

Erradicación de *Helicobacter pylori* para la trombocitopenia inmune: protocolo de una revisión sistemática

Valentina Llovet^{1,2}, Diego Lobos^{1,2}, Nicolás Triantafilo^{2,3}, Romina Torres⁴, Arnoldo Riquelme^{5,6}, Gabriel Rada^{2,3,7*}

Resumen: Introducción: La trombocitopenia inmune es una enfermedad caracterizada por destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos. Se ha planteado que *Helicobacter pylori* podría actuar como gatillante y modulador de dicha enfermedad, por lo que el objetivo de esta revisión es evaluar si la erradicación de este agente podría constituir un tratamiento efectivo para la trombocitopenia inmune. Métodos: El protocolo fue diseñado, y será reportado, en línea con *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P)*. Se realizará una búsqueda de estudios controlados aleatorizados, que incluyan pacientes con trombocitopenia inmune y que hayan recibido terapia de erradicación para *Helicobacter pylori*. Los desenlaces a evaluar serán el sangrado, la mortalidad, la necesidad de esplenectomía, el incremento en el recuento plaquetario, entre otros. Realizaremos búsquedas sensibles en MEDLINE, CENTRAL y EMBASE, sin restricción por lenguaje o publicación, las cuales serán complementadas con búsquedas en otras fuentes. Al menos dos investigadores realizarán de manera independiente la selección de los estudios y la extracción de los datos. Se evaluará el riesgo de sesgo utilizando la herramienta recomendada por la colaboración Cochrane. Se realizará metanálisis y se presentarán los datos mediante el método GRADE. Fortalezas y debilidades: Esta revisión sistemática entregará una síntesis rigurosa y actualizada de los efectos de la erradicación de *Helicobacter pylori* en la trombocitopenia inmune. La principal limitación podría provenir de la baja cantidad o calidad de los estudios primarios sobre este tema. Número de registro de revisión sistemática (PROSPERO): CRD42015022161

Palabras clave: Trombocitopenia inmune; *Helicobacter pylori*; terapia de erradicación; revisión sistemática; metanálisis; Epistemonikos.

Abstract: Background: Immune Thrombocytopenia is a condition characterized by antibody-mediated platelet destruction. *Helicobacter pylori* has been postulated as a potential trigger or modulator in this disease, so *Helicobacter pylori* eradication has been proposed as a possible therapeutic alternative. Methods: The protocol was designed and will be reported in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P). We will conduct a search of randomized controlled trials, including patients with immune thrombocytopenia that received eradication therapy for *Helicobacter pylori*. The evaluated outcomes will be bleeding, mortality, need of splenectomy, platelet count, among others. We will develop sensitive search strategies for MEDLINE, EMBASE and CENTRAL, with no language or publication restriction. We will complement electronic searches with other sources. At least two reviewers will independently select trials and extract data. We will use Cochrane tool for risk of bias assessment to assess included studies. We will conduct meta-analysis and data will be presented using the GRADE approach. Strengths and limitations: This systematic review will provide a rigorous and updated summary of the effects of *Helicobacter pylori* eradication on immune thrombocytopenia. The main limitation might arise from the low quantity or quality of trials identified for this topic. Systematic review register number (PROSPERO): CRD42015022161

Keywords: Immune thrombocytopenia; *Helicobacter pylori*; eradication therapy; systematic review; meta-analysis; Epistemonikos.

Fecha de envío: 21 de Septiembre de 2016 - Fecha de aceptación: 13 de Diciembre de 2016

(1) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Proyecto Epistemonikos.

(3) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(4) Biblioteca Biomédica, Bibliotecas UC, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(5) Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(6) Centro de Educación Médica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(7) Centro Evidencia UC, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de correspondencia: radagabriel@epistemonikos.org



Introducción

La Trombocitopenia inmune, también llamada púrpura trombocitopénica inmune o púrpura trombocitopénica idiopática, es una enfermedad adquirida en la cual existe una destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos antiplaquetarios, lo que lleva a una disminución de la producción de las mismas por parte del megacariocito (Nugent *et al.*, 2009). Esto conlleva un aumento en el riesgo de sangrado, el cual ocasionalmente puede ser severo y con riesgo vital.

