

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina



Tesis para obtener el título de Médico Cirujano

ASOCIACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y EL RECuento PLAQUETARIO EN PACIENTES ADULTOS CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA – REVISIÓN SISTEMÁTICA y META-ANÁLISIS.

AUTOR: Br. ZAÑARTU FLORES, MARIELLA MÍA

JURADO EVALUADOR:

Presidente: SANDOVAL ATO, RAUL HERNAN

Secretario: SORIANO CABRERA DE TRUJILLO, CARMEN GIULIANA

Vocal: ALCANTARA FIGUEROA, CHRISTIAN EDUARDO

ASESOR: MARIÑOS LLAJARUNA, HUMBERTO RAFAEL.

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1711-893X>

**TRUJILLO – PERÚ
2021**

Fecha de sustentación: 15/06/2021

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios por darme vida, guiar mi camino y principalmente darme salud para cumplir de manera satisfactoria mis metas.

Concluir esta tesis ha sido muy satisfactorio para mí, ya que es una de las primeras metas trazadas a nivel profesional, siendo este el mayor logro. Quiero dedicarles este logro a mis padres, Miguel Arturo Zañartu Vílchez y Mariella Flores Becerra, quienes con sus enseñanzas, esfuerzo y apoyo incondicional en los momentos más difíciles hicieron posible de que cumpla mis sueños, siendo los mejores ejemplos para nunca rendirme. Asimismo, a mis hermanos, Carlos y Ricardo por motivarme constantemente, acompañarme y alentarme a lo largo de la carrera, siendo el principal motivo de superación; y también a mi abuelo Ricardo Zañartu Otoyá, por ser la luz en las situaciones más críticas durante mis experiencias de aprendizaje hospitalario y cuidarme desde el cielo.

Agradecer también, a mis asesores el Dr. Humberto Rafael Mariños Llajaruna y el Dr. Edward Valdemar Chávez Cruzado, por su dedicación, enseñanzas, orientación y sobretodo paciencia para que la ejecución de esta tesis sea de manera fructífera.

Además, quiero agradecer a Carlos Ricardo Zúñiga Holguín, por ser mi compañero durante esta hermosa carrera, por alentarme día a día a superarme y ser una mejor profesional, por su apoyo incondicional para poder cumplir este gran logro, por cada experiencia que hemos vivido juntos para finalmente ser médicos.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si hay una asociación significativa entre la infección por *H. pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI.

Materiales y métodos: Se realizó una Revisión Sistemática – Meta- análisis usando las bases de datos de literatura médica PUBMED, OVID, EBSCO, MEDLINE, SCOPUS, WEB OF SCIENCES, teniendo en cuenta los criterios establecidos. Se calculó la eficacia del tratamiento de erradicación con el recuento plaquetario, comparando el recuento antes y al final del seguimiento indicado en pacientes con PTI que estaban infectados con *H. pylori*. Se calculó la media, la desviación estándar y el total de pacientes de cada artículo seleccionado para el meta-análisis.

Resultados: 317 artículos fueron identificados, 48 artículos fueron revisados en título y resumen, finalmente se evaluaron 17 artículos en texto completo según los criterios establecidos y se incluyeron en el estudio 7 de ellos. Se incluyeron 443 pacientes, edad promedio, 154 eran de sexo masculino y 289 eran de sexo femenino, 248 pacientes dieron positivo para la infección por *H.pylori* con un promedio de duración de PTI de 74,6 meses. El meta-análisis demostró una asociación significativa entre la infección por *H.pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI, luego del tratamiento indicado en 248 paciente (Media=54.04, SD=30.62), 117 de ellos respondieron favorablemente (Media=121.05, SD=53.57) y tuvieron un recuento plaquetario mayor al final del seguimiento, el aumento sustancial fue de 44.31%, con una media de 121.05 y desviación estándar de 53.57 (IC95% 1.81 [1.07,2.56]).

Conclusiones: Los casos presentados indicaron el inicio del tratamiento de erradicación al confirmar la infección por *H.pylori*, asimismo se observó un impacto positivo en el recuento plaquetario favoreciendo a la sintomatología de los pacientes con Purpura Trombocitopénica Idiopática. Además, no se encontró asociación entre los pacientes con PTI positivo para *H.pylori* y los antecedentes familiares de PTI, enfermedades autoinmunes y/o collagenopatías.

Palabras Clave: Púrpura trombocitopénica inmune o idiopática, *Helicobacter pylori*, plaquetas, recuento plaquetario, tratamiento erradicador, amoxicilina, claritromicina, pantoprazol, omeprazol, rabeprazol, antecedentes familiares de PTI, enfermedades autoinmunes y/o collagenopatías.

ABSTRACT

Objective: Determine if there is a significant association between *H. pylori* infection and platelet count in adult patients with ITP.

Materials and methods: A Systematic Review - Meta-analysis was carried out using the medical literature databases PUBMED, OVID, EBSCO, MEDLINE, SCOPUS, WEB OF SCIENCES, taking into account the established criteria. The efficacy of the eradication treatment was calculated with the platelet count, comparing the count before and at the end of the indicated follow-up in patients with ITP who were infected with *H. pylori*. The mean, standard deviation and total number of patients of each article selected for the meta-analysis were calculated.

Results: 317 articles were identified, 48 articles were reviewed in title and abstract, finally 17 articles in full text were evaluated according to the established criteria and 7 of them were included in the study. 443 patients were included, mean age, 154 were male and 289 were female, 248 patients tested positive for *H.pylori* infection with an average ITP duration of 74.6 months. The meta-analysis demonstrated a significant association between *H.pylori* infection and platelet count in adult ITP patients, after the indicated treatment in 248 patients (Mean = 54.04, SD = 30.62), 117 of them responded favorably (Mean = 121.05, SD = 53.57) and had a higher platelet count at the end of follow-up, the substantial increase was 44.31%, with a mean of 121.05 and standard deviation of 53.57 (95% CI 1.81 [1.07,2.56]).

Conclusions: The cases presented indicated the start of eradication treatment by confirming the infection by *H.pylori*, and a positive impact on the platelet count was also observed, favoring the symptoms of patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Furthermore, no association was found between patients with positive ITP for *H. pylori* and family history of ITP, autoimmune diseases and / or collagen disease.

Key Words: Immune or idiopathic thrombocytopenic purpura, *Helicobacter pylori*, platelets, platelet count, eradication therapy, amoxicillin, clarithromycin, pantoprazole, omeprazole, rabeprazole, family history of ITP, autoimmune diseases and / or collagen diseases.

INDICE

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INDICE	5
I. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Marco Teórico.....	6
1.2. Antecedentes	8
1.3. Justificación.....	9
1.4. Problema.....	9
1.5. Hipótesis	9
1.6. Objetivos.....	10
II. MATERIAL Y MÉTODOS	11
2.1. Diseño de investigación.....	11
2.2. Criterios de selección	11
2.3. Muestra.....	12
2.4. Esquema	12
2.5. Operacionalización de variables	13
2.6. Procedimiento	14
2.7. Riesgo de sesgo de artículos incluidos.....	16
2.8. Procesamiento y análisis estadístico	18
2.9. Aspectos éticos.....	18
III. RESULTADOS	19
IV. DISCUSIÓN.....	27
V. CONCLUSIONES.....	30
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	31

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco Teórico

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un trastorno inmunológico caracterizado por la disminución del recuento plaquetario $<150\ 000$ u/L, pudiendo ser de forma transitoria o persistente. Este trastorno puede ser primario o secundario, teniendo en cuenta la presencia o ausencia de patologías asociadas ^(1,2).

