

***Helicobacter pylori* en pacientes esplenectomizados con trombocitopenia inmune primaria**

Guillermo Gutiérrez-Espíndola,^a
Irazu Gallardo-Wong,^b
Segundo Morán-Villota,^b
Emma Álvarez-Pantoja,^a
Susana Guerrero-Rivera,^c
Jesus Medrano-Contreras,^a
Juan Manuel Gallardo-Montoya,^d
Luis A. Maillón-García^a

***Helicobacter pylori* in esplenectomized patients with immune primary trombocytopenia**

Background: Primary Immune Thrombocytopenia (TIP) is an autoimmune disease that accelerates the peripheral destruction of platelets and alters megakaryocytopoiesis. *Helicobacter pylori* infection and eradication has been associated with an increase in the platelet count in patients with IPT. The aim of this article is to evaluate the platelet response after *H. pylori* eradication in patients with chronic splenectomized IPT

Methods: between 2008 and 2009, adult patients with a diagnosis of chronic IPT, splenectomized; They were given breath test with carbon 13-labeled urea (PAU13C). Patients who tested positive received eradication treatment with amoxicillin, omeprazole and clarithromycin for 14 days. After 6 weeks of treatment, a second PAU13C was performed. Baseline platelet counts were performed and every six months until the completion of two years.

Results: 40 patients, 34 women and 6 men were included, PAU13C was positive in 17 patients (42.5%). *H. pylori* eradication was obtained in 16 patients (94%) confirmed by post-treatment PAU13C. In the follow-up of the patients it was observed that there was increase of platelets in 7 of the patients with eradication of *H. pylori*, while of the patients not infected in 9 also an increase of platelets was observed.

Conclusions: There were no differences in the increase in platelet count among patients positive or negative to the *H. pylori* breath test at follow-up at 24 months.

Keywords Palabras clave

Thrombocytopenia	Trombocitopenia
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
Blood platelets	Plaquetas

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad adquirida mediada por autoanticuerpos que aceleran la destrucción periférica de las plaquetas, ocasiona alteraciones de la megacariocitopoyesis y destrucción de plaquetas mediada por células T.^{1,2} Los pacientes pueden encontrarse asintomáticos o presentar hemorragias graves, lo que dependerá de la severidad de la trombocitopenia. De acuerdo al origen, en 80% de los pacientes, la TIP se considera primaria y en el resto, la enfermedad es secundaria o asociada a otras entidades como lupus eritematoso generalizado, síndrome antifosfolípido, fármacos o infecciones virales (hepatitis C o VIH) o bacterianas, como el *Helicobacter pylori*.³ El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria Gram negativa, que coloniza el estómago de, aproximadamente, el 50% de la población mundial, y ha sido señalada como la responsable de gastritis crónica, úlcera péptica y puede ser cofactor del desarrollo de adenocarcinoma gástrico o linfoma asociado a mucosas.^{4,5}

Desde el informe por Gasbarrini en 1998 sobre la trombocitopenia asociada a infección por *H. pylori*,⁶ se han publicado informes en diferentes países, señalando que la prevalencia de la infección en pacientes con trombocitopenia es similar a la reportada en la población general igualada por edad y área geográfica. Después de la erradicación del *H. pylori*, aproximadamente en 50% de los pacientes se observa incremento de la cuenta de plaquetas.⁷

Tomando en cuenta que se ha reportado la frecuencia de *H. pylori* en pacientes con TIP con y sin antecedente de esplenectomía, uno de nuestros objetivos fue conocer la frecuencia de la infección asociada solo en pacientes con TIP, pero que tuvieran antecedentes de esplenectomía para conocer la frecuencia en un grupo más homogéneo de pacientes con TIP; asimismo, otro objetivo fue observar la evolución de la cifra de plaquetas después de la erradicación del *H. pylori*, comparándose con los pacientes no infectados.

