

La trombocitopenia inmune como manifestación de la infección por *Helicobacter pylori*

Immune thrombocytopenia as a manifestation
of *Helicobacter pylori* infection

Germán Campuzano-Maya MD¹

«El único *Helicobacter pylori* bueno, es un *Helicobacter pylori* muerto»
(D.Y. Graham, *The Lancet*, 1997)

Resumen: *Helicobacter pylori* es el agente causal de la infección más frecuente de la especie humana, con una marcada desventaja entre los países desarrollados y los países en vía de desarrollo. Si bien, la infección por *Helicobacter pylori* cursa asintomática en la mayoría de los individuos infectados, también es claro que está íntimamente relacionada con enfermedades malignas del estómago como el cáncer gástrico y el linfoma MALT gástrico; y enfermedades benignas como la gastritis crónica y la úlcera péptica duodenal y gástrica. A partir del momento en que se conoció que la mucosa gástrica podía ser colonizada por una bacteria, en la literatura médica mundial indexada (PubMed) se han informado alrededor de una centena de manifestaciones extragástricas que involucran a especialidades médicas tan disímiles como la cardiología, la dermatología, la endocrinología, la ginecobstetricia, la hematología, la neumología, la neurología, la odontología, la oftalmología, la otorrinolaringología, la pediatría, la siquiatria y vascular periférico, algunas de ellas con mayor o menor acervo probatorio entre la infección por *Helicobacter pylori* y el desarrollo de la enfermedad. Esta revisión de la literatura médica mundial se centra en el análisis de la relación de la infección por *Helicobacter pylori* con la trombocitopenia inmune (ITP), antes conocida como púrpura trombocitopénica idiopática. Se presenta una visión global de la ITP, las evidencias de la asociación con la infección por *Helicobacter pylori*, la fisiopatología y el manejo de ésta en la era poshelicobacter.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, trombocitopenia inmune, trombocitopenia inmune secundaria asociada a *Helicobacter pylori*, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, prueba de aliento con ¹³C-urea.

Abstract: *Helicobacter pylori* is the most common causative agent of human infection, with a marked disadvantage between developed and developing countries. Although *Helicobacter pylori* infection is asymptomatic in majority of individuals infected, it is also clear their close relation with malignant diseases of the stomach as gastric cancer and gastric MALT lymphoma and benign diseases such as chronic gastritis and duodenal and gastric peptic ulcer. Since the moment it became know that bacteria could colonize the gastric mucosa, hundred extragastric events have been reported in the indexed world medical literature (PubMed), that involves medical specialties as diverse as cardiology, dermatology, endocrinology, obstetrics and gynecology, hematology, pulmonology, neurology, dentistry, ophthal-

¹ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente Ad Honorem, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Coordinador Grupo de investigación en Patología Clínica. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: el autor declara que no tiene conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2014; 20: 211-240

Módulo 1(La clínica y el laboratorio), número 104. Editora Médica Colombiana S.A. 2014©

Recibido el 11 de abril de 2014; aceptado el 15 de Junio de 2014

mology, otolaryngology, pediatrics, psychiatry and peripheral vascular. Some of these with varying proofs of relation between *Helicobacter pylori* infection and disease development. This review focuses in the analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenia (ITP), known as idiopathic thrombocytopenic purpura. The information for ITP includes the problem overview, evidence of the association with *Helicobacter pylori* infection, the pathophysiology and management in poshelicobacter era.

Key words: *Helicobacter pylori*, immune thrombocytopenia, *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia, thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, ^{13}C -urea breath test.

Campuzano-Maya G. La trombocitopenia inmune como manifestación de la infección por *Helicobacter pylori*. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20: 211-240.