Se sugirió en diversos estudios que la etiopatogenia inicia con la síntesis de un anticuerpo de inmunoglobulina G, producido por las células B, el cual fue detectado en un 40 a 60% de los individuos con dicho trastorno inmunológico. El autoanticuerpo sintetizado se dirige a la glucoproteína presente en la membrana de las plaquetas (GPIIb/IIIa, GPIb/IX), conllevando un aumento de la actividad fagocítica generada por el sistema histiomonocítico; sabiendo que es el principal mecanismo, se han observado alteraciones en la maduración de los megacariocitos y una disminución o alteración en la formación plaquetaria, por la existencia de anticuerpos contra los megacariocitos, teniendo como resultado un desequilibrio en la producción y destrucción plaquetaria^(3,4,5).

La producción plaquetaria se encuentra disminuida debido a la inhibición de la megacariopoyesis o por la destrucción intramedular de los megacariocitos. El sistema inmune cumple un rol importante, los linfocitos T citotóxicos participan en la fagocitosis plaquetaria, teniendo como incitador una infección viral o una toxina, produciendo inmunocomplejos. Las plaquetas cubiertas con anticuerpos son presentadas a las células presentadora de antígeno (CPA), asociado a sus receptores de baja afinidad, se internalizan y son degradadas. Las plaquetas en la PTI sintetizan y exteriorizan epítopes crípticos de los antígenos plaquetarios, sobreproduciendo clones de células T y proliferando clones de células B, permitiendo un incremento de la función inmunológica ^(6,7).

Se han estudiado dos tipos de células colaboradoras y moduladoras de la respuesta inmunológica, dentro de los linfocitos T, los linfocitos T helper 1 (Th1) y T helper 2 (Th2). Las primeras sintetizan IL2, IF γ , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y TNF α , colaborando en la actividad inmunológica mediada por

células, la hipersensibilidad retardada y la síntesis de anticuerpos IgG permitiendo la correcta fijación del complemento; el segundo tipo celular producen IL4, IL5, IL10, IL13, a diferencia de las anteriores citoquinas, estas participan en las respuestas inmunes supresoras y diversas reacciones anafilácticas. Diversas investigaciones concluyeron que la PTI conlleva a una mayor actividad de linfocitos Th1 y disminuye la actividad de Th2⁽⁸⁾.

Los pacientes con PTI pueden ser asintomáticos o presentar mínimas manifestaciones cutáneas (petequias, púrpura y equimosis) en extremidades superiores e inferiores, también en mucosas y en mujeres está caracterizado por presentar menorragia. El diagnóstico de PTI se realiza mediante la evaluación, el examen físico del paciente y la revisión del frotis periférico ^(9,10,11).

El *H.pylori* es una bacteria gram negativa, espiral y microaerofílica, causante de diversas patologías gastrointestinales, asociada con enfermedades extragástricas. Esta infección es la enfermedad bacteriana crónica prevalente en el ser humano, la bacteria inicia un mecanismo de defensa activando la respuesta inmune del huésped, mediante la síntesis y secreción de citoquinas, lo cual estimula la activación de neutrófilos y macrófagos, siendo los principales mediadores para la producción de especies radicales de oxígeno ^(12,13).

Para el diagnóstico de la infección por *H.pylori* se dispone de pruebas invasivas y no invasivas. Las pruebas invasivas necesitan de la extracción de tejido de la mucosa gástrica, la cual se realiza mediante biopsia, obteniéndose por endoscopia digestiva alta, ello servirá para realizar el estudio histológico y/o pruebas moleculares; las pruebas no invasivas, no dependientes de endoscopia digestiva alta, incluyen serología, el test de aliento con ureasa o la detección de antígenos fecales. Las pruebas diagnósticas se diferencian en su sensibilidad y especificidad, las de mayor sensibilidad son el Test Rápido de Ureasa (92 – 97%) y la Serología (90 a 100%); entre las pruebas con mayor especificidad se incluyen al Cultivo (100%) y al estudio Histológico (casi 100%) mediante biopsia. La certeza de los métodos de diagnóstico depende de la disponibilidad y costos ^(14,15).

La relación entre la PTI y la infección por *H. pylori*, ha sido estudiada desde 1998, por un grupo italiano donde concluyeron que existió un incremento en el número de plaquetas en pacientes adultos con PTI a quienes se les erradicó la infección por *H. pylori* ⁽¹⁶⁾.

Para establecer una asociación entre la PTI y la infección por *H. pylori* debe existir infección confirmada, mediante algún método diagnóstico, y un mecanismo biológico razonable. Diversos estudios detallan los mecanismos que relacionan dicha asociación, incluyeron mimetismo molecular, proliferación de células dendríticas plasmocitoides, modulación de la función de monocitos/macrófagos, respuesta inmune no específica del huésped y otros mecanismos multifactoriales. Una hipótesis detalla que en la superficie del *H. pylori* se expresa un antígeno, la proteína del gen A asociada a la citotoxina (CagA) conllevando a la activación y respuesta del sistema inmune sintetizando autoanticuerpos, generando una reacción cruzada con las plaquetas. Otra de las hipótesis detalla que la infección y proliferación por *H. pylori* favorece la síntesis de células B-1 autorreactivas, mejorando la actividad de fagocitosis de los complejos monocitos/macrófagos junto a la inhibición de los receptores Fcγ IIB ^(17,18,19,20).

1.2. Antecedentes

Un ensayo clínico de Reza et al. tuvo como objetivo evaluar el efecto de la erradicación de *H. pylori*, en el recuento de plaquetas en pacientes adultos con PTI, se estudiaron 3 grupos de pacientes, el estudio mostró que el recuento plaquetario aumentó significativamente durante los seis meses de seguimiento, sin embargo, el aumento en el recuento de plaquetas en el grupo de pacientes diagnosticados con PTI y tratados con el tratamiento erradicador de *H. pylori*, fue significativamente mayor ⁽²¹⁾.

Los resultados de los estudios de Jackson et al., Tag et.al. y Stasi et al. fueron similares, la erradicación de *H. pylori* generó un aumento del recuento plaquetario y persistencia continua; Tag et al. detalla que la mediana de duración desde la erradicación hasta la respuesta inicial fue de 3.10 meses, asimismo describe que la respuesta de la duración fue de 27.43 meses hasta la recaída de plaquetas; Stasi et al. informa que la mediana de seguimiento fue de 25 meses y la respuesta se mantuvo en 11 pacientes, observándose una mejora en el recuento plaquetaria 2 semanas después de que se completó la terapia de erradicación ^(22,23,24).

Los resultados de los estudios de Michel et al. y de Jarque et al. fueron similares, en el primer estudio solo en uno de los pacientes hubo una elevación en el número del recuento plaquetario y en el segundo estudio se tuvo como resultado que el recuento plaquetario no presentó modificación post tratamiento de erradicación ^(25,26).

Un estudio de cohorte De Alzira et al, donde se determinó el estado de la infección por *H. pylori* en 28 pacientes con PTI, se encontró que los pacientes con PTI tuvieron tasas de recuperación plaquetarias bajas en respuesta a la terapia de erradicación de *H. pylori* a diferencia de los otros estudios ⁽²⁷⁾.

1.3. Justificación

El análisis de diversos estudios permitió identificar la discrepancia entre algunos investigadores y la controversia de los resultados sobre la asociación entre la infección por *H. pylori* y el recuento plaquetario, siendo ello la principal motivación para desarrollar este proyecto de investigación, esto permitirá reunir toda la evidencia empírica que cumpla los criterios de selección con el fin de demostrar y fundamentar si existe asociación significativa y se podrá determinar el comportamiento y promedio del recuento plaquetario.

Finalmente, este proyecto permitirá fortalecer las bases del conocimiento sobre PTI y la infección por la bacteria.

1.4. Problema

¿Existe asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI?

1.5. Hipótesis

1.5.1. Hipótesis nula: No existe asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI.

1.5.2. Hipótesis alterna: Existe asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI.

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo General

- Determinar si hay una asociación significativa entre la infección por *H. pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI.