Su incidencia anual varía entre los 2,9 a 3,9 casos por cada 100.000 habitantes (Abrahamson *et al.*, 2009; Schoonen *et al.*, 2009; Moulis *et al.*, 2014), y su prevalencia, entre los 9,5 y los 11,2 casos/100.000 habitantes (Segal & Powe, 2006; Terrell *et al.*, 2012).

En niños tiende a tener un curso agudo y autolimitado remitiendo en más del 70% de los casos dentro del primer año (Neunert *et al.*, 2013). Sin embargo, en adultos tiende a tener un curso crónico, en muchos casos a pesar del tratamiento con corticoides, que constituye la terapia de primera línea.

Se ha planteado que *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), conocido por su influencia en el desarrollo de enfermedades gastrointestinales, también podría jugar un rol en patologías fuera del sistema digestivo, entre las que se cuenta la trombocitopenia inmune. Este agente produciría un aumento en la producción de anticuerpos por reacción cruzada a antígenos, por un mecanismo no completamente claro.

Una teoría propone que existiría una disrupción del epitelio secundaria a la inflamación producida por *H.pylori*, lo que le permitiría al antígeno la entrada y acceso al sistema inmune. Otra teoría propone que las células dendríticas actuarían como presentadoras de antígeno, lo cual se basa en la observación de que estas células extienden su lámina propia a través de epitelios intactos por medio de vías paracelulares y que por lo tanto, podrían “muestrear” antígenos lumenales a través del epitelio intacto. Así, una vez que la célula dendrítica se une a *H.pylori* o a sus antígenos se induciría una respuesta inmune con características de respuesta Th1 y Th2, con aumento en la producción de IL-12 e IL-10.

Por otro lado, se ha visto que la infección por *H.pylori* genera una mayor producción de anticuerpos en células epiteliales gástricas, epitelio tubular renal, glándulas salivales y epitelio duodenal (Jackson *et al.*, 2005).

Se ha planteado que la erradicación de *H.pylori* del epitelio gástrico aliviaría la inflamación, eliminaría la exposición al antígeno, y llevaría a una reducción en la producción de anticuerpos (Jackson *et al.*, 2005).

Múltiples revisiones sistemáticas, en su mayor parte basadas en estudios observacionales, han mostrado mejoría en el recuento plaquetario (Franchini & Veneri, 2003; Franchini *et al.*, 2007; Arnold *et al.*, 2009; Stasi *et al.*, 2009). Sin embargo, ninguna de ellas se encuentra actualizada, e incorporan solo uno de varios estudios aleatorizados existentes (Llovet & Rada, 2016).

Objetivo:

Evaluar los efectos de la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con trombocitopenia inmune.

Métodos

El protocolo fue diseñado, y será reportado, en línea con *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P)* (Anexo 1).

Tipo de estudios

En esta revisión sistemática incorporaremos exclusivamente estudios controlados aleatorizados.

Tipo de participantes

Incluiremos estudios que evalúen adultos o niños, con trombocitopenia inmune de cualquier etiología y diagnosticada según los criterios que cada estudio indique.

Los estudios en que la infección gástrica con *H.pylori* no haya sido demostrada también serán incluidos en nuestra revisión.

Tipos de intervenciones

Consideraremos estudios que evalúen la erradicación de *H.pylori* con un esquema que incluya al menos la combinación de un inhibidor de bomba de protones con un antibiótico, por al menos 7 días. La certificación de la erradicación por test invasivos o no invasivos no será considerado un criterio de inclusión, pero será parte del análisis de sensibilidad y de subgrupo en caso que los datos lo permitan.

Tipo de desenlaces

Desenlaces primarios:

Sangrado (evaluado de cualquier forma)

Mortalidad

Necesidad de esplenectomía

Desenlaces secundarios:

Efectos adversos

Recuento plaquetario

Tasa de respuesta parcial y completa

Método de búsqueda para identificar estudios

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Con el fin de acelerar el proceso, en una primera instancia generamos una estrategia en MEDLINE utilizando el *software* Quickstrategy™ (Fundación Epistemonikos, en desarrollo, no disponible en versión pública) desarrollado por Epistemonikos. Este *software* aplica minería de datos sobre un set de entrenamiento consistente en estudios primarios relevantes a esta pregunta, y lo compara con un set de estudios primarios no relevantes, provenientes de la base de datos Epistemonikos (Rada *et al.*, 2013). Con esta información, entrega una lista de términos libres y términos MeSH pertinentes, y facilita la creación de una estrategia mediante una interfaz *ad hoc*. El set de entrenamiento que se utilizará está constituido por la matriz de evidencia sobre esta pregunta en Epistemonikos (Villalón *et al.*, 2016).