H*elicobacter pylori*, al estar presente en más del 50% de los estómagos de la población mundial, se constituye como el agente causal de infección más frecuente de la especie humana [1], con una marcada desventaja entre los países desarrollados, donde la prevalencia oscila entre el 30% y el 50%, y los países en vía de desarrollo, donde oscila entre el 80% y el 90% [2]. La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en Colombia es una de las más altas del mundo; en Medellín, el 61% de los niños menores de 12 años [3] y entre el 77% [4] y el 92% [5] de los adultos están infectados, valores que son muy similares a los informados en la mayoría de los países latinoamericanos [4].

A partir de 1983, cuando se descubrió que el estómago podía ser colonizado por bacterias [6], se ha acumulado suficiente evidencia para considerar que *Helicobacter pylori* es un patógeno íntimamente relacionado con enfermedades malignas del estómago, entre las cuales se incluyen el cáncer gástrico [7], el linfoma gástrico tipo MALT [8] y el mieloma múltiple gástrico [9]; y enfermedades benignas del estómago, entre las cuales se encuentran la dispepsia [10] y la gastritis crónica [6], la enfermedad de Ménétrier [11], la úlcera péptica duodenal [12, 13] y la úlcera péptica gástrica [12, 13]. Además, en el curso de los últimos treinta años, transcurridos desde su descubrimiento [6], se han informado en la literatura médica mundial (PubMed) alrededor de un centenar de enfermedades extragástricas y extradiigestivas que involucran especialidades médicas tan disímiles como la cardiología, la dermatología, la endocrinología, la gastroenterología, la ginecología, la hematología, la neumología, la nefrología, la neurología, la odontología, la oftalmología, la oncología, la otorrinolaringología, la pediatría, la reumatología, la siquiatria y vascular periférico, con mayor o menor acervo probatorio de la relación, donde en muchas de ellas la erradicación de la infección es el punto de partida del manejo de la enfermedad de base [14-24], como serán analizadas en un próximo módulo.

Además de lo anterior, en 1994, la Organización Mundial de la Salud reconoció la infección por *Helicobacter pylori* como un carcinógeno tipo I [25], el grado más alto de potencial carcinogénico, equiparándola, por ejemplo, con la asociación entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón. En 2003, esta misma Organización incluyó la infección por *Helicobacter pylori* en la Clasificación Internacional de Enfermedades ICD-10 (del inglés *International Classification of Diseases*) [26], reconociéndola como una enfermedad, similar a estar infectado por *Treponema pallidum* o por el virus de la inmunodeficiencia humana, lo que significa que en todos los casos en que está presente *Helicobacter pylori* requiere intervención médica. En este orden de ideas, Japón, recientemente, reconoció la infección por *Helicobacter pylori* como una enfermedad, siendo el primer país en hacerlo a nivel mundial, lo que implica que en todos los casos, independientemente de si se encuentra o no sintomática, la bacteria debe ser erradicada [27]. De

ahí la pertinencia del aforismo del Dr. David Y. Graham, uno de los autores más reconocidos en el estudio de la infección por *Helicobacter pylori* y las enfermedades relacionadas con esta bacteria, que afirma: «el único *Helicobacter pylori* bueno, es un *Helicobacter pylori* muerto» [28].

El objetivo de este módulo, basado en una amplia revisión bibliográfica y la experiencia del autor por más de quince años, es presentar a la comunidad médica, la trombocitopenia inmune (ITP) en la era poshelicobacter. Se presentan los cambios acontecidos con esta enfermedad a raíz de la aparición de *Helicobacter pylori* en la etiología y el manejo de la ITP, de acuerdo con el nuevo conocimiento que ha venido desplazando el viejo paradigma de las trombocitopenias de las enfermedades inmunológicas por un nuevo paradigma de origen infeccioso mediado inmunológicamente, con una alta posibilidad de curación definitiva mediante el uso de antibióticos, máxime si se tiene en cuenta que la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en nuestra población es muy alta [4] y que su relación se ha demostrado claramente [29].