1.6.2. Objetivos Específicos

- Determinar la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI.
- Determinar la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con PTI.
- Determinar el comportamiento y el promedio del recuento plaquetario en pacientes infectados por *Helicobacter pylori* y que recibieron tratamiento erradicador.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño de investigación

2.1.1. Tipo de estudio: El presente estudio es una Revisión Sistemática y Metaanálisis.

2.1.2. Poblaciones:

- **Población Diana o Universo:** Estudios de investigación disponibles en las bases de datos que determinen la asociación entre la infección por *H. pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI.
- **Población de estudio:** Estudios de investigación disponibles en las bases de datos que determinen la asociación entre la infección por *H. pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

2.2. Criterios de selección

2.2.1. Criterios de inclusión:

Será conformada por artículos originales, internacionales, en cualquier idioma, estudios cuya población sea adulta (18+), incluyendo estudios de cohorte, estudios transversales y estudios de casos y controles, que evalúen la asociación entre los pacientes diagnosticados con Púrpura Trombocitopénica Idiopática infectados con *Helicobacter pylori* desde enero del 1998 a diciembre del 2019.

2.2.2. Criterios de exclusión:

Se excluirá reportes de casos, resúmenes, artículos editoriales, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. Estudios no concluidos o cuyos resultados no han sido publicados.

Pacientes menores de 18 años, con historias clínicas incompletas, que presenten comorbilidades o neoplasias, aquellos que estén en tratamiento con antibióticos, pacientes diagnosticados con insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica terminal y/o que reciban diálisis.

2.3. Muestra

2.3.1. Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico

2.3.2. Unidad de análisis:

Pacientes adultos con PTI y *Helicobacter pylori*

2.3.3. Unidad de muestreo:

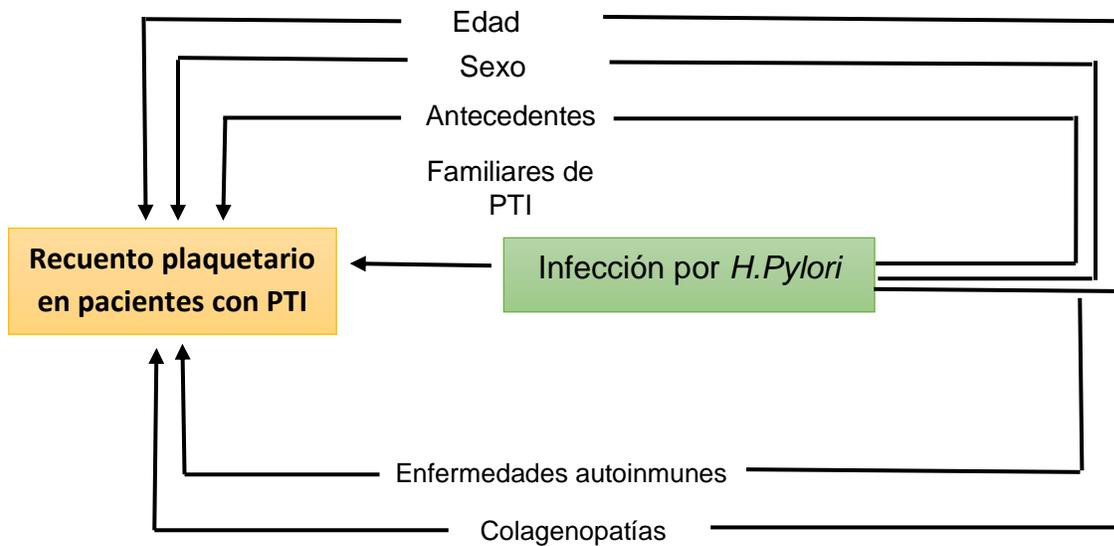
Estudios de cohorte, estudios transversales y estudios de casos y controles

2.3.4. Tamaño muestral:

No aplica

2.4. Esquema

DAG (Directed Acyclic Graphs)



2.5. Operacionalización de variables

VARIABLE	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIONES OPERACIONALES	REGISTRO
Variable Dependiente				
Recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI	Cuantitativa	Intervalo	Cantidad de plaquetas por mm ³ registrado en las historias clínicas reportado en estudios.	u/L
Variable Independiente				
Infección por <i>Helicobacter Pylori</i>	Cualitativa	Nominal	Hallazgo de esta bacteria mediante el test de aliento y/o biopsia gástrica registrado en las historias clínicas reportado en estudios.	SI
				NO
Variables Intervinientes				
Edad	Cuantitativa	Razón	Edad cronológica registrado en las historias clínicas reportado en estudios.	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Sexo del paciente según su fenotipo registrado en las historias clínicas reportado en estudios.	Femenino
				Masculino
Antecedentes familiares de PTI	Cualitativa	Nominal	Dato de los antecedentes familiares registrado en las historias clínicas reportado en estudios.	SI
				NO
Enfermedades autoinmunes	Cualitativa	Nominal	Dato de los antecedentes patológicos registrado en las historias clínicas reportado en estudios.	SI
				NO
Colagenopatías	Cualitativa	Nominal	Dato de los antecedentes patológicos registrado en las historias clínicas reportado en estudios.	SI
				NO

2.6. Procedimiento

- Se presentó una solicitud a Dirección de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego inscribiendo el proyecto de investigación.
- Luego de aprobado el proyecto se presentó una solicitud al comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego, otorgando el permiso correspondiente.
- Se realizó la búsqueda de artículos desde enero del 1998 a diciembre del 2019, en los diferentes buscadores académicos como **PUBMED, OVID, EBSCO, MEDLINE, SCOPUS, WEB OF SCIENCES** teniendo en cuenta criterios de selección establecidos.
- Para el registro de los datos relevantes provenientes de los estudios seleccionados y analizados, se utilizó tablas organizadas en el software Microsoft Excel 2013.
- Posteriormente para la síntesis de datos se utilizó base a las guías del Manual Cochrane y el software RevMan 5.3 para Windows.

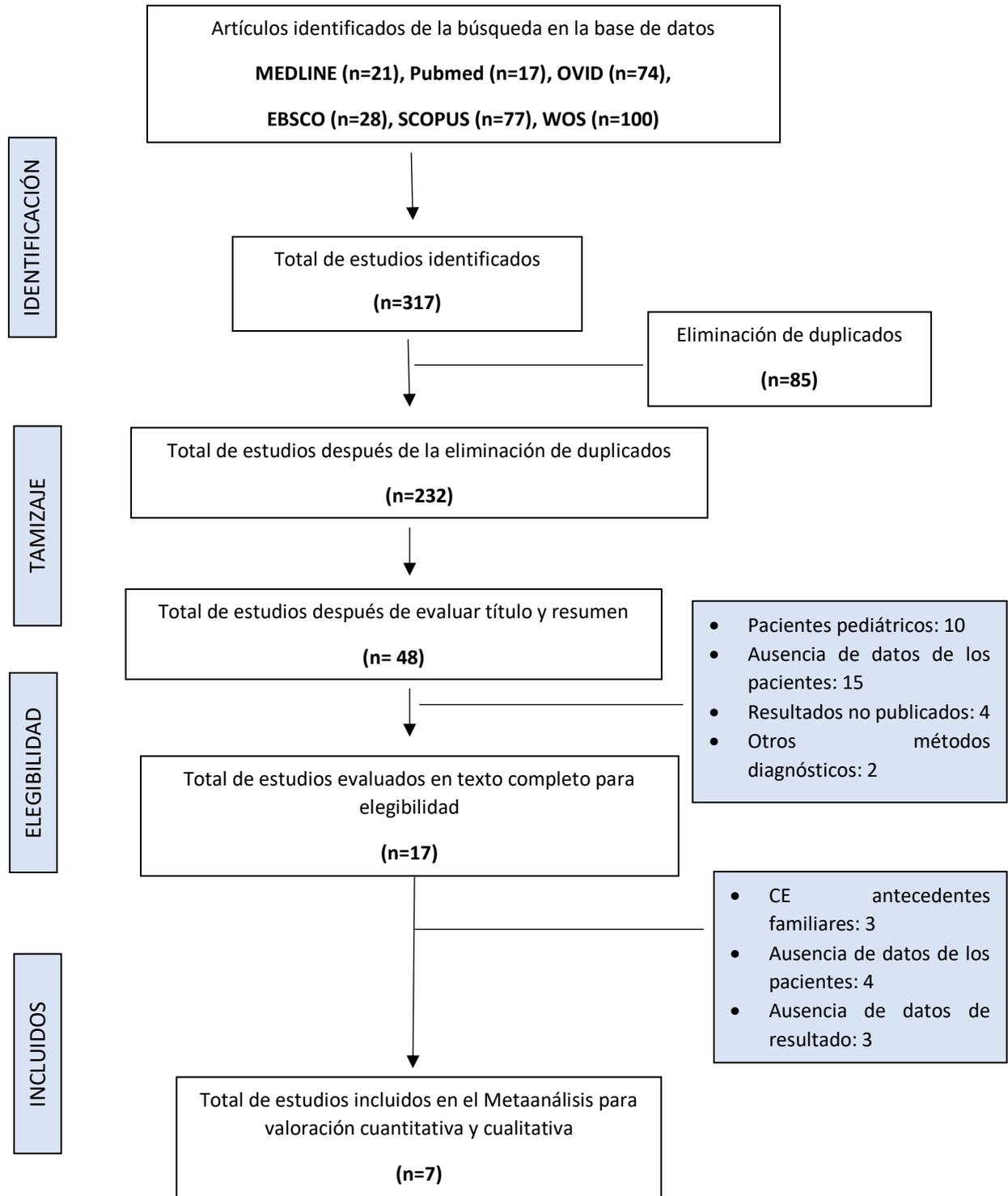
2.6.1. Selección de Artículos:

Se realizó la búsqueda electrónica de los artículos utilizando una estrategia de búsqueda de artículos relacionados a la pregunta de investigación en los buscadores (**PUBMED, OVID, EBSCO, MEDLINE, SCOPUS Y WEB OF SCIENCES (WOS)**) obteniendo un total de 317 artículos. Se siguió el diagrama de selección PRISMA (**Figura 01**). Se excluyeron 85 artículos duplicados y de los 232 restantes se eliminaron 184 por título y resumen que no respondían al diseño y pregunta PICO del estudio. De los 48 artículos restantes, se analizó el texto completo y se eliminaron 31 artículos. El total de artículos incluidos para la revisión sistemática y meta-análisis son 7.

2.6.2. Características de los artículos incluidos

Los siete artículos incluidos en la revisión sistemática (443 participantes) detallaron el tratamiento de erradicación, el tiempo de seguimiento. Lo particular de tres de los artículos es que fueron realizados en Japón, uno en Reino unido e Italia y otro en Corea del Sur. Todos los artículos brindaron información sobre el número de plaquetas según los meses de seguimiento, siendo este el resultado principal.

(Figura 1). Diagrama de flujo prisma para la selección de estudios



2.6.3. Estudios excluidos

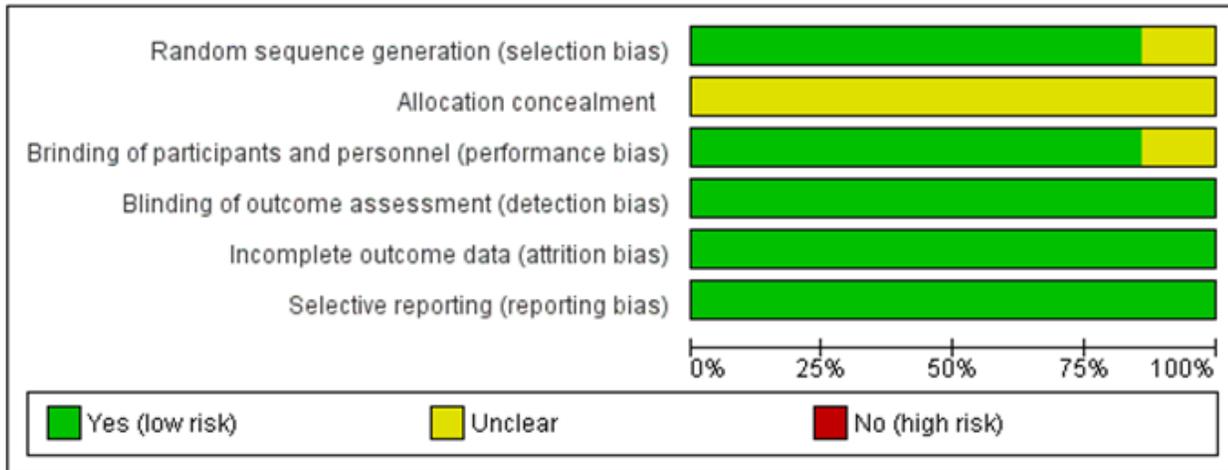
En el momento de selección de los artículos se excluyeron 85 debido a que eran duplicados, quedando 232 artículos, luego se evaluaron los títulos y los resúmenes por lo cual se eliminaron 184 artículos, finalmente el número restante de artículos era 48 y al evaluar el texto completo fueron eliminados 31. El total de artículos incluidos para la revisión sistemática y meta-análisis son 7.

2.7. Riesgo de sesgo de artículos incluidos

Se describen de manera general en las **Figuras 2 y 3** el riesgo de sesgo de cada artículo incluido según la dimensión considerada en el manual de la colaboración Cochrane. Se observa que existe poca claridad en el ocultamiento de la asignación. En la **Figura 2** se detalla el resumen del riesgo de sesgo para cada estudio, se sustenta que los siete artículos tienen poca claridad en el ocultamiento de la asignación, el estudio de Hashino et al. tiene poca claridad en la generación de la secuencia aleatoria y el estudio de Kohda et al. presenta poca claridad en el cegamiento de participantes y personal detallado en la **Figura 3**.

Entre los 7 estudios considerados, con información detallada sobre 443 pacientes diagnosticados con PTI, la prevalencia de infección por *H. pylori* fue del 59.6% (264/443). La erradicación estuvo basada en la terapia estándar la cual incluyó amoxicilina (100 mg dos veces al día), claritromicina (500 mg dos veces al día) y pantoprazol, omeprazol o rabeprazol (20 mg dos veces al día) durante 7 a 14 días. El tratamiento estándar indicado ante la infección bacteriana pudo erradicar y aumentar el recuento plaquetario en el 44.3% (117/264) de los casos tratados.

(Figura 2). Gráfico de barras del riesgo de sesgo de los artículos incluidos



Fuente: Elaboración propia

(Figura 3). Gráfico del riesgo de sesgo de los artículos incluidos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment	Brinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Inaba, 2005	+	?	+	+	+	+
Jae Jin Hwang, 2016	+	?	+	+	+	+
Kyuhei Kohda, 2002	+	?	?	+	+	+
Nada Suvajdzic, 2006	+	?	+	+	+	+
Roberto Stasi, 2005	+	?	+	+	+	+
Ryugo Sato, 2004	+	?	+	+	+	+
S. Hashino, 2003	?	?	+	+	+	+

Fuente: Elaboración propia

2.8. Procesamiento y análisis estadístico

Para la extracción de datos de los estudios seleccionados, el autor y el asesor extrajeron los datos mediante el formulario creado en el software Revman 5.3 de la Colaboración Cochrane. Se resolvieron las discordancias. Los datos extraídos en cada estudio fueron: Nombre del autor, año, tipo de investigación, país, número de participantes, número de pacientes excluidos, métodos utilizados para confirmar infección por *H. pylori*, el régimen y el tiempo de erradicación, tiempo de estudio, la media, la desviación estándar y el total referente a las plaquetas antes de la erradicación en pacientes con *H.pylori* positivo y negativo.

Medidas del efecto: Los datos continuos se analizaron mediante su media aritmética y la desviación estándar.

