



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la evolución del recuento plaquetario en niños y adolescentes con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica

Edna Karina García Ramírez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia
2014

**Asociación entre la infección por *Helicobacter pylori*
y la evolución del recuento plaquetario en niños y
adolescentes con Trombocitopenia Inmune Primaria
Crónica**

Edna Karina García Ramírez

Trabajo de Investigación como parte del Trabajo de Grado como requisito parcial
para optar al Título de: **Especialista en Pediatría**

Directores:

Profesora Adriana Linares, MD Oncohematóloga Pediatra

Profesor Rafael Guerrero Lozano, MD Gastroenterólogo Pediatra

Asesoría Epidemiológica

Dra. Isabel Cristina Sarmiento, MD Oncohematóloga Pediatra - Epidemióloga

Línea de Investigación:

Grupo de Investigación Oncohematología Pediátrica

Línea defectos de coagulación

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría

Bogotá, Colombia

2014

*Anónimo “No todo está perdido
cuando puedes ver en el
rostro de un niño su
magnífica sonrisa, una sola
hace la diferencia, una sola
vale todos los esfuerzos”
Anónimo*

Resumen

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) afecta a más de la mitad de la población mundial y se adquiere en la infancia. Su asociación con Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) crónica ha sido demostrada en adultos, sin embargo, existen pocos estudios y resultados no consistentes en niños, especialmente en PTI crónica (PTIc).

Objetivos: Determinar si hay una asociación significativa entre la infección por *H. pylori* y la cronicidad de la PTI en niños y adolescentes.

Metodología: Estudio de cohorte prospectivo en pacientes menores de 18 años con PTIc a quienes se les hizo estudio para infección por *Hp*, el diagnóstico se realizó por una prueba rápida de detección de antígenos en materia fecal. Los pacientes positivos se asignaron aleatoriamente a tratamiento, se hizo seguimiento del recuento plaquetario. Este estudio se proyectó a 18 meses pero por problemas de financiación solo se ha hecho el 50%, el presente es un informe preliminar.

Resultados: Se incluyeron 17 pacientes, edad promedio 7 años, 53% sexo masculino. Se identificaron 5 pacientes infectados (29%); la prueba fue negativa en 12 pacientes. La mediana del recuento basal de plaquetas de los pacientes con prueba positiva fue $19.300/\text{mm}^3$ y de $45.000/\text{mm}^3$ para los pacientes con prueba negativa. Después de dar tratamiento a todos los pacientes con prueba positiva, la mediana del recuento plaquetario al tercer mes fue de $39.000/\text{mm}^3$ y la de los pacientes con prueba negativa es de $85.150/\text{mm}^3$. La erradicación de la infección fue verificada en 2/5 casos, en 1 de ellos se logró respuesta completa; en 2/5 no hubo erradicación después del tratamiento, al tercer mes de seguimiento 1 persiste con trombocitopenia y el otro presenta respuesta completa; hay un paciente pendiente de evaluar.

Conclusión: Se requiere mayor número de pacientes para considerar la posible asociación entre la infección por *H. pylori* en niños y PTIc; no es suficiente la información

disponible en este trabajo para sugerir que la erradicación de *H. pylori* en niños con PTIC pudiese mejorar la enfermedad.

Palabras Clave: Purpura trombocitopénica idiopática, *Helicobacter pylori*, niños, adolescentes, recuento de plaquetas.

Abstract

Introduction: Infection with *Helicobacter pylori* (Hp) affects more than half of the world population and is acquired in childhood. His association with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) Chronic has been demonstrated in adults, however, few studies and inconsistent results in children, especially in chronic ITP (cITP).

Objectives: To determine if there is a significant association between *H. pylori* infection and chronicity of ITP in children and adolescents.

Methods: Prospective cohort study in patients under 18 years cITP were asked to study for Hp infection, the diagnosis was made by a rapid test for detection of antigens in stool. Positive patients were randomized to treatment, monitoring of platelet count was made. This study was designed to 18 months but funding problems only made 50%, this is a preliminary report.

Results: 17 patients, mean age 7 years, 53% men were included. 5 infected patients (29%) were identified; the test was negative in 12 patients. The median baseline platelet count of patients with positive test was 19,300 / mm³ and 45,000 / mm³ for patients with negative test. After giving treatment to all patients with a positive test, the median platelet count was the third month 39,000 / mm³ and patients with negative test is 85,150 / mm³. The eradication of the infection was verified in 2/5 cases, 1 of which complete response was achieved; in 5.2 there was no eradication after treatment, monitoring at month 1 persists with thrombocytopenia and the other has complete response; there is a pending assess patient.

Conclusion: more patients are required to consider the possible association between *H. pylori* infection in children and cITP; is not enough information available on this work to suggest that eradication of *H. pylori* in children with cITP could improve disease.

Keywords: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, *Helicobacter pylori*, children, adolescents, platelet count.

Contenido

Pág.

Resumen	VII
Palabras Clave: Purpura trombocitopénica idiopática, Helicobacter pylori, niños, adolescentes, recuento de plaquetas.	VIII
Abstract.....	VIII
Introducción	3
1. Marco Teórico.....	4
2. Objetivos.....	11
	1. 12
3. Materiales y métodos	12
	2. 13
4. Resultados.....	18
5. Discusión.....	25
6. Conclusiones.....	29
A. Anexo: Consentimiento Informado.....	30
	3. 32
B. Anexo: Categorización de Variables	32
	4. 36
C. Anexo: Formato de Recepción de Muestras.....	36
	5. 37
D. Anexo: Características de la PTIc.....	38
	6. 39
E. Anexo: Descripción de los casos positivos para <i>H. pylori</i>	39
Bibliografía	43

Lista de Tablas

<u>Tabla 1-1. Publicaciones en la literatura acerca de <i>H. pylori</i> y niños con PTI crónica</u>	10
<u>Tabla 4-1. Caracterización demográfica y hallazgos de laboratorio de los niños con PTI crónica, 2014</u>	18
<u>Tabla 4-2. Recuentos plaquetarios en pacientes con prueba negativa para <i>H. pylori</i>, HOMI, 2014</u> 20	
<u>Tabla 4-3. Estadísticos de los recuentos plaquetarios en pacientes con prueba positiva y tratamiento para <i>H. pylori</i>, 2014</u>	21

Lista de Figuras

<u>Figura 3-1 Diagrama de la Metodología</u>	13
<u>Figura 3-2: Diagrama de Flujo de Captación de pacientes</u>	16
<u>Figura 4-1. Recuento inicial de plaquetas en los pacientes con PTI crónica, con y sin infección por H. pylori, 2014</u>	19
<u>Figura 4-2. Seguimiento del recuento plaquetario en pacientes con prueba negativa para H. pylori y PTI crónica, 2014</u>	20
<u>Figura 4-3. Recuentos plaquetarios iniciales y al mes 3 de los pacientes con PTIc sin infección por H. pylori, 2014</u>	21
<u>Figura 4-4. Recuentos plaquetarios durante los primeros 3 meses en pacientes con PTIc y tratamiento para H. pylori, 2014</u>	22
<u>Figura 4-5. Recuentos plaquetarios iniciales y al mes 3 de los pacientes con PTIc e infección por H. pylori tratados, 2014</u>	23
<u>Figura 4-6. Distribución del recuento plaquetario antes y después del tratamiento en paciente 1 con erradicación de H. pylori, 2014</u>	24
<u>Figura 4- 7. Distribución del recuento plaquetario antes y después del tratamiento en paciente 2 con erradicación de H. pylori. 2014</u>	24

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) se encuentra presente en más del 50% de la población mundial(1), en la gran mayoría de los casos se adquiere en la infancia temprana por transmisión de los padres (2), en la medida en que la bacteria dure más tiempo en el huésped adquiere la capacidad de desarrollar patogenicidad(3). Dicha patogenicidad varía ampliamente como sus manifestaciones clínicas que van desde que el huésped permanezca asintomático, en la mayoría de los casos, hasta presentar síntomas gastrointestinales que son los más conocidos, dentro de los que se destaca por su gravedad el cáncer gástrico en el cual la infección es un factor necesario mas no determinante(4). Existen además manifestación extraintestinales, la Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) se ha identificado como una de ellas(3), demostrada claramente en estudios en adultos(5), con resultados no consistentes en niños en donde las características tanto de la bacteria como del huésped y la enfermedad inmunológica son diferentes(6–13).

En los últimos años han surgido estudios en donde la erradicación de la infección en la población infantil con PTI crónica puede ser considerada como una opción en el manejo de acuerdo con la prevalencia local del *H. pylori*(2,6–14).

En Colombia, la prevalencia de la infección por *Hp* en niños con PTI crónica según lo reportado es del 61%(15), una de las mayores registradas en la literatura mundial(12). En el presente documento se postula la asociación de infección por *H. pylori* con la cronicidad de la trombocitopenia, mostrando la evidencia disponible.

Teniendo en cuenta que muchos de los casos de la PTI aguda resuelven en los primeros meses(16) y que a excepción de la recurrencia, no se ha demostrado una clara asociación de la PTI aguda en niños y la infección por *Hp*(15,17,18), se muestran los resultados preliminares de un estudio prospectivo de cohortes, en el cual se determina el efecto de la erradicación de la infección por *Hp* en una población de niños y adolescentes con PTI crónica de un centro de referencia en hematología de Bogotá, haciendo seguimiento del recuento plaquetario.

1. Marco Teórico

1.1 *Helicobacter pylori*

La infección por *Helicobacter pylori*, una bacteria gram- negativa flagelada y microaerofílica(19), afecta aproximadamente al 50% de la población mundial, con mayor prevalencia en los países en vía de desarrollo. Se ha relacionado históricamente con las condiciones de vida de la población y se adquiere desde la infancia temprana (antes de los 3 años)(20). Su hábitat es la mucosa gástrica humana en donde el patrón de colonización determina el fenotipo de la enfermedad, que incluye una amplia variedad de condiciones clínicas desde pacientes asintomáticos hasta desordenes intra o extraintestinales, siendo principalmente reconocidos la gastritis crónica, duodenal y el riesgo potencial para adenocarcinoma gástrico y linfoma linfoide tisular asociado a mucosa (MALT)⁽¹⁾. Se ha estudiado al *Hp* como causa de enfermedades extradiigestivas, la evidencia de estas asociaciones en niños está en incremento, dentro de éstas, la Anemia por deficiencia de hierro y la PTI son las dos patologías identificadas para las cuales la detección y erradicación de la infección por *Hp* podría estar indicada(12,21–24).

La supervivencia de la bacteria es dada por la producción de la enzima Ureasa, que a su vez es un potente estimulador de linfocitos T CD8 de memoria cuyo mecanismo explica muchos de los cambios en enfermedades severas. Con respecto a la virulencia, las islas de patogenicidad con genes asociado a citotoxinas de donde se transcriben las proteínas Cag A(25), Vac A y bab A, entre otras, tienen un papel fundamental en la generación del daño celular(26). Hay tres factores determinantes de la expresión de la enfermedad: Virulencia bacteriana, factores del huésped y exposición medioambiental(27).

La infección por *Hp* en niños es un campo poco conocido dada la ausencia de estudios controlados que permitan su caracterización, efectividad en el manejo y prevención de cáncer gástrico, es por ello que existe gran controversia en su búsqueda, diagnóstico, tratamiento y seguimiento en la población pediátrica(28). Se ha encontrado que las cepas encontradas en la población infantil tienen mayor expresión de genes de transmisibilidad pero menor expresión de islas de patogenicidad, las cuales se van acumulando con la infección persistente(21,24).

1.1.1 Diagnóstico de *Helicobacter pylori*

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* generalmente incluye una combinación de métodos invasivos y no invasivos. Las pruebas invasivas incluyen endoscopia, con biopsia de la región afectada seguido del examen histológico con tinción de los tejidos para demostrar la presencia de la bacteria, además de la realización del cultivo a partir del tejido recogido, constituyendo el estándar de oro(29). Las pruebas no invasivas incluyen la detección de la ureasa bacteriana mediante test de aliento con urea marcada con ¹³C (Sensibilidad 93,8%, Especificidad: 92,3%), el cual a pesar de su fácil realización requiere espectrofotómetro de masas o espectrocolorímetro; también se encuentra disponible la detección de antígenos monoclonales (Sensibilidad 96,6%, Especificidad 94,7%) o policlonales en materia fecal por inmunoensayo enzimático y la reacción en cadena de polimerasa en materia fecal(30–32).Y por último, pruebas serológicas para detección de anticuerpos IgG e IgA en contra de la bacteria con menor sensibilidad y especificidad(29,32–36).

1.1.2 Tratamiento de *H.pylori*

Las guías internacionales sobre diagnóstico y tratamiento del *H. pylori* en niños enfatizan en las situaciones en las cuales se debe hacer la búsqueda de la infección y si es positiva su tratamiento, no existe un consenso ni evidencia suficiente para recomendar tratar o no tratar un resultado positivo en un niño con PTI sin otra sintomatología, dejándolo a juicio clínico(28,36). El tratamiento entonces, consiste en el uso de dos antibióticos más un inhibidor de bomba de protones(36); cada vez se documenta mayor resistencia del microorganismo, con más frecuencia en los niños quienes reciben frecuentemente metronidazol, amoxicilina o macrólidos(37). La recomendación sería idealmente realizar antibiograma previo al tratamiento(38). Algunos lactobacilos inhiben el crecimiento de *H. pylori* por disminución de adhesión a células epiteliales, por lo tanto, se pueden utilizar como coadyuvantes en el tratamiento(39,40).