Nuevos aspectos relacionados con la ITP

De acuerdo con la última revisión de la «Estandarización de la Terminología, las Definiciones y los Criterios de manejo de la trombocitopenia inmune en adultos y niños», conocida como la Conferencia de Consenso de Vicenza, la trombocitopenia inmune (ITP), se redefine como una enfermedad inmune caracterizada por trombocitopenia aislada, con un recuento de plaquetas en sangre periférica por debajo de 100.000 por μL , en ausencia de otras causas o enfermedades con las que puede estar asociada [30]. El diagnóstico de la trombocitopenia inmune continúa siendo por exclusión, ya que no existe una prueba con suficiente exactitud para establecerlo. Igualmente, se establece que en aquellos pacientes en los que se encuentre una causa inmunológica mediada que explique la trombocitopenia, la enfermedad se debe denominar como trombocitopenia inmune secundaria (ITP secundaria). En la [tabla 1](#) se presentan algunas de las formas de ITP secundaria reconocidas por el Consenso de Vicenza [30].

Tabla 1. Algunas de las formas de trombocitopenia inmune secundaria reconocidas por el Consenso de Vicenza [30]

Forma de trombocitopenia inmune secundaria	Iniciales
Trombocitopenia inmune secundaria asociada a síndrome antifosfolípido	ITP secundaria asociada-APL
Trombocitopenia inmune secundaria asociada a lupus eritematoso sistémico	ITP secundaria asociada-LES
Trombocitopenia inmune secundaria asociada a hepatitis B	ITP secundaria asociada-HB
Trombocitopenia inmune secundaria asociada a virus de inmunodeficiencia humana	ITP secundaria asociada-VIH
Trombocitopenia inmune secundaria asociada a <i>Helicobacter pylori</i>	ITP secundaria asociada- <i>Hp</i>
Trombocitopenia inmune secundaria inducida por quinina	ITP secundaria inducida-quinina

Otro de los cambios introducidos para la ITP (primaria o secundaria) es la clasificación en función de la duración de la enfermedad, en los siguientes subgrupos: *i*) enfermedad recientemente diagnosticada, correspondiente a menos de tres meses de evolución; *ii*) enfermedad persistente, con una evolución entre tres y 12 meses desde el diagnóstico; *iii*) enfermedad

crónica, cuando la enfermedad tiene un curso de más de 12 meses; y, *iv*) grave cuando las manifestaciones hemorrágicas son clínicamente severas [30].

De acuerdo con el «Consenso Internacional de la Investigación y el Manejo del paciente con trombocitopenia inmune», de 2010 [31], derivado de los ajustes acordados en el Consenso de Vicenza [30], en todos los pacientes que se encuentre una trombocitopenia de origen inmune se recomienda estandarizar los estudios de clasificación como se especifica en la [tabla 2](#) [31].

Igualmente, el Consenso de Vicenza, acordó como nombre sustituto de la púrpura trombocitopénica idiopática o púrpura trombocitopénica autoinmune, el término de trombocitopenia inmune, conservando la sigla ITP «Immune ThrombocyTopenia», como ITP primaria para los casos en los que se excluye una enfermedad asociada y reservando la denominación de ITP secundaria para aquellos en los que se encuentra una condición de base, especificando la enfermedad a la que se encuentra asociada, como se establece en la [tabla 1](#) [30], previamente citada. Por ejemplo, los casos posiblemente iniciados por la infección con *Helicobacter pylori* deben denominarse como «trombocitopenia inmune secundaria asociada a *Helicobacter pylori*» o ITP secundaria asociada a *Helicobacter pylori*, y requieren que se demuestre una resolución completa o parcial de la trombocitopenia después de la erradicación probada de la bacteria [30].