Evaluación de heterogeneidad: Según el Manual Cochrane se consideró la presencia de heterogeneidad moderada entre el 30 a 50%, 50% a 75% representaría una heterogeneidad sustancial y 75% a 100% una heterogeneidad considerable. Asimismo, se investigó mediante la prueba de Chi cuadrado (X^2) para evaluar en los estudios seleccionados, la existencia de heterogeneidad estadística y para cuantificar el porcentaje de la variabilidad debido a la heterogeneidad se utilizará la prueba I cuadrado (I^2). Además, se consideró las características de año de publicación, diseño de estudio, tamaño poblacional, tiempo de seguimiento y uso de tratamiento comparador.

2.9. Aspectos éticos

Esta investigación se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y el Código de Ética y Deontología de Colegio Médico del Perú. Además, se contó con la autorización del comité de Bioética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego para la realización de esta investigación.

III. RESULTADOS

Las características de los 7 estudios seleccionados para ser incluidos en el análisis se muestran en la **Tabla N°01**. En conformidad con los objetivos de esta investigación, en los estudios mencionados se reporta el tratamiento erradicador para los pacientes con PTI infectados con *H.pylori*, asimismo el número de plaquetas antes del tratamiento erradicador y al final del seguimiento.

Tabla 1. Características de los pacientes de cada estudio incluido

Pacientes con PTI																
AUTOR	AÑO	Estudio científico	Tipo de estudio	Total	Media de Edad	Femenino	Masculino	No terapia preventiva	Terapia preventiva	Hp Positivo	Duración de PTI meses	Hp Negativo	Duración de PTI meses	A.F. de PTI	EA	Colag.
Kyuhei Kohda et al. ⁽²⁸⁾	2002	Observacional	Casos y control	40	52.7	28	12	9	12	25	41.2 ± 38.2	15	49.7 ± 47.0	NO	NO	NO
Hashino et al. ⁽²⁹⁾	2003	Observacional	Transversal	22	49.1	18	4	8	14	14	119	8	93.75	NO	NO	NO
Ryugo Sato et al. ⁽³⁰⁾	2004	Observacional	Casos y control	53	57.2	37	16	16	37	39	59.4	14	131.6	NO	NO	NO
Stasi et al. ⁽²⁴⁾	2005	Observacional	Cohorte	137	52	80	57	67	70	64	26 ± 20	73	23 ± 18	NO	NO	NO
Inaba et al. ⁽³¹⁾	2005	Observacional	Cohorte	35	57	24	11	8	27	25	60	10	39	NO	NO	NO
Nada Suvajdzic et al. ⁽³²⁾	2006	Observacional	Cohorte	54	51	42	12	42	12	39	6.92 ± 7.99	15	5.87 ± 6.72	NO	NO	NO
Jae Jin Hwang et al. ⁽³³⁾	2016	Observacional	Cohorte	102	57	60	42	81	21	42	60	60	39	NO	NO	NO

Fuente: Elaboración propia.

Hp: *Helicobacter pylori*, PTI: Purpura trombocitopénica inmune o idiopática

Terapia preventiva: Prednisolona, inmunoglobulina, danazol y/o esplenectomía

A.F: Antecedentes familiares, EA: Enfermedades autoinmunes, Colag: Colagenopatias.

En el estudio se incluyeron 443 pacientes, de los cuales 289 fueron de sexo femenino (65.2%) y 154 de sexo masculino (34.8%). De los 443 pacientes 248 presentaron *Hp* positivo con un promedio de duración de PTI de 74,6 meses y 195 pacientes no estuvieron infectados por *Hp*, presentando un promedio de duración de PTI de 75,8 meses.

Los estudios muestran similitudes en cuanto a algunas características de su población, como edad media de los participantes con PTI infectados con *H.pylori*, sexo, terapia de erradicación. Finalmente se aprecia una diferencia entre los 7 artículos en cuanto al número de pacientes incluidos en cada estudio, asimismo no se encontró asociación con antecedentes familiares de PTI, enfermedades autoinmunes y colagenopatias.

Se aprecia de manera específica la respuesta plaquetaria al tratamiento de erradicación en pacientes con *H. pylori* positivo y negativo, descrito en la **Tabla 2**, asimismo es notable el aumento en la respuesta plaquetaria luego del tratamiento indicado (**Figura 4**).

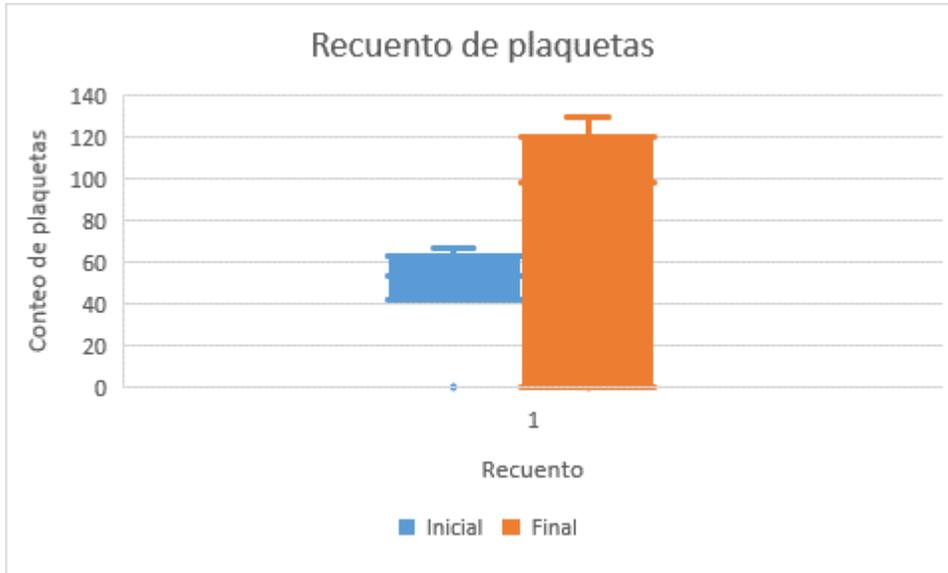
Tabla 2. Respuesta plaquetaria al tratamiento de erradicación en pacientes con PTI y H.pylori positivo o negativo

		Recuento Basal de plaquetas ($\times 10^9/L$)				Recuento de plaquetas al final del seguimiento ($\times 10^9/L$)			
		<i>H. pylori</i> positivo - terapia de erradicación			H.pylori negativo	<i>H. pylori</i> positivo - terapia de erradicación			H.pylori negativo
		Total (DS)	Éxito (DS)	Fracaso		Total (DS)	Éxito (DS)	Fracaso	
Kyuhei Kohda et al.⁽²⁸⁾	2002	67.1 (± 54.2)	67.1 (± 54.2)	No Reportado	59.9 (± 40.8)	120 (± 50.0)	118 (± 50.0)	No Reportado	45.0 (± 20.0)
Hashino et al.⁽²⁹⁾	2003	58.2 (± 30.4)	59.1 (± 32.5)	47	62.6 (± 20.4)	98.6 (± 56.5)	98.8 (± 58.8)	96	53.3 (± 26.9)
Ryugo Sato et al.⁽³⁰⁾	2004	54 (± 17.5)	53 (± 20.0)	65 (± 16.0)	55.0 (± 22.0)	109.8 (± 21.5)	121 (± 59.0)	55 (± 13.0)	56 (± 28.0)
Stasi et al.⁽²⁴⁾	2005	42 (± 25.0)	42 (± 25.0)	No Reportado	46 (± 23.0)	129.4 (± 61)	129.4 (± 61)	No Reportado	No Reportado
Inaba et al.⁽³¹⁾	2005	52 (± 26)	54 (± 24)	51 (± 28)	No Reportado	No Reportado	142 (± 46)	46 (± 22)	No Reportado
Nada Suvajdzic et al.⁽³²⁾	2006	63.0 (± 33.5)	59.2 (± 34.2)	75.3 (± 31.1)	78.1 (± 32.1)	84.1 (± 45.2)	86.1 (± 50.4)	77.4 (± 28.0)	78.0 (± 30.7)
Jae Jin Hwang et al.⁽³³⁾	2016	No Reportado	43.2 (± 29.1)	42.5 (± 28.1)	43.1 (± 28.9)	No Reportado	104.1 (± 47.4)	59.2 (± 46.1)	63.7 (± 47.3)

DS: Desviación estandar

Fuente: Elaboración propia

Figura 4. Recuento de plaquetas al tratamiento de erradicación en pacientes con PTI y *H. pylori*.



