

Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria: ¿detección y tratamiento de erradicación rutinarios?

Nava-Gómez J¹, Ortega-Barnet KY¹, Jiménez-Báez MV²

Resumen

La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* se ha asociado con la respuesta plaquetaria en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. Diversas teorías proponen explicar la respuesta plaquetaria del tratamiento anti-*Helicobacter pylori*, mismas que incluyen mimetismo molecular, agregación plaquetaria y la introducción de un fenotipo Th1 que favorece la persistencia de la púrpura trombocitopénica idiopática. De acuerdo con una investigación exploratoria en diferentes bases de datos acerca de la respuesta plaquetaria al realizar la erradicación de *H. pylori*, se obtuvieron resultados favorables o nulos, lo que sugiere que esto se debe a factores diferentes, como una cepa específica de la bacteria, edad de los pacientes y estado inmunológico de éstos. El propósito de este estudio es establecer la utilidad del tratamiento de *H. pylori* en personas con púrpura trombocitopénica idiopática.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, púrpura trombocitopénica idiopática, erradicación.

Rev Hematol Mex. 2016 Apr;17(2):123-128.

Helicobacter pylori infection in patients with autoimmune primary thrombocytopenia: should detection and eradication be rutinary?

Nava-Gómez J¹, Ortega-Barnet KY¹, Jiménez-Báez MV²

Abstract

Eradication of *Helicobacter pylori* infection has been variably associated with a platelet response in patients with immune thrombocytopenic purpura. Several theories have been proposed to explain

¹ Ciclos Clínicos.

² Coordinación de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Quintana Roo. División de Ciencias de la Salud, Universidad de Quintana Roo, México.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dra. María Valeria Jiménez Báez
valeria.jimenezb@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Nava-Gómez J, Ortega-Barnet KY, Jiménez-Báez MV. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria: ¿detección y tratamiento de erradicación rutinarios? Rev Hematol Mex. 2016 abril;17(2):123-128.

the platelet response to anti-*Helicobacter pylori* therapy, including molecular mimicry, platelet aggregation and the induction of a Th1 phenotype that favors the onset and/or persistence of immune thrombocytopenic purpura. There are many studies from different countries about the prevalence and effectiveness of the platelet response when the eradication of *H. pylori* was complete. At some countries, like Japan, Italy and Colombia, there has been good responses. This could be because of a positive specific strain of *H. pylori*, it could also be because of the patients' age and their immune system. In conclusion, due to the low costs of the methods of *H. pylori* detection and treatment, its diagnosis in patients with immune thrombocytopenic purpura should be routinely.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*; idiopathic thrombocytopenic purpura; *Helicobacter pylori* eradication

¹ Ciclos Clínicos.

² Coordinación de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Quintana Roo. División de Ciencias de la Salud, Universidad de Quintana Roo, México.

Correspondence

Dra. María Valeria Jiménez Báez
valeria.jimenezb@gmail.com

ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica idiopática es un trastorno autoinmunitario adquirido, caracterizado por la destrucción inmunológica de las plaquetas en respuesta a un estímulo desconocido; se define como el recuento plaquetario en sangre periférica menor a $100 \times 10^9/L$ en ausencia de cualquier iniciador o causa subyacente a la trombocitopenia. De acuerdo con su duración se clasifica en recién diagnosticada (tres meses desde el diagnóstico), persistente (3 a 12 meses) y crónica (más de 12 meses).¹

Helicobacter pylori es una bacteria espiral microaerófila gramnegativa que coloniza el estómago humano de más de 50% de la población mundial. Está relacionada con el origen de la gastritis histológica, las úlceras pépticas, el linfoma gástrico primario de células B y el adenocarcinoma del estómago.² Existe creciente evidencia de que la erradicación de esta bacteria aumenta de manera efectiva el recuento de plaquetas en una proporción considerable de pacientes infectados con púrpura trombocitopénica idiopática, aunque se desconoce el mecanismo exacto de su relación.

Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* en púrpura trombocitopénica idiopática

La prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática varía de acuerdo con la edad y el área geográfica, entre otros factores; se han descrito cifras muy variadas en diversos estudios, en los que se observa de 41 a 75% en pacientes adultos^{3,4} y de 26 a 90.5% en pacientes pediátricos.^{5,6} En México el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla publicó datos de 237 pacientes a los que se les determinó conteo de plaquetas: 42% tuvo infección por *Helicobacter pylori* ($n=99$), 14% con púrpura trombocitopénica idiopática; 60% de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática tenían infección por *H. pylori*.⁷

Fisiopatología

La infección por *H. pylori* está determinada por algunas características básicas de la bacteria, como ureasa, flagelo y adhesinas, además por factores de virulencia, como CagA y VacA, que juegan papeles específicos en la colonización primaria e infección. Otro gran número de fac-

tores de virulencia se han identificado por tener el potencial de modular la respuesta inmunitaria del huésped. Las células T por lo general responden poco durante la infección por *H. pylori* y la respuesta existente es polarizada hacia una respuesta de Th. Se cree que este tipo de respuesta puede inducirse por la proteína activadora de neutrófilos (HP-NAP) y la pared lipopolisacárida de la célula. La HP-NAP es una proteína de 150 kDa, con estructura similar a la bacterioferritina, que atrae y activa los neutrófilos, promueve su adhesión endotelial y la producción de radicales de oxígeno y quimiocinas. HP-NAP puede cambiar respuestas de antígeno-específicas de células T, de una Th2 predominante a un fenotipo Th1 polarizado, caracterizado por altas concentraciones de interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa-productor. La pared lipopolisacárida de la célula muestra algunos antígenos del grupo de sangre, como Leb, Lex, Ley y H-tipo 1; estos antígenos son conocidos por estar implicados en el proceso adhesivo del germen.⁸

Mecanismos potenciales de trombocitopenia inducida por *Helicobacter pylori*

Se ha postulado la idea de que la infección por *H. pylori* ejerce un efecto causal en la autoinmunidad responsable de la púrpura trombocitopénica idiopática a través del mimetismo molecular. El antígeno citotoxina asociada con el gen A (CagA) es una de las proteínas de *H. pylori* con mayor virulencia. Las cepas de esta bacteria pueden dividirse en CagA positivas y CagA negativas.⁹

Los resultados variados del tratamiento de erradicación de *H. pylori* que se han obtenido en varios países podrían explicarse por la distinta prevalencia de *H. pylori* CagA positivo, debido a que éste es más prevalente en Japón, por ejemplo, que en Norteamérica.¹⁰ Asimismo, las inmunoglobulinas G asociadas con plaquetas (PAIgG) se han encontrado en pacientes con

púrpura trombocitopénica idiopática con y sin infección por *H. pylori*.⁴ En la púrpura trombocitopénica idiopática, las plaquetas son destruidas por autoanticuerpos plaquetarios que se unen a múltiples objetivos en la superficie de las plaquetas. Las glucoproteínas IIb/IIIa y Ib en la membrana plaquetaria son de los objetivos más comunes.¹¹ Cheng y colaboradores apoyan la hipótesis del mimetismo molecular al demostrar que los anticuerpos anti-GPIIb/IIIa producidos por células B están elevados en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática e infección por *H. pylori* CagA positivo y concluyen que el antígeno CagA comparte epítomos antigénicos similares con GPIIb/IIIa.⁹ Es decir, el antígeno CagA de *H. pylori* puede inducir la producción de anticuerpos anti-GPIIb/IIIa mediante un mecanismo de mimetismo molecular al ser reconocidos por la PAIgG.

El posible papel de las cepas positivas de CagA en el origen de la púrpura trombocitopénica idiopática se reconoció en dos estudios moleculares.¹² El primero mostró disminución en las inmunoglobulinas G asociadas con plaquetas en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática después de la erradicación de la infección por *H. pylori*, así como la existencia de mimetismo molecular entre esos anticuerpos y la proteína CagA. El segundo estudio demostró que los anticuerpos CagA realizan reacciones cruzadas con péptidos específicamente expresados por plaquetas de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. Apoya la asociación entre CagA y esta enfermedad, propone una posible explicación para el hecho de que la púrpura trombocitopénica idiopática puede aparecer en un solo subtipo de pacientes infectados con cepas positivas de CagA. Otros supuestos objetivos son los antígenos de Lewis (Le), que son expresados por *H. pylori* en una cepa específica. Los antígenos Le se adhieren a las plaquetas y pueden servir como objetivos para anticuerpos anti-Le.¹²