Tabla 2. Evaluación básica del paciente con trombocitopenia inmune primaria, de acuerdo con el Consenso Internacional de la Investigación y el Manejo del paciente con trombocitopenia inmune primaria [31]

Historia del paciente
Historia familiar
Examen físico
Hemograma completo, incluido el recuento de reticulocitos y el índice de plaquetas reticuladas, si se están disponibles
Extendido de sangre periférica detallado
Determinación cuantitativa de inmunoglobulinas
Medula ósea (en algunos pacientes seleccionados)
Grupo sanguíneo
Prueba de Coombs (antiglobulinas directas)
<i>Helicobacter pylori</i> (prueba de aliento ¹³ C-urea)
Hepatitis C
Virus de inmunodeficiencia humana

Prevalencia de la ITP

La ITP es la enfermedad inmunológica más frecuente en hematología [32]. La incidencia anual de la ITP se estima en 100 casos por millón de personas por año, de los cuales alrededor de la tercera a la mitad de los casos se presentan en niños [33, 34]. La forma crónica de la ITP aumenta con la edad, con una incidencia dos veces mayor en la población por encima de los 60 años en comparación con los menores de 60 años [35, 36], y más alta en las mujeres que en los hombres, con una relación entre 2:1 a 3:1 [37].

Helicobacter pylori e ITP

La asociación de *Helicobacter pylori* con la ITP fue informada por vez primera por García-Pérez y sus colaboradores, en España, en 1993, al describir un paciente con diagnóstico de ITP crónica, en quien se normalizó el recuento de plaquetas tras la erradicación de *Helicobacter pylori* [38]. Posterior a esta publicación, se presentaron varios informes de casos en la literatura mé-

dica mundial, en particular, en Japón [39-43] y en algunos países de Europa, específicamente en Italia [44-46] y en Turquía [47], de pacientes con diagnóstico de ITP que recuperaban el recuento plaquetario tras la erradicación de *Helicobacter pylori*. Sin embargo, fueron Gasbarrini y sus colaboradores, en 1998, en Italia, quienes presentaron la primera serie de pacientes con ITP asociada a *Helicobacter pylori*, al informar “la recuperación del recuento de plaquetas con desaparición de los anticuerpos contra las plaquetas en seis de ocho pacientes con ITP infectados con *Helicobacter pylori*, después de haber sido erradicada la bacteria” [48].

La ITP, en los adultos y en los niños, tiene un comportamiento diferente, incluso su relación con la infección por *Helicobacter pylori* ha mostrado algunas diferencias hasta el momento. Es importante recordar que la enfermedad en los niños puede tener una manifestación aguda y autolimitada, aún con remisión completa espontánea [49]. Debido a lo anterior, la relación de la infección por *Helicobacter pylori* con el desarrollo de la ITP es preferible analizarla de forma independiente.

Helicobacter pylori e ITP en adultos

A partir de la primera serie en la que se demostró la asociación de la infección por *Helicobacter pylori* con la ITP [48], hasta el momento (2014), en la literatura médica mundial se han informado 40 series, distribuidas en Asia, Europa y América, que consistentemente muestran la asociación de la infección y su respuesta, con la recuperación del recuento plaquetario tras la erradicación de la infección.

- En el continente asiático hay 29 series publicadas, 23 en Japón [50-72], dos en China [73, 74], dos en Irán [75, 76] y uno en Corea del Sur [77], con 1.563 pacientes con ITP, 1.115 (71,3%) de ellos infectados con *Helicobacter pylori*. Un total de 955 pacientes recibió tratamiento de erradicación y tuvo éxito en 834 (87,3%), de los cuales 485 (58,2%) tuvieron una respuesta en el recuento de las plaquetas.
- En el continente europeo hay informe de 10 series, ocho en Italia [48, 78-84], una en Turquía [85] y una en Serbia [86], con un total de 455 pacientes con ITP, 288 (58,2%) infectados con *Helicobacter pylori*. De éstos, 242 recibieron tratamiento de erradicación. La erradicación exitosa se logró en 222 (91,7%) pacientes y se observó una respuesta en el recuento de las plaquetas en 108 (48,6%) de ellos.
- En el continente americano solo hay dos series que informan la asociación entre *Helicobacter pylori* y la ITP, la primera en Colombia [29] y la segunda en Canadá [87]. La serie colombiana presentó 32 pacientes con ITP, 29 (90,6%) de ellos infectados con *Helicobacter pylori*. Se administró tratamiento de erradicación a 29 de ellos y se tuvo éxito en 26 (89,7%), de los cuales 21 (80,8%) tuvieron respuesta en el recuento de las plaquetaria [29].
- El análisis consolidado de las 40 series informadas en todo el mundo, muestra que de un total de 2.090 pacientes con ITP 1.432 (68,5%) fueron positivos para *Helicobacter pylori*. Un total de 1.226 recibió tratamiento de erradicación y se tuvo éxito en 1.086 (88,3%); 614 (56,7%) de ellos con una respuesta en el recuento de las plaquetas. Un análisis más detallado muestra que en casi todas las series en las que hay respuesta de las plaquetas como resultado de la erradicación de *Helicobacter pylori* la tasa de infección por esta bacteria en los pacientes con ITP fue relativamente mayor que en aquellos en los que no se encontró