Fuente: Elaboración propia

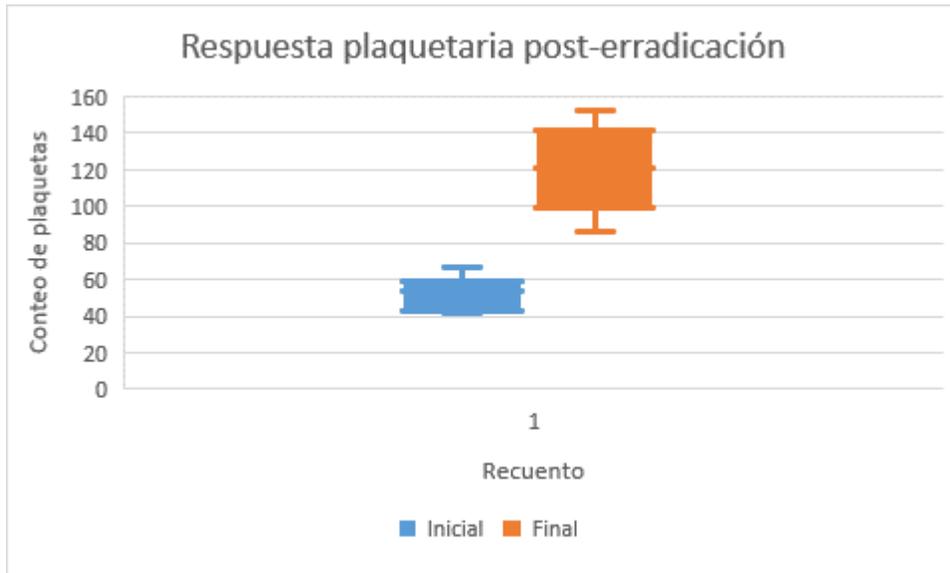
Se analizó la media, SD y el total de pacientes con *H. pylori* positivo incluidos en cada artículo, además el recuento al final del seguimiento, con la media específica y SD, según el total de pacientes que respondieron al tratamiento de erradicación indicado (**Tabla N°03**). Dicha respuesta plaquetaria fue graficada observándose una elevación en pacientes con *H.pylori* positivo que respondieron favorablemente al tratamiento (**Figura 05**).

Tabla 3. Respuesta plaquetaria en pacientes con PTI y H.pylori positivo post- erradicación

AUTOR	AÑO	Plaquetas en pacientes con H.Pylori positivo			Recuento de plaquetas al final del seguimiento (×109/L)		
		MEDIA	SD	TOTAL DE PACIENTES	MEDIA	SD	TOTAL DE PACIENTES
Kyuhei Kohda <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	2002	67.1	54.2	25	118	50	12
Hashino <i>et al.</i> ⁽²⁹⁾	2003	58.2	30.4	14	98.8	58.8	5
Ryugo Sato <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾	2004	54	17.5	39	121	59	10
Stasi <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾	2005	42	25	64	129.4	61	17
Inaba <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	2005	54	24	25	142	46	11
Nada Suvajdzic <i>et al.</i> ⁽³²⁾	2006	59.2	34.2	39	86.1	50.4	23
Jae Jin Hwang <i>et al.</i> ⁽³³⁾	2016	43.2	29.1	42	152.1	49.8	39

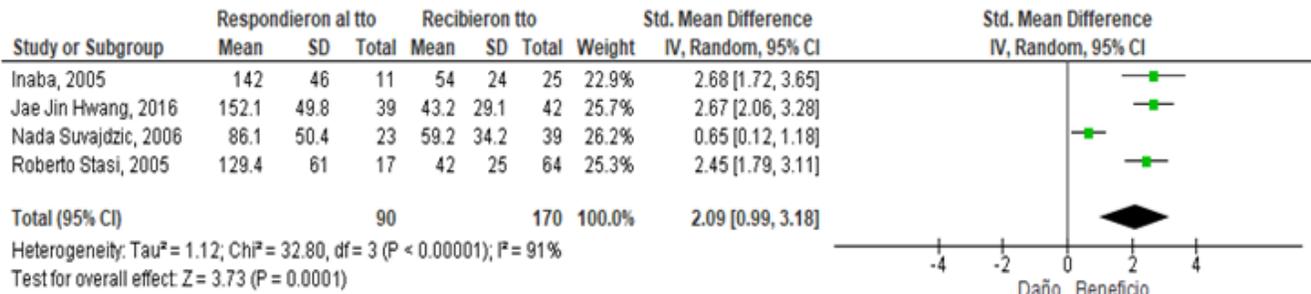
Fuente: Elaboración propia

Figura 5. Respuesta plaquetaria en pacientes con PTI y Hp positivo post-erradicación



Fuente: Elaboración propia

Figura 6. Respuesta plaquetaria en pacientes con PTI que fueron diagnosticados con Hp positivo que recibieron tratamiento de erradicación y que respondieron al tratamiento – Investigaciones de tipo Cohorte

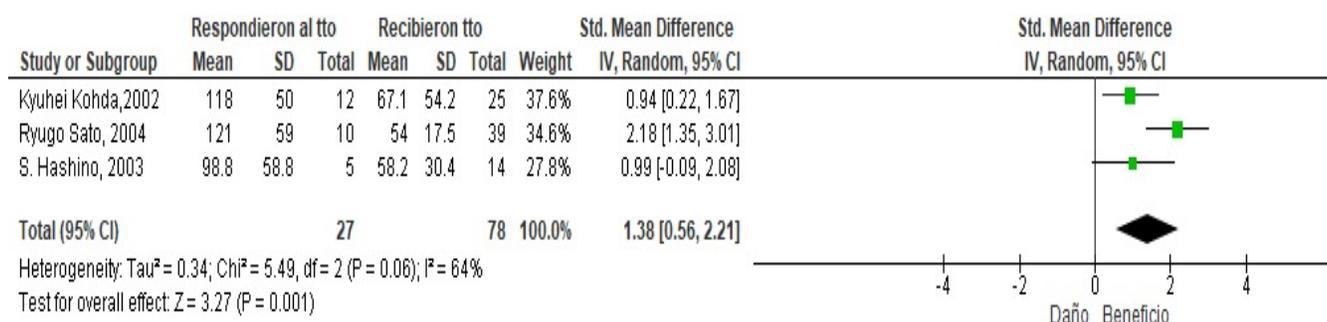


Fuente: Elaboración propia

Inaba et al, Jae Jin Hwang et al, Nada Suvajdzic y Roberto Stasi realizaron las investigaciones de tipo cohorte, informando el recuento de plaquetas (número de células x 10⁹/L) de los pacientes con PTI que fueron positivos para *Hp*, que recibieron el tratamiento de erradicación y los que respondieron favorablemente al tratamiento, apreciándose un aumento de plaquetas significativamente mayor (Tau² = 1.12, Chi² = 32.80; z = 3.37, p < 0,0001; I² = 91%).

Asimismo, se apreció una diferencia significativa respecto a la media en el número de plaquetas en pacientes con PTI y con *Hp positivo*, que recibieron el tratamiento en comparación con las que respondieron al tratamiento, conllevando a rechazar la hipótesis nula (IC95%. 2.09 [0.99, 3.18]).