1.2 Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI)

La Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI) es una enfermedad con manifestaciones hemorrágicas variables en severidad, cuya patogenia está dada por la destrucción acelerada o la producción inadecuada de plaquetas mediada por auto anticuerpos cuando no es secundaria a otra enfermedad inmune, el diagnóstico de PTI es un diagnóstico de exclusión(16) y generalmente tiene un curso benigno en los niños(41), evolucionando a la cronicidad solo un 20 -25%, siendo un poco mayor en adolescentes(10,42).

La incidencia de PTI en niños alrededor de 4 - 5/100.000 por año(41) con una incidencia de PTI crónica de 0.46 x 100.000 niños/año y una prevalencia de 5/100.000, con variaciones raciales y medioambientales. Es la causa de trombocitopenia más frecuente en la edad infantil, sin predominio de género, con un pico de incidencia entre los 4 y 8 años(43). Algunas condiciones como la edad mayor de 10 años, el sexo femenino, entre otras, constituyen un factor de riesgo para cronicidad(18,43–45).

La PTI se caracteriza por un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$, en ausencia de otros problemas o enfermedades que la justifiquen. Cursa con un aumento del riesgo de hemorragia, aunque no siempre hay manifestaciones hemorrágicas. Tiene 3 fases según el tiempo de evolución: PTI de reciente diagnóstico (< 3 meses), PTI persistente (3 – 12 meses), PTI crónica (> 12 meses)(46,47).

El principal mecanismo de la enfermedad se basa en la pérdida de la autotolerancia(48) que da lugar a la producción de IgG contra glicoproteína IIb/IIIa y/o Ib/IX de la plaqueta. El sistema fagocitario del bazo e hígado los depura cuando estos complejos inmunes se unen a la fracción Fc γ expresado por los macrófagos. También hay disregulación de células T helper tipo 1. Otros pacientes presentan inhibición de la megacariopoyesis y destrucción intramedular de las plaquetas. En la PTI aguda los anticuerpos se producen como respuesta normal a la infección desencadenante, estos anticuerpos, posiblemente tienen una reacción cruzada con las plaquetas o con los propios megacariocitos (mimetismo molecular), acelerando su lisis. En las formas crónicas los anticuerpos (Ig G en su mayoría, IgM e IgA) se dirigen contra las glicoproteínas de la membrana plaquetaria(17), estos anticuerpos no parecen afectar la función plaquetaria, ya que

sólo el 4 % de los niños con PTI tienen síntomas severos como epistaxis severa o sangrado de tracto digestivo. La incidencia de hemorragia intracraneana es menor del 1-3 %(43).

El objetivo del tratamiento de la PTI es alcanzar un recuento plaquetario seguro más que niveles normales(44), la elección de éste se hace de acuerdo con la severidad de la enfermedad(47) y la edad del paciente ya que el riesgo de sangrado y hemorragia fatal incrementa con la edad, siendo menor en post lactantes(49). Además debe considerarse el riesgo/beneficio del tratamiento dada su toxicidad, individualizando cada caso(18). En la PTI crónica se pretende evitar los tratamientos más tóxicos como la esplenectomía y los esteroides a dosis altas. El criterio actual de respuesta exige obtener una cifra de plaquetas $>30 \times 10^9/L$, con un incremento de más de 2 veces la cifra basal y ausencia de hemorragia. La respuesta completa se define por un recuento $> 100 \times 10^9/L$ y ausencia de hemorragia, la ausencia de respuesta en los casos crónicos se define como PTI refractaria(46).

1.3 Relación entre *H. pylori* y PTI

La relación entre la Infección por *H. pylori* y la PTI(50) ha sido investigada desde 1998, cuando un grupo italiano reporto un incremento significativo en el recuento plaquetario de 12 pacientes adultos con PTI a quienes se les erradicó la bacteria(4). Se ha evidenciado que el *H. pylori*, más específicamente la proteína CagA comparte epítopes plaquetarios lo cual podría explicar la asociación de ambas enfermedades(51). Recientes estudios ratifican que el *Hp* puede potenciar la PTI contribuyendo al desarrollo o persistencia de la enfermedad en adultos(5,8,52), es así como hasta el 50% de los pacientes con PTI e infección por *Hp*, muestran incremento de niveles plaquetarios después de la erradicación(53–55). En niños, los estudios son controversiales(3,13,56), es por lo tanto objeto de discusión la exploración rutinaria de la presencia de *Helicobacter pylori*, enfatizando en las importantes diferencias geográficas en su prevalencia, sin datos objetivos suficientes y con solo 2 estudios aleatorizados(13,57), lo cual hace que en las guías internacionales no se recomiende como parte de la tamización inicial y solo se considere según criterios individuales de cada especialista en los casos crónicos basados en los síntomas y la prevalencia(10,58). Esta diferencia en los reportes está influida por la heterogeneidad de la prevalencia de la infección en la población(28). En

los casos de PTI aguda específicamente, la mayoría de los estudios no demuestran asociación(59–61).

1.4 Evidencia disponible

Los estudios realizados hasta el momento con relación a la asociación entre la infección por *H. pylori* y la PTI crónica en niños están resumidos en la Tabla 1-1. Como se mencionó anteriormente, existen 2 estudios aleatorizados, el primero realizado por Treepongkaruna et al(13) en Tailandia, en donde la prevalencia de la infección por *H. pylori* fue del 29% (16), los pacientes fueron asignados en grupos de control y tratamiento y no hubo diferencias significativas en los respondedores al tratamiento para *H. pylori* en un seguimiento de 6 meses, el grupo de investigación estimula a la realización de estudios con mayor muestra, lo cual es el punto débil en la valoración crítica del estudio.

Recientemente, en el transcurso del presente proyecto, fue publicado el segundo estudio aleatorizado por Brito et al(57), Universidad de Sao Paulo, Brasil; este incluye 85 pacientes entre niños y adolescentes con una prevalencia de la infección por *H. pylori* del 25,9% (22), se asignaron aleatoriamente grupos de tratamiento y no tratamiento, evidenciando mejoría del recuento plaquetario en el 61,5% de los casos tratados que se mantuvo durante los 6 meses de seguimiento, demostrando asociación significativa, con mayor validez interna por su diseño y validez externa dadas las características similares a nuestra población.

Todos los demás estudios han sido no aleatorizados para la erradicación del *H. pylori*, comparando el grupo tratado con el grupo negativo para la infección. Dentro de estos, la muestra de mayor tamaño fue realizada por Russo et al(12) en Italia con una prevalencia de la infección del 20.5% (55), con erradicación de la infección en 33 pacientes (no aleatorizado) y una respuesta en 13 de ellos (39.4%) siendo significativa, en su valoración crítica encontramos con un RR de 3.8, en donde la posibilidad de respuesta posterior al tratamiento de *H. pylori* es 3.8 veces mayor a la posibilidad de recuperación espontánea (en pacientes sin *H. pylori*), con un Numero necesario a tratar de 3.4, es decir que por cada 3 niños tratados hay 1 que presenta respuesta plaquetaria, con una buena validez externa.

En Colombia, los estudios en niños muestran una prevalencia de la infección que varía entre el 30 - 75%, en un estudio realizado en el año 2006 en el Hospital de la Misericordia, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en niños con PTI fue del 61%, en el mismo no se observó una tendencia a la mejoría de los recuentos sin demostrar una asociación significativa entre la infección y la cronificación de la PTI(15). Se estima que esta prevalencia es mayor dada la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos.

Tabla 1-1. Publicaciones en la literatura acerca de *H. pylori* y niños con PTI crónica

Autores	País	Pacientes con PTI crónica	Prevalencia de <i>H. pylori</i> (%)	Erradicado / Tratado (%)	Respondedores en el recuento plaquetario (%)	Meses de seguimiento	Aleatorizado/Validez	Beneficio Significativo
Brito et al.(57)	Brasil	85	22 (25.9)	13/13 (100)	8 (61,5)	6	Si/Alta	Si
Treepongkaruna et al.(13)	Tailandia	55	16 (29.1)	15/15 (100)	1 (6.7)	6	Si/Mediana	No
Russo et al.(12)	Italia	244	55(20.5)	33/37 (89.2)	13 (39.4)	12	No/Mediana	Si
Jaing et al.(8)	Taiwán	22	9 (40.9)	9/9 (100)	5 (55.6)	16	No/Mediana	Si
Rajantie y Klemola.(11)	Finlandia	17	0				No	
Hayashi et al.(7)	Japón	10	2 (20)	1/2 (50)	1 (100)	12	No/Baja	Si
Yetgin et al.(62)	Turquía	35	11 (31.4)	9/11 (81.8)	0	12	No/Baja	No
Loffredo et al.(9)	Italia	39	8 (20.5)	7/8 (87.5)	0	12	No/Baja	No
Neefjes et al.(56)	Holanda	47	3 (6.4)	3/3 (100)	3 (100)	6 – 9	No/Baja	Si
Bisogno et al. (63)	Italia	24	8 (33)	8/8 (100)	1/8 (12.5)	5 – 50	No/Mediana	No
Hamidieh et al.(6)	Irán	31	4 (12.4)	4/4 (100)	0	6 - 11	No/Baja	No
Ferrara et al.(64)	Italia	24	8 (33)	8/8 (100)	8/8 (100)	12	No/Mediana	Si
Linares et al.(15)	Colombia	13	8 (61)			6	No	

Tomado y modificado de Russo et al.(12)

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Determinar si hay una asociación significativa entre la Infección por *H. pylori* y el comportamiento refractario de la PTI en niños y adolescentes en el Hospital de la Misericordia de Bogotá en el periodo Febrero – Noviembre de 2014.

2.2 Objetivos secundarios

- Describir las características sociodemográficas y de la enfermedad de los participantes en el estudio.
- Identificar la prevalencia de la Infección por *H. pylori* en niños con PTI crónica en el Hospital de la Misericordia en los meses Febrero – Noviembre de 2014.
- Observar la evolución del recuento plaquetario de los niños con PTI crónica con y sin tratamiento para *Helicobacter pylori* y la de los niños con PTI crónica sin la infección.
- Evaluar la efectividad del tratamiento triconjugado en el tratamiento de la infección por *H. pylori*.
- Comparar los recuentos plaquetarios en los niños con PTI crónica e infección por *H. pylori* antes y después del tratamiento de erradicación.

1.

3. Materiales y métodos

3.1 Tipo de estudio

Estudio de prevalencia y prospectivo de cohortes aleatorizado (Figura 3-1)

3.2 Población

Niños captados durante el periodo Febrero 24 – Noviembre 15 de 2014 en el servicio de consulta externa de Oncohematología del Hospital de la Misericordia de Bogotá, con diagnóstico de Trombocitopenia Inmune Primaria por periodo de un año, que cumplieran los criterios de inclusión en el momento de la captación y que aceptaran participar en el estudio.

3.3 Criterios de Inclusión:

- Edad menor de 18 años
- Recuento plaquetario menor de 100.000 U/mm³ por más de 12 meses sin otra causa reconocida de la trombocitopenia.
- Diagnóstico de PTI crónica de acuerdo con los criterios ASH Guidelines 2011(10)

3.4 Criterios de Exclusión:

- Comorbilidades Hematológicas, Oncológicas, infecciosas y otras causas de Trombocitopenia.
- Contraindicación para uso de antibióticos.

3.5 Estudios diagnósticos:

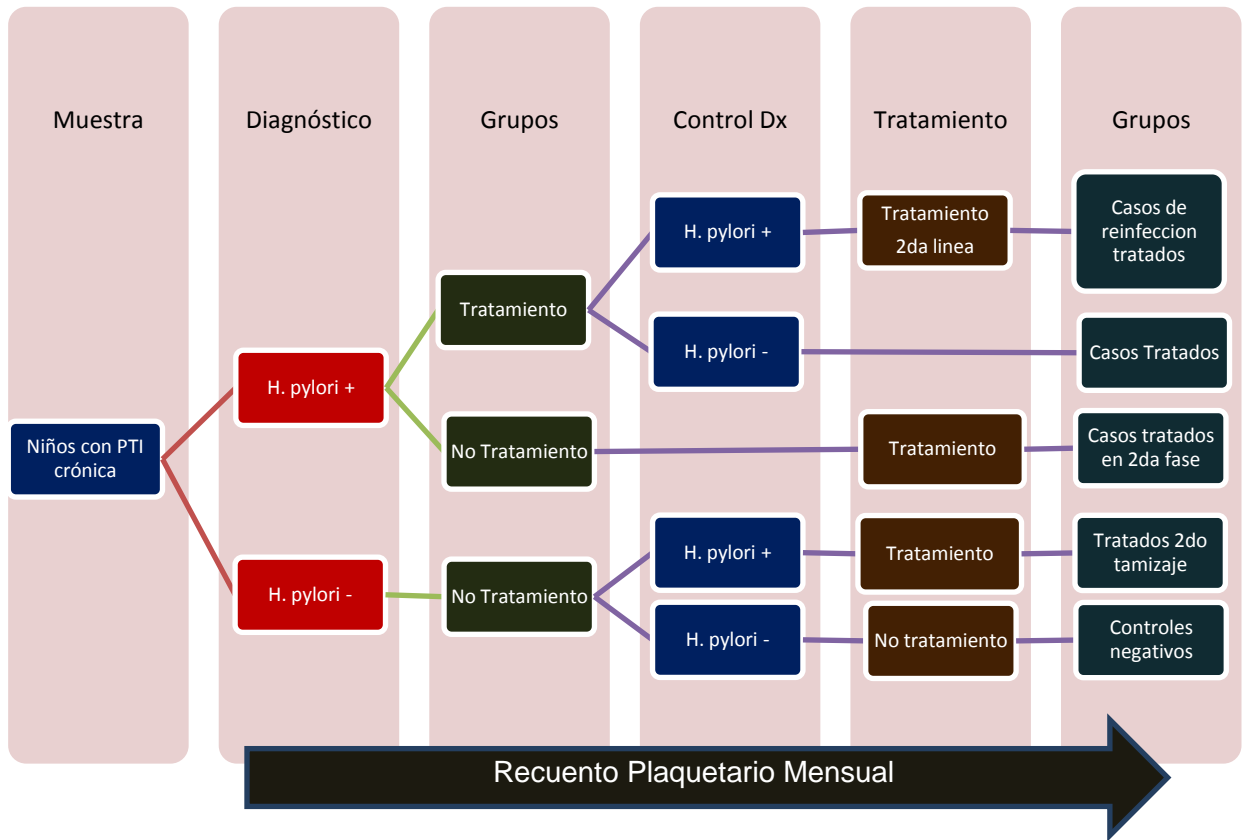
Detección de antígenos en materia fecal por medio de anticuerpos monoclonales.