^aServicio de Hematología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^bUnidad de Investigación en Gastroenterología, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^cDivisión de Investigación, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^dUnidad de Investigación en Enfermedades nefrológicas, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Guillermo Gutiérrez Espíndola
Correo electrónico: gmogutes@hotmail.com

Recibido: 22/05/2017

Aceptado: 19/06/2017

Introducción: la trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune que acelera la destrucción periférica de las plaquetas y altera la megacariocitopoyesis. La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* se ha asociado al incremento en la cuenta de plaquetas en los pacientes con TIP. El objetivo de este trabajo fue evaluar la respuesta de plaquetas después de la erradicación del *H. pylori* en pacientes con TIP crónica esplenectomizados.

Métodos: entre 2008-2009 fueron incluidos pacientes adultos con diagnóstico de TIP crónica, esplenectomizados; se les realizó prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 (PAU13C). Los pacientes que resultaron positivos a la prueba recibieron tratamiento de erradicación con amoxicilina, omeprazol y claritromicina por 14 días. Después de 6 semanas de

tratamiento, se realizó una segunda PAU13C. Se realizaron cuenta de plaquetas basal y cada seis meses hasta completar dos años.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes, 34 mujeres y 6 hombres, la PAU13C resultó positiva en 17 pacientes (42.5%). La erradicación del *H. pylori* se obtuvo en 16 pacientes (94%) confirmado por PAU13C posttratamiento. En el seguimiento de los pacientes se observó que hubo incremento de las plaquetas en 7 de los pacientes con erradicación del *H. pylori*, mientras que de los pacientes no infectados en 9 también se observó aumento de plaquetas.

Conclusiones: no hubo diferencias en el incremento en la cuenta de plaquetas entre los pacientes positivos o negativos a la prueba de aliento para *H. pylori* en el seguimiento a 24 meses.

Resumen

Material y métodos

Entre 2007 y 2008 fueron evaluados los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de TIP de acuerdo al Consenso Internacional para el Estudio y Tratamiento de pacientes con TIP.⁶ Todos los pacientes tenían antecedente de esplenectomía como parte del tratamiento de su TIP en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los pacientes fueron atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. No se evaluaron los pacientes con antecedentes de infección por *H. pylori* o que estuvieran recibiendo antibióticos o inhibidores de la bomba de protones en los 30 días previos a la realización de la búsqueda del *H. pylori*. Los pacientes también fueron incluidos sin importar su cifra de plaquetas o si se encontraban recibiendo algún tipo de tratamiento para la TIP.

A todos se les realizó prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 (PAU13C), con un ayuno mínimo de 8 horas, también se determinó la cuenta basal de plaquetas mediante biometría hemática (BH) antes de realizar la PAU13C. Los pacientes que resultaron infectados con *H. pylori*, recibieron tratamiento triple de erradicación con amoxicilina (1 g vía oral cada 12 horas), omeprazol (20 mg vía oral cada 12 horas) y claritromicina (500 mg vía oral cada 12 horas); la duración del tratamiento fue de 14 días. En los pacientes con *H. pylori*, después de 6 semanas de haber terminado el tratamiento de erradicación, se realizó una segunda PAU13C para confirmar si había erradicación de la bacteria. Se les dio seguimiento a los pacientes durante 24 meses con BH periódicamente, y se obtuvo la media de plaquetas cada 6 meses durante el seguimiento.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes, 34 mujeres (85%) y 6 hombres (15%), la PAU13C resultó positiva en 17 pacientes (42.5%), la mediana de edad fue de 44 para los pacientes infectados y 51 años para los no infectados. La media del tiempo de evolución con la enfermedad fue de 12 años en ambos grupos. Del total de pacientes, 4 abandonaron el estudio, incluyendo un paciente infectado. La media de plaquetas basales en los pacientes con *H. pylori* fue de 215 x 10⁹/L, en 4 de ellos sus plaquetas basales fueron < 100 x 10⁹/L. De los pacientes no infectados, la media de plaquetas basales fue de 233 x 10⁹/L, y 7 de ellos tenían plaquetas basales < 100 X 10⁹/L.