ninguna asociación. En general, el continente europeo muestra una tasa de infección media de 59,2% en los pacientes con ITP y una respuesta media de plaquetas en el 48,6% de ellos, el continente asiático muestra 70,7% de tasa de infección media y 58,2% de respuesta media plaquetaria y el continente americano (Colombia) una tasa de infección media de 90,6% en los pacientes con ITP y una respuesta media de plaquetas en el 80,8% de ellos.

En la **figura 1** se reproducen las tasas de respuesta plaquetaria tras la erradicación de *Helicobacter pylori* en 24 series de una revisión sistemática, donde se evalúa el efecto de la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes adultos con ITP [88].

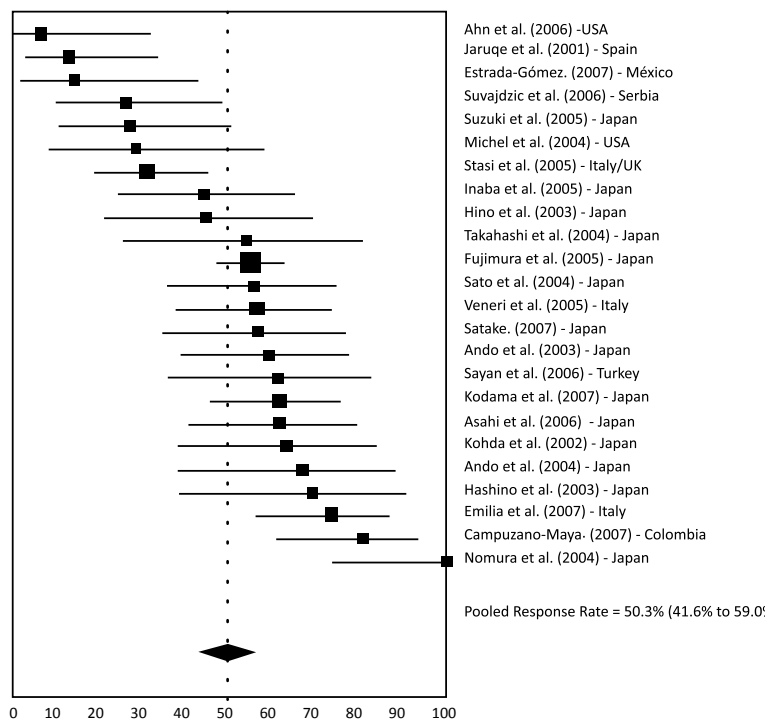


Figura 1 Tasas de respuesta a la erradicación de *Helicobacter pylori* en 24 series de pacientes adultos con ITP. Los cuadros sólidos indican las tasas de respuesta y la dimensión de los cuadros son proporcionales al peso del estudio. Las líneas horizontales indican el intervalo de confianza del 95%. La línea vertical discontinua indica la tasa de respuesta media ponderada para todos los estudios (56,5%). De los 11 estudios con tasas de respuesta en exceso de 56,5%, ocho eran de Japón; de los 13 estudios con las tasas de respuesta menores que 56,5%, seis eran de Japón. Tomada, con autorización, de Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review. Blood 2009; 113: 1231-1240 [88].