Mínimo en 2 momentos en 2 situaciones:

- 1. Antes y 4 semanas después de finalizar el tratamiento, en caso de que el reporte inicial fuera positivo.

- 2. En el momento de la captación y 3 meses después en caso de que el reporte inicial fuera negativo.

Figura 3-1 Diagrama de la Metodología



2.

La prueba usada es un Inmunoensayo rápido para la detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en muestras de materia fecal (ImmunoCard STAT!HpSA) de Meridian Bioscience, Inc. Cincinnati(65) , validada en Latinoamérica.(31) Las muestras fueron recepcionadas, almacenadas y procesadas en el laboratorio clínico del Hospital de la Misericordia según las indicaciones y recomendaciones del inserto de la prueba por personal capacitado para tal fin, el reporte del resultado fue entregado por escrito en

formato de reporte del Hospital de la Misericordia. Este es un informe preliminar de los primeros 9 meses del estudio.

3.6 Estudios de seguimiento

- Recuento plaquetario periódico mensual por método automático realizado intra o extra institucionalmente por 6 meses aproximadamente con una periodicidad promedio de 30 días (20 – 60 días).

3.7 Tratamiento primera línea

- Amoxicilina 70mg/kg/día en 3 dosis por 7 días
- Metronidazol 30 – 50 mg/Kg/día en 3 dosis por 7 días posteriores a la Amoxicilina
- Omeprazol 1mg/kg/día hasta 20mg/día por 14 días(66).

3.8 Tratamiento de segunda línea

- Claritromicina 15mg/kg/día en 2 dosis por 7 días
- Metronidazol 30 – 50 mg/Kg/día en 3 dosis por 7 días posteriores a la Claritromicina
- Omeprazol 1mg/kg/día hasta 20mg/día por 14 días(66).

3.9 Definición de Respuesta

- Respuesta Completa: Recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/L$
- Respuesta: Recuento plaquetario de mínimo 30 - $100 \times 10^9/L$ con duplicación del recuento basal
- No respuesta: Recuento plaquetario menor a $30 \times 10^9/L$, menos del doble del recuento basal o necesidad de transfusión(46,47)

3.10 Análisis estadístico

3.10.1 Análisis univariado

Se establecieron las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas y las medidas de tendencia central (media - mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil) para las variables cuantitativas.

3.10.2 Análisis bivariado

Al finalizar el estudio, se realizara la comparación entre variables cuantitativas y cualitativas, donde se establecerá si existen diferencias estadísticamente significativas con la prueba de ANOVA o con la Prueba de Kruskal-Wallis de acuerdo a si distribución normal o no en el caso de tratarse de variables politómicas; en caso de ser estadísticamente significativo, se realizara la prueba pos hoc (Tukey) con análisis de comparaciones múltiples. En caso de tratarse de pruebas dicotómicas se realizará el análisis a través de la prueba de t de Student o Wilcoxon, según el establecimiento de normalidad con la prueba de *Shapiro Wilk*.

3.10.3 Cálculo de la muestra

Basados en el estudio en adultos de Suzuki el al(55), se requieren 30 pacientes en cada grupo (erradicación y no erradicación) para detectar una diferencia en el recuento plaquetario, con un α de 0.05 y un poder de 0.8.

3.11 Ética:

Se realizó consentimiento informado en todos los casos como requisito fundamental para la participación el estudio. De acuerdo con lo establecido en la declaración de Helsinki, no existen en el presente estudio conflictos éticos dado que la infección por *H. pylori* en niños no es una indicación de tratamiento per se, y no hay evidencia suficiente para recomendar o no su erradicación, sin embargo, todos los casos positivos serán tratados en las 2 fases del estudio. El presente proyecto fue aprobado por el Comité de ética médica del Hospital de la Misericordia.

3.12 Procedimiento:

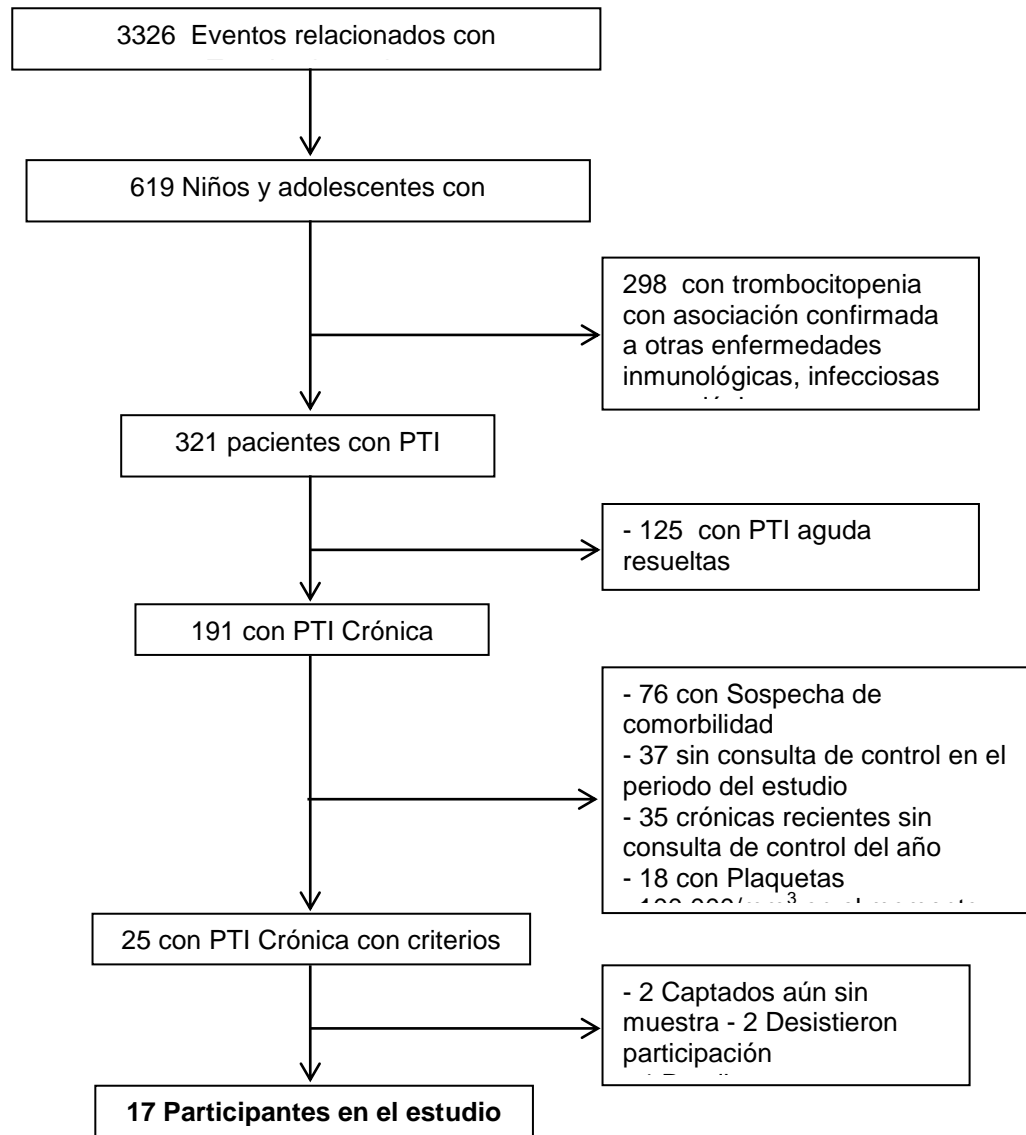
Se realizó una revisión de la base de datos desde el año 2012 a 2014 - 1 que incluía todos los eventos con diagnósticos relacionados con trombocitopenia o alteración plaquetaria, estos eventos correspondían a un total de 619 pacientes de los cuales 321

cursaban con PTI, se realizó una clasificación entre agudas y crónicas, específicamente quienes cumplieren los criterios de inclusión (Figura 3-2).

En el momento de la consulta, previa concertación con el oncohematólogo tratante y verificación de los datos, se realizó la captación de los pacientes y el consentimiento informado.

Se realizó a todos los participantes la prueba diagnóstica para la infección por *H.pylori*, los casos negativos se incluyeron en el grupo control negativo; los casos positivos, por los primeros 3 meses, fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos: tratamiento y no tratamiento, posteriormente se dio tratamiento a los casos positivos no tratados inicialmente. Se aplicó una vez más la prueba diagnóstica 3 meses después de la prueba inicial a los casos negativos, y a los casos positivo.

Figura 3-2: Diagrama de Flujo de Captación de pacientes



positivos 1 mes después de finalizar el tratamiento con el fin de determinar casos nuevos, reinfecciones o curaciones, y administración de esquema de manejo correspondiente con seguimiento por un segundo periodo. El seguimiento del recuento plaquetario se realizó a partir de la firma del consentimiento informado.

Se analizaron 17 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

4. Resultados

4.1 Características sociodemográficas y de la PTI

Se incluyeron 17 pacientes en el estudio, 53% hombres, con un promedio de 7,4 años de edad (Tabla 4.1), el promedio de duración de la enfermedad fue de 3,6 años, todos tienen biopsia de medula ósea. En todos los pacientes se ha descartado enfermedad reumatológica al momento de este estudio.

En cuanto al manejo después del año de diagnóstico, el 76,5% ha recibido Vitamina C, 70.6% corticoide, 70,6% inmunoglobulina y 29,4% azatioprina. 2 pacientes recibieron 12 meses atrás tratamiento para *H. pylori* y 2 pacientes recibían omeprazol en el momento de realización de alguna de las pruebas diagnósticas. Ningún paciente recibió Rituximab ni se le realizó esplenectomía (Anexo D).

Tabla 4-1. Caracterización demográfica y hallazgos de laboratorio de los niños con PTI crónica, 2014

No	Edad (años)	Sexo	Tiempo con Diagnóstico de PTIc (años)	Plaquetas iniciales (U/mm ³)	Prueba Hp 1	Tto Hp	Plaquetas mes 3 (U/mm ³)	Diferencia del recuento plaquetario (U/mm ³)	Prueba Hp 2
1	4	M	2,4	19000	(+)	Si	6000	-13000	(+)
2	6	F	1,7	12000	(+)	Si	127000	115000	(+)
3	10	M	2,5	19300	(+)	Si	73500	54200	(-)
4	4	M	2,8	44000	(+)	Si	189000	145000	(-)
5	16	M	1,4	39000	(+)	Si	SD	SD	SD
6	7	F	1,5	4000	(-)	No	6000	2000	(-)
7	16	M	6,8	51000	(-)	No	SD	SD	SD
8	16	F	4,8	26900	(-)	No	165000	138100	SD
9	15	F	4.8	10000	(-)	No	124000	114000	(-)
10	11	M	3.8	84100	(-)	No	101000	16900	SD
11	17	F	2.4	56000	(-)	No	69300	13300	(-)
12	10	M	8.8	12000	(-)	No	SD	SD	SD
13	15	F	4.5	27000	(-)	No	SD	SD	SD
14	15	M	11.8	79000	(-)	No	50000	-29000	(-)
15	5	M	1.3	57000	(-)	No	SD	SD	SD
16	15	F	6.3	94000	(-)	No	SD	SD	SD
17	8	F	2.4	39000	(-)	No	SD	SD	SD

4.2 Prevalencia de la Infección

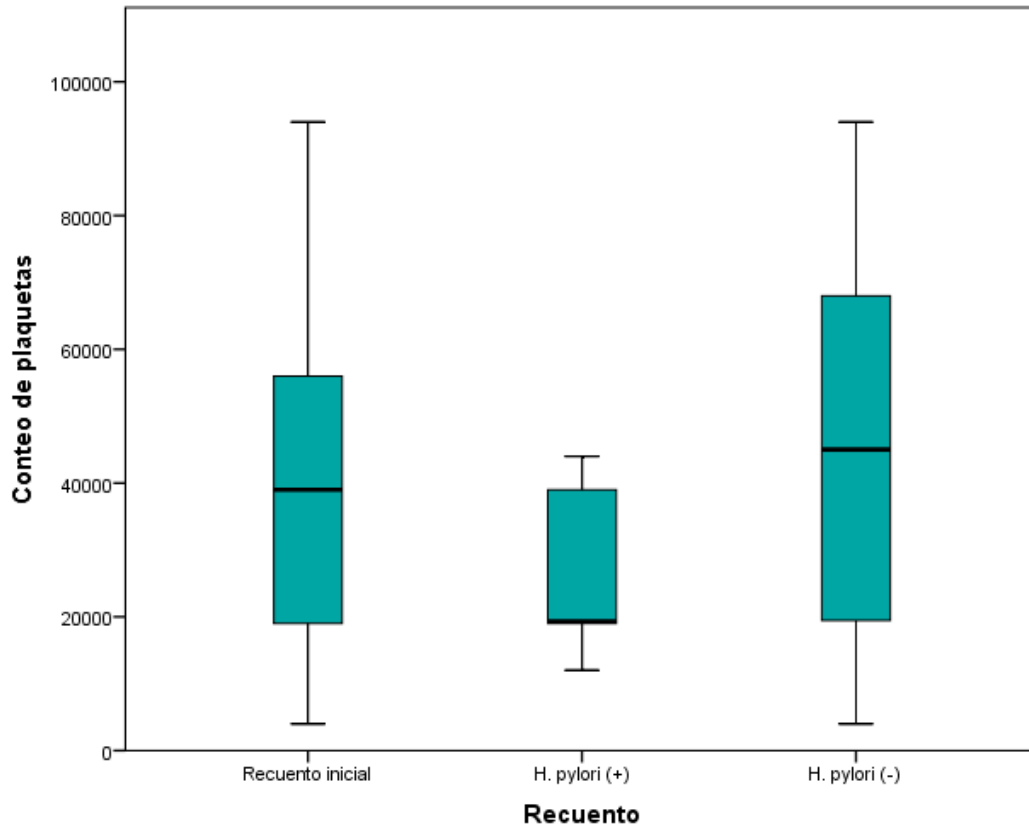
Se observa una prevalencia de la infección del 29,4% (Tabla 4-1), en el seguimiento de la segunda prueba, 2 casos tratados persistieron positivos. Solo en 4/5 se realizó la segunda prueba. En 2/5 se erradicó la infección y 1 está pendiente por evaluar. Se anexa descripción de los casos positivos (Anexo E).