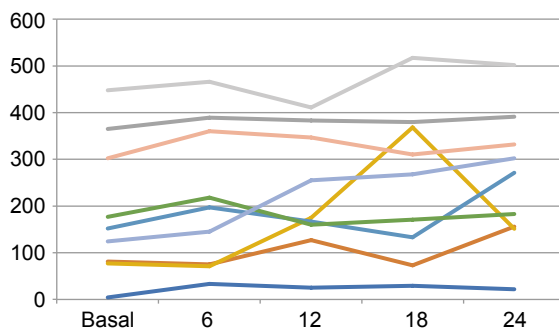
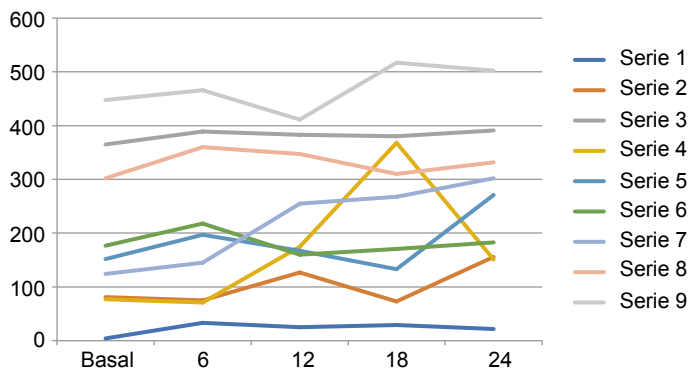
Solo se observó púrpura mucocutánea en 2 pacientes con plaquetas < 30 x 10⁹/L, uno de cada grupo (cuadro 1).

La erradicación del *H. pylori* se obtuvo en 16 pacientes (94%) confirmado por PAU13C posttratamiento. En el seguimiento de los pacientes se observó que hubo incremento de las plaquetas en 7 de los pacientes con erradicación del *H. pylori*, mientras que de los pacientes no infectados en 9 también se observó aumento de plaquetas (figuras 1 y 2). La proporción de pacientes con plaquetas basales < 100 x 10⁹/L en quienes se observó aumento de plaquetas fue mayor en los pacientes con erradicación del *H. pylori*, en comparación con los pacientes no infectados: 2/3 (67%) frente a 3/7 (43%), respectivamente (cuadros 2 y 3).

En los pacientes que recibían algún tratamiento específico para la TIP, 4 pertenecían al grupo con infección por *H. pylori* y 9 al grupo de los no infectados, al finalizar el seguimiento se pudo suspender el tratamiento de la TIP en 2/4 (50%) de los infectados y 3/9 (33%) de los no infectados. Los tratamientos para

Cuadro I Cambios clínicos en pacientes con TIP con y sin infección por *H. pylori*

	<i>H. pylori</i> positivo	<i>H. pylori</i> negativo
Total de pacientes	17 (42.5%)	23 (57.5%)
Hombres / Mujeres	3 / 14	3 / 20
Excluidos del seguimiento	1	3
Mediana de edad (rango)	44 (24-72)	51 (21-72)
Meses de evolución con TIP (rango)	148 (18-456)	144 (12-576)
Media en meses transcurridos (rango):		
A) Del diagnóstico de TIP y la esplenectomía.	26 (3-156)	33 (3-216)
B) De la esplenectomía y este informe	128 (6-396) (Mediana: 88)	113 (7-564) (Mediana: 70)
Media de plaquetas basales x 10 ⁹ /L (rango)	215 (7-469)	223 (4-496)
Plaquetas basales < 100 X 10 ⁹ /L		
A) Pacientes	4	7
B) Completaron el seguimiento	3	7
C) Con aumento de plaquetas	2 (66%)	3 (42%)
Pacientes que lograron suspender el tratamiento específico para TIP	2 de 4 (50%)	3 de 9 (33%)
Recaídas de la TIP durante el seguimiento	0	1
Pacientes con incremento global de plaquetas	7 de 14 (50%)	9 de 20 (45%)
Muertes	2	0

Figura 1 Pacientes con TIP crónica esplenectomizados infectados con *H. pylori* que incrementaron sus plaquetas después del tratamiento de erradicación**Figura 2** Pacientes con TIP no infectados con *H. pylori* que incrementaron sus plaquetas

la TIP incluyeron prednisona, danazol, azatioprina, micofenolato y ciclosporina, los cuales se utilizaron solos o combinados, estos fármacos se continuaron administrando durante la terapia de erradicación para el *H. pylori*.