Esta estrategia será revisada por una especialista en información (RT), quien utilizará la lista de chequeo PRESS para validar y eventualmente modificar la estrategia (McGowan *et al.*, 2016).

La búsqueda será adaptada para realizar una búsqueda electrónica en CENTRAL y EMBASE.

No se realizará ningún tipo de restricción por fecha, idioma o estado de publicación.

El detalle de la estrategia de búsqueda se encuentra descrito en el **Anexo 2**.

Otras fuentes

Se realizará una búsqueda ampliada para identificar artículos que puedan haberse pasado por alto en la búsqueda de bases de datos electrónicas, para así identificar “literatura gris” y estudios por publicar.

Incluye lo siguiente:

1. Revisión de conferencias y congresos: los siguientes congresos serán revisados a partir del año 2006 inclusive: *American Society of Hematology Annual Meeting*, *Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology*, *International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation and Cancer*.
2. Búsqueda en otras revisiones sistemáticas pertinentes: analizaremos los estudios incluidos y excluidos de todas las revisiones sistemáticas pertinentes en la base de datos Epistemonikos (15). Esta base es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos.

3. Revisión manual de referencias: realizaremos una búsqueda manual en las listas de referencia de todos los estudios incluidos, y en las revisiones narrativas y guías de práctica clínica más relevantes.
4. Contacto con expertos vía correo electrónico: se contactará a los autores de estudios incluidos y a expertos locales o extranjeros en el área, para solicitar cualquier información adicional publicada o no publicada.
5. Búsqueda de artículos relacionados: utilizando la referencia de cada uno de los estudios incluidos se utilizarán las herramientas *related articles* de Pubmed, la base de datos Scopus y Google Scholar para encontrar artículos posiblemente relacionados
6. Se realizará la búsqueda en el portal de *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), para identificar estudios aún no publicados.

Análisis y recolección de los datos

Selección de los estudios

Todos los registros identificados serán subidos a la herramienta Collaboratron™ (Epistemonikos Foundation), desarrollada por Epistemonikos.

El título y resumen de cada registro identificado en la búsqueda será revisado de manera independiente por dos revisores (VL, DL). Se obtendrá el texto completo de aquellos artículos considerados como potencialmente elegibles, el cual también será evaluado por al menos dos autores de manera independiente (VL, DL, NT).

Los desacuerdos serán resueltos por consenso, y en caso de persistir, un tercer revisor tomará la decisión definitiva (GR).

En caso que en el texto completo de un artículo no se reporte información necesaria para decidir su inclusión, se contactará a los autores.

Extracción y manejo de los datos

Al menos dos autores (VL, DL, NT) extraerán los datos de manera independiente utilizando una planilla de extracción de datos especialmente desarrollada y piloteada para este proyecto.

Los desacuerdos serán resueltos por consenso, y en caso de persistir, por un tercer revisor.

Se recolectará la siguiente información:

Información general: identificador de la referencia, autor, año y revista.

Métodos del estudio: diseño de estudio, método de aleatorización, método de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, completitud de los datos, cegamiento.

Características de los participantes: edad, sexo, criterios diagnósticos de trombocitopenia inmune utilizados, recuento plaquetario, duración del cuadro, criterios de inclusión/exclusión, método de confirmación de *H.pylori*, uso de corticoides previos, historia de transfusiones, historia de erradicación previa, historia de úlcera péptica, historia de virus Hepatitis B o C, factores de virulencia de *H.pylori*, número de pacientes aleatorizados.

Intervenciones: esquema de erradicación (fármacos utilizados, duración, continuo versus secuencial), utilización de esquema de segunda línea, método de confirmación de erradicación, tasa de pacientes erradicados, tipo y esquema de corticoides, otras coinervenciones, uso o no de placebo, número y razón de abandonos.