Erradicación de *H. pylori*

En la mayor parte de los estudios revisados, la erradicación de esta bacteria se realizó mediante el tratamiento conjunto de antibióticos (amoxicilina 100 mg, dos veces al día), claritromicina (250 mg, 3 veces al día) y un inhibidor de la bomba de protones (pantoprazol 40 mg, dos veces al día) durante siete días. El mecanismo de acción de la amoxicilina ocurre a través de la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, uniéndose a proteínas específicas llamadas PBPs (*Penicillin-Binding Proteins*), localizadas en la pared celular. Al impedir que la pared celular se construya de manera correcta, la amoxicilina ocasiona, en último término, la lisis de la bacteria y su muerte.¹³

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana al interferir en la síntesis de proteínas en las bacterias sensibles, ligándose a la subunidad 50s ribosomal. El pantoprazol, por último, es protector de la mucosa gástrica, suprime la secreción gástrica de ácido al inhibir la bomba (H^+ , K^+)-ATPasa dependiente y forma enlaces covalentes en dos sitios diferentes de la membrana de las células secretoras.¹⁴ En el estudio italiano de Emilia y su grupo, la erradicación se comprobó con la prueba del aliento con urea cuatro semanas después del tratamiento. El conteo de plaquetas se revisó cada dos semanas. Se analizaron 30 pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática; de éstos, 13 se detectaron con *Helicobacter pylori*. De estos últimos, la infección se erradicó en 12 (92%) y cuatro tuvieron una respuesta plaquetaria completa ($90 \times 10^9/L$ - 120×10^9).⁸ En un estudio mexicano, Estrada-Gómez y colaboradores reportaron 21% de incremento en el conteo de plaquetas posterior al tratamiento de erradicación cuádruple.⁷

Eficacia de la erradicación

Cada estudio tiene criterios de inclusión que abarcan desde intervalos de edad hasta una línea

base plaquetaria determinada, por lo que tratar de establecer una definición única de respuesta completa a la erradicación no sería algo objetivo; sin embargo, de los artículos revisados, la mayor parte obtuvo resultados favorables al percibir un aumento significativo del recuento plaquetario. En pacientes pediátricos, Brito y su grupo reportaron 60% de pacientes que tuvieron incremento plaquetario mayor de 150×10^9 después de la erradicación de la bacteria, comparado con 18% del grupo control.⁶ En adultos, Hwang y colaboradores reportaron cifras de incremento plaquetario de 9% en pacientes no infectados y de 51% en los del grupo con *H. pylori* positivo.³

En un metanálisis realizado por Stasi y su grupo¹⁵ se demostró que la respuesta al tratamiento es más exitosa en poblaciones con prevalencias altas de *H. pylori* o en pacientes con trombocitopenia leve. En este metanálisis, de los estudios realizados en Japón, 58% de los pacientes tuvo respuesta en su conteo de plaquetas, comparados con 38% de los pacientes de otros países. Asimismo, de los pacientes con recuentos de menos de 30×10^9 , 35% tuvo respuesta en sus recuentos; en tanto que el alivio se produjo en 50% de los pacientes cuando el valor fue superior a este nivel.¹⁶

La mayor parte de los estudios publicados acerca de púrpura trombocitopénica idiopática e infección por *H. pylori* muestran limitaciones de acuerdo con el área poblacional donde se realizan, así como muestras poblacionales pequeñas o limitaciones metodológicas.