4.3 Recuentos Plaquetarios

4.3.1 Recuentos plaquetarios iniciales

Los recuentos plaquetarios previos a la realización de la prueba diagnóstica para *H. pylori* presentaron una media global de 39600/mm³. La mediana del recuento de plaquetas de los pacientes con prueba positiva para hp fue 19.300 y para los de prueba negativa fue 45.000 (Figura 4-1).

Figura 4-1. Recuento inicial de plaquetas en los pacientes con PTI crónica, con y sin infección por *H. pylori*, 2014



4.3.2 Pacientes con prueba diagnóstica negativa

La edad promedio de los pacientes con prueba negativa fue de 12,5 años, se realizó el análisis de los recuentos plaquetarios (Figura 4-2), todos los recuentos tuvieron un promedio mayor a 50.000 plaquetas (Tabla 4-2). Los recuentos de plaquetas al mes 3 tienen una mediana de 85.150/mm³ (Figura 4-3).

Figura 4-2. Seguimiento del recuento plaquetario en pacientes con prueba negativa para *H. pylori* y PTI crónica, 2014

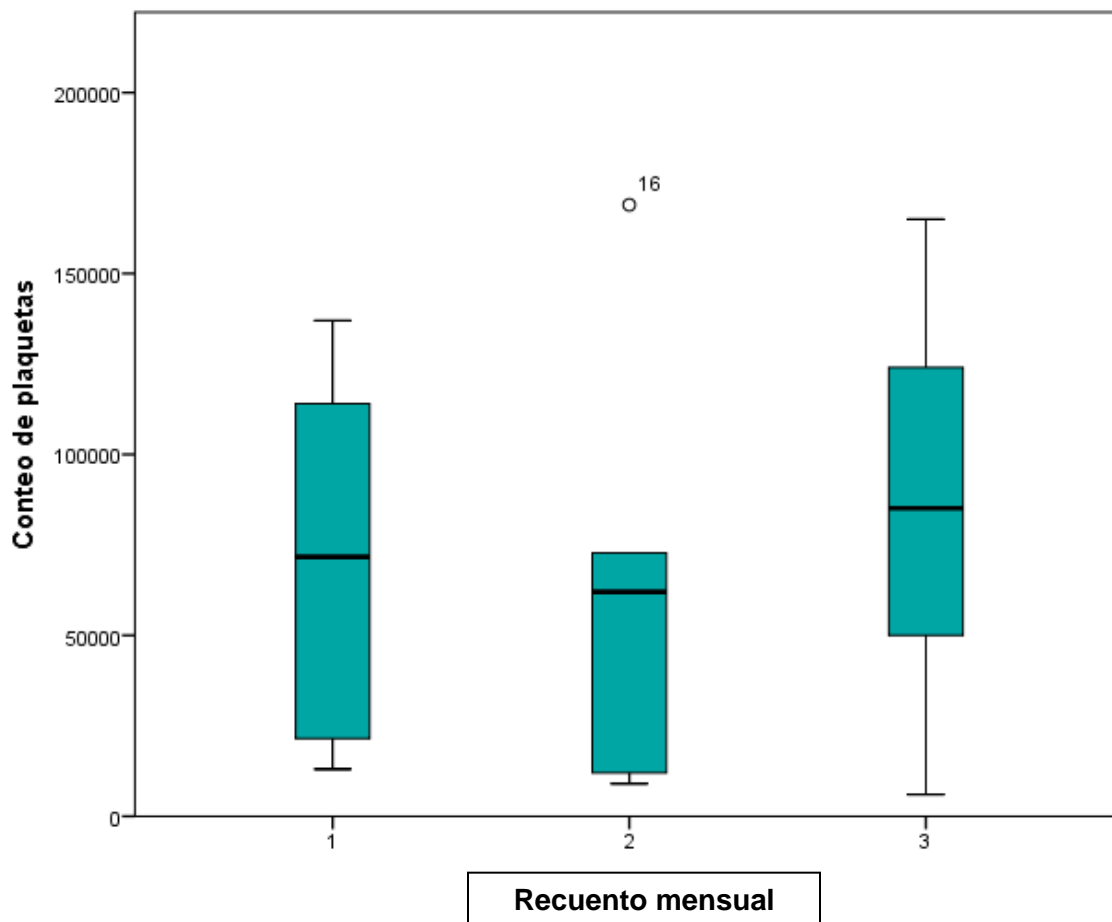
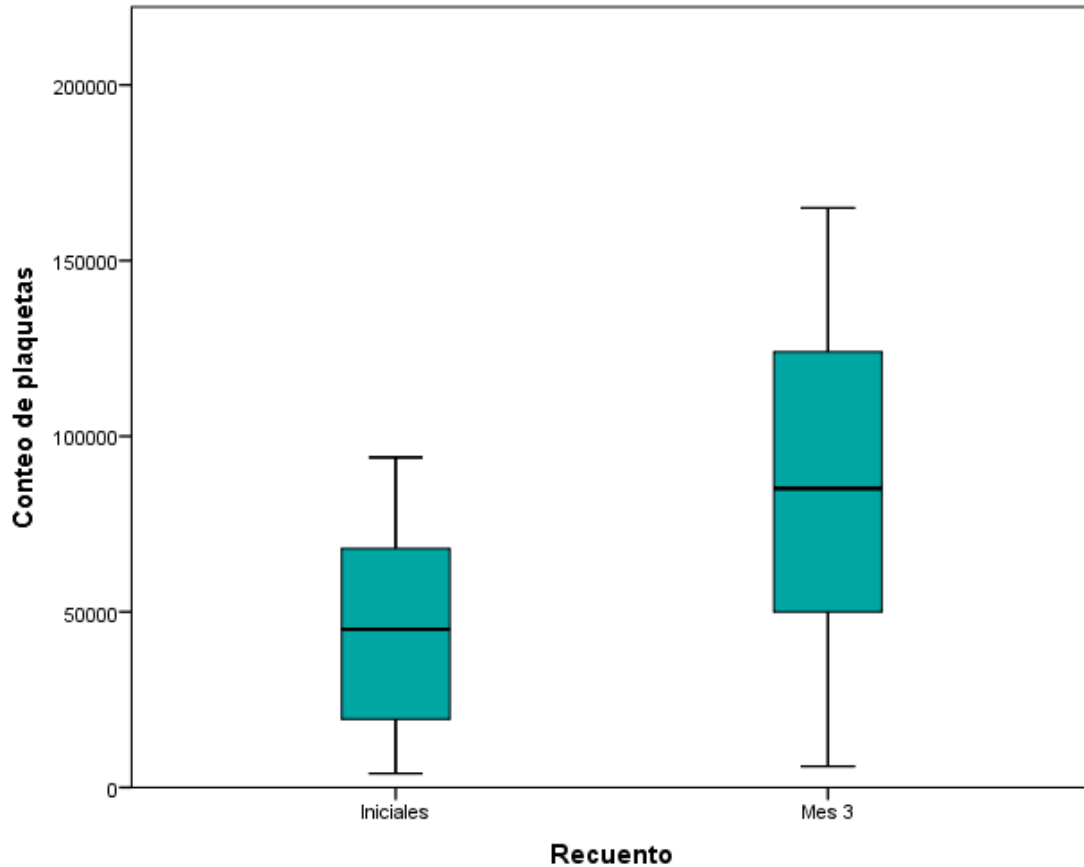


Tabla 4-2. Recuentos plaquetarios en pacientes con prueba negativa para *H. pylori*, HOMI, 2014

Conteo de Plaquetas							
Post recuento	N	x	DS	IC 95%		Min	Max
				Lim inf	Lim sup		
1	12	67866,67	47801,05	37495,33	98238,0	13000	137000
2	6	64466,67	58155,19	3436,53	125496,8	9000	169000

3	6	85883,33	56364,54	26732,37	145034,3	6000	16500 0
Total	24	72738,89	54106,93	22554,74	122923,0	9333,3	157000

Figura 4-3. Recuentos plaquetarios iniciales y al mes 3 de los pacientes con PTIc sin infección por *H. pylori*, 2014



4.3.3 Pacientes con Prueba diagnóstica positiva

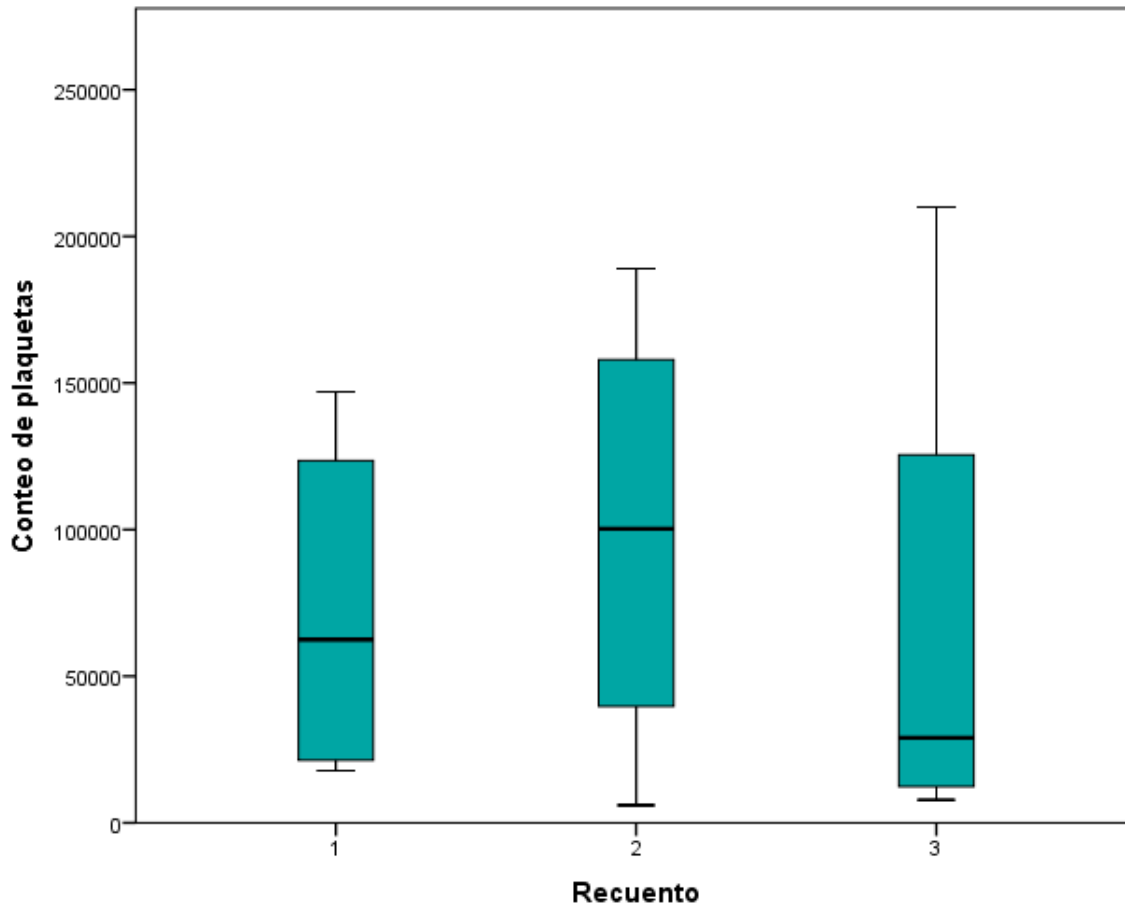
El resultado de la primer prueba diagnóstica de *H. pylori* fue positivo en 5/17 pacientes. Al revisar los recuentos plaquetarios posteriores el tratamiento para *H. pylori* (Figura 4-4), la mediana disminuye en el último recuento, al igual que las medias (Tabla 4-3). Al tercer mes de seguimiento la mediana es de 39000/mm³ (Figura 4-5)

Tabla 4-3. Estadísticos de los recuentos plaquetarios en pacientes con prueba positiva y tratamiento para *H. pylori*, 2014

Conteo de plaquetas		S	IC 95%		Min	Max	
Mes	n		x	Lim inf			Lim sup
1	4	72450,0	62061,	-	171203,44	17800	147000

			3	26303,44			
2	4	98875,0	77852,8	-25006,22	222756,22	6000	189000
3	4	68950,0	95069,1	-82326,23	220226,23	7800	210000
Total	12	80091,7	78327,7	-44545,3	204728,6	10533,3	182000

