aportar beneficio el ofrecer tratamiento para la erradicación de la misma.

El estudio ha sido realizado completamente en el Servicio de Hematología y Hemoterapia de la Fundación Hospital de Calahorra, hospital secundario de la red nacional española, con su población de referencia; en la bibliografía no hemos encontrado estudios similares a este en hospitales de esta categoría, por lo que nos permitirá comparar resultados de otras series nacionales o internacionales con nuestro centro, por si hubiese que adaptar las recomendaciones actuales a nuestro medio.

Destacar como posibles sesgos de este estudio tanto las posibles desviaciones analíticas inherentes a los procedimientos de laboratorio, así como los factores de confusión, casi inherentes a todo estudio clínico, debido a la pluripatología y polimedicación de la mayoría de pacientes de edad avanzada. Al igual que no vamos a debatir la mayor prevalencia de cualquier tipo de enfermedad en pacientes mayores salvo que fuese relevante, ya que es lógico que presenten más patología.

Nos gustaría señalar que desde el punto de vista ético, no hemos seleccionado grupo control más que los pacientes que presentaban negatividad para la infección por *H.*

pylori, ya que no podíamos dejar ofrecer tratamiento a aquellos pacientes con positividad para la infección presentando una sospecha de alteración secundaria (trombopenia) a la misma, además de ser recomendación en diversas guías y consensos internacionales; al igual que realizar tratamiento erradicador en pacientes no infectados por la posibilidad de crear efectos adversos o resistencia a algunos antibióticos, sin haber encontrado en la bibliografía datos que indicasen la obtención de algún beneficio en este tipo de pacientes.

El tamaño muestral definitivo es de 101 pacientes, entre hombres y mujeres, objeto de nuestro estudio. La fuente de información ha sido el seguimiento en consultas mediante la realización de entrevista clínica, exploración física y solicitud de pruebas complementarias, ya vistos en los apartados correspondientes, así como los resultados de los mismos expuestos ampliamente en la sección anterior, vamos a limitarnos a discutir los datos obtenidos comparándolos con los expuestos en los principales estudios publicados al respecto.

5.2 Variables Cuantitativas:

5.2.1 Edad:

Analizamos este parámetro porque existe conflicto entre algunos estudios acerca del valor predictivo de la edad en la respuesta.

Una de las causas de esta diferente respuesta sería la peor respuesta en población de edad avanzada (mayores de 65) en el estudio de Stasi de 2005 (212), en cambio en el estudio de Ando del 2004 se afirma que como valor predictivo positivo de respuesta son pacientes con edad igual o superior a 60 años (213).

En nuestra serie, la edad media de los pacientes infectados fue de 61,4 años (n=61), cuando la edad media de los pacientes infectados de un pool o unión de 13 estudios (*173, 212, 215 - 223, 227, 231*) con 1132 pacientes (desde 1998 a 2007, 5 europeos, 1 americano y 7 estudios japoneses) fue de 57,5 años (n=680), destacando que en todos esos estudios incluían pacientes menores de 18 años, y como hemos mencionado, nuestra población de referencia están envejecida demográficamente con respecto a la mayoría de los estudios. En cuanto a pacientes no infectados en nuestra serie la edad media fue de 64,5 (n=40) y en los 13 estudios de 45,5 años (n=452).

Nuestras medias de edad se asemejan a la mayoría de las principales series de pacientes que reportan datos de edad (19 estudios), tanto europeas, como asiáticas o americanas, tanto en pacientes infectados como no infectados (salvo la serie turca (*216*) y la de Gasbarrini (*173*) que son algo más jóvenes 50,8 y 46 respectivamente).

La más reciente que hemos encontrado en España de 2011 a 2012 (*236*) (la de Jarque es de 2001 (*178*), la edad mediana de infectados era 59 años y de 63,5 en no infectados, como puede observarse también similares a las nuestras.

En nuestra serie no hubo diferencias significativas entre los rangos de edad, existiendo sin embargo una mayor tasa de respondedores entre los 40 a 50 años sin llegar a la significación estadística, por ello, no nos ha servido como predictor de la respuesta, ya que no ha habido diferencias significativas entre rangos de edad entre los respondedores, tal y como presentan también otros estudios. (*212, 215, 217, 221, 224, 226 - 228, 230, 231*)

5.2.2. Recuentos de plaquetas:

5.2.2.1 Número de plaquetas de inicio:

El recuento de plaquetas de inicio son variables entre los estudios, ya que cada uno establece sus propios criterios de ingreso o de recopilación de casos en los retrospectivos. En nuestro caso el global de los 101 pacientes fue de media $100,9 \times 10^9/L$ (16-147).

La mayoría de ellos recogen pacientes con cifras de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$ (178, 212 – 226, 228, 229, 231), por lo que muestran medianas entre 30 y $60 \times 10^9/L$, salvo Gasbarrini (173), de ahí que a pesar de la diferencia de pacientes (Gasbarrini 18 y nuestra serie 101) que se asimile más las cifras a las nuestras en carácter general por tener un diseño parecido al nuestro, que incluía pacientes con recuentos superiores a $100 \times 10^9/L$.

Dividiremos, como hacen la mayoría de nuestras series de referencia, a los pacientes para valorar los recuentos plaquetares en Infectados y no infectados en este apartado:

- **Infectados:**

En nuestro estudio la cifra media de plaquetas iniciales en los infectados por *H. pylori* es de $98,5 \times 10^9/L$, que se aleja de casi todas las series (menos la de Gasbarrini), por incluir pacientes con cifras inferiores a $150 \times 10^9/L$; pero si nos quedamos únicamente con los 26 pacientes de los 61 infectados que en nuestra serie presentaban plaquetas inferiores de inicio a $100 \times 10^9/L$, obtenemos una media de $67,19 \times 10^9/L$ (16-95), ahora sí, asemejándose más a algunas series de las anteriores (178, 214, 215, 218, 220, 221, 229), con recuentos plaquetares medios 57, 57, 68, 67, 61, 56 y $72 \times 10^9/L$

respectivamente, siendo 3 europeos (1 español, el primero), 3 japoneses y 1 americano. Las cifras de reclutados en esos estudios también se asemejan más a 26 que si contamos nuestra serie completa de 61 infectados, si esas series fuesen mayores e incluyesen pacientes con plaquetas superiores a $100 \times 10^9/L$ quizá también se asemejasen a las nuestras. En nuestra serie únicamente presentaron clínica hemorrágica 2 pacientes (púrpura), con 16 y $24 \times 10^9/L$.

Por último mentar al subgrupo de tratados con recuentos superiores a $100 \times 10^9/L$ con 121,82 que no podemos comparar con otros estudios, debido a que el único que incluye como hemos dicho pacientes similares es Gasbarrini (173), y únicamente son 7 y presentan 95 ± 39 , que si se aproxima más a nuestra serie.

○ **No infectados:**

En nuestra serie, los 40 pacientes no infectados presentaban un recuento plaquetar medio inicial de $104,7 \times 10^9/L$ (sin diferencias estadísticas con los infectados), que en comparación con las principales series nos ocurre lo mismo que se ha expuesto en el subgrupo anterior, la más similar es la serie de Gasbarrini ($103 \times 10^9/L$) el resto son, igualmente, muy similares a las de los pacientes infectados y sin diferencias significativas, como en nuestro caso; ; y si acotamos nuestros pacientes a plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, obtenemos a 14 pacientes con una media de $75,78 \times 10^9/L$ (42-99), que sigue siendo más alta que en el resto de series, que en un pool de 15 estudios da una media de $44,13 \times 10^9/L$ (22 - 78) (178, 212, 213, 215 - 225, 231).

5.2.2.2 Número de plaquetas al final del seguimiento:

Subdividiremos, al igual en las plaquetas de inicio, en pacientes infectados y tratados y pacientes no infectados (y no tratados).

○ **Tratados:**

En nuestra serie, el contaje medio final fue de $133,6 \times 10^9/L$ (SD: 47,7) (12-347), lo que supuso un incremento estadísticamente significativo con respecto al basal, de $35,1 \times 10^9/L$ de media. Nuestra serie son 61 pacientes infectados, y en los principales estudios indexados, solo 7 superan 30 pacientes tratados (*178, 212, 214, 217, 224, 227, 231*), y solo el de Fujimura (*227*) supera nuestra cifra de pacientes infectados (207), pero no reporta recuento plaquetar antes y después de la erradicación.

De los 7 estudios mencionados, solo 5 reportan recuentos antes y después (*178, 212, 214, 217, 224*), con un pool de aumento de los 5 de $61,6 \times 10^6$ con rango desde 7 – 93, y pacientes infectados 32, 52, 34, 38 y 32 respectivamente.

Comparado con los estudios españoles encontrados de cierta entidad (no reportes aislados de casos), mejoramos el incremento de Jarque en el 2001 (*178*) que tiene en $7 \times 10^9/L$, con un incremento superior a $30 \times 10^9/L$ plaquetas en un 13% de los pacientes (3), y en el retrospectivo de Sabio de 2013 (*236*), consiguen de 35 pacientes infectados la normalización de plaquetas en 6 de ellos (25%) más 1 que mejoró el número de plaquetas (30% en total), pero los autores refieren que podría llegar dicho porcentaje hasta un 46, pero no se describen los criterios que consideran PTI, tampoco se reportan los recuentos antes y después, no obstante se asemejan a nuestra serie.

Como hemos comentado, es difícil poder inferir o comparar resultados, por las diferencias de diseño de los estudios y por el bajo tamaño muestral de los mismos, no obstante, nosotros hemos conseguido 23 respuestas completas (igual o superior a $150 \times 10^9/L$), lo que supone un 37,7% de los tratados, si bien

las cifras de inicio de la mayoría de ellos estaban por encima de $100 \times 10^9/L$ (16), supone “curar al paciente”, es decir, el paciente pasa a estar en rangos de la normalidad, evitándole visitas innecesarias a facultativos, exceso de pruebas diagnósticas y principalmente la tranquilidad de saberse, o mejor dicho, considerarse sano tanto por si mismo como por la mayoría de sanitarios, al menos en esta esfera.

Si acotamos nuestro estudio a pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, obtenemos una media de 121,73 frente a la inicial de 67,19, una variación también significativamente estadística ($p=0,02$), con un incremento medio de casi el doble, que afianza aún más lo expuesto anteriormente, y por supuesto lo publicado hasta este estudio, siendo aplicable a poblaciones rurales y/o más envejecidas como en nuestra muestra.

En nuestro estudio, según nuestros criterios de respuesta (aumento del 20% o más de su cifra basal), obtenemos 43 pacientes con incremento sensible del recuento plaquetar (70,5% de los infectados).

Igualmente, y en último lugar, comentar que en nuestro subgrupo de plaquetas mayores de $100 \times 10^9/L$, se obtuvieron $141,51 \times 10^9/L$ plaquetas de media, que no alcanza la significación estadística ni siquiera cumple nuestro objetivo de respuesta (aumentar al menos un 20% la cifra basal).