Los efectos adversos con el tratamiento de erradicación para el *H. pylori* se observaron en 11 pacientes (65%), e incluyeron: náuseas, vómitos y cefalea, sin embargo no fue necesario suspender dicho tratamiento.

El antígeno CagA solo se pudo determinar en 4 pacientes infectados con *H. pylori* y resultó positivo únicamente en una paciente que incrementó sus plaquetas después del tratamiento de erradicación.

Dos pacientes infectados con *H. pylori* fallecieron durante el seguimiento, una paciente de 38 años desarrolló linfoma difuso a los 18 meses del seguimiento, el cual infiltró la médula ósea y falleció por hemorragia pulmonar después del inicio del primer ciclo de quimioterapia, y otro paciente masculino de 72 años con diabetes mellitus e hipertensión arterial falleció por enfermedad vascular cerebral isquémica (cuadro 1).

Discusión

Todos los pacientes en este estudio tenían TIP crónica, con un tiempo promedio de evolución de la

enfermedad de 12 años, la esplenectomía fue realizada entre 2 y 3 años después del diagnóstico. La mayoría de los pacientes eran adultos jóvenes del género femenino.

Utilizando la prueba de aliento, un estudio no invasivo con sensibilidad y especificidad en rangos de 90-95%,⁷ se logró detectar el *H. pylori* en 17 pacientes, que corresponde al 42.5%, lo cual no es diferente al reportado en la población general. En Italia, Japón y los Estados Unidos de Norteamérica, la frecuencia de *H. pylori* en pacientes con TIP es de 50%, 70% y 22% respectivamente.⁷ En México, utilizando estudios de serología, se informó una prevalencia de infección de 66% en la población general;⁸ y otro estudio en pacientes mexicanos con TIP informó que la prevalencia de *H. pylori* fue de 60% utilizando como prueba diagnóstica la detección de antígenos en heces.⁹

De las características clínicas, la mediana de edad de los pacientes infectados fue menor en comparación a la de los pacientes no infectados (44 frente a 51 años), pero la edad de los pacientes infectados se encuentra en los rangos de edad en estudios de otros países.¹⁰

Cuadro III Mediciones de plaquetas en pacientes con TIP y *H. pylori* negativo

Paciente	Años de edad/ Género	Medición de plaquetas				
		Basal	6 m	12 m	18 m	24 m
2	50/F	315	316	290	330	312
3 ¹	48/F	4	33	25	29	22*
4 ¹	30/F	81	75	127	73	156*
8	53/F	367	320	360	280	335
9 ¹	29/F	168	186	37	33	29
10	54/F	365	389	383	380	391*
15 ¹	72/F	77	71	175	368	151*
16	48/M	496	245	340	350	392
17 ¹	64/F	136	81	94	121	125
18 ¹	54/F	23	19	40	18	19
19	27/F	452	401	466	437	417
21	57/F	152	197	167	133	271*
22	53/M	177	218	160	171	183*
23 ¹	68/F	77	76	26	24	24
25	46/M	124	145	255	268	302*
26	28/F	302	360	347	310	332*
28 ¹	50/F	86	93	88	66	54
32 ¹	35/F	71	41	173	32	48
39	52/F	223	238	268	189	191
40	62/F	448	466	411	517	502*