Figura 7. Respuesta plaquetaria en pacientes con PTI que fueron diagnosticados con *Hp positivo* que recibieron tratamiento de erradicación y que respondieron al tratamiento – Investigaciones de tipo Transversal y Casos y Controles

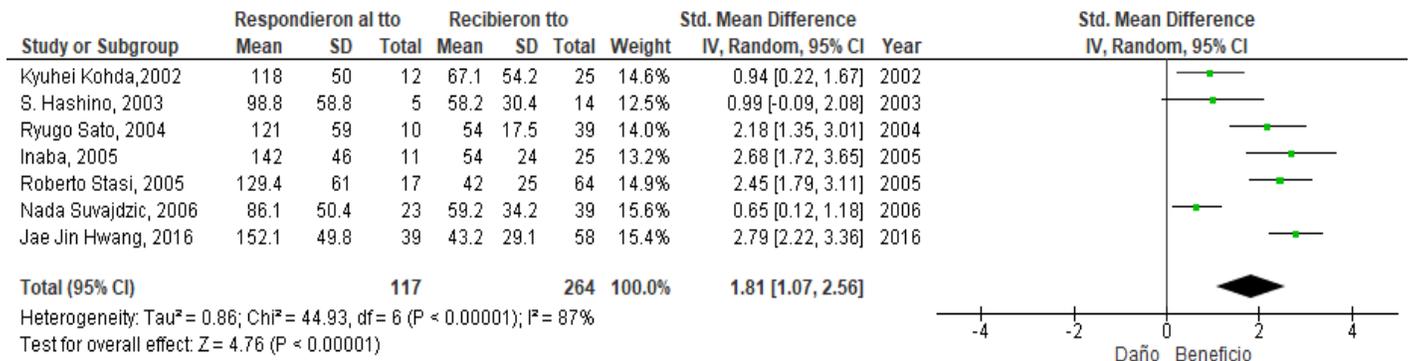


Fuente: Elaboración propia

Kyuhei Kohda et al y Ryugo Sato et al realizaron sus investigaciones de tipo casos y control y S. Hashino et al realizaron la investigación de tipo transversal, informando el recuento de plaquetas (número de células x 10⁹/L) de los pacientes con PTI que fueron positivos para *Hp* que recibieron el tratamiento de erradicación y los que respondieron favorablemente al tratamiento apreciándose un aumento de plaquetas significativamente mayor (Tau²= 0.34, Chi²= 5.49; z = 3.27, p <0,001; I²=64%).

Asimismo, se apreció una diferencia significativa respecto a la media en el número de plaquetas en pacientes con PTI y con *Hp positivo*, que recibieron el tratamiento en comparación con las que respondieron al tratamiento, conllevando a rechazar la hipótesis nula (IC95%. 1.38 [0.56, 2.21]).

Figura 8. Respuesta plaquetaria en pacientes con PTI que fueron diagnosticados con Hp positivo que recibieron tratamiento de erradicación y que respondieron al tratamiento.



Fuente: Elaboración propia

Los siete estudios que fueron seleccionados indicaron elevada heterogeneidad en los efectos de intervención, (Tau²= 0.86, Chi²= 44.93; z=4.76, p= <0.00001; I²=87%). Se encontró una diferencia significativa respecto a la media en el número de plaquetas en pacientes con PTI y con *H.pylori* positivo que recibieron tratamiento erradicador, comparado con el recuento de plaquetas al final del seguimiento.

Asimismo, se aprecia una gran discrepancia entre las frecuencias de intervención llevando a rechazar la hipótesis nula (IC95% 1.81 [1.07, 2.56]).

IV. DISCUSIÓN

La incidencia de PTI en adultos es de 3.3 por cada 100.000 adultos por año, con una prevalencia de 9.5 a 23 casos por cada 100.000 habitantes según estadísticas globales, en Perú no se han reportado datos estadísticos hasta la fecha. Se realizó un estudio por Chávez Barriga, publicado en el 2020, el cual investigó la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en Ayacucho, en el cual concluyó que la frecuencia de infección fue de 67.3%, según el grupo etario la frecuencia de infección fue de 62.5% en adolescentes, 52.9% en jóvenes, 68.1% en adultos, 72.7% en adultos mayores y 76% en gestantes. ^(34,35).

En un contexto de una enfermedad de base como la PTI ante una infección por *H.pylori* podría ayudar a entender en qué medida el tratamiento indicado para la erradicación podría ser beneficioso. La asociación entre la PTI y la infección por *H.pylori* ha sido descrita por diversos estudios, en los cuales precisan la posibilidad de mimetismo molecular, proliferación de celular dendríticas plasmocitoides, la existencia de una respuesta inmune no específica del huésped y/o mecanismos multifactoriales ⁽³⁶⁾.

En nuestro estudio los casos *H.pylori* positivos presentaron en un total de 248 pacientes, mientras que los casos *H.pylori* negativos presentaron 195 pacientes, en los casos de *H.pylori* positivo la duración de PTI fue de 75 meses en promedio y en los casos de *H.pylori* negativo la duración de PTI fue de 76 meses. El número de terapia preventiva fue de 231 en el caso de los pacientes de sexo femenino, y de 193 para el caso de los pacientes de sexo masculino.

La prevalencia encontrada en el presente estudio de infección de *H.pylori* fue del 59.6%. El tratamiento estándar frente a la infección bacteriana se pudo erradicar y aumentar el recuento plaquetario en un 44.3% de los casos estudiados. Cercanamente similar a los estudios realizados a 76 pacientes con incidencias de *H.pylori* fue de 40.7% ⁽³⁷⁾.

Para el comportamiento y promedio del recuento plaquetario en pacientes infectados por el *H.pylori* y que recibieron tratamiento de erradicación (post – erradicación) se observó que 264 pacientes presentaron con *H.pylori* positivo, con una media de 54.04 y el promedio del SD fue de 30.62, mientras que el recuento de plaquetas en pacientes al final del seguimiento ($\times 10^9/L$) de un total de 117 pacientes presentaron una media de 121.05 y promedio del SD fue de 53.57, observándose un incremento sustancial en el recuento plaquetario al final del seguimiento.

No obstante, en un estudio realizado por Reques (2009) en adultos, se han observado una asociación entre el PTI y la infección por *H.pylori*, presentándose mejorías en el recuento plaquetario tras la erradicación de la bacteria en los pacientes, señalan que la variabilidad en los factores genéticos del huésped y factores de la propia bacteria (según cepa) pueden presentar al tratamiento erradicador resultados variables ⁽³⁸⁾.

Todos los casos presentados en el estudio iniciaron el tratamiento erradicador luego de confirmarse la presencia de la infección por *H.pylori*. Los estudios actuales consideran el inicio del tratamiento erradicador en pacientes con PTI e infección por *H.pylori*, debido a su impacto positivo en los recuentos plaquetarios.

Entre nuestras limitaciones metodológicas y clínicas, se debe reconocer que existió sesgo de selección ya que los propios autores de las investigaciones elegidas pudieron sesgar los resultados publicados y utilizados en esta investigación.

Se pudo apreciar entre los siete artículos la existencia de sesgo de diagnóstico ya que el uso de pruebas diagnósticas para confirmar la infección por *Helicobacter pylori* fueron distintas, teniendo como prueba en común la prueba de aliento, no se tuvo conocimiento a quienes se les realizó la prueba rápida de ureasa, examen histológico o un cultivo endoscópico para confirmar la presencia de infección, considerando esto como sesgo de ocultamiento de asignación de los estudios al haber poca aclaración de la manera en que se asignaron a los pacientes a las intervenciones.

Igualmente existió sesgo al realizar la comparación entre los grupos de población y/o tamaño muestral determinados por diversa heterogeneidad; también consideramos como sesgo la interpretación y traducción del idioma inglés de los estudios seleccionados. Se determinó que el estudio de Hashino et al. tiene poca claridad si existió secuencia aleatoria y el estudio Kohda et al. presenta poca claridad en el cegamiento de participantes y personal detallado. El registro en la literatura no detalla una asociación entre los pacientes con PTI y los antecedentes familiares de PTI, enfermedades autoinmunes y/o colagenopatías.