- **No tratados:**

En nuestra serie, en los pacientes no tratados aumenta levemente el contaje con respecto a la cifra basal de plaquetas: $105,9 \times 10^9/L$ (6 – 151), frente a la inicial de 104,7, sin alcanzar la significación estadística.

En comparación con las series principales, la nuestra supera a todas que refieren dicho dato, pero sin olvidar que salvo Gasbarrini, el resto no incluyen pacientes que superen $100 \times 10^9/L$, y pero de la revisión más reciente que refiere el dato que estamos analizando (235), de 12 estudios equiparables al nuestro, en los que destacaremos los europeos, en el estudio de Emilia se produce un aumento de hasta el doble o más sobre el recuento plaquetar (237) de $41,7 (\pm 14,8)$ a $111,4 (\pm 27,2)$, sin tratar al grupo control, es decir es espontáneo, en otros 5 se produce un leve incremento no significativo, entre los que se encuentra el de Jarque (178) y, 2 permanecen igual en los que se encuentra Suvajdzic' (215) y en 4 desciende levemente el recuento plaquetar tras el seguimiento entre los que se encuentra Gasbarrini (173). Destacar que de los 12 estudios, ninguno superaba los 17 pacientes no infectados.

Si en nuestro estudio acotamos a los 14 pacientes con recuento inferior a $100 \times 10^9/L$, la media es de $77,42$ frente al $75,78 \times 10^9/L$ inicial, existe también un ínfimo incremento, pero como se observa, se podría considerarlas iguales, como las medias generales.

En resumen, la variabilidad de los recuentos plaquetares en no infectados tras el seguimiento no es significativa como en nuestro caso. Señalar que en el estudio de Emilia (237) dónde se produce un aumento tan espectacular "espontáneo", salvo 2 pacientes, el resto (15) habían recibido una o varias líneas previas de tratamiento para la trombopenia, cosa que no ocurre en ninguno de los 101 pacientes de nuestra serie (ningún paciente había sido tratado por su trombopenia).

5.2.3 Volumen plaquetar medio (VMP):

5.2.3.1 VPM inicial:

Pocos estudios indexados hablan de la posibilidad de asociación o factor predictivo al volumen plaquetar medio (VPM) en caso de infección por *Helicobacter pylori*; esta demostrado que el incremento del VPM se correlaciona con una alteración de tipo inflamatoria, disfunción endotelial y un estado protrombótico, por ello su presencia en enfermedades endocrina (diabetes, hipertiroidismo, dislipemia), cardiovasculares (infarto, coronariopatías...), sepsis, enfermedades autoinmunitarias (Behçet, lupus eritematoso sistémico), eventos tromboembólicos (embolismo pulmonar), trombocitopatías, y otras, se correlacionan con un mal pronóstico de los pacientes. (237)

En la población española se determinó el VPM en 8,8 fL (6,7 – 14,2) sin diferencias entre ambos sexos. (238)

En nuestro estudio el volumen plaquetar medio al diagnóstico era de 11,3 fL (6,4 – 15,9), siendo el de los pacientes infectados 11,5 fL y el de los no infectados 11,06 fL, como se observa no existían diferencias significativas entre ambos.

Observamos un volumen mayor en el subgrupo de pacientes con recuentos plaquetares menores de $100 \times 10^9/L$, a favor de los infectados con 11,5 fL (8,8 – 15,9) frente a 10,95 fL (6,4 – 14,4) de los no infectados, pudiéndose corresponder a esa inflamación crónica que provoca en la mucosa gástrica y al aumento del “recambio plaquetar”, es decir, al existir un aumento de la destrucción plaquetaria mediada por los antígenos bacterianos (reacción cruzada), provocando un aumento de la producción megacariocitaria, liberando plaquetas más grandes (o más inmaduras) al

torrente circulatorio, a la vez que las circulantes presentan cierto grado de activación.
(238-240)

En el subgrupo de infectados con recuentos mayores de 100×10^9 , el VPM inicial es incluso mayor que en el de recuentos menores de $100 \times 10^9/L$: 11,77 fL, pudiendo deducir que aunque la cifra de plaquetas no se considere clínicamente sintomática o peligrosa, existe por lo anteriormente expuesto, grado de activación plaquetar y los riesgos que se han asociado a ellos como veremos a continuación.

5.2.1.2 VPM al final del seguimiento:

Ninguno de los principales estudios sobre incremento de plaquetas tras la erradicación de *H. pylori*, refleja las variaciones del VPM, por lo que no podemos compararlos, pero lo haremos con otros pocos artículos que sugieren relación entre infección por *H. pylori* y un incremento del VPM.

Nuestros resultados en este campo fueron para los tratados un VPM final de 10,96 fL y 11,2 fL en los pacientes no infectados. Esto supone una mínima reducción del volumen, más notable en los pacientes infectados tras el tratamiento, pero en ningún caso alcanzan la significación estadística. Si acotamos la media de VPM a los pacientes con respuesta completa sí que es más evidente la reducción: de 11,28 a 10,14 fL.

En nuestros subgrupos de mayores y menores a $100 \times 10^9/L$ plaquetas, en el de menores se produce una reducción del volumen hasta 10,42 fL de media (desde el 11,5); mientras que el de mayores el descenso es menor, hasta 11,13 fL (desde 11,77 fL de inicio).

Esta reducción podría corresponderse con un descenso de la actividad inflamatoria gástrica tras la erradicación de la infección por *H. pylori* ya que se ha relacionado el volumen plaquetar elevado con infecciones y sepsis (239), ya que las plaquetas

grandes son metabólica y enzimáticamente más activas que las pequeñas (activación del tromboxano A2 y B2 y la expresión de la glicoproteína IIb-IIIa, también son más densas y contienen más gránulos α). También se ha relacionado con un volumen alto con una estimulación megacariocítica, ya que se ha propuesto en algunos estudios un aumento de la destrucción plaquetaria mediada por reacción cruzada con antígenos bacterianos en los infectados por *H. pylori*. (240)

Reducir la inflamación y con ella el VPM, podría también ayudar a reducir el riesgo cardiovascular, ya que es un factor de riesgo independiente de isquemia y muerte, así como una correlación con la disminución de plaquetas confieren mayor riesgo de infarto de miocardio. (240)

El hecho de que sea más evidente la reducción de VPM en pacientes que tienen una respuesta completa frente a los que no, pudiera deberse a que existan, además de la infección, patologías concomitantes que también puedan alterar dicho volumen y el recuento de plaquetas, ya que son la pacientes añosos con polimedicación y pluripatología.

5.2.4 Tiempo de seguimiento:

En nuestra serie la media ha sido de 14,7 meses, con mediana de 12,75 (6 – 30,5). En la literatura los tiempos de seguimiento son muy variables, seleccionando aquellos que desde 4 meses a 43,5. Comparando con los estudios que tienen una muestra global más similar a la nuestra que son Stasi con 137 pacientes (212) y Kodama con 116 (231), en el primero la mediana de seguimiento son 25 meses (rango 7 – 42) y en el segundo no se reportan.

Cabe destacar que en los estudios solo se refieren el seguimiento a pacientes infectados (en nuestra serie era de 14,4 meses con mediana 12,75), y en aquellos con más de 30 pacientes infectados y que se reporte el tiempo de seguimiento (*178, 212, 215, 217, 224, 227, 231*), son 22,27 meses, y los más similares a nosotros son el del serbio Suvajdzic´ y los de los japoneses Stato y Fujimura con 12 meses (*215, 224, 227*).

Puede que este sea uno de los puntos débiles de nuestro estudio, no obstante tras el cierre del estudio la mayoría de los pacientes (76%) continúan seguimiento en nuestras consultas.

5.3 Variables Cualitativas:

5.3.1 Sexo:

En nuestra serie global, han sido 56 varones y 45 mujeres (55% y 45% respectivamente), en no infectados fueron 22 varones y 18 mujeres (55% y 45% también), y en infectados 34 varones y 27 mujeres (56% y 44%). En pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$: 22 varones y 18 mujeres (55% - 45%). Como se observarse apenas hay diferencias entre grupos con base en la variable sexo, sin embargo, en las series analizadas, haciendo un *pool* de pacientes de 23 estudios (1492), hallamos más mujeres, en un 68% (1009) frente a un 32% de hombres (483) (*173, 178, 212 – 231, 237*). La prevalencia de la PTI es más frecuente en el sexo femenino, con ratios incluso de 1,7, pero esta diferencia se va reduciendo hasta equipararse en ancianos (*241*) de ahí que nuestra serie estén muy equilibrados, ya que como hemos mencionado, la población de referencia del hospital es demográficamente anciana.

No nos fue estadísticamente significativa la variable sexo, y al igual que las principales series que analizan esta variable como valor predictivo de respuesta, no nos es útil para tal hecho. (212, 217, 221, 224, 226 - 228, 231)

5.3.2 Entidades patológicas:

Quisimos recoger las entidades patológicas que presentaban o se fueron diagnosticando durante el periodo de seguimiento, y así hemos mostrado los datos que obtuvimos en el apartado 4 de “Resultados”, con la idea de si alguna de ellas mostraba más prevalencia en alguno de nuestras subdivisiones. El problema con que nos hemos encontrado para compararlos con las publicaciones hasta el día de hoy con estudios similares al nuestro es que apenas recogen patología concomitante de los pacientes enrolados, además, no ha sido objeto de nuestro estudio el valorar la mejoría o el empeoramiento de las patologías durante el seguimiento, ya que nuestro objetivo era valorarlas para desentrañar si alguna de ellas nos podría valer como factor predictivo de infección o de respuesta, pero describiremos cada grupo de patologías de manera breve exponiendo lo que otros autores han sugerido:

HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA):

El 42,57% (43) de nuestros pacientes presentaban hipertensión arterial, sin diferencias entre pacientes infectados (44,2%) y no infectados (40%), tampoco había diferencias entre hombres y mujeres (42,7% y 42,3%), y tampoco dentro del subgrupo de pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, 22 pacientes de 40 (55% con HTA – 45% no HTA; y desde el punto de vista de la infección: No: 57,1%, si: 53,84%). Nos acercamos una media nacional de prevalencia estimada (47% en varones y 39% en mujeres, de 35 a 74 años (243)), pero no nos sirve de indicador de respuesta, o predictor. Tampoco se ha podido relacionar la presencia de *H. pylori* y una mayor

prevalencia de HTA en recientes estudios (244-245), si bien sugieren que la secreción de mediadores inflamatorios durante la infección pudiera considerarse la infección como factores prospectivos en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (en nuestra serie mínimamente se observa una incidencia mayor de HTA en pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$ pero sin relación con la infección por *H. pylori*).

ENDOCRINOPATÍAS:

En nuestra serie tampoco encontramos diferencias significativas, 30,7% del total de pacientes, pero subdividido si encontramos diferencias entre infectados un 36% (del total de infectados) frente a no infectados: 22,5%. Tampoco se observan diferencias entre pacientes con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas (35,7% - 38,46%).