F = femenino; M = masculino; m = meses

¹ Con tratamiento para TIP

* Paciente con incremento de plaquetas

Cuadro II Mediciones de plaquetas en pacientes con TIP y *H. pylori* positivo

Paciente	Años de edad/ Género	Medición de plaquetas				
		Basal	6 m	12 m	18 m	24 m
1	55/M	177	172	236	225	265*
5 ^{1,3}	33/F	31	32	54	56	81*
6 ²	47/F	300	240	238	240	254
7	40/F	403	353	369	389	372
11 ^{1,3}	48/F	53	125	92	40	28
12	47/F	111	78	70	83	82
13	72/M	229	222	Falleció		
27 ^{1,3}	38/F	7	12	17	22	Falleció
29	42/F	110	163	151	76	181*
30	49/F	469	443	269	449	353
31	62/F	145	122	152	166	197*
34	24/F	386	392	434	453	413*
35	27/M	399	310	373	293	343
36	36/F	267	298	303	311	317*
37	47/F	381	367	435	277	365
38 ^{1,3}	30/F	46	64	82	81	142*

F = femenino; M = masculino; m = meses

¹ Con tratamiento para TIP

² Falla al tratamiento de erradicación

³ Determinación de CagA

* Paciente con incremento de plaquetas

En esta serie, los pacientes infectados con el *H. pylori* se encontraban asintomáticos a nivel gastrointestinal, pero en otros estudios se ha referido a la dispepsia como síntoma asociado,¹¹ y solo una paciente de los infectados presentaba púrpura mucocutánea asociada a trombocitopenia severa, quien posteriormente desarrolló linfoma y falleció; esta paciente no mostró un incremento de plaquetas a pesar de que tuvo erradicación del *H. pylori*.

De acuerdo al Grupo Internacional de Trabajo de la TIP, la remisión completa (RC) se considera con $> 100 \times 10^9/L$ de plaquetas;¹² tomando en cuenta esto, el 75% de los pacientes infectados y el 65% de los no infectados, se encontraban en RC cuando fueron incorporados a este estudio. La respuesta de la TIP con esplenectomía llega a ser hasta de 80% y dos terceras partes de los pacientes conservan la respuesta durante 5 a 10 años;¹³ de acuerdo con esto, los pacientes aquí reportados alcanzaron la RC con la esplenectomía y se mantenían con dicha respuesta. Solo 4/16 pacientes infectados mostraron plaquetas $< 100 \times 10^9/L$, y después de la erradicación del *H. pylori*, solo 2 pacientes tuvieron incremento en sus plaquetas; de los 12 pacientes infectados restantes con plaquetas normales, después del tratamiento de erradicación 5 presentaron incremento de sus plaquetas (cuadro 2). De los pacientes no infectados, 7/20 tenían plaquetas $< 100 \times 10^9/L$,

y al final del seguimiento 3 tuvieron incremento de plaquetas, mientras que de los 13 restantes con plaquetas basales normales, 6 presentaron incremento de plaquetas (cuadro 3).

A pesar de que la mayoría de nuestros pacientes infectados con *H. pylori* se encontraban en RC, se consideró apropiado iniciar el tratamiento de erradicación para *H. pylori* por las tasas altas de erradicación con los diferentes tratamientos, la baja toxicidad de los tratamientos y el riesgo que puede representar esta infección en pacientes con TIP.

Con el tratamiento de erradicación se eliminó el *H. pylori* en 16/17 pacientes (94%) y esto se confirmó con una segunda prueba de aliento 6 semanas después de haber terminado el tratamiento de erradicación, indicando la eficacia del tratamiento. Relacionado a esto, en un reporte de 792 casos de TIP con *H. pylori*, el éxito del tratamiento de erradicación fue del 84%.¹⁴

En los pacientes con TIP y *H. pylori*, posterior a la terapia de erradicación de la bacteria, el total de respuestas con incremento de plaquetas fue de 50% en promedio. En una serie de 24 estudios fase III con un total de 779 pacientes, fue de 53%, con rangos de 0% en series de Norteamérica a 100% en series italianas.¹⁴ Otro estudio aleatorizado y controlado informó que la respuesta con aumento de plaquetas en pacientes infectados con tratamiento de erradicación fue de 46%, en comparación a 0% en pacientes infectados que no recibieron tratamiento; en los pacientes infectados que expresaron el antígeno CagA también se observó que con más frecuencia presentaban aumento de sus plaquetas.¹⁵