Figura 4-4. Recuentos plaquetarios durante los primeros 3 meses en pacientes con PTIc y tratamiento para *H. pylori*, 2014



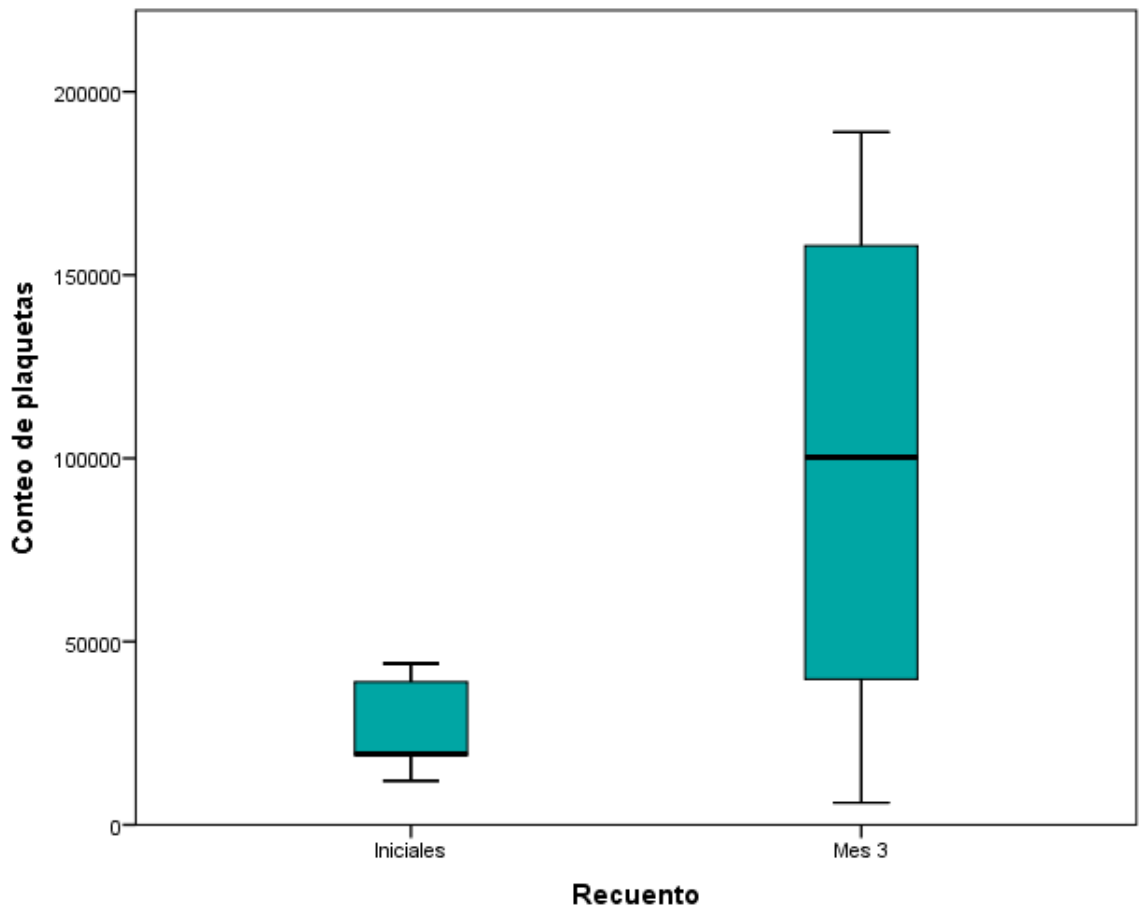
4.3.4 Erradicación de la Infección

Solo 2 pacientes tuvieron durante el seguimiento certeza de erradicación con pruebas inicialmente positivas y posteriormente negativas, que se describen a continuación:

Paciente 1: Sexo masculino de 10 años de edad, con 2 años y 6 meses de diagnóstico, PTI refractaria a corticoides, respuesta no sostenida a inmunoglobulina anti D, en manejo

con Ig G cada 21 días, en trámites de autorización de Rituximab. La prueba diagnóstica después del tratamiento se reporta negativa, sin respuesta (Figura 4-6)

Figura 4-5. Recuentos plaquetarios iniciales y al mes 3 de los pacientes con PTIc e infección por *H. pylori* tratados, 2014



Paciente 2: Sexo masculino de 4 años de edad, con 2 años y 9 meses de diagnóstico, manejado con inmunoglobulina con respuesta parcial, la prueba diagnóstica después del tratamiento se reporta negativa, con criterios de respuesta completa (Figura 4-7)

Figura 4-6. Distribución del recuento plaquetario antes y después del tratamiento en paciente 1 con erradicación de H. pylori, 2014

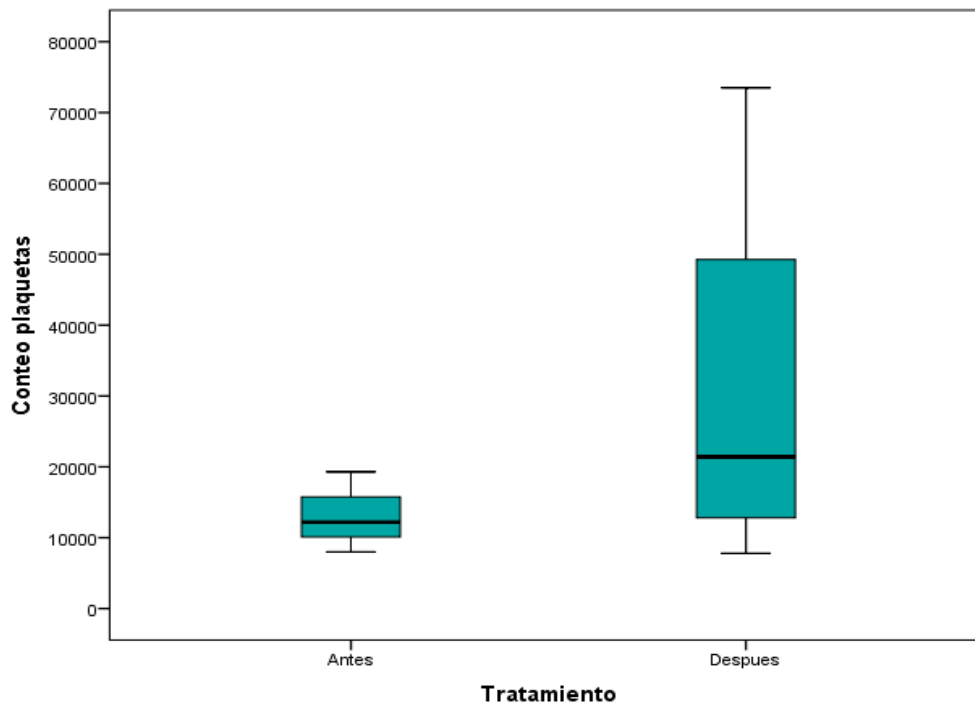
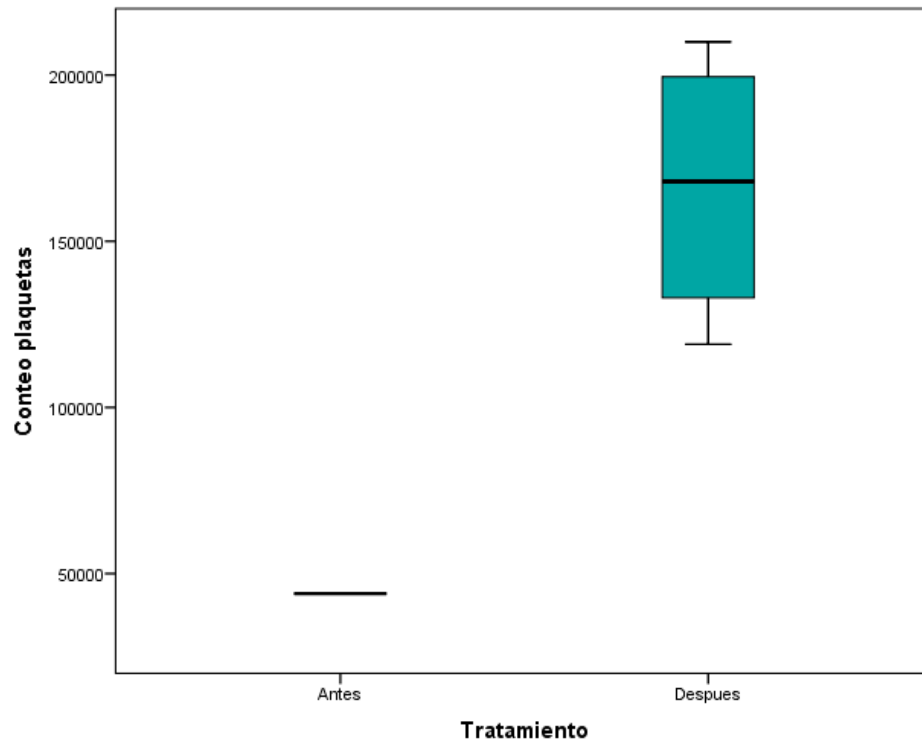


Figura 4- 7. Distribución del recuento plaquetario antes y después del tratamiento en paciente 2 con erradicación de H. pylori. 2014



5. Discusión

Los resultados presentados constituyen el informe parcial de un estudio en los primeros 9 meses de 18 programados, con el fin de recolectar los pacientes suficientes para buscar asociaciones. Recientemente (Mayo 2014) ha sido publicado el primer ensayo clínico controlado en la Latinoamérica(57) y el primero en el mundo que sugiere una asociación entre la infección por *H. pylori* y la PTI crónica en adolescentes predominantemente, este constituye nuestra referencia más cercana.

El presente estudio es el primero realizado con los nuevos criterios de definición y clasificación de la PTI en donde se incrementa el tiempo de definición de PTI crónica a 12 meses y se reduce el nivel en el recuento plaquetario a 100.000 U/mm^3 de acuerdo con la estandarización del grupo de trabajo Internacional (10,16,46), estos criterios más estrictos, fueron ajustados dada la evidencia de que la gran mayoría de las PTI (75 - 80%)(18) resuelven espontáneamente durante el primer año y de que los recuentos

plaquetarios entre 100.000 y 150.000 U/mm³ solo disminuyen en el 6.9% de los casos(46). En la revisión de nuestra base de datos donde 125 pacientes presentaron resolución de su PTI aguda y que sumados a los pacientes sin control del año constituyen el 51,4% del total de las PTI, menor al valor planteado(10).

Algunos de los pacientes con PTI crónica de nuestro estudio presentan respuesta no sostenida a corticoides e Inmunoglobulina que reciben periódicamente, lo cual hace que sus recuentos plaquetarios fluctúen en amplios rangos (3 recaídas en promedio) y que en la consulta de captación no cumplan los criterios de inclusión, a estos los tenemos en seguimiento y serán incluidos en su momento. Ninguno de los pacientes del estudio ha sido manejado con Rituximab, sin embargo alrededor del 30% de los participantes se encuentran en espera de la autorización del medicamento por parte de su Entidad Promotora de Salud. Ha ninguno de los participantes se le ha realizado esplenectomía, en la revisión de la base de datos, los pacientes con esplenectomía mejoraron su recuento plaquetario, esta conducta, dados sus riesgos, es considerada como última opción en el manejo de la PTI crónica(47).

El promedio de edad de los participantes del estudio es de 7.4 años de edad, similar al estudio previo local y algunos estudios en Italia y Finlandia (11,15,64), pero menor que los demás estudios publicados, en donde la edad promedio de los niños con PTIc es de 12 años similar al promedio de nuestros casos negativos. La distribución de sexos del total de los participantes es equitativa, similar a los estudios reportados (6–9,12,13,57).

La prevalencia encontrada en nuestro estudio es del 29,4%, mucho menor al estudio local realizado en el 2006 y la prevalencia de la población infantil en nuestro medio. Los demás estudios reportados en la literatura muestran un amplia prevalencia que va desde el 9% hasta el 40.9%, la nuestra es similar a la reportada en Italia, Brasil, Turquía y Tailandia(13,57,62–64). La modificación del criterio de tiempo para definición de PTIc pudiese estar relacionada con esta diferencia, además de la disminución de la prevalencia mundial a través del tiempo, con el mejoramiento de las condiciones sanitarias de la población(31)

Con respecto a los casos positivos, su promedio de edad es menor al reportado en la literatura(11,15,64). En nuestro estudio los casos positivos fueron en su mayoría de sexo masculino, que según la literatura tienen menor riesgo de cronificación de la PTI con

respecto a las mujeres adolescentes(43,45). El tiempo desde el diagnóstico de la PTI para estos niños fue de 2 años que coincide con el estudio internacional de mayor prevalencia de la infección (Taiwán 40.9%)(8), menor al promedio de 3.6 años del total de los niños con PTIc del estudio.

Al comparar las medianas del recuento basal y el recuento al tercer mes de seguimiento del total de la población, se observa que los niveles plaquetarios de los pacientes con infección por *H. pylori* son menores a los de los pacientes que no la tienen, además se observa que la diferencia en el recuento plaquetario entre ambos momentos es mayor en los pacientes tratados, sin datos suficientes para sugerir asociación entre la infección y la cronicidad de la PTI.

Cuando se observan de los niveles de plaquetas de los tres meses de seguimiento de los pacientes tratados, se encuentra una disminución del recuento plaquetario después del tratamiento, existen reportes en la literatura en adultos en donde se afirma que la respuesta al tratamiento de *H. pylori* es mejor en países con alta prevalencia de la infección y con trombocitopenia leve(4,14), lo cual, según los hallazgos hasta el momento no corresponde a nuestra situación. Otros estudios sugieren que el *H. pylori* no juega un papel primario en la patogénesis de la PTI pero puede tener un efecto adicional en la persistencia de la trombocitopenia, que podría corresponder con algunos de nuestros casos de mejoría inicial(57).