Desgranaremos brevemente los 3 apartados:

- **Hipotiroidismo:** En nuestra serie el 14,5% de los infectados presentaba hipotiroidismo frente al 10% de los no infectados (plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$: 19,2% de infectados – 7,1% de los no infectados). Con estudios a favor (que ponen de manifiesto posible reacción cruzada de antígenos bacterianos con antígenos tiroideos, ya que se observó reducción de anticuerpos antitiroideos con la erradicación) y en contra estudios que no se observa diferencia entre pacientes infectados y aquellos que no, incluso valorando el tipo de cepas de la bacteria (246). Nosotros a pesar de ser pocos pacientes, compartimos opinión con los segundos.

- **Diabetes Mellitus:** En nuestra serie (12,87% de todos los pacientes), 9 pacientes presentaban infección frente a 4 no infectados, 14,5% frente a 10%. La relación entre pacientes con DM y *H. pylori* es controvertida, se han mostrado estudios a favor como en contra, especulándose los que muestran mayor tasa de infección con una menor motilidad gastro-digestiva así como

cambios en la mucosa debido a procesos no enzimáticos de glicosilación y a una eficacia menor del sistema inmunitario; mientras que otros estudios, muestran no haber diferencias ni con el tipo de diabetes, duración edad o intensidad de los síntomas, postulando la causa por la microangiopatía que presentan en la mucosa gástrica provoquen un nicho colonizante desfavorable para la bacteria (246). Quizá podríamos destacar que en nuestra serie el porcentaje relativo de pacientes no infectados con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$ (4 de 14, un 28,5%) es mayor que el de pacientes infectados (4 de 26, un 15,3%), pero no podemos demostrar la existencia de microangiopatía gástrica o cualquier otra alteración del medio “ideal” para el desarrollo bacteriano en la mucosa gástrica de este subgrupo.

- *Otras*: 3 pacientes que podríamos decir que fueron hallazgos casuales sin relación con el tema a estudio.

DISLIPEMIA:

En nuestra serie el 26,7% de los pacientes presentaban esta alteración, más baja que la prevalencia nacional (alrededor del 40%) (245), con incluso menor proporción en infectados (21,3%) que en no infectados (35%), y en inferiores a $100 \times 10^9/L$: 23% infectados y 28,57% no infectados, por lo que a pesar de ser también motivo de controversia como iremos observando en muchas enfermedades, en este caso se ha postulado que la secreción de mediadores inflamatorios debidos a la infección (citoquinas pro-inflamatorias), influirían en el metabolismo lipémico llevando a incrementar sus valores en suero y provocando ateromatosis (246). En nuestro caso la tendencia es inversa.

PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS:

En nuestro estudio obtenemos un 30,7% de pacientes que presentan algún tipo de autoanticuerpos, con un porcentaje discretamente mayor en infectados (32,8%) que en no infectados (27,5%), y en inferiores a $100 \times 10^9/L$: 30,76% infectados y 28,75% no infectados. En nuestra serie se observa una discreta tendencia a presentar autoanticuerpos detectables en suero a pacientes con presencia de *H. pylori*. Otros estudios también han intentado relacionar la presencia de autoanticuerpos con la infección, pero al igual que nosotros, solo se observaban tendencias, sin poder otorgarles valor pronóstico de evolución o de respuesta a tratamientos. (212, 221, 226, 230)

NEUTROPENIA:

A 18 pacientes (17,83%) se les halló neutropenia junto a la trombopenia; el 21,3% de los infectados y el 12,5% de los no infectados, siendo solo 3 pacientes con recuento inferior a $100 \times 10^9/L$, todos ellos infectados (11,53% de los infectados). Apenas existen unos pocos estudios que reportan neutropenia en infección por *H. pylori* que mejora o desaparece con la erradicación bacteriana, sugiriendo incluir la detección de *H. pylori* en este tipo de pacientes como parte de la praxis clínica en estos casos (247). Nosotros no podemos afirmar ni intuir tales aseveraciones.

NEOPLASIAS NO HEMATOLÓGICAS:

Nuestra serie hemos recogido 14 reportes de neoplasia, diagnosticada durante el seguimiento (13,86%), todas fueron o *urológicas* (9 pacientes, 9,83% infectados, 7,5% no infectados) o *digestivas* (5 pacientes, todos infectados, 8,2% de los infectados). Se ha reportado en muchos estudios cánceres digestivos en pacientes con *H. pylori*, principalmente gástricos (248), no repetiremos lo expuesto en la introducción, en cambio no se han reportado relación entre tumores urológicos e

infección por *Helicobacter*. En nuestra serie a pesar de ser pocos pacientes, todos los que presentaron cáncer digestivo tenían infección por *Helicobacter*. Otro dato curioso es que de los pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, solo 1 de los 40 pacientes, sin infección, presentaba una neoplasia (urológica) es decir un 2,5% de todos los pacientes, frente a los que presentaban recuentos mayores de plaquetas con 27,87%. Este dato es difícilmente valorable por no ser significativo, pero es una diferencia llamativa que casi podría considerarse el presentar una neoplasia (al menos urológica o digestiva) como un efecto protector para presenta una trombopenia moderada o grave, pero nos debería estimular a investigar más profundamente una trombopenia “leve” sin una etiología clara.

HEMOPATÍAS PRIMARIAS:

A pesar de haber sido muy exhaustivos en la recogida de estos datos, principalmente por haber sido todos ellos recogidos en una consulta de hematología, apenas nos han aportado ningún dato siquiera destacable, desde cualquier tipo subdivisiones que repetimos en cada apartado. Los porcentajes de las enfermedades son casi iguales en cualquier tipo de enfermedad y/o subgrupo como se ha podido ver en los “Resultados”. No nos sirve, según nuestros datos, como valor predictivo para sospechar una infección por *Helicobacter* ante una enfermedad hematológica. Tampoco (salvo la PTI y S. linfoproliferativo que comentaremos a continuación, y la neutropenia que ya hemos comentado), se ha establecido relación entre las enfermedades expuestas y la infección por *H. pylori* en la literatura científica. (247)

- Eso sí, queremos destacar y recordar que únicamente en el epígrafe “PTI” (púrpura trombocitopénica autoinmune) sólo incluimos a los pacientes que requirieron tratamiento específico para la trombopenia durante el seguimiento, y de esos 7, los 5 que presentaban infección por *H. pylori* y que no habían recibido ningún tipo de tratamiento específico para la PTI, tras la erradicación y el tratamiento específico, al cierre del estudio, 3 presentaban respuesta

completa (por encima de $150 \times 10^9/L$), 1 presentaba $141 \times 10^9/L$ y el quinto $101 \times 10^9/L$ (si bien se consideró como no respondedor por partir de $95 \times 10^9/L$ en la primera visita, pero cayó a cifras inferiores a $24 \times 10^9/L$ durante la evolución). Es decir, tuvimos un 100% de respuestas en esta pequeña subdivisión, a pesar de ser muy pocos pacientes, es un dato destacable.

- No queremos dejar de mencionar que 1 de los 3 pacientes con *Síndrome linfoproliferativo* era un Linfoma de tipo MALT gástrico (estadio I2E), que tras el tratamiento erradicador ha permanecido en respuesta completa y con incremento considerable de plaquetas.

NEUMOPATÍAS:

- En la *enfermedad obstructiva crónica* no observamos diferencias entre infectados y no infectados, ni otra subdivisión tampoco se reporta esta relación en estudios de relevancia.
- En cambio la relación con el *asma* ha estado algo más discutida, con estudios a favor de una relación negativa: algunos estudios han reportado una menor prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes asmáticos. El mecanismo patogénico más compatible de este efecto protector es la capacidad de *H. pylori* para estimular el tipo T-helper 1 (Th1) respuesta inmune; esto promueve la infección persistente, pero confiere protección contra el asma. Otros estudios evidencian relaciones neutras o positivas de forma muy débil (249, 250, 251). En nuestra serie de los 5 asmáticos 4 no presentaban infección (10% frente a 1,63%, más evidente si lo observamos por grupos: el 28,57% de los trombopenicos menores de $100 \times 10^9/L$ presentaba asma, frente a un 3,8% de los infectados), solo podemos manifestar que puede existir la tendencia a ser factor protector de la infección, pero por supuesto en nuestro estudio como en

los revisados, habría que aumentar el número de pacientes para establecer una relación significativa estadísticamente hablando.

PATOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO:

- **Hepatopatía:** No existen diferencias entre pacientes en nuestra serie general (50% infectados - 50% no infectados). Quizá se observan más porcentaje de pacientes en pacientes no infectados con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$ en un 28,5% frente a infectados: 11,5%, pero son muy pocos pacientes (4 de 14 en no infectados frente a 3 de 26 en infectados). Se ha mostrado en determinados estudios relación entre enfermedad hepática e infección por *H. pylori*, tanto un empeoramiento de la enfermedad de base (incremento de la anemia, mayor riesgo de sangrados esofágicos, cáncer de la vía biliar, progresión de cirrosis hepáticas víricas), como últimamente se ha relacionado mucho con la enfermedad hepática por infiltración grasa de origen no alcohólico (esteatosis no alcohólica), proponiendo como desencadenante por mediadores proinflamatorios y protrombóticos, mostrando mucha más tasa de infección en estos pacientes que en otros, y evolución más rápida. No hemos recogido datos de evolución de nuestros pacientes a cerca de la enfermedad hepática, que ninguna era de origen biliar, principalmente distintos grados de cirrosis (incluyendo las víricas), normalmente leves o moderadas, pero en este sentido no podemos aportar a este campo nada nuevo salvo que en nuestra serie el porcentaje de hepatopatías en trombopenias moderadas era mayor en no infectados, y que no condicionaba la tasa de erradicación o tolerancia a la antibioterapia. (252, 253)
- **Gastropatía:** En este caso, a pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas, si observamos que se presenta mayor incidencia dentro de las patologías digestivas en pacientes infectados (63%) frente a los no infectados (37%), siendo similar la incidencia total entre los infectados y no infectado (28%

- 25%) ni en pacientes con recuentos inferiores a $100 \times 10^9/L$ (21,4% no infectados – 19,2% infectados). La mayoría de los pacientes con esta patología presentaban dispepsia “funcional”, y en segundo lugar gastritis crónicas, casi todas leves, menos una atrófica moderada; en 8 casos tenían antecedentes de úlcera gástrica y 1 duodenal. Se ha demostrado en algunos meta-análisis que la incidencia de *H. pylori* en pacientes con dispepsia es mayor que en los no, sin variaciones geográficas (254), mejorando significativamente la clínica tras la dispepsia (con periodos variables de seguimiento), igualmente en nuestro estudio ya que salvo 2 paciente que no manifestaron cambios clínicos y uno que empeoró inicialmente (tenemos serias dudas si no fue a causa de los antibióticos del tratamiento), los 14 restantes mejoraron de su clínica (82,3%). En nuestra serie no hubo desarrollo de neoplasias gástricas (146, 147) durante el periodo de seguimiento, si bien fueron cortos para valorar dicha incidencia, así como el beneficio de erradicación en este campo a largo plazo. Por último destacaremos que son los pacientes que mejor responden al tratamiento de nuestra serie relacionado con una patología, de una media de $112,1 \times 10^9/L$ (76 – 142) de inicio a una final de $140,53 \times 10^9/L$ (89 – 200); si bien solo 3 pacientes presentaban plaquetas inferiores a 100, en uno se obtuvo respuesta completa, uno un incremento de más de $50 \times 10^9/L$ y el último no presento varianza significativa. En nuestra serie comparada con otros estudios, la incidencia de infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos es mayor (63%) que la población general (alrededor del 25%), aunque en el total de nuestra serie se asemeja mucho (26,7%), tal y como muestran la mayoría de revisiones (255, 256), incluso en nuestra serie (trombopenia más dispepsia más infección por *H. pylori*) es mayor que solo dispepsia e infección, sin tener estudios de entidad para comparar. No obstante podemos inferir que la presencia de trombopenia según nuestro estudio no es factor de riesgo para presentar más tasas de gastropatía, y que en trombopénicos con gastropatía/dispepsia presentan el mismo riesgo de estar infectado por *H. pylori* (27,8% ureasa positivo, 25% ureasa negativo).