Desenlaces: descripción de las medidas utilizadas, naturaleza dicotómica/continua del desenlace, y resultados, número de eventos y número de pacientes en cada grupo para variables dicotómicas, y promedio, medidas de variabilidad y número de pacientes para variables continuas.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El riesgo de sesgo de cada estudio incluido será evaluado de manera independiente por al menos dos revisores (VL, DL, NT) utilizando la herramienta de riesgo de sesgo recomendada por la colaboración Cochrane (Higgins *et al.*, 2011). Esta herramienta incluye juicios sobre la generación de la secuencia aleatoria; el ocultamiento de la secuencia de aleatorización; el cegamiento de los participantes, personal y evaluadores de desenlaces; la existencia de datos incompletos; el reporte selectivo de desenlaces; y otras fuentes de sesgo. Cada uno de estos criterios será clasificado como: alto riesgo de sesgo, bajo riesgo de sesgo, o "no claro" (ya sea porque el estudio no lo reporta claramente o porque no queda claro el potencial sesgo que pueda introducir dicho criterio en este caso puntual). Los desacuerdos serán resueltos por consenso, y en caso de persistir, por un tercer revisor (GR).

Medidas de efecto del tratamiento

Para las variables dicotómicas el efecto del tratamiento será expresado como riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Para las variables continuas el efecto del tratamiento

será expresado como diferencia de medias (DM) con IC del 95%. Si el desenlace continuo es medido utilizando escalas diferentes, se expresará el resultado como diferencia de medias estandarizada (DME) con IC del 95%.

Aspectos relacionados con la unidad de análisis

La unidad de análisis será el paciente individual. Dado que esperamos encontrar solo estudios aleatorizados de diseño estándar (grupos paralelos), cada paciente habrá recibido sólo una intervención. En los estudios en que se hayan comparado más de dos intervenciones (régimen A versus régimen B versus placebo), se prestará especial atención a evitar el conteo doble de pacientes en el metanálisis, dividiendo los números en el grupo control en el número de grupos considerados como intervención.

Estrategias para manejar datos faltantes

Contactaremos a los autores que no reporten datos en los estudios primarios. Si no recibimos respuesta de parte de los autores luego de dos intentos, analizaremos solo los datos disponibles. Analizaremos el impacto de los datos faltantes en la sección "Discusión" de nuestra revisión de acuerdo con el "peor escenario" y "mejor escenario". En los casos en que los autores no reportan un análisis siguiendo el principio de intención de tratar, o reporten intención de tratar modificada, analizaremos los datos siguiendo este principio cuando sea posible. En caso de no ser posible, abordaremos el potencial impacto de esto en la sección "Discusión" de nuestra revisión.

Evaluación de la heterogeneidad

Evaluaremos la heterogeneidad de manera cuantitativa utilizando un test estadístico formal (estadístico Q) y el estadístico I^2 . La heterogeneidad estadística significativa será definida como al menos uno de los test positivo (ya sea $P < 0,10$ utilizando el test de Mantel-Haenszel χ^2 , o $I^2 > 50\%$).

Evaluación del sesgo de reporte

Investigaremos la presencia de sesgo de publicación visualmente con el uso de un *funnel plot* si el número de estudios identificados es mayor a 10. Consideraremos como evidencia de asimetría un valor $P < 0,1$. Otros sesgos de reporte, incluyendo el reporte selectivo de los desenlaces, serán evaluados de acuerdo con las discrepancias entre el registro o protocolo y la publicación final. Si no encontramos un registro o protocolo del estudio, contactaremos a los autores para obtener más información.

Síntesis de datos

Si es posible, combinaremos los resultados de todos los estudios en un metanálisis comparando la intervención versus placebo o no tratamiento para cada desenlace. Realizaremos metanálisis separados para poblaciones o intervenciones específicas si existe heterogeneidad estadísticamente significativa que sea explicada por alguna de estas, o si se detecta un efecto de subgrupo convincente. Utilizaremos un modelo de efectos aleatorios para todos los análisis.

El análisis estadístico se llevará a cabo de acuerdo con las guías de la Colaboración Cochrane (Higgins & Green, 2008) y la síntesis será realizada con el *software* Review Manager [RevMan] (The Cochrane Collaboration, 2014) de esta misma colaboración.

Análisis de subgrupo e investigación de la heterogeneidad

Investigaremos los siguientes subgrupos en caso que sea posible: adultos versus niños; trombocitopenia inmune aguda versus crónica (según la clasificación de la Sociedad Americana de Hematología (Rodeghiero *et al.*, 2009); estudios en que la erradicación fue confirmada versus no confirmada; estudios con alta tasa de erradicación versus baja.