Sin embargo, la afirmación anterior no tiene en cuenta la verificación de la erradicación que solo fue confirmada a través de la prueba en 2 pacientes, 2 pacientes tuvieron la prueba positiva de forma persistente y 1 está en espera de la prueba de control. Es así como tenemos 2 casos comprobados de erradicación, uno con respuesta completa del recuento plaquetario y otro sin respuesta, que no son suficientes para analizar asociaciones, sin embargo se postula que la discrepancia en la respuesta podría estar asociada a la cepa bacteriana(67).

Se presentó falla del tratamiento en 2/4 casos que podríamos explicar por la alta prevalencia de resistencia al tratamiento instaurado reportada en la literatura(68,69). Se evaluará la efectividad del tratamiento secuencial de segunda línea.

Con respecto a los pacientes negativos para *H. pylori*, ninguno presento resolución espontánea de la enfermedad sin encontrar mayores diferencias en los recuentos plaquetarios. La edad promedio de este grupo es 12,5 años, lo cual es compatible con la literatura que afirma que por encima de 10 años existe un riesgo mayor para la cronicidad. En 2 de los casos los pacientes están recibiendo omeprazol por indicación médica en el momento de la realización de alguna de las pruebas diagnósticas lo cual podría causar falsos negativos(70).

6. Conclusiones

- El promedio de edad de los pacientes con PTIc e infección por *H. pylori* es menor al registrado en la literatura y menor al promedio de edad de los pacientes con PTIc sin la infección.
- El esquema de tratamiento secuencial para *H. pylori* administrado presenta fallas terapéuticas, lo cual resalta la importancia de realizar perfiles de resistencia local y antibiograma.

A. Anexo: Consentimiento Informado

ASOCIACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori* Y LA EVOLUCIÓN DEL RECuento PLAQUETARIO EN NIÑOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CRÓNICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA. EDNA KARINA GARCIA RAMIREZ

Residente de Pediatría segundo año
 Universidad Nacional de Colombia
 E-mail: ekgarcia@unal.edu.co
 Celular: 321 754 78 92

Yo _____, identificado con ____ No. _____
 en calidad de _____ consiento que el niño/a con nombre
 _____ sea partícipe en la investigación:

“ASOCIACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori* Y LA EVOLUCIÓN DEL RECuento PLAQUETARIO EN NIÑOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CRÓNICA”, aconsejado por padecer Trombocitopenia Inmune primaria crónica, que pretende evaluar la efectividad del tratamiento de la infección por el *H. pylori* en los niños como mi hijo/a. Este trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Fundación Hospital de la Misericordia.

Se me ha explicado que la trombocitopenia inmune primaria crónica es una enfermedad en la cual el conteo de plaquetas disminuyen y la infección por *Helicobacter pylori* puede ser un factor asociado a esta enfermedad, por lo cual se pretende realizar una prueba en materia fecal para detectar si los niños cursan con esta infección, aquellos en quien sea positiva la prueba, serán asignados al azar para recibir o no medicamentos antibiótico con el fin de erradicarla. Posteriormente se evaluará si hay o no respuesta en el conteo de plaquetas, tomando muestras de sangre seriadas. Existen algunos riesgos con la administración del tratamiento como falla terapéutica (es decir que la infección persiste a pesar del tratamiento), intolerancia a la medicación como por ejemplo desarrollo de vómito y reacciones alérgicas a cualquiera de los componentes de la medicación. En el caso de presentar falla terapéutica sería necesario cambiar el tratamiento por otros como son los imidazoles o administrar medicamentos alternados. En caso de presentar vómito o reacciones alérgicas sería necesario administrar otro tipo de medicamentos específicos para contrarrestar estos síntomas y debería evaluarse la necesidad de suspender los medicamentos o cambiarlos por otros con eficacia similar. Estoy satisfecho con esas

explicaciones y las he comprendido. Los mismos me han sido explicados por las Dras. Adriana Linares y Edna García.

Consentimos que el profesional actuante sea asistido por especialistas del equipo médico del Hospital de la Misericordia de Bogotá

Consentimos la ejecución de prácticas médicas y procedimientos auxiliares además de los ahora previstos o diferentes a ellos, en tanto si se deben a situaciones imprevistas actualmente o no, y que dichos profesionales puedan considerar necesarios o convenientes.

Consentimos la retención, preservación y uso para fines de educación y/o investigación, de cualquier muestra de tejidos tomados al paciente (hemograma, muestra de materia fecal) y de los datos obtenidos a través de este trabajo de investigación, así como de su divulgación a través de los medios académicos y con fines científicos, manteniendo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Consentimos que a través de este estudio no obtendremos ningún incentivo o retribución por la participación de mi hijo/a en este trabajo. Somos conscientes de que la participación en esta investigación es voluntaria y tengo la plena libertad de retirar el consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que esto traiga consecuencias en el tratamiento de mi hijo/a.

Comprendo que puedo contactar a la investigadora principal en caso de tener cualquier pregunta o duda durante el curso de la investigación.

Aclaro que he leído y entendido cada párrafo de este documento con los que he acordado, salvo las especificaciones que agregue: _____

Bogotá, Día: Mes: Año:

Firma de Padre o Acudiente

C.C.

Firma de un testigo

C.C.

Por la presente certifico que he explicado la naturaleza, propósito, beneficios, riesgos y alternativas del trabajo de investigación propuesto, me he ofrecido a contestar cualquier pregunta

y he contestado completamente todas las preguntas hechas. Creo que los padres/tutores/encargados/ han comprendido completamente lo que he explicado y contestado.

Firma y Registro Médico.

3.

B. Anexo: Categorización de Variables

Categorización de Variables				
Objetivo	Variable	Descripción	Tipo	Definición
Describir las características demográficas de los participantes del estudio.	Edad	Edad en años	Cuantitativa continua	Números con 1 decimal
	Sexo	Sexo fenotípico	Cualitativa Nominal	1: Masculino 2: Femenino
	Procedencia	Lugar en donde vive	Cualitativa Nominal	1: Bogotá 2: Fuera de Bogotá
	Régimen	Régimen de salud al que pertenece	Cualitativa Nominal	1: Subsidiado 2: Contributivo
Caracterizar la Trombocitopenia Inmune Primaria de los participantes del estudio.	Duración	Tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico de la PTI	Cuantitativa continua	Números con 1 decimal
	Recaídas	Número de recaídas desde el momento del diagnóstico de la PTI	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Transfusiones	Especificar si ha recibido o no transfusiones de plaquetas	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
	BMO	Especificar si la enfermedad ha sido confirmada por medio de biopsia de médula ósea.	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
	NoBMO	Número de biopsias de médula ósea realizadas	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Celularidad	Porcentaje de celularidad encontrada en la BMO	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Inmunológicos	Especificar si el participante tiene estudios inmunológicos positivos.	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No

Describir el tratamiento recibido por los participantes del estudio desde su diagnóstico de PTI crónica.	Vitamina C	Especificar si ha recibido o recibe Vitamina C después del año de diagnóstico de PTI.	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
	CorticoidesVO	Especificar si ha recibido o recibe corticoides orales después del año de diagnóstico de PTI.	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
	CorticoidesIV	Especificar si ha recibido o recibe corticoides endovenosos después del año de diagnóstico de PTI.	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No

Tabla Anexo A: (Continuación)

Objetivo	Variable	Descripción	Tipo	Definición
Describir el tratamiento recibido por los participantes del estudio desde su diagnóstico de PTI crónica.	Azatioprina	Especificar si ha recibido o recibe azatioprina después del año de diagnóstico de PTI.	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
	Inmunoglobulina	Especificar si ha recibido o recibe Inmunoglobulina después del año de diagnóstico de PTI.	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
	Rituximab	Especificar si ha recibido o recibe Rituximab después del año de diagnóstico de PTI.	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
	Esplenectomía	Especificar si se le ha realizado esplenectomía	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
	<i>H.pylori</i>	Especificar si ha recibido tratamiento previo para <i>Helicobacter pylori</i>	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
	Omeprazol	Especificar si recibió omeprazol durante las pruebas de tamización para <i>H. pylori</i>	Cualitativa Nominal	1: Si 2: No
Definir los resultados de la prueba de anticuerpos monoclonales en materia fecal para <i>H. pylori</i>	Prueba1	Resultado de la prueba diagnóstica realizada al inicio del estudio.	Cualitativa Nominal	1: Positivo 2: Negativo
	Prueba2	Resultado de la prueba diagnóstica realizada 1 mes o más después del tratamiento de los casos positivos	Cualitativa Nominal	1: Positivo 2: Negativo 3: Pendiente

	Tiempo2	Tiempo en meses transcurrido desde la finalización del tratamiento en el momento de realización de la segunda prueba	Cuantitativa continua	Números con 1 decimal
	Prueba21	Resultado de la prueba diagnóstica realizada 3 meses o más después de la prueba inicial negativa	Cualitativa Nominal	1: Positivo 2: Negativo 3: Pendiente
	Tiempo21	Tiempo en meses transcurrido desde la primera prueba negativa en el momento de realización de la segunda prueba.	Cuantitativa continua	Números con 1 decimal

Tabla Anexo A: (Continuación)

Objetivo	Variable	Descripción	Tipo	Definición
Describir los recuentos plaquetarios previos a la primera prueba diagnóstica para <i>H. pylori</i>	Prerecuento1	Recuento plaquetario en el momento de la captación inicial del paciente.	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Prerecuento2	Segundo recuento plaquetario antes de la realización de la prueba diagnóstica.	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Prerecuento 3	Tercer recuento plaquetario antes de la realización de la prueba diagnóstica.	Cuantitativa Discreta	Números enteros
Describir los recuentos plaquetarios de los pacientes con prueba diagnóstica inicial con para <i>H. pylori</i> con resultado negativo.	Posrecuento1	Primer recuento plaquetario después de la realización de la prueba diagnóstica con resultado negativo	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Posrecuento2	Segundo recuento plaquetario después de la realización de la prueba diagnóstica con resultado negativo	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Posrecuento3	Tercer recuento plaquetario después de la realización de la prueba diagnóstica con resultado negativo	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Posrecuento4	Cuarto recuento plaquetario después de la realización de la	Cuantitativa Discreta	Números enteros

		prueba diagnóstica con resultado negativo		
	Posrecuento5	Quinto recuento plaquetario después de la realización de la prueba diagnóstica con resultado negativo	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Posrecuento6	Sexto recuento plaquetario después de la realización de la prueba diagnóstica con resultado negativo	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Posrecuento7	Séptimo recuento plaquetario después de la realización de la prueba diagnóstica con resultado negativo	Cuantitativa Discreta	Números enteros




Tabla Anexo A: (Continuación)



Objetivo	Variable	Descripción	Tipo	Definición
Describir los recuentos plaquetarios de los pacientes con prueba diagnóstica inicial con para <i>H. pylori</i> con resultado positivo con y sin tratamiento	Recuentocontrol1	Primer recuento plaquetario después tener un resultado positivo sin tratamiento	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Recuentocontrol2	Segundo recuento plaquetario después tener un resultado positivo sin tratamiento	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Recuentocontrol3	Tercer recuento plaquetario después tener un resultado positivo sin tratamiento	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Recuentocontrol4	Cuarto recuento plaquetario después tener un resultado positivo sin tratamiento	Cuantitativa Discreta	Números enteros
Describir los recuentos plaquetarios de los pacientes con prueba diagnóstica inicial con para <i>H. pylori</i> con resultado positivo con y sin tratamiento	Postrecuento1	Primer recuento plaquetario después de terminar el tratamiento en los casos positivos.	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Postrecuento2	Primer recuento plaquetario después de terminar el tratamiento en los casos positivos.	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Postrecuento3	Primer recuento plaquetario después de terminar el tratamiento en los casos positivos.	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Postrecuento4	Primer recuento plaquetario después de terminar el tratamiento en los casos positivos.	Cuantitativa Discreta	Números enteros

	Postrecuento5	Primer recuento plaquetario después de terminar el tratamiento en los casos positivos.	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Postrecuento6	Primer recuento plaquetario después de terminar el tratamiento en los casos positivos.	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Postrecuento7	Primer recuento plaquetario después de terminar el tratamiento en los casos positivos.	Cuantitativa Discreta	Números enteros
	Postrecuento8	Primer recuento plaquetario después de terminar el tratamiento en los casos positivos.	Cuantitativa Discreta	Números enteros

4.

C. Anexo: Formato de Recepción de Muestras

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA	 Fundación HEMI Hospital de la Misericordia
	 El primer Hospital pediátrico del País
Proyecto de Investigación Asociación entre la infección por <i>Helicobacter pylori</i> y la evolución del recuento plaquetario en niños con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica	
Fecha de Entrega: _____	Muestra No. 01
Nombre: _____	Edad

<hr/>	
Historia Clínica No: <hr/>	
Teléfono: <hr/>	
Asociación entre la infección por <i>Helicobacter</i> y la evolución del recuento plaquetario en niños con Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica	
	
Muestra recibida por _____	
Fecha : _____	

5.