- *Enteropatía*: Tampoco significativo y con pocos casos reportados, si observamos que existe una mayor incidencia de casos en pacientes infectados (6,6%) frente a no infectados (2,5%), la mayoría resultaban síndromes del intestino irritable (SII) y una enfermedad de Crohn. Ninguno presentaba plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica pero apenas hemos encontrado datos para establecer una relación, pero pocos estudios relacionan el SII con infección por *H. pylori* y los resultados son controvertidos, se postula tanto que la inflamación de la mucosa provocaría un aumento de la hipersensibilidad intestinal (257), mientras que otros no se demuestran diferencias significativas (258). Al igual que en el epígrafe anterior, todos los pacientes tratados con SII refirieron mejoría de sus síntomas tras confirmar erradicación, lo que no podemos discernir es el grado real de beneficio que aporta la erradicación y cual se debe a la sugestión personal, factor muy importante en este tipo de síndromes.

NEFROUROPATÍAS:

- *Insuficiencia Renal (IR)*: 10.9% del total de pacientes, En nuestra serie no se encuentran diferencias entre grupos (Infectados: 9,8%, no infectados: 12,5%). En recuentos menores de $100 \times 10^9/L$ observamos que en no infectados el 28,7% presenta insuficiencia renal frente a un 11,5% en infectados (no obstante 4 pacientes frente a 3). Como la mayoría de patologías existe relación controvertida. Sabemos que el aumento de metabolitos como la urea y la creatinina producen una reducción de la vida media de las plaquetas (204), provocando trombocitopenia, aumentando conforme empeora la función renal. En cambio la relación entre *Helicobacter* e insuficiencia renal se ha documentado mayormente en pacientes con insuficiencia renal crónica grave y/o en diálisis. En muchos de estos trabajos se evidencia que los pacientes con IR tienen menos prevalencia de infección por *H. pylori* (como se intuye

levemente en nuestra serie de menores de $100 \times 10^9/L$ (259), pero, ya que son pacientes que por su patología de base son mucho más propensos a padecer patología intestinal, sobretodo hemorragias digestivas (trombopenia, alteración de la agregación plaquetaria, alteraciones de la coagulación...), se recomienda en pacientes con clínica dispéptica investigar la infección y en caso positivo tratarla (259). En nuestra serie ninguno de los pacientes se encontraba en diálisis, y el filtrado glomerular se encontraba por encima de 30 ml/min.

- *Hiperplasia benigna de próstata (HBP)*: 13,86% del total. Sin diferencias reseñables en ninguno de los subgrupos que solemos exponer. No hemos encontrado estudios de entidad que relacionen directamente infección con HBP, ni siquiera HBP con trombopenia, pero se cree que la HBP pueda estar desencadenada también por mediadores inflamatorios (citoquinas) como los segregados por la bacteria, sobretodo dependiendo de la virulencia de la misma. (260)

CARDIOPATÍAS Y VASCULOPATÍAS:

Con un 20,79% de todos los pacientes. Se ha establecido relación en la bibliografía sobre aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular e infección por *Helicobacter* (243, 249, 252, 253), así como tanto el incremento del volumen plaquetar y trombopenia como ya hemos expuesto. Analizaremos los 3 epígrafes que subdividimos este apartado:

- *Arritmia Cardíaca*: No existen diferencias entre infectados y no infectados (14,75% frente a 15% respectivamente), ni en inferiores a $100 \times 10^9/L$ (23% frente a 21,45%). Se ha estudiado la posible relación en la bibliografía (261), y como en la mayoría de los casos, se interpreta que o bien el desencadenante o mantenimiento de la arritmia (fibrilación auricular en la mayoría de los casos),

se debe al incremento de la Proteína-C reactiva (PCR), y la secreción de mediadores que provocan alteraciones en la funcionabilidad cardiaca (243, 245), por eso en diversas series es más frecuente la infección por *H. pylori* en pacientes con arritmia, y sobre todo aquellos de larga evolución (262); pero en los casos recogidos en nuestra serie no se da esta circunstancia.

- *Cardiopatía*: Únicamente se diagnosticaron 4 pacientes, todos infectados, 2 de los cuales con cifra inferior a $100 \times 10^9/L$. Una de ellas era estructural y las otras 3 isquémicas. Si se ha conseguido relacionar la cardiopatía isquémica con la infección, creyéndose ocasionada por el mismo mecanismo de mediadores inflamatorios que favorecen la ateromatosis, la reducción de la luz vascular y la isquemia (249), por supuesto hay otros estudios que no existe relación (263). Poca incidencia de esta patología en nuestra serie para poder inferir alguna conclusión, aunque las 3 cardiopatías isquémicas estaban las 3 infectadas, no recogiendo si existió mejoría evidente de su cardiopatía a corto o largo plazo.
- *Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)*: Menor incidencia incluso que en el apartado anterior con solo 2 casos, ambos infectados y con plaquetas superiores a $100 \times 10^9/L$. También en este caso existe controversia en la evidencia científica que avala la relación entre infección crónica por *H. pylori* y un aumento del riesgo embólico, por la secreción de mediadores inflamatorios y protrombóticos, sobre todo en las cepas de mayor virulencia. (247, 249, 263)

5.3.3 Test de la Ureasa / Prevalencia de la infección:

Nuestra prevalencia de infección en pacientes trombocitopénicos fue del 60,4%, con un 62% en hombres y un 58,1% en mujeres (65% de prevalencia en pacientes con menos de $100 \times 10^9/L$), prácticamente igual que la serie de Sánchez Ceballos que analizaba prevalencia de la infección en población sana de Madrid mediante el test de la ureasa, hallando un 60,3% (Hombres 60,6% y mujeres 60,1%) (90), en otras series españolas encuentran una prevalencia en Barcelona del 52,4% (analizado mediante serología), encontrando mayor prevalencia en hombres (56,9%) que en mujeres (48,2%) y aumentando esta con la edad (264). La serie de Jarque (178) obtenía una prevalencia del 71,4%. Podemos afirmar que comparado con series españolas que nos acercamos a la prevalencia de la media nacional (en población “sana”), es decir que el hecho de sufrir una trombocitopenia no es factor predictivo útil para detectar infección por *H. pylori*, si bien nuestros resultados podrían ser extrapolables a otras poblaciones españolas.

5.3.4 Tratamientos:

Primera línea:

En la mayoría de estudios (173, 178, 212 - 231) el tratamiento de elección de primera línea es utilizado por nosotros en su mayoría (Omeprazol 20mg, Claritromicina 500mg y Amoxicilina 1000mg cada 12 horas durante 7 o 10 días) (163), aunque también utilizamos otra pauta “secuencial” que al inicio de nuestro estudio se publicó por parte del Hospital de La Princesa de Madrid una

actualización del estudio previo (265), alargando la terapia secuencial de 5 a 7 días tanto de inducción (doble terapia IBP + Amoxicilina) como la continuación con cuádruple terapia (IBP + Amoxicilina + Metronidazol + Claritromicina), si bien se dejó de utilizar en primera línea ya que los resultados a pesar de que fueron mejores a favor de la secuencial, la diferencia no era muy grande y el número de efectos secundarios reportados nos hizo replantearnos seguir el tratamiento clásico en primera línea. El resto de terapias utilizadas fue por alergia o intolerancia a algún fármaco de los expuestos (5 tratamientos). La tasa de erradicación en nuestra serie fue globalmente del 83,6%, y en pacientes con plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$ alcanzó el 88,3%. En el pool de estudios que manejamos continuamente (173, 178, 212 - 231), la media de respuesta en primera línea fue de 86,95% (72 - 100), destacamos que a menor número de pacientes en estos estudios mayor tasa de respuesta obtenían, aunque es similar a nuestras tasas.

Destacar que en caso de utilización de la terapia secuencial el éxito se obtuvo en un 89,5% y en la triple terapia clásica 78,37%; en nuestro caso la terapia secuencial (si bien sólo fueron 219 pacientes), se toleró bastante bien.

Segunda Línea:

De los 10 pacientes con fracaso terapéutico de primera línea, respondieron todos salvo 1 (tratado con Levofloxacino + IBP + Amoxicilina durante 10 días) que pasó a una 3ª línea de tratamiento, que también fracasó y se derivó a un centro especializado.

A pesar de ser sólo 10 pacientes, obtenemos un 100% de respuestas con el esquema BOMT y un 80% con el descrito anteriormente, si bien se ha demostrado que es más eficaz en segunda línea la triple terapia con Levofloxacino en segunda línea, al ser tan pocos pacientes no es significativo, si

bien es cierto que se reportaron más incidencias (leves) con la cuádruple terapia.
(163)

5.3.5 Evolución clínica:

En nuestra serie el 46,6% de los pacientes obtuvo una percepción de mejoría clínica en los pacientes que recibieron tratamiento, principalmente clínica abdominal, de dispepsia, aerofagia, pirosis, regularización del ritmo intestinal, dolor, meteorismo, etc... Si bien cuanto más joven era el paciente más manifestaba la mejoría clínica, en caso de los pacientes con edad superior a 70 años apenas manifestaban cambios. Únicamente un paciente manifestó empeoramiento (astenia intensa) que progresivamente fue reduciéndose en consultas sucesivas. Comparando en la literatura, un estudio reciente (266) recoge que existe una mejoría clínica, estadísticamente significativa entre pacientes con principalmente dispepsia funcional y síndrome de estrés postprandial tras la erradicación del *Helicobacter pylori*, mejorando progresivamente con el paso de las semanas. En nuestro estudio no se recogió los datos mediante encuestas regladas, sino con manifestaciones propias del paciente a preguntas básicas no regladas, pero obtener casi un 50% de mejoría clínica, independientemente de la respuesta o no del recuento plaquetar, los pacientes se perciben menos enfermos, aunque como hemos expresado anteriormente, no podemos distinguir cuanto beneficio se obtiene únicamente por el tratamiento y la erradicación y cuando componente psicógeno aporta el paciente al sentirse “tratado”, ya que muchas de estas patologías “funcionales” son de difícil manejo, con tratamientos de escaso éxito que provocan frustración y estados depresivos que empeoran su clínica digestiva. (203, 257)

➤ *Evolución clínica según el número de plaquetas:*

No conseguimos hallar estudios que relacionen estas 2 variables, aunque en nuestra serie no se obtienen diferencias entre aquellos que mejoran clínicamente y aquellos que no perciben cambios. No hubo diferencias en cuanto a la edad (59 en mejoría y 62 en no mejoría). Ambos grupos experimentaron incremento sensible o “respuesta” según nuestros criterios (de 105 a 134 $\times 10^9/L$ de media en mejoría, frente a un incremento de 92 a 136 $\times 10^9/L$ en los que no presentaron cambios), curiosamente en aquellos que no manifestaron cambios clínicos supuso un incremento levemente mayor de plaquetas de media que en los que mejoraron clínicamente. En resumen, no se puede tener en cuenta la mejoría clínica para poder traducir una mejor respuesta al tratamiento. En cuanto al VPM, en ambos se reduce mínimamente, no llegando ni a 1 fL en ningún caso, así que permanece prácticamente igual.