Se ha propuesto que el efecto del tratamiento de erradicación se debe más a éste que a la eliminación de *H. pylori*, pues se sabe que los antibióticos macrólidos –prescritos en todo el mundo en los tratamientos de erradicación– poseen propiedades antiinflamatorias que pueden inhibir a las citocinas proinflamatorias.¹⁷ No obstante, al prescribir tratamiento a pacientes con *H. pylori* negativo con el mismo régimen

de antibióticos se comprobó que los fármacos por sí mismos no ejercen efectos farmacológicos directos que conduzcan a mejorar el recuento plaquetario, lo que confirmó que la eficacia del tratamiento está en la erradicación de la bacteria y, por tanto, está limitada a los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática y *H. pylori* positivos.⁴

CONCLUSIONES

Debido al reconocimiento de la relación entre *H. pylori* y púrpura trombocitopénica idiopática, varios autores^{3,5,15} recomiendan examinar a todos los pacientes con esta enfermedad, adultos o pediátricos; incluso, algunos sustentan la detección y la erradicación de la infección por esta bacteria de manera rutinaria, sobre todo en casos de poblaciones con prevalencia alta de infección por *H. pylori* o en los casos resistentes a la administración de esteroides o que tengan recaídas y requieran tratamiento secundario; porque además de demostrar una respuesta favorable, el costo y los efectos secundarios del tratamiento de erradicación son bajos y el tiempo de éste es corto.

REFERENCIAS

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-4207. Consultado el 12 abril de 2016. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/117/16/4190>
2. Graham DY, Sung JJ. *Helicobacter pylori*. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, directores. *Enfermedades digestivas y hepáticas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 8ª ed. Madrid: Elsevier 2008;1049-1062.
3. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, et al. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gut Liver* 2015;1-6. Consultado el 12 abril de 2016. Disponible en: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl14483>
4. Takashani, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;124:91-96. Consultado el 12 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675413>
5. Abdollahi A, Shoar S, Ghasemi S, Zohreh OY. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for idiopathic thrombocytopenic purpura in children? *Ann Afr Med* 2015;14:177-181. Consultado el 12 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.annalsafrmed.org/article.asp?issn=1596-3519;year=2015;volume=14;issue=4;spage=177;epage=181;aulast=Abdollahi>
6. Brito HS, Braga JA, Loggetto SR, Machado RS, et al. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: a randomized controlled trial. *Platelets* 2015;26:336-341. Consultado el 12 de abril de 2016. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832381>
7. Estrada-Gómez RA, Parra-Ortega I, Martínez-Barreda C, Ruiz-Argüelles GJ. *Helicobacter pylori* infection and thrombocytopenia: a single-institution experience in México. *Rev Invest Clín* 2007;59:112-115.
8. Emilia G, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood* 2007;110:3833-3841. Consultado el 12 de abril de 2016. Disponible en <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/110/12/3833.full.pdf?sso-checked=true>
9. Cheng YS, Kuang LP, Zhuang CL, Jiang JD, Shi M. Effects of cytotoxin-associated gene A (CagA) positive *Helicobacter pylori* infection on anti-platelet glycoprotein antibody producing B cells in patients with primary idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Pak J Med Sci* 2015;31:121-126. Consultado 12 abril del 2016. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386170/>
10. Pérez-Pérez GI, et al. Country-specific constancy by age in cagA+ proportion of *Helicobacter pylori* infections. *Int J Cancer* 1997;72:453-456. Consultado el 12 abril de 2016. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9247289>
11. Berchtold P, Wenger M. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura: their clinical significance and response to treatment. *Blood* 1993;81:1246-1250. Consultado el 12 de abril de 2016. Disponible en <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/81/5/1246.full.pdf?sso-checked=true>
12. Kim, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication for the 1st line treatment of immune thrombocytopenia patients with moderate thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2014;94:739-746. Consultado el 12 de abril de 2016. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25501820>
13. Chambers HE. Inhibidores de la síntesis de proteína y otros antibacterianos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. *Goodman y Gillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ª ed. México: McGraw Hill 2006;1182-1188.

14. Michel M, Cooper N, Jean C, Frizzera C, Bussel J. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? Blood 2004;103:890-896. Consultado el 12 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/103/3/890>
15. Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and chronic ITP. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;206-212. Consultado 12 abril del 2016. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2008/1/206.long>
16. Stasi R, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009;113:1231-1240. Consultado el 12 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/113/6/1231.full.pdf?sso-checked=true>
17. Ianaro A, et al. Anti-inflammatori activity of macrolide antibiotics. J Pharmacol Exp Ther 2000;292:156-163. Consultado el 12 de abril de 2016. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604943>