Interesantemente, se ha descrito un aumento de plaquetas en pacientes que han fallado a la terapia de erradicación para *H. pylori* y esto puede ser debido a un efecto inmunomodulador de los macrólidos que llegan a ser incluidos en los diferentes esquemas de erradicación para *H. pylori*.⁷ Finalmente, en los pacientes que respondieron al tratamiento de erradicación se observa un descenso en el título de anticuerpos contra plaquetas anti-GP IIb/IIIa, y de forma menos marcada

en aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento; sin embargo, los anticuerpos no disminuyeron en absoluto en pacientes sin infección por *H. pylori*, esto demostró que la recuperación de plaquetas se da especialmente en los pacientes con erradicación de la bacteria.⁷ La inmunoglobulina G (IgG-IV), la erradicación del *H. pylori* y los agentes trombotocíticos se han considerado como tratamientos inmunomoduladores que pueden también ayudar a controlar la TIP.¹⁶

Las conclusiones y consideraciones serían: 1) la frecuencia de *H. pylori* en pacientes adultos con TIP y esplenectomía fue de 42.5%, que es similar a otros estudios de pacientes con TIP;^{7,17} la frecuencia de pacientes con TIP infectados con 1, puede ser similar a la población general del área donde se realice el estudio; 2) algunos pacientes con TIP crónica, con esplenectomía y que se encuentren en RC, pueden ser portadores asintomáticos de *H. pylori*; 3) a los pacientes con TIP crónica y esplenectomía que presenten recaída, pudiera ser razonable hacerles pruebas para detectar *H. pylori* en caso de no haberse hecho previamente la búsqueda de la bacteria; de confirmarse la infección, se deberá valorar la administración del tratamiento de erradicación, ya que existe la posibilidad de incrementar las plaquetas y evitar otros tratamientos más tóxicos y costosos para la TIP; 4) similar a lo informado en otros estudios, el 50% de los pacientes con *H. pylori* presentó incremento en sus plaquetas después del tratamiento de erradicación, el incremento ocurrió y se mantuvo por lo menos durante 24 meses de seguimiento. La esplenectomía sigue siendo uno de los mejores tratamientos para la TIP con respuesta prolongada y posiblemente prevenga o proteja de la trombocitopenia debida al *H. pylori*.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning-Prak ET. The ITP Syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-6521.
- Lambert M, Terry B, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2829-2835.
- Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:557-573
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(15):1175-1186.
- Stasi R, Willis F, Shannon M, et al. Infectious Causes of Chronic Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 1275–1297.
- Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gassbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenic after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352(9131):878.
- Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *ASH Hematology*. 2008:206-211.
- Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, Gómez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera M, et al. A community-based seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis*. 1998;178(4):1089-1094.

9. Estrada-Gómez RA, Parra-Ortega I, Martínez-Barreda C, Ruiz-Argüelles GJ. Helicobacter pylori infection and thrombocytopenia: a single-institution experience in Mexico. *Rev Invest Clin.* 2007;59:112-115.
10. 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. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):237-246.
11. Michel M, Cooper N, Jean C, Frizzera C, Bussel JB. Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood.* 2004;103:890-896.
12. Rodeghiero F, Stasi R, Gemshaimer, 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.* 2009;113(11):2386-2393.
13. 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.* 2010;115(2):168-186.
14. Campuzano-Maya G. Proof of an association between Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America. *Helicobacter.* 2007;12:265-273.
15. 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. *Am J Gastroenterol* 2005;100(6):1265-1270.
16. Kuwana M. What do we learn from immunomodulation in patients with immune thrombocytopenia? *Semin Hematol.* 2016;53(Suppl 1):S27-30.
17. Sheema K, Ikramdin U, Arshi N, Farah N, Imran S. Role of Helicobacter pylori Eradication Therapy on Platelet Recovery in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;(2017). Article ID 9529752.