6. CONCLUSIONES

6. Conclusiones

1. La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes trombocitopénicos es similar a la prevalencia de infección por *H. pylori* de la población general, por lo que la trombopenia no es un factor predictivo de infección a *H. pylori*, o presentar mayor susceptibilidad a padecerla.
2. La evaluación del test de la ureasa como prueba de despistaje en el estudio inicial de un paciente con trombocitopenia la consideramos indicada, ya que con una prueba no invasiva detectamos un elevado porcentaje de pacientes susceptibles de mejoría clínica, a través de un tratamiento altamente tolerable y con pocos efectos secundarios.
3. Los pacientes remitidos a consultas por trombocitopenia pueden beneficiarse clínicamente tras realizarles un test de la ureasa, siendo una mejoría apreciable por él mismo tras el tratamiento. Esta percepción de mejoría clínica se observa en la mitad de los pacientes que presentan infección.
4. El aumento del recuento plaquetario tras la erradicación del *Helicobacter pylori* es estadísticamente significativo, siendo la rentabilidad de la prueba en pacientes trombocitopénicos muy elevada.
5. No hemos observado relación significativa entre la evolución clínica de la trombopenia y la patología concomitante, tampoco en púrpura trombocitopénica inmune, por lo es necesario realizar más estudios prospectivos amplios.

6. Variables como el sexo o la edad de los pacientes tampoco han sido útiles como valor predictivo, no presentando diferencias entre los distintos grupos.

7. La recogida de la evolución de los recuentos plaquetarios ha demostrado que aquéllos que presentan infección por *H. pylori* pueden mejorar sus recuentos, frente a los no infectados (en nuestro caso) no se produce una mejoría espontánea, aumentando la diferencia entre ambos grupos cuanto menor es el contaje de plaquetas que presentan al inicio.

8. Hemos observado una leve disminución del volumen plaquetar medio (VPM) en los pacientes tratados, más evidente en pacientes con trombopenia inferior a 100×10^9 , aumentando levemente en los no tratados.

9. La tasa de erradicación de *Helicobacter pilory* es similar a la nacional utilizando las mismas pautas de primera línea, por lo que consideramos que en nuestra zona no existe otra cepa distinta o más resistente que en el resto del país; con los tratamientos de segunda línea conseguimos una tasa de erradicación prácticamente total.

10. Las conclusiones de nuestro estudio, por tener un tamaño muestral grande comparado con la mayoría de las series más citadas, y tener una prevalencia de infección por *H. pylori* similar a la población general, son extrapolables a otros grupos poblacionales, principalmente españoles y otros europeos, aunque también a asiáticos y americanos.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. Bibliografía

- 1) Laín Entralgo P, ed. Historia Universal de la Medicina. Barcelona: Salvat 1973.
- 2) Lyons A, Petrucelli J. Medicine, an illustrated History. New York: Harry Abrams, 1978: 439.
- 3) Robb-Smith A. Why the platelets were discovered. Br J Haematol 1967; 13: 618-637.
- 4) Wintrobe M. Hematology, the Blossoming of a Science: A Story of Inspiration and Effort. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985: 28-31.
- 5) Spaet T. Platelets: the blood dust. En Wintrobe M, ed. Blood, Pure and Eloquent. New York: Mc Graw Hill, 1980: 549-571.
- 6) Addison W. On the colourless corpuscles and on the molecules and cytoblasts in the blood. Lond Med Gaz 1841/ 42; 30: 144-146.
- 7) Hayem G. L'hématoblaste, Troisième Élément du Sang. París: Press Universitaires de France, 1923.
- 8) Dreyfus C. Georges Hayem (1841-1935). J Lab Clin Med 1942; 27: 855-865.
- 9) Bizzozero J. Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchows Arch Pathol Anat Physiol 1882; 90:261-332.
- 10) Woessner S, Florensa I, eds. La citología óptica en el diagnóstico hematológico (5ª edición). Madrid: Acción médica y FEHH 2006.
- 11) L. Florensa, S. Woessner. Hematopoyesis. Morfología de los elementos formas de la sangre y órganos hematopoyéticos. En Hematología clínica(5ª ed.), Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives JL eds. Madrid: Elsevier 2006. 1; 19-21
- 12) Perkins SL. Normal blood and bone marrow values in humans, en Lee GR, Foerster J, Lukens J (eds.). Wintrobe's Clinical Hematology (10ª ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; 2738-2748.
- 13) Santoro SA, EBY CS. Laboratory evaluation of hemostatic disorders. En Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (3ªed.). New York: Churchill Livingstone, 2000; 1841-1850.
- 14) Kuter DJ. Megakariopoyesis and Thrombopoiesis. En Beuler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds.). Williams Hematology (6ª ed.). New York: McGraw-Hill, 2001; 1339-1335.
- 15) Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010; 115: 168-186.

- 16) Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009; 46: 2-14.
- 17) Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, Kelton JG. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 2013; 27: 137-145.
- 18) Huxtable LM, Tafreshi MJ, Rakkar ANS. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 426-429.
- 19) Linkins L, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141: 495-530.
- 20) Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, Leighton P, Viallard J, Adoue D, Magy-Bertrand N, Tisserand G, Khellaf M, Durand J, Quittet P, Fain O, Bonnotte B, Morin AS, Limal N, Costedoat-Chalumeau N, Morel N, Pan-Petesht B, Decaux O, Mahevas M, Ruel M, Sacre K, Lefrere F, Abenhaim L, Godeau B. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood.* 2012; 120: 4938-4944.
- 21) Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood.* 2004; 103: 390-398.
- 22) N. Pujol-Moix, E. Muñiz, C. Besses. Trombocitopenias y Trombocitopatías. En *Hematología clínica* (5ª ed.), Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives JL eds. Madrid: Elsevier 2006. 34; 683-
- 23) Pujol-Moix N, Valoración de las plaquetas sanguíneas por métodos convencionales. En Pujol-Moix (ed.). *Trombocitopenias* (2ª ed.). Madrid: Harcourt. 2002; 6: 100-103.
- 24) Patel PD, Samanich JM, Mitchell WB, Manwani D. A unique presentation of Wiskott-Aldrich syndrome in relation to platelet size. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56: 1127-1129.
- 25) Mateo J, Muñiz-Diaz E, Fontcuberta J, Madoz P. Indicaciones para el uso de plaquetas, plasma y fármacos antihemorrágicos. *Rev Esp de Anestesiol Reanim* 1992; 39: 355-361.
- 26) Krobrinsky NL, Letts RM, Patel RL. 1-Desamino-8-D-arginine vasopressin (desmopressin) decreases operative blood loss in patients having Harrington spinal fusion surgery. A randomized double-blinded controlled trial. *Ann Intern Med* 1987; 107: 446-450.
- 27) Mannucci PM. Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988; 72: 1449-1445.
- 28) Schulman S. DDAVP – the multipotent drug in patients with coagulopathies. *Transfus Med Rev* 1991; 5: 132-144.

7. Bibliografía

- 29) Katsaros D, Snow NJ, Woodhall DD, Van Bergen R. Tranexamic acid reduces postbypass blood use: A double-blinded, prospective, randomized study of 210. *Ann Thorac Surg* 1996; 4: 1131-1135.
- 30) Mohri H. High Dose of Tranexamic Acid for Treatment of Severe Menorrhagia in Patients with von Willebrand Disease. *J Thrombosis Thrombolysis* Dec 2002; 14, 3: 255-257.
- 31) Verstraete M. Haemostatic drugs. En Bloom AL, Thomas DP, eds. *Haemostatic and Thrombosis* (2ª ed.). London: Churchill Livingstone, 1987; 607-617.
- 32) Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 364-372.
- 33) Franchini M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature. *Blood Transfus.* 2009 Jan; 7(1): 24-28.
- 34) Dourdil MV, Domingo JM, Sancho I. Producción de componentes sanguíneos. En: Domingo JM, Moreno JA, Paricio M (eds.). *Manual práctico de medicina transfusional*. Ferrer 2013; 3: 27-36.
- 35) Friedberg RC, Gaupp B. Platelet transfusion: indications, considerations, and specific clinical settings. En: Klicler TS, Herman JH eds. *Current issues in platelet transfusion therapy and platelet alloimmunization*. *Blood* 1993; 81: 3428-3434.
- 36) Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2009; 49: 873-887.
- 37) Malo M, Bonafonte E, Domingo JM. Efectos adversos de la transfusión. En: Domingo JM, Moreno JA, Paricio M (eds.). *Manual práctico de medicina transfusional*. Ferrer 2013; 14: 114-134.
- 38) Izquierdo I, Paúl P, Palomera L. Refractoriedad a la transfusión de plaquetas. En: Domingo JM, Moreno JA, Paricio M (eds.). *Manual práctico de medicina transfusional*. Ferrer 2013; 11: 97-103.
- 39) McClusky DA 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Tribute to a triad: history of splenic anatomy, physiology, and surgery--part 1. *World J Surg*. 1999; 23(3): 311-325.
- 40) Athens JW. Disorders primarily involving the spleen. En Lee R, Bitchell TC, Foerester J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrob's Clinical Hematology* (9ª ed.). Filadelfia: Lea & Febiger, 1993; 1704-1722.
- 41) Lortan JE. Management of asplenic patients. *Br J Haematol* 1993; 84: 566-569.
- 42) Shurin S. The spleen and its disorders. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *New York: Churchill Livingstone*, 2000; 821-829.