D. Anexo: Características de la PTIc

Distribución de frecuencias de las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con PTI crónica, HOMI, 2014

Variable	Categorías			
Duración de la enfermedad	Años (RIC)		3,59 +/- 2,91 (1,5-5)	
Número de recaídas desde el momento del diagnóstico de la PTI	n (RIC)		2,88 +/-2,66 (0,5-4,5)	
Transfusión de plaquetas	Si	n%	1	5,9
	No	n%	16	94,1
Confirmación de la enfermedad por BMO	Si	n%	17	100
Numero de biopsias de médula ósea realizadas	1	n%	12	70,6
	2	n%	5	29,4
Porcentaje de celularidad según BMO	% (RIC)		67,94 +/- 12,63 (60-77,5)	
Estudios inmunológicos positivos	Si	n%	5	29,4
	No	n%	12	70,6
	Total		17	100

Distribución de frecuencias del tratamiento recibido en los pacientes con PTI crónica, HOMI, 2014

Tratamiento	Categorías	n	%
Vitamina C	Si	13	76,5
	No	4	23,5
Corticoide oral	Si	12	70,6
	No	5	29,4
Corticoide IV	Si	11	64,7
	No	6	35,3
Azatioprina	Si	5	29,4
	No	12	70,6
Inmunoglobulina G o Anti D	Si	12	70,6
	No	5	29,4
Rituximab	No	17	100,0
Esplenectomía	No	17	100,0
Tratamiento contra H pylori previo.	Si	2	11,8
	No	15	88,2
Tratamiento con omeprazol durante alguna de las pruebas diagnósticas	Si	2	11,8
	No	15	88,2

	Total	17	100,0
--	--------------	----	-------

6.

E. Anexo: Descripción de los casos positivos para *H. pylori*

Caso 1: Paciente masculino de 4 años de edad procedente de Bogotá con 2 años 5 meses de diagnóstico y 3 recaídas prolongadas, PTI refractaria, con respuesta no sostenida a Inmunoglobulina, en manejo con ciclos de corticoide oral. La prueba diagnóstica persistió positiva después del tratamiento, sin mejoría de recuentos plaquetarios en el seguimiento, actualmente en tratamiento de segunda línea.

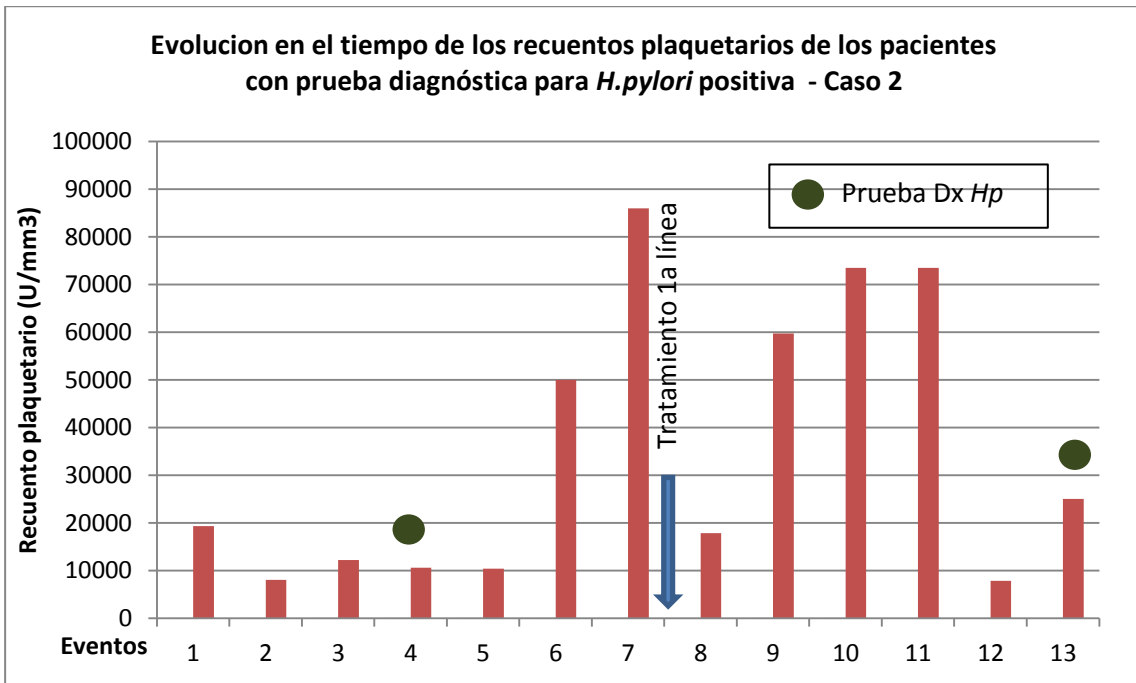
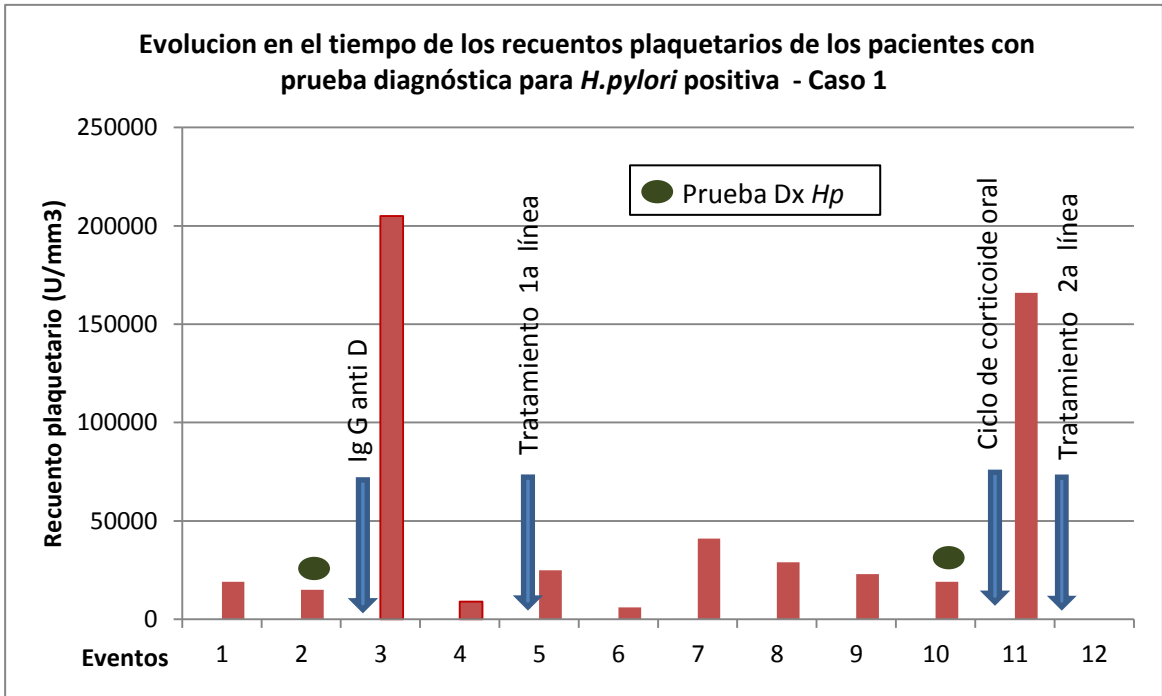
Caso 2: Paciente masculino de 10 años de edad procedente de Bogotá con 2 años 6 meses de diagnóstico y 8 recaídas, PTI refractaria a corticoides, respuesta no sostenida a inmunoglobulina anti D, en manejo con Ig G cada 21 días, en trámites de autorización de Rituximab. La prueba diagnóstica después del tratamiento se reporta negativa, sin mejoría en el recuento plaquetario.

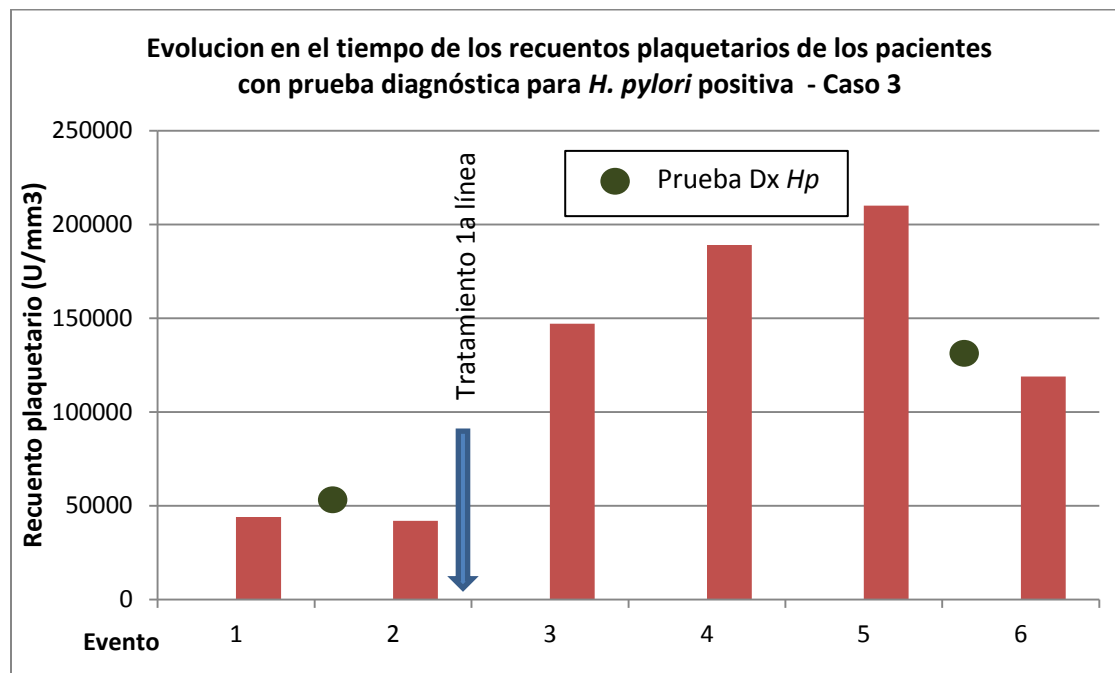
Caso 3: Paciente masculino de 4 años de edad procedente de Bogotá con 2 años 9 meses de diagnóstico con 2 recaídas manejado con inmunoglobulina con respuesta

parcial,

la

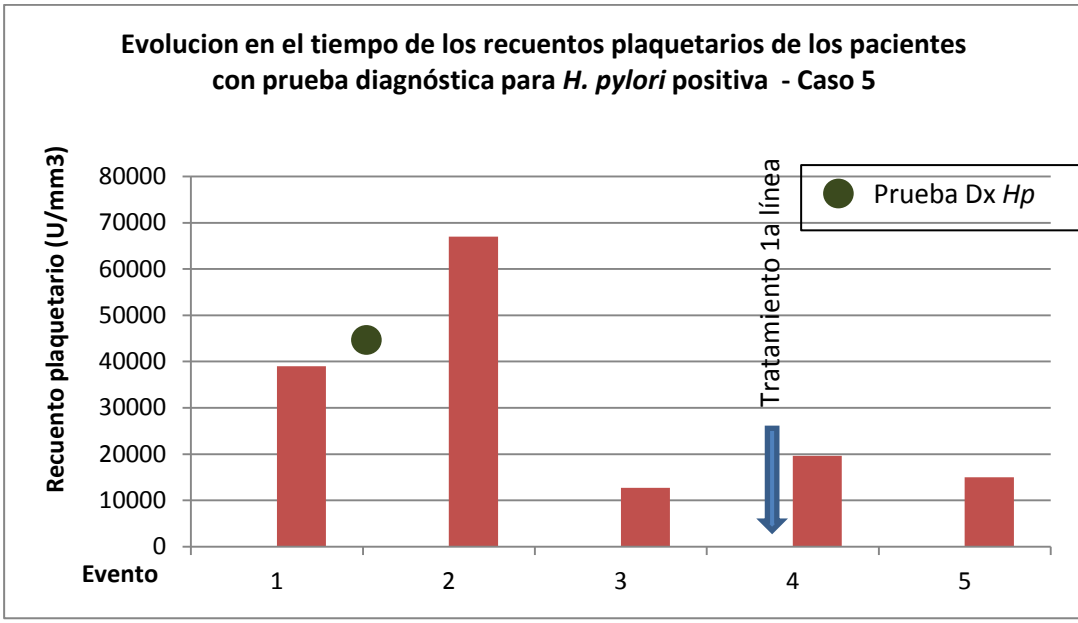
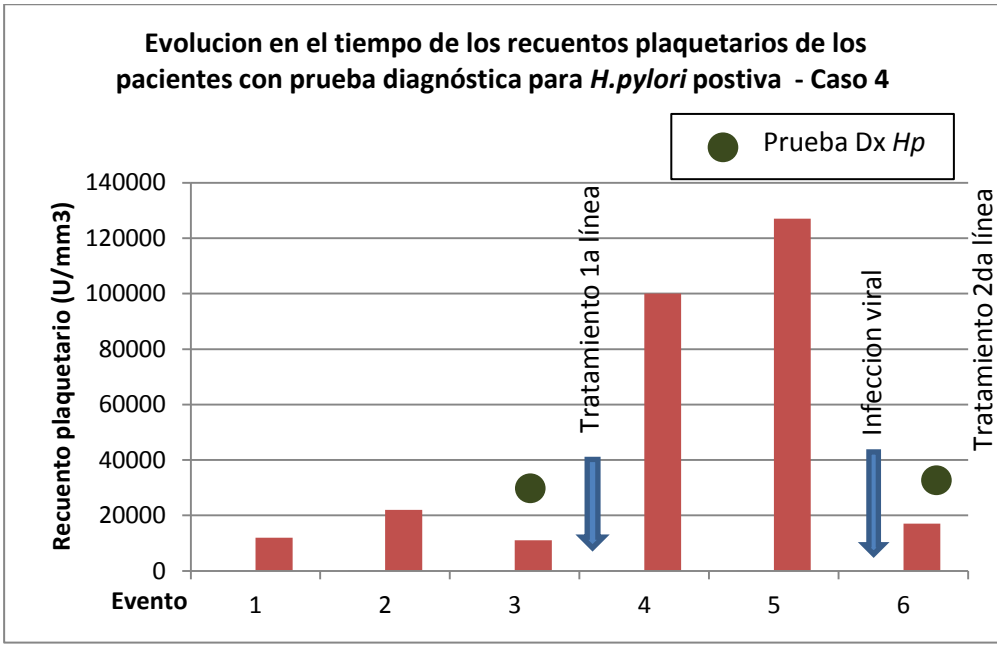
prueba





diagnóstica después del tratamiento se reporta negativa, con mejoría sostenida en el recuento plaquetario.