Análisis de sensibilidad

Realizaremos análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de:

- Riesgo de sesgo de los estudios incluidos, comparando estudios con alto versus bajo riesgo de sesgo.
- Tasa de erradicación de *H. pylori*, comparando estudios con alta tasa de erradicación (>90%) versus estudios con tasa de erradicación no alta. En caso que los estudios no reporten este dato, asumiremos la tasa de erradicación promedio reportada en la literatura para el esquema utilizado.

Graduación de la certeza de la evidencia

Evaluaremos la certeza (también llamada calidad) de la evidencia para cada desenlace utilizando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) (Atkins *et al.*, 2004). Realizaremos un juicio sobre la certeza de la evidencia en los dominios de riesgo de sesgo, consistencia, precisión, evidencia directa o indirecta y posibilidad de sesgo de publicación. Agregando los juicios sobre cada dominio, estimaremos si la certeza es alta, moderada, baja o muy baja.

Elaboraremos tablas de resumen de resultados (*Summary of Findings - SoF*) con el *software* GRADEpro (McMaster University, 2014) y prepararemos tablas SoF interactivas (DECIDE Consortium, 2015).

Fortalezas y limitaciones

Esta revisión sistemática entregará evidencia actualizada sobre una intervención de bajo costo y segura que podría tener un alto impacto en los pacientes con trombocitopenia inmune. La principal limitación podría provenir de la baja cantidad o calidad de los estudios primarios sobre este tema.

Contribuciones y reconocimientos

Contribuciones: VL, DL y GR iniciaron y diseñaron el protocolo. NT, AR y PR revisaron y mejoraron el protocolo. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

Fuentes de financiamiento: Interno

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionada con la temática de este trabajo.

Referencias

Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS & Logie J. (2009). The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *European journal of haematology* **83**, 83-89.

Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG & Crowther MA. (2009). Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* **94**, 850-856.

Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW, Jr. & Group GW. (2004). Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC health services research* **4**, 38.

DECIDE Consortium. (2015) Interactive Summary of Findings (iSoF) [Software]. Version August 2016. <http://isof.epistemonikos.org>

Epistemonikos Foundation. Collaboratron [Software]. <http://collaboratron.epistemonikos.org>

Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G & Veneri D. (2007). Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **60**, 237-246.

Franchini M & Veneri D. (2003). *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* **88**, 1087-1091.

- Fundación Epistemonikos. (en desarrollo, no disponible en versión pública) Quickstrategy [Software].
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA, Cochrane Bias Methods G & Cochrane Statistical Methods G. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* **343**, d5928.
- Higgins JP & Green S. (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, vol. 5. Wiley Online Library.
- Jackson S, Beck PL, Pineo GF & Poon MC. (2005). Helicobacter pylori eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *American journal of hematology* **78**, 142-150.
- Llovet V & Rada G. (2016). Does Helicobacter pylori eradication play a role in immune thrombocytopenia (ITP)? *Medwave* **16**, e6528.
- McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V & Lefebvre C. (2016). PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of clinical epidemiology* **75**, 40-46.
- McMaster University. (2014) GRADEpro [Computer program] Version August 2016. www.grade.pro.org
- Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M & Sailler L. (2014). Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* **124**, 3308-3315.
- Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld E, Vesely SK, Adix L, Blanchette VS, Kuhne T & Intercontinental Cooperative ITPSGRIIP. (2013). Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* **121**, 4457-4462.
- Nugent D, McMillan R, Nichol JL & Slichter SJ. (2009). Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *British journal of haematology* **146**, 585-596.
- Rada G, Perez D & Capurro D. (2013). Epistemonikos: a free, relational, collaborative, multilingual database of health evidence. *Studies in health technology and informatics* **192**, 486-490.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kuhne T, Ruggeri M & George JN. (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* **113**, 2386-2393.
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J & Kaye JA. (2009). Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British journal of haematology* **145**, 235-244.
- Segal JB & Powe NR. (2006). Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* **4**, 2377-2383.
- Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S & Bussel JB. (2009). Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* **113**, 1231-1240.
- Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB & George JN. (2012). Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *American journal of hematology* **87**, 848-852.
- The Cochrane Collaboration. (2014) Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5>
- Villalón A, Browne J & Llovet V. (2016). Matrix of evidence (Epistemonikos): Helicobacter pylori eradication for immune thrombocytopenia (ITP). Accedido en <http://www.epistemonikos.org/matrixes/57a7a6db-18d84e213e03b129> el 20 de Septiembre de 2016