- 43) Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic host. *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 15: 551-565.
- 44) Davis JM, Barnes R, Milligan D for the Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med JRCPL* 2002; 2: 440-443.
- 45) Lammers AJ, Veninga D, Lombarts MJ. Management of post-splenectomy patients in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 399-405.
- 46) Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 535-556.
- 47) Lamsfus-Prieto JA, Membrilla-Fernández E, Garcés-Jarque JA. Prevención de la sepsis en pacientes esplenectomizados. *Cir Esp* 2007; 81 (5): 247-251.
- 48) Espert JJ, Targarona EM, Cervantes F, Bombuy E, Rives S, Balague C, Perales M, Nomdedeu B, Montserrat E, Trías M. La esplenectomía laparoscópica como alternativa a la intervención quirúrgica convencional en el tratamiento de las plaquetopenias de origen autoinmune. *Med Clin (Barc)* 1998; 14: 525-528.
- 49) Cines D.B., Blanchette V.S. Immune Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine.* 2002; 346(13): 995-1008.
- 50) Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, Lesser ML, Bussel JB. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol.* 2007; 138: 245-248.
- 51) Sanz Alonso MA, Vicente García V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de consenso. SEHH. Prodig Multimedia. Madrid 2011.
- 52) Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117: 4190-4207.
- 53) Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, Rossi G de, Leone G, Gugliotta L, Vianelli N, Avvisati G, Rodeghiero F, Amendola A, Baronci C, Carbone C, Quattrin S, Fioritoni G, D'Alfonso G, Mandelli F. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood.* 2007; 109: 1401-1407.
- 54) Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, Chèze S, Legouffe E, Hulin C, Grange MJ, Fain O, Bierling P. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002; 359: 23-29.

7. Bibliografía

- 55) Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol.* 2001; 67: 27-33.
- 56) Wood JH, Partrick DA, Hays T, Ziegler MM. Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Surg.* 2010; 45: 140-144.
- 57) Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012; 120: 960-969.
- 58) Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P, Cheze S, Vekhoff A, Chauveheid M, Stirnemann J, Galicier L, Bourgeois E, Haiat S, Varet B, Leporrier M, Papo T, Khellaf M, Michel M, Bierling P. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2008; 112: 999-1004.
- 59) Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, Kanter J, Neufeld E, Taube T, Ramenghi U, Shenoy S, Ward MJ, Mihatov N, Patel VL, Bierling P, Lesser M, Cooper N, Bussel JB. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119: 5989-5995.
- 60) Zaja F, Baccharani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, Vianelli N, Defina M, Tieghi A, Amadori S, Campagna S, Ferrara F, Angelucci E, Usala E, Cantoni S, Visani G, Fornaro A, Rizzi R, Stefano V de, Casulli F, Battista ML, Isola M, Soldano F, Gamba E, Fanin R. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010; 115: 2755-2762.
- 61) Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, Klausen TW, Larsen H, Mourits-Andersen HT, Nielsen CH, Nielsen OJ, Plesner T, Pulczynski S, Rasmussen IH, Rønnow-Jessen D, Hasselbalch HC. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013; 121: 1976-1981.
- 62) Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood.* 2013; 121: 537-545.
- 63) Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viallard J, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol.* 2013; 161: 411-423.
- 64) George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood.* 2010; 116: 4060-4069.
- 65) Pajares JM, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. *Rev Esp Enferm Dig* 2006 Oct; 98 (10): 770-785.

- 66) Bizzozero G. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroenterico e sui rapporti dell'ero coll'epithelo de rivestimento della mucosa. *Atti d R Accad delle Sci di Torino* 1892; 28: 233-251.
- 67) Salomon H. Über das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. *Zentrallbl Bakteriologie* 1896; 19: 433-442.
- 68) Jaworski W. *Podręcznik chorób on'Adka (Handbook of Gastric Diseases)*. Wydawnictwa Dzie Lekarskich Polskich, 1899, pp. 30-47.
- 69) Konturek PC, Konturek JW, Konturek SJ. Gastric secretion and the pathogenesis of peptic ulcer in *Helicobacter pylori* infection: Historical Background - Polish link to discovery of spiral bacteria in the stomach. *J Physiol Pharmacol* 1996; 47: 5-19.
- 70) Modlin IM. *A History of Gastroenterology at the Millenium*. Nexthealth srl Milano, 2002, pp. 1-26.
- 71) Kreinitz W. Ueber das Auftreten von Spirochaetne verschiegner Form in Magen-inhalt bei Carcinoma ventriculi. *Dtsch Med Wschr* 1905; 32: 772.
- 72) Doenges JL. Spirochaetee in gastric glands of macacculus rhesus and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1938; 38: 536-538.
- 73) Freedberg AS, Barron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940; 38: 443-445.
- 74) González MJE, Lelal VL, Guzmán LS, Guzmán TGM, González MNA. *Helicobacter pylori* y enfermedad. *Revista Alergia México* 2004; 51 (6): 218-225.
- 75) Marshall BJ. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
- 76) Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1(8390): 1311-1315.
- 77) Marshall BJ, Amstrong J, Mcgechie D, Glancy R. Attempt to fulfill Koch's postulates for *Campilobacter pylori*. *Med J Aust* 1985; 142: 436-439.
- 78) Konturek JW. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and cancer gastric. *J Physiol Pharmacol* 2003 Dec, 54 (Suppl 3): 23-41.
- 79) Versalovic J, Fox JG. *Helicobacter*. *Manual of Clinical Microbiology* (7th edition). Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH editors. American Society of Microbiology Press, Washington 1999; 51: 727-738.
- 80) Dorrell N, Crabtree JE y Wren B. W. Host-bacterial interactions and the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Trends in microbiology*. 1998; 6(10): 379-383.

7. Bibliografía

- 81) Akopyants NS, Kersulyte D, and Berg DE. *CagII*, a new multigene locus associated with virulence in *Helicobacter pylori*. *Gut*. 1995; 36: A1.
- 82) Boot H y Jong D. Gastric lymphoma: the revolution of the past decade. *Scandinavian Journal of Gastroenterology Supplement*. 2002; 236: 27-36.
- 83) Chan FK y Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet*. 2002; 360(9337): 933-941.
- 84) Kirschner DE y Blaser M. The dynamics of *Helicobacter pylori* infection of the human stomach. *Journal of Theoretical Biology*. 1995; 176: 281-290.
- 85) Wu ML y Lewin KJ. Understanding *Helicobacter pylori*. *Human pathology*. 2001; Mar. 32(3): 247-249.
- 86) Samitier RS, Manrique M, Piqué Badía JM, Saperas Franch E, Lanas Arbeola A, Borda Celaya F. Enfermedades del estómago y del duodeno. En Farreras Valentí P y Rozman C. *Medicina Interna*. 14a ed. Madrid, España: Harcourt, 2000: vol 1: 132-180.
- 87) Cave DR. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology*. 1997; 113: S9-S14.
- 88) Kirschner DE y Blaser M. The dynamics of *Helicobacter pylori* colonization in relation to the host response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999; 96: 8359-8364.
- 89) Dunn B. E, Cohen H y Blaser M. *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews*. 1997: 720-741.
- 90) Sánchez Ceballos F, Taxonera Samsó C, García Alonso M, Alba López C, Sainz de los Terreros Soler L, Díaz-Rubio M. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en población sana en la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2007; 99: 497-501.
- 91) Morris A y Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised gastric pH. *American Journal of Gastroenterology*. 1987. 82: 192-199.
- 92) Moran A. P. Pathogenesis of gastric *Helicobacter pylori*. *Trends in Microbiology*. 1997; 5(7): 262-265.
- 93) Covacci A, Falkow S, Berg DE y Rappuoli R. Did the inheritance of a pathogenity island modify the virulence of *Helicobacter pylori*?. *Trends in microbiology*. 1997; 5(5): 205-208.
- 94) Blaser MJ. The bacteria behind ulcers. *Scientific American*. 1996; Feb: 92-97.
- 95) Berg D E, Hoffman P S, Appelmelk BJ y Kusters JG. The *Helicobacter pylori* genome sequence: genetic factors for long life in the gastric mucosa. *Trends in Microbiology*. 1997; 5(12): 468-474.
- 96) Covacci A y Rappuoli R. *Helicobacter pylori*: molecular evolution of a bacterial quasi-species. *Current opinion in Microbiology*. 1998; 1: 96-102.
- 97) Mobley H. L, Island M. D, y Hausinger R. P. Molecular biology of microbial ureases. *Microbiological reviews*. 1995; 59: 451-480.

- 98) Johannes G. Kusters, Arnoud H. M. van Vliet, and Ernst J. Kuipers Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical microbiology reviews*, July 2006, Vol. 19, No. 3; 449-490.
- 99) Boquet P, Ricci V, Galmiche A, Gauthier N. Gastric cell apoptosis and *H. pylori*: has the main function of VacA finally been identified?. *TRENDS in microbiology*. Sept 2003; 11(9): 1-4.
- 100) Paniagua M, Pinol F. Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*. *Rev cubana med. oct.-dic. 1999*; 38(4).
- 101) Cover T, Israel D, Krishna U, Peek R. Induction of Gastric Epithelial Cell Apoptosis by *Helicobacter pylori* Vacuolating Cytotoxin. *Cancer Research*. March 2001 (63): 951-957.
- 102) Champoux J, Drew W, Neidhardt F, Plorde J. Medical Microbiology: An introduction to infectious diseases. In: Ryan K, Ray C, editors. *Vibrio, Campylobacter y Helicobacter*. 4th ed. NewYork: Mc Graw Hill; 2004. p. 413-417.
- 103) Takahasi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular Mimicry by *H. pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124 (1): 91-96.
- 104) Crabtree JE. et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with *cag A* positive phenotype. *Journal of Clinical Pathology*. 1995; 48:41-45.
- 105) Crabtree J. Role of cytokines in pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced mucosal damage *Dig Dis Sci* 1998; 43: 46-55.
- 106) Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Rad R, Schepp W, Miehle S, Classen M, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12778-12783.
- 107) Yu J, Leung W, Go M, Chan M, To F, Ng E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gu* 2002; 51: 480-484.
- 108) Dorrel N, Farthing M, Martino C, Stabler R, Wren B, Zhang Z. *Helicobacter pylori* pore-forming Cytolysin Orthologue TlyA Possesses *In Vitro* Hemolytic Activity and Has a Role in Colonization of the Gastric Mucosa. *Infect Immun* 2001; 69(3): 1697-1703.
- 109) Ansorg R, Rein A, Von Recklinghausen G. Cell-associated hemolytic activity of *Helicobacter pylori* *Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 98-104.
- 110) Drazek S, Dubois A, Holmes R, Kersulyte D, Akopyants N, Berg D, et al. Cloning and Characterization of Hemolytic Genes from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1995; 63(11): 4345-4349.