Se apreció que existe asociación significativa entre la infección por *H.pylori* y el recuento plaquetario en adultos diagnosticados con PTI en nuestra población de estudio, así mismo, la frecuencia de infección por *H.pylori* es elevada manifestándose en la investigación una prevalencia de 59.6%. Luego del tratamiento de erradicación durante 7 a 14 días, se consiguió erradicar la infección y observándose un incremento sustancial en el recuento plaquetario al final del seguimiento.

El trabajo realizado puede servir para realizar nuevos trabajos con muestras más extensas y con estudios casos y controles debido a la prevalencia de dichas enfermedades en nuestro país.

V. CONCLUSIONES

Al realizar la presente investigación se concluyó lo siguiente:

- Se observa un incremento sustancial y sostenido en el recuento plaquetario al concluir el seguimiento, por lo que se puede afirmar que existe una asociación significativa entre la infección por *H.pylori* y el recuento plaquetario en adultos con PTI.
- La relación entre la infección por *H.pylori* y el recuento plaquetario en pacientes adultos con PTI se presenta de manera inversa; es decir, con la erradicación de dicha bacteria aumenta el recuento plaquetario.
- Respecto a la frecuencia de infección por *H.pylori* en pacientes con PTI se evidencia que esta alcanza hasta cerca de un 60% en los individuos incluidos en la investigación.
- Por último, en relación al comportamiento y promedio del recuento plaquetario en pacientes infectados por *H.pylori* y que además recibieron el tratamiento erradicador, los sujetos tuvieron una media plaquetaria de 121.05 y un promedio del SD de 53.57.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Abir Zainal. Amr Salama and Richard Alweis. Immune thrombocytopenic purpura. *Journal of community Hospital Internal Medicine Perspective*. 2019; 9 (1): 59-61.
- 2) Nina G. Peredo L. Púrpura trombocitopénica inmune secundaria a infección por *Helicobacter pylori*. *Gac Medi Bol* 2018; 41(2):37-42
- 3) Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther*. 2015;32 (10):875–887.
- 4) Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):734–741.
- 5) Frydman GH, Davis N, Beck PL, et al. *Helicobacter pylori* eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura: a review and the role of biogeography. *Helicobacter*. 2015;20(4):239–251
- 6) Ibarra M, Andrade C, Vera JL, Pérez AO, et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex*. 2016 oct; 17(4):268-286.
- 7) Ji Yoon Kim. Diagnostic approach of Childhood Immune Thrombocytopenia. *Clinical Pediatric Hematology – Oncology*. 2018;25:10-16
- 8) Mohammed A.R, Samar MK, Mahmoud AE, Ola HA. Role of cellular immunity in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Department of Clinical Pathology*. 2018 (31):2, 550-556.
- 9) Bohn JP, Steurer M. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. *Memo*. 2018;11(3):241–246
- 10) Axel M, Oliver M, Helmut O et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 5):1-30
- 11) Michele P, Lambert, Terry B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129:21.
- 12) Reza A. Ali A. Hossein J. Azim F. Evaluation of Eradication therapy for *Helicobacter pylori* on platelet counts of patients with immune thrombocytopenic purpura. *Journal of research in medical and Dental Science*. 2019, Volume 7, Issue 1, Page No:20-25.
- 13) S Diaconu, A Predescu, A Moldoveanu, CS Pop and C Fierbienteanu – Braticsevici. *Helicobacter pylori* infection: Old and new. *J Med Life*. 2017 Apr-Jun; 10(2): 112-117.
- 14) Yup J, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med*. 2015 Jan;3(1):10.
- 15) Ludmila M, Belinda G, et al. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* mediante serología, histología y cultivo. *Revista cubana de Medicina Militar*. 2016; 45 (3).

- 16) Stasi R. Infection in Haematology *Helicobacter pylori* and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura – Where Do We Stand? *European Haematology*. 2007; 62–4.
- 17) Muhammad AZ, Fahad Z, Ammar AA, Abdur RJ, Asrar A. *Helicobacter pylori*: An Underrated Cause of Immune Thrombocytopenic Purpura. A Comprehensive Review. *Cureus* 11 (9): e 5551. DOI 10.7759.
- 18) Gonciarz W, Krupa A, Hinc K, Obuchowski M, Moran AP, Gajewski A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and different *H. pylori* components on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells and fibroblasts. *PLoS ONE* 2019. 14(8): e0220636
- 19) Khan S, Ujjan I, Naz A, Naz F, Sheikh I. Role of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy on Platelet Recovery in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Gastroenterology Research and practice*. 2018. Article ID 9529752, 4 pages.
- 20) Payandeh M, Raeisi D, Sohrabi N, Erfan Z, et al. Poor platelet Count Response to *Helicobacter Pylori* Eradication in Patients with Severe Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *IJHOSCR*. 2018. Vol 1, Number 3.
- 21) Reza A, Ali A.A, Hossein J, Azim F. Evaluation of Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* platelet counts of patients with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2019; 7 (1): 20-25.
- 22) Aslam R, Kapur R, Segel GB et al: The spleen dictates platelet destruction, anti-platelet antibody production, and lymphocyte distribution patterns in a murine model of immune thrombocytopenia. *Exp Hematol*, 2016; 44: 924–930.e921
- 23) Tag HS, Lee HS, Jung SH, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Korean J Hematol* 2010; 45: 127 - 32.
- 24) Stasi R, Rossi Z, Stipa E. et al. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med Sci* 2005; 118: 414-419.
- 25) Michel M, Khellaf M, Desforges L, et al. Autoimmune thrombocytopenic Purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2002; 162:1033-6. 15.
- 26) Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 115:1002-3.
- 27) Alzira M, Rosangela A. et al. Platelet count response to *Helicobacter pylori* eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil. *Hematol Transfus cell ther*. 2018; 40 (1):12-17.
- 28) Kyuhei Kohda, Takashi Kuga, Katsuhisa Kogawa et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2002; 118:584-588.

- 29) S. Hashino, A. Mori, K. Izumiyama, et al. Platelet Recovery in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura after Eradication of Helicobacter Pylori. *International Journal of Hematology*. 2003. 77:188-191.
- 30) Ryugo Sato, Kazunari Murakami, Koichiro Watanabe, et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Platelet Recovery in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Intern Med*. 2004. 164: 1904-1907.
- 31) T. Inaba, M. Mizuno, S. Take, et al. Eradication of Helicobacter pylori increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. Blackwell Publishing Ltd. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005. 35:214-219.
- 32) Nada Suvajdzic, Boris Stankovic, Vera Artiko, et al. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Taylor & Francis. 2006. 17(49):227-230.
- 33) Jae Jin Hwang, Dong Ho Lee, Hyuk Yoon et al. The effects of Helicobacter pylori Eradication Therapy for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Gut and Liver*. 2016. 10:356-361.
- 34) Lambert M, Gernsheimer T. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017.129 (21):2829-2835.
- 35) John Christian Chavez Barriga. Frecuencia de infección por Helicobacter pylori en pacientes atendidos en el ámbito del centro de salud Ocaña, Ayacucho. *Rev Med Hered*. 2020;31:23-29.
- 36) Montaña J, Cuéllar F, Maya LM, Gil ML, Alvarez L, Mondragón MC. Púrpura trombocitopénica autoinmune crónica en adultos: análisis de 80 pacientes observados durante una década. *Acta Med Colomb*. 1992; 17(4):221–8.
- 37) Bonilla A, Jorge L. Relación de la infección por Helicobacter Pylori en pacientes mayores de 12 años con Trombocitopenia. Escuela de Estudios de Posgrado. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2016.
- 38) Reques C, Aleo L, Gil L. Tratamiento erradicador del Helicobacter pylori en púrpura trombocitopénica inmune (PTI) crónica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España. 2009. 66(4):441.