Caso 4: Paciente femenina de 6 años de edad procedente de Bogotá con 1 año 7 meses de diagnóstico y 3 recaídas, PTI refractaria a corticoides en manejo con inmunoglobulina periódica con respuesta no sostenida. Presento mejoría del recuento después de tratamiento con recaída



asociada a cuadro viral, prueba de control positiva, se inicia tratamiento de segunda línea, en seguimiento (Figura E-4)

Caso 5: Paciente adolescente de 16 años de edad procedente de Bogotá con 1 año 5 meses de diagnóstico con 4 recaídas, mala respuesta a corticoide, en manejo con inmunoglobulina periódica, acaba de terminar tratamiento de primera línea, sin mejoría inicial. En seguimiento para realización de prueba de control.

Bibliografía

1. Gold BD. *Helicobacter pylori*. In: Long S, Pickering S, Prober C, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases: Revised Reprint [Internet]. THIRD EDIT. USA: Elsevier Inc.; 2009. p. 900–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-3468-8.50180-2>
2. Pacifico L. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2010 [cited 2013 Sep 1];16(41):5181. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v16/i41/5181.htm>
3. Lu J, Wang C, Xu S, Song L, Zhao X, Wang Q, et al. Abstract:[Role of *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis and clinical outcome of childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura]. Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 18];34(1):41–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597463>
4. Stasi R. Infection in Haematology *Helicobacter pylori* and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura – Where Do We Stand ? European Haematology. 2007;(July 1990):62–4.
5. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet [Internet]. 1998 Sep 12 [cited 2014 Nov 19];352(9131):878. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742983>
6. Hamidieh AA, Arzanian MT, Gachkar L, Pasha F. *Helicobacter pylori* infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Journal of pediatric hematology/oncology [Internet]. 2008 Jan;30(1):96–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18176194>
7. Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, Yoshiyama M, Miyashiro E, Kounami S, et al. *Helicobacter pylori* infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society [Internet]. 2005 Jun [cited 2014 Nov 18];47(3):292–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910453>
8. Jaing TH, Yang CP, Hung JJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) [Internet]. 2003 Oct [cited 2013 Sep 1];92(10):1153–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632330>
9. Loffredo G, Marzano MG, Migliorati R, Miele E, Menna F, Poggi V, et al. The relationship between immune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection in children: where is the truth? European journal of pediatrics [Internet]. 2007 Oct [cited 2013 Sep 1];166(10):1067–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136353>
10. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther M a. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood [Internet]. 2011 Apr 21 [cited 2013 Aug 9];117(16):4190–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325604>

11. Rajantie J, Klemola T. Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Blood [Internet]. 2003 Feb 15 [cited 2013 Sep 1];101(4):1660. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560248>
12. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SMR, Zecca M, Bisogno G, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. Pediatric blood & cancer [Internet]. 2011 Feb [cited 2013 Sep 1];56(2):273–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830773>
13. Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjanapongkul S, Winaichatsak A, Sirithorn S, Sumritsopak R, et al. Absence of platelet recovery following Helicobacter pylori eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a multi-center randomized controlled trial. Pediatric blood & cancer [Internet]. 2009 Jul [cited 2013 Sep 1];53(1):72–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19301380>
14. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood [Internet]. 2010 Jan 14 [cited 2013 Aug 7];115(2):168–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846889>
15. Linares TA, Parra LM, Téllez MJ. Asociación entre Cronicidad de la Púrpura Trombocitopénica Inmune y la infección por Helicobacter pylori en niños. [Bogotá]: Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital de la Misericordia.Universidad Nacional de Colombia; 2006. p. 1 – 18.
16. Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. Medicina clínica [Internet]. 2012 Mar 17 [cited 2013 Sep 1];138(6):261.e1–261.e17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257609>
17. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. The New England journal of medicine [Internet]. 2002 Mar 28 [cited 2014 Nov 18];346(13):995–1008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919310>
18. Blanchette V, Bolton-maggs P. Púrpura trombocitopénica inmunológica infantil: diagnóstico y tratamiento. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. 2008;55(2):marzo.
19. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. BMJ (Clinical research ed.) [Internet]. 2001 Oct 20 [cited 2014 Nov 24];323(7318):920–2. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1121445&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Mitchell A, Silva TMJ, Barrett LJ, Lima AAM, Guerrant RL. Age-specific Helicobacter pylori seropositivity rates of children in an impoverished urban area of northeast Brazil. Journal of clinical microbiology [Internet]. 2003 Mar [cited 2014 Nov 22];41(3):1326–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=150276&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Bravo LE, Mera R, Reina JC, Pradilla A, Alzate A, Fontham E, et al. Impact of Helicobacter pylori infection on growth of children: a prospective cohort study. Journal of pediatric gastroenterology

-
- and nutrition [Internet]. 2003 Nov;37(5):614–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581807>
22. Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, Cesario V, Gasbarrini G, Franceschi F, et al. Nutritional aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Minerva gastroenterologica e dietologica* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Nov 19];57(4):369–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105725>
 23. Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* [Internet]. 2014 Sep [cited 2014 Nov 19];19 Suppl 1:52–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167946>
 24. Spee L a a, Madderom MB, Pijpers M, Van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Sep 1];125(3):e651–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156901>
 25. Yahav J, Fradkin A, Weisselberg B, Diver-Haver A, Shmueli H, Jonas A. Relevance of CagA positivity to clinical course of *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of clinical microbiology* [Internet]. 2000 Oct [cited 2014 Nov 19];38(10):3534–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=87432&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 26. Talarico S, Gold BD, Fero J, Thompson DT, Guarner J, Czinn S, et al. Pediatric *Helicobacter pylori* isolates display distinct gene coding capacities and virulence gene marker profiles. *Journal of clinical microbiology* [Internet]. 2009 Jun [cited 2013 Sep 1];47(6):1680–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2691067&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 27. Mourad-Baars P, Hussey S, Jones NL. *Helicobacter pylori* infection and childhood. *Helicobacter* [Internet]. 2010 Sep [cited 2014 Nov 25];15 Suppl 1:53–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054654>
 28. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* [Internet]. 2000 Nov [cited 2013 Sep 1];31(5):490–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144432>
 29. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *European journal of pediatrics* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Apr 12];169(1):15–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19618211>
 30. Kalach N, Dehecq E, Gosset P, Decoster A, Bergeret M, Dupont C, et al. Usefulness and influence of age of a novel Rapid HpStAR stool antigen for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagnostic microbiology and infectious disease* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Dec [cited 2013 Apr 29];65(4):450–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766432>
 31. Raguza D, Machado RS, Ogata SK, Granato CFH, Patrício FRS, Kawakami E. Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in young children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* [Internet]. 2010 Apr [cited 2013 Apr 29];50(4):400–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179646>

32. Koletzko S. Noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection in children. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* [Internet]. 2005 Jul;19(7):433–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010307>
33. De Carvalho Costa Cardinali L, Rocha GA, Rocha AMC, De Moura SB, De Figueiredo Soares T, Esteves AMB, et al. Evaluation of [13C]urea breath test and *Helicobacter pylori* stool antigen test for diagnosis of *H. pylori* infection in children from a developing country. *Journal of clinical microbiology* [Internet]. 2003 Jul [cited 2013 Apr 28];41(7):3334–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=165310&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Leal Y a, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* [Internet]. 2011 Aug;16(4):327–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762274>
35. Leal Y a, Cedillo-Rivera R, Simón JA, Velázquez JR, Flores LL, Torres J. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Apr 29];52(6):718–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478757>
36. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Sep 1];53(2):230–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21558964>
37. Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *Journal of clinical microbiology* [Internet]. 2010 Oct [cited 2013 Sep 1];48(10):3703–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2953083&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, Di Rienzo TA, Masucci L, Sanguinetti M, et al. Culture-guided treatment approach for *Helicobacter pylori* infection: review of the literature. *World journal of gastroenterology : WJG* [Internet]. 2014 May 14 [cited 2014 Nov 19];20(18):5205–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4017035&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Gotteland M, Cruchet S, Brunser O. Can the amount of *Helicobacter pylori* in the stomach be kept low through probiotic intake? *The American journal of clinical nutrition* [Internet]. 2005 Apr [cited 2014 Nov 24];81(4):939; aithor reply 939–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817875>
40. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2006 Apr 15 [cited 2014 Nov 24];23(8):1077–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611267>

41. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2014 Nov 18];112(10):4003–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2581983&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Visintainer P, Sandoval C. Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Journal of pediatric hematology/oncology* [Internet]. 2004 Nov [cited 2013 Sep 1];26(11):724–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543006>
43. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatric clinics of North America* [Internet]. 2002 Oct [cited 2014 Nov 18];49(5):911–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12430619>
44. Kalpatthi R, Bussel JB. Diagnosis, pathophysiology and management of children with refractory immune thrombocytopenic purpura. *Current opinion in pediatrics* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 Nov 17];20(1):8–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197033>
45. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, De Haas M, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood* [Internet]. 2014 Oct 10 [cited 2014 Nov 3];124(22):3295–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25305206>
46. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* [Internet]. 2009 Mar 12 [cited 2013 Aug 10];113(11):2386–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005182>
47. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* [Internet]. 2013 Apr 4 [cited 2014 Nov 18];121(14):2596–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361904>
48. Nishimoto T, Kuwana M. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Seminars in hematology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 18];50 Suppl 1(1):S43–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664516>
49. Anoop P. Immune thrombocytopenic purpura: historical perspective, current status, recent advances and future directions. *Indian pediatrics* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Nov 18];49(10):811–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144100>
50. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter* [Internet]. 2004 Aug [cited 2014 Nov 19];9(4):342–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15270749>
51. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology* [Internet]. 2004 Jan [cited 2014 Nov 19];124(1):91–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675413>

52. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* [Internet]. 2007 Aug [cited 2014 Nov 24];60(2):237–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561502>
53. Kurtoglu E, Kayacetin E, Ugur A. *Helicobacter pylori* infection in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *World journal of gastroenterology : WJG* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2014 Nov 18];10(14):2113–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15237446>
54. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* [Internet]. 2009 Jun [cited 2013 Sep 1];94(6):850–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2688577&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 2005 Jun [cited 2014 Nov 19];100(6):1265–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929755>
56. Neefjes VME, Heijboer H, Tamminga RYJ. *H. pylori* infection in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* [Internet]. 2007 Apr;92(4):576. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488677>
57. Brito HSH, Braga JAP, Loggetto SR, Machado RS, Granato CFH, Kawakami E. *Helicobacter pylori* infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. *Platelets* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2014 Nov 19];(2):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832381>
58. Takechi T, Unemoto J, Ishihara M, Hosokawa T, Zushi N, Shiraishi T, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura associated with *Helicobacter pylori* infection. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 Nov 18];48(1):76–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490076>
59. Li C-X, Liu D-J, Pan C-Q, Sang X-F, Li X. Abstract [Effect of *Helicobacter pylori* eradication on childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 Nov 18];29(6):1243–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664516>
60. Tang Y, Wang S-C, Wang L-J, Liu Y, Wang H-Y, Wang Z-J. Abstract [Clinical significance of *Helicobacter pylori* in children with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi / Zhongguo bing li sheng li xue hui = Journal of experimental hematology / Chinese Association of Pathophysiology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Nov 19];21(2):419–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628045>
61. Veres G, Karóczkai I, Bodánszky H, Marosi A, Magyarossi E, Dezsöfi A, et al. [The role of *Helicobacter pylori* infection in children with chronic immune thrombocytopenic purpura]. *Orvosi hetilap* [Internet]. 2009 Apr 26 [cited 2014 Nov 18];150(17):801–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362936>

-
62. Yetgin S, Demir H, Arslan D, Unal S, Koçak N. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection effectivity during childhood. *American journal of hematology* [Internet]. 2005 Apr [cited 2013 Sep 1];78(4):318. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795912>
 63. Bisogno G, Errigo G, Rossetti F, Sainati L, Pusiol A, Da Dalt L, et al. The role of *Helicobacter pylori* in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of pediatric hematology/oncology* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Sep 1];30(1):53–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18176181>
 64. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Sep 1];14(5):282–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843384>
 65. Meridian Bioscience I. ImmunoCard STAT!HpSA, Inmunoensayo rápido para la detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en muestras de materia fecal. Cincinnati, Ohio; 2008. p. 1–73. Inserto de prueba.
 66. Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. Sequential therapy compared with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *The Journal of pediatrics* [Internet]. Mosby, Inc.; 2011 Jul [cited 2014 Nov 22];159(1):45–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371717>
 67. Takahashi T, Yujiri T, Tanizawa Y. *Helicobacter pylori* and chronic ITP: the discrepancy in the clinical responses to eradication therapy might be due to differences in the bacterial strains. *Blood* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2014 Nov 24];104(2):594. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231581>
 68. Raymond J, Kalach N, Bergeret M, Benhamou PH, Barbet JP, Gendrel D, et al. Effect of metronidazole resistance on bacterial eradication of *Helicobacter pylori* in infected children. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 1998 Jun [cited 2014 Nov 22];42(6):1334–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=105598&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 69. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 Nov 22];55(12):1711–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1856474&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 70. Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, Feydt-Schmidt a, Van der Ende a, Kalach N, et al. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* [Internet]. 2003 Jun;52(6):804–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1773690&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