7. Bibliografía

- 111) Tsukashita S, Kushima R, Bamba M, Nakamura E, Mukaisho K, Sugihara H. Beta-catenin expression in intramucosal neoplastic lesions of the stomach. Comparative analysis of adenoma/dysplasia, adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma. *Oncology* 2003; 64: 251-258.
- 112) Gisbert J, Pajares J. Treatment of *Helicobacter pylori* Eradication Failures. *Curr Treta Options Gastroenterol* 2003; 6: 147-156.
- 113) Ellis R. The molecular chaperone concept. *Semin Cell Biol* 1990; 1: 1-9.
- 114) Sharma S, Millar G, Peek R, Perez G, Blaser MJ. T-cell, antibody, and cytokine responses to homologs of the 60-kilodalton heat shock protein in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 440-446.
- 115) Yamaguchi H, Osaki T, Kurihara N, Kitajima M, Kai M, Takahashi M, et al. Induction of secretion of interleukin-8 from human gastric epithelial cells by heat shock protein 60 homologue of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1999; 48: 927-933.
- 116) RyutaT, Kenji Y, Kiyoshi A, Motowo M, Ying Z, Yoshihito F, et al. *Helicobacter pylori* heatshock protein 60 induces inflammatory responses through the Toll-like receptor triggered pathway in cultured human gastric epithelial cells. *Microbiol* 2004 Dec; 150: 3913-3922.
- 117) Hayashi S, Sugiyama T, Yokota K, Isogai H, Isogai E, Oguma K, et al. Analysis of immunoglobulin A antibodies to *Helicobacter pylori* in serum and gastric juice in relation to mucosal inflammation. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 617-621.
- 118) Smith M, Mitchell A, Li G, Ding S, Fitzmaurice A, Ryan K, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells. *J Biol Chem* 2003;278: 32552-32560.
- 119) Gobert A, Bambou J, Werts C, Balloy V, Chignard M, Moran A, Ferrero R. *Helicobacter pylori* heat shock protein 60 mediates interleukin-6 production by macrophages via a toll-like receptor (TLR) 2-, TLR-4-, and myeloid differentiation factor 88-independent mechanism. *J Biol Chem* 2004; 279: 245-250.
- 120) Evans DJ. Jr, et al. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infection and Immunity*. 1995; 63: 2213-2220.
- 121) Odenbriet S, Wieland B y Haas R. Cloning and genetic characterization of *Helicobacter pylori* catalase and construction of a catalase-deficient mutant strain. *Journal of Bacteriology*. 1996. 178: 6960-6967.
- 122) Davies GR. et al. Relationship between infective load of *Helicobacter pylori* and reactive oxygen metabolite production in antral mucosa. *Scandinavian Journal of Grastroenterology*. 1994; 29: 419-424.
- 123) Mannick EE, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and apoptosis y *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Research*. 1993. 56: 3238-3243.

- 124) Franco A, Israel D, Washington M, Krishna U, Fox J, Rogers A, *et al.* Activation of β -catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Oncology* 2003; 64: 251-258.
- 125) Houghton J, Wang T. Tumors of Stomach In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editores Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8 ed. Philadelphia: Raven Press 2006. p. 1139-1136.
- 126) Bauerfeind P, Garner R, Mobley H. Allelic Exchange Mutagenesis of *nixA* in *Helicobacter pylori* results in Reduced Nickel Transport and Urease Activity. *Infect Immun* 1996; 64: 2877-2880.
- 127) McGee D, May C, Garner R, Himpsl J, Mobley H. Isolation of *Helicobacter pylori* Genes that Modulate Urease Activity. *J Bacteriol* 1999; 181: 2477-2484.
- 128) Appelmek B J. *et al.* Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infection and Immunity*. 1996; 64: 2031-2040.
- 129) Akhiani A, Franzen L, Schon K. *Helicobacter pylori* – Specific Antibodies Impair the Development of Gastritis, Facilitate Bacterial Colonization, and Counteract Resistance Against Infection. *J Immunol* 2004; 172: 5024-5033.
- 130) Higashi H, Ishikawa S, Yokoyama K. Functional Antagonism between *Helicobacter pylori* CagA and Vacuolating Toxin VacA in Control of the NFAT Signaling Pathway in Gastric Epithelial cells *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9661-9666.
- 131) Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fc γ receptor balance toward inhibitory Fc γ RIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest* 2008; 118 (8): 2939-2949.
- 132) Pakodi F, Abdel-Salam OM, Debreceni A, Mózsik G. *Helicobacter pylori*. One bacterium and a broad spectrum of human disease! An overview. *J Physiol Paris* 2000 Mar-Apr; 94 (2): 139 – 152.
- 133) Del Valle J. "Peptic ulcer disease and related disorders" in Harrison's principles of internal Medicine – 16th ed/ Editors: Dennis L. Kasper... [et al.]. McGraw-Hill. USA 2005. Vol. II; 274: 1746-1750.
- 134) Egan BJ, O'Morain CA. A historical perspective of *Helicobacter pylori* gastroduodenitis and its complications. *Best Pract Res Gastroenterol* 2007; 21 (2): 335-346.
- 135) Forné B. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* y tratamiento de de la infección en pacientes con úlcera duodenal. Tesis Doctoral. Capítulo: Aspectos microbiológicos del *Helicobacter pylori*. Barcelona, España, 2001.

7. Bibliografia

- 136) Talley NJ. Dyspepsia: management guidelines for the millennium. *Gut*. 2002; 50 (4): 72-78.
- 137) Hassan SR, Abbas Z. Presence of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients with endoscopically normal stomach. *Pak J Med Sci* 2007; 23 (3): 335–339.
- 138) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M. Eradication of *Helicobacter pylori* for non ulcer dyspepsia. *Cochrane Database System Rev* 2006; (2) CD002096.
- 139) Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 1411-1418.
- 140) de Leest HT, Steen KS, Lems WF, Bijlsma JW, van de Laar MA, Huisman AM, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2007: 477-485.
- 141) Chan FKL, Ching J, Suen B, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effect of *H. pylori* eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10-year prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2011; 140 Suppl 1: 173-174.
- 142) Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: *Helicobacter pylori* and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 831-839.
- 143) Parkin DM. The global health burden on infection-associated cancer in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030–3034.
- 144) Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 107: 297–301.
- 145) Blaser MJ. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA associated with an increased risk of developed adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111–2115.
- 146) Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2008; 135: 91-99.
- 147) Ferreira AC, Isomoto H, Moriyama M, Fujioka T, Machado JC, Yamaoka Y. *Helicobacter* and gastric malignancies. *Helicobacter*. 2008;13 Suppl 1: 28-34.
- 148) Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett* 2009; 282(1): 1–8.
- 149) Fischbach W. Gastric MALT lymphoma - update on diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Dec; 28(6): 1069-1077.

- 150) Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet. 1991 Nov 9; 338(8776): 1175-1176.
- 151) Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anemia can be improved after eradication of Helicobacter pylori. Postgrad Med J. 2010; 86: 272-278.
- 152) Yuan W, Li Y, Yang K, Ma B, Guan Q, Wang D, et al. Iron deficiency anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol. 2010; 45: 665-76.
- 153) Argilia CM. Helicobacter pylori y enfermedades extradigestivas. Actualidad SEM 2003; 31: 15-8.
- 154) Leontiadis GI, Sharman VK, Howden CW. Non-gastrointestinal tract associations with Helicobacter pylori infection. Arch Intern Med 1999; 159: 925-940.
- 155) Helmann KL, Borchard F. Gastritis due to the spiral shaped bacteria other than Helicobacter pylori: Clinical, histological and ultrastructural findings. Gut 1991; 32: 137-140.
- 156) McColl KEL. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2010; 362: 1597-1604.
- 157) Ansorg R, Von Recklinghausen G, pomarius R, Schmid EN. Evaluation of techniques for isolation, subcultivation and preservation of Helicobacter pylori. J Clin Microbiol 1991; 29: 51-53.
- 158) Stone GG, Shortridge D, Flamm RK, et al. PCR-RFLP typing of urea from Helicobacter pylori isolated from gastric biopsies during a European multi-country clinical trial. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 251-256.
- 159) Duś I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-Oczko M. Role of PCR in Helicobacter pylori diagnostics and research--new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. Postepy Hig Med Dosw 2013; 67: 261-268.
- 160) Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Evans DG, Alpert LC, Opekum AR y cols. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. Lancet 1987; II: 1174-1177.
- 161) Perez Paramo M, Albillos Martínez A, Ortiz Berrocal J. La prueba del aliento con urea marcada para el diagnóstico de la infección por Helicobacter pylori. Rev Esp Med Nuclear 1998, 17; 6: 455-467.
- 162) Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. Helicobacter pylori infection - recent developments in diagnosis. World J Gastroenterol. 2014 Jul 28; 20(28): 9299-9313.
- 163) Gisbert JP et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2013; 36(5): 340-374.

7. Bibliografía

- 164) Malfertheiner P, Megaud F, O'morain CA, Atheron J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61: 646-664.
- 165) Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celinski K, Giguere M, Riviere M, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, openlabel, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377: 905-913.
- 166) Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernández M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. Tratamiento erradicador de *H. pylori* de primera línea con claritromicina y metronidazol en pacientes alérgicos a la penicilina: ¿es una opción aceptable en nuestro medio? *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35: 99.
- 167) Gisbert JP, Perez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Almela P, Barrio J, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: time trends in a spanish multicenter study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47: 130-135.
- 168) Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernández M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. Tratamiento erradicador de *H. pylori* de rescate basado en levofloxacino en pacientes alérgicos a la penicilina en los que previamente ha fracasado un tratamiento con claritromicina y metronidazol. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34: 233.
- 169) Gisbert JP. Rescue therapy after *Helicobacter pylori* eradication failure. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34: 89-99.
- 170) Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* «rescue» therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter*. 2005; 10: 363-372.
- 171) Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35: 209-221.
- 172) Akiyama H, Onozawa Y. Effect of omeprazole in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1998; 57(1): 91-92.
- 173) Gasbarrini A, Francheschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998; 352: 878.
- 174) Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect Immun* 2006; 74(1): 248-256.
- 175) Veneri D, Gottardi M, Guizzardi E, Zanuso C, Krampera M, Franchini M. Idiopathic thrombocytopenic purpura, *Helicobacter pylori* infection and HLA class II alleles. *Blood* 2002; 100: 1926-1927.

- 176) Sevilla-Sanchez D, Soy-Muner D, Soler-Porcar N. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(5): 244-254.
- 177) Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113(6): 1231–1240.
- 178) Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 115(4): 1002–1003.
- 179) Memoria de la Fundación Hospital de Calahorra 2013. <http://www.fhcalahorra.com/files/doc/memoria-fhc-2013.pdf>.
- 180) Alonso Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño si importa. *Med Int Mex* 2013;29: 307-310.
- 181) Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*.
- 182) Fisher ND, Williams GH. Hypertensive Vascular disease – approach to the patient, in *Harrison's principles of internal Medicine – 16th ed/* Editors: Dennis L. Kasper... [et al.]. McGraw-Hill. USA 2005. Vol. II; 230: 1468-1470.
- 183) Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland – Hypothyroidism, in *Harrison's principles of internal Medicine – 16th ed/* Editors: Dennis L. Kasper... [et al.]. McGraw-Hill. USA 2005. Vol. II; 320: 2109-2110.
- 184) Charney P, Hertzeler SR. Management of blood glucose and diabetes in critically ill patients receiving enteral feeding. *Nut Clin Pract* 2004; 19:129-136.
- 185) Malone A. Enteral formula selection: a review of selected products categories. *Pract Gastroenterol* 2005; 24:44-74.
- 186) William H Hall, Ramanathan ramachandran, Samir Narayan, Ashesh B Jani and srinivasan Vijayamukar. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score cancer 2004; 4:94.
- 187) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, American Diabetes Association . *Diabetes Care*, vol 35, supplement 1, January 2012.
- 188) Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism, in *Harrison's principles of internal Medicine – 16th ed/* Editors: Dennis L. Kasper... [et al.]. McGraw-Hill. USA 2005. Vol. II; 335: 2286.

7. Bibliografía

- 189) Lipsky PE, Diamond B. Autoimmunity and autoimmune diseases, in Harrison's principles of internal Medicine – 16th ed/ Editors: Dennis L. Kasper... [et al.]. McGraw-Hill. USA 2005. Vol. II; 299: 1956-1957.
- 190) Newburguer PE. Disorders of neutrophil number and function. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006; 104-110.
- 191) Florensa L et al. Diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos en Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Haematol 2012; 97(5): 6.
- 192) Bladé J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006; 355: 2765-2777.
- 193) Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117: 5019-5032.
- 194) Sanz MA, Vicente García V, Fernández A, et al. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de consenso. Prodrug multimedia. Madrid 2011. ISBN: 978-84-95972-63-7.
- 195) Pujol-Moix N. Macrotrombocitopenias constitucionales, en Pujol-Moix N, ed. Trombocitopenias. Madrid. Ed. Harcourt, 2002; 307-318.
- 196) Altes A. Sobrecarga férrica. Algo más que hemocromatosis hereditaria. Med Clin (Barc) 2003; 120: 704-706.
- 197) Savirón R, Cornudella RM, Lou MC. www.anticoagulacionyembarazo.com/trombofilias.
- 198) Anderson B, Conner K, Dunn C, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013.
- 199) Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma. Global initiative for asthma (GINA) 2014.
- 200) Lloberes P, Duran-Cantolla J, Martínez-García MA, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Arch Bronconeumol. 2011; 47 (3): 143-156.
- 201) Ghany M, Hoofnagle JH. Approach to the patient with liver disease, in Harrison's principles of internal Medicine – 16th ed/ Editors: Dennis L. Kasper... [et al.]. McGraw-Hill. USA 2005. Vol. II; 289: 1808-1813.
- 202) American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Dyspepsia. Gastroenterology. 2005; 129: 1753-1755.

- 203) Minguéz M, Benages A. Diagnóstico del síndrome del intestino irritable. *Med Clin Monograf (Barc)* 2003; 4(2): 37-40.
- 204) Brenner RM, Brenner BM. Adaptation to renal injury. In *Harrison's principles of internal Medicine – 16th ed/* Editors: Dennis L. Kasper... [et al.]. McGraw-Hill. USA 2005. Vol. II; 259: 1639-1644.
- 205) Rodríguez Reina G, Vázquez Alba D, Martínez-Salamanca JI, Carballido Rodríguez J. Hiperplasia benigna de próstata. *Medicine*. 2011; 10(83): 5628-5641.
- 206) Josephson ME, Zimetbaum P. The Tachyarrhythmias, in *Harrison's principles of internal Medicine – 16th ed/* Editors: Dennis L. Kasper... [et al.]. McGraw-Hill. USA 2005. Vol. II; 214: 1342-1358.
- 207) Braunwald E. Approach to the patient with cardiovascular disease, in *Harrison's principles of internal Medicine – 16th ed/* Editors: Dennis L. Kasper... [et al.]. McGraw-Hill. USA 2005. Vol. II; 208: 1301-1304.
- 208) Uresandi F, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(12): 580-594.
- 209) Saphyro HM. *Practical flow cytometry*. New Jersey USA. Ed.
- 210) Sysmex XT-1800i user's manual. Last revision 2012.
- 211) Urea Breath Analyzer POCone user's manual.
- 212) Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, Provan D. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 2005; 118: 414-419.
- 213) Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter*. 2004; 9: 443-452.
- 214) Veneri D, De Matteis G, Solero P, et al. Analysis of B- and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: correlation with *Helicobacter pylori* infection and response to eradication treatment. *Platelets*. 2005; 16: 307-311.
- 215) Suvajdzic' N, Stankovic B, Artiko V, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2006 ;17: 227-230.
- 216) Sayan O, Akyol Erikci A, Ozturk A. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: the first study in Turkey. *Acta Haematol*. 2006; 116: 146-149.

7. Bibliografía

- 217) Emilia G, Luppi M, Zucchini P, et al. Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood*. 2007;110:3833-3841.
- 218) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002; 118: 584-588.
- 219) Hino M, Yamane T, Park K, et al. Platelet recovery after eradication of Helicobacter pylori in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2003; 82: 30-32.
- 220) Hashino S, Mori A, Suzuki S, et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of Helicobacter pylori. *Int J Hematol*. 2003; 77: 188-191.
- 221) Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al. Can eradication therapy for Helicobacter pylori really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol*. 2003; 77: 239-244.
- 222) Michel M, Cooper N, Jean C, Frizzera C, Bussel JB. Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*. 2004; 103:890-896.
- 223) Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004; 124: 91-96.
- 224) Sato R, Murakami K, Watanabe K, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1904-1907.
- 225) Nomura S, Inami N, Kanazawa S. The effects of Helicobacter pylori eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2004; 72: 304-305.
- 226) Inaba T, Mizuno M, Take S, et al. Eradication of Helicobacter pylori increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35: 214-219.
- 227) Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in Helicobacter pylori-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol*. 2005; 81: 162-168.
- 228) Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 1265-1270.

- 229) Ahn ER, Tiede MP, Jy W, Bidot CJ, Fontana V, Ahn YS. Platelet activation in *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: eradication reduces platelet activation but seldom improves platelet counts. *Acta Haematol.* 2006; 116: 19-24.
- 230) Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2006; 91: 1436-1437.
- 231) Kodama M, Kitadai Y, Ito M, et al. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter.* 2007; 12: 36-42.
- 232) Jackson SC, Beck P, Buret AG, et al. Long-term platelet response to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2008; 88 (2): 212-218.
- 233) Scandekari R, Allemand E, Vettore S, Plebani M, Randi ML, Fabris F. Platelet response to *Helicobacter pylori* eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20 (2): 108-113
- 234) Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG and Crowther MA. Platelet response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009; 94: 850-856.
- 235) Franchini M, Vescovi P, Garofano M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: a narrative review. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 463-468.
- 236) Sabio P, Araujo G, Ramón M, Pedrajas J, Molino A. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) e infección por *Helicobacter pylori* (HP). Estudio descriptivo de un año en un hospital universitario. *Rev Clin Esp.* 2013; 213 (Espec Congr): 1015.
- 237) Umit H, Umit EG. *Helicobacter pylori* mean platelet volumen: a relation way before immune thrombocytopenia? *Eur Rev Pharmacol Sci.* 2015 Aug; 19 (15): 2818-2823.
- 238) Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volumen: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2001; 17(1): 47-58.
- 239) Agustino AM, Piqueras R, Perez M, Garcia de Rojas P, Jaqueti J, Navarro F. Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en una población sana. *Rev Diagn Biol* 2002; 51.
- 240) Smith TM, Weyrich AS. Platelet as Central Mediators of Systemic Inflammatory Responses. *Thromb Res* 2001; 127: 391-394.
- 241) Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 148-156.

7. Bibliografía

- 242) Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (IPT). *Blood* 2005; 106: 2244-2251
- 243) Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, et al. Factores de riesgo cardiovascular en la primera década del siglo XXI: análisis agrupados con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIO. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (4): 295-304.
- 244) Constantinescu CA, Constantinescu EM. Is there a difference in the incidence of *Helicobacter pylori* infection in patients with some chronic diseases? *Roum arch Microbiol Immunol* 2014; 73 (3-4): 65-68.
- 245) Lu C, Jia H, Xu A, Tang J, Xu G, Yue W, Zhang J. *Helicobacter pylori* infection and pepsinogen levels have clinical significance in hypertension patients. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7 (12): 5675-5680.
- 246) Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris J. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: Is there a link? *World Gastroenterol* 2009; 15 (22): 2701-2707.
- 247) Campuzano-Maya. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (36): 12818-12838.
- 248) Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CH, et al. Characteristics of gastric cancer in peptic ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2015; 21(16): 4954–4960.
- 249) Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne M. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(34): 11950–11961.
- 250) Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 460-468.
- 251) Oertli M, Müller A. *Helicobacter pylori* targets dendritic cells to induce immune tolerance, promote persistence and confer protection against allergic asthma. *Gut Microbes* 2012; 3: 566-571.
- 252) Kountouras J, et al. *Helicobacter pylori* might contribute to nonalcoholic fatty liver disease–related cardiovascular events by releasing prothrombotic and proinflammatory factors. *Hepatology* 2014; 60 (4): 1450-1451.
- 253) Roubaud Baudron C, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2013; 18 (1): 44-51.
- 254) Zullo A, Hassan C, de Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, Annibale B, Vaira D. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol* 2014; 20 (27): 8957-8963.
- 255) Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; 4 (7): 1049-1057.

- 256) Potamitis GS, Axon AT. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2015; 20 (1): 26-29.
- 257) Gerards C, Leodolter A, Glasbrenner B, Malfertheiner P. H. *pylori* infection and visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis* 2001; 19: 170–173.
- 258) Yakoob, J; Abbas, Z; Naz, S; Islam, M; Jafri, W. Virulence markers of *Helicobacter pylori* in patients with diarrhoea-dominant irritable bowel syndrome *British Journal of Biomedical Science* 2012; 69 (1): 6-10.
- 259) Sugimoto M, Yamaoka Y. Review of *Helicobacter pylori* infection and chronic renal failure. *Ther Apher Dial* 2011; 15 (1): 1-9.
- 260) König JE, Senge T, Allhoff EP and König W. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *The prostate* 2004; 58 (2): 121-129.
- 261) Montenero AS, Mollichelli N, Zumbo F et al. *Helicobacter pylori* and atrial fibrillation: a possible pathogenic link. *Heart* 2005; 91: 960-961.
- 262) Wang D-Z, Chen W, Yang J et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients with atrial fibrillation. *Clin Interv Aging* 2015; 813-819.
- 263) Hagymási K, Tulassay Z. *Helicobacter pylori* infection: New pathogenetic and clinical aspects. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (21): 6386-6399.
- 264) Baena Díez JM, García Lareo M, Martí Fernández J, et al. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria: estudio seroepidemiológico. *Atención Primaria* 2002; 29 (9): 553-557.
- 265) Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Tito L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2220-2223.
- 266) Xu S, Wan X, Zheng X, Zhou Y, et al. Symptom improvement after *helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia-A multicenter, randomized, prospective cohort study. *Int Clin Exp Med.* 2013; 6 (9): 747-756.