En la **figura 2** se muestra la evolución de una paciente con diagnóstico de ITP secundario asociado a *Helicobacter pylori* con remisión de la trombocitopenia tras la erradicación exitosa de la infección.

No obstante lo anterior, que parece bastante contundente, unos pocos estudios no demostraron la asociación entre *Helicobacter pylori* y la ITP en el adulto, en España [89], en Francia [90], en Estados Unidos [90, 91] y en México [92], explicable, al menos en parte, por la baja prevalencia de la infección en los países donde se realizaron los respectivos estudios o debido a que la muestra fue insuficiente o por motivos diferentes que no se conocen.

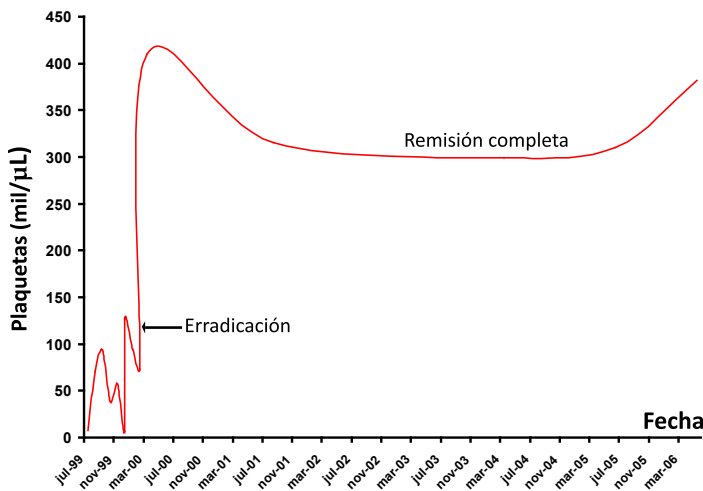


Figura 1. Evolución de una paciente con diagnóstico de ITP secundario asociado a *Helicobacter pylori* con remisión completa de la trombocitopenia tras la erradicación exitosa de la infección.

Helicobacter pylori e ITP en niños

Con relación a la asociación de *Helicobacter pylori* con la ITP en niños, los estudios son muy pocos y contradictorios. Mientras algunos grupos de Asia, en China [93], en Japón [94] y en Irán [95]; y de Europa, en Finlandia [96], en Holanda [97] y en Italia [98, 99], encuentran asociación entre la infección y la ITP en niños, con recuperación del recuento plaquetario en promedio del 35,2% de los pacientes [24], que es mucho más baja que la tasa de respuesta que se observa en los pacientes adultos con ITP, la cual está por encima del 50%, como previamente se ha evidenciado [29, 48, 50-87]; otros grupos en Turquía [100], en Italia [101, 102], en Tailandia [103] y en Hungría [103] no han encontrado asociación y la respuesta a la erradicación va desde muy pobre [102, 103] hasta ninguna [100, 101, 104] en la población infantil.

En nuestro medio no ha sido posible adelantar estudios que aclaren esta asociación, pero anecdóticamente se han observado varios casos de la enfermedad con resolución tras la erradicación exitosa de *Helicobacter pylori*, cuando está presente.

Fisiopatología de la ITP por *Helicobacter pylori*

Gracias a Harrington y sus colaboradores, desde 1951 se conoce que la ITP es una enfermedad de origen inmunológico [105]; no obstante, el mecanismo o los mecanismos fisiopatológicos por medio del cual o de los cuales se desencadena la ITP y con los que *Helicobacter pylori* se relaciona, no están plenamente aclarados y en la comunidad científica quedan más preguntas que respuestas. A continuación se enunciarán las posibles explicaciones que se han propuesto para esclarecer la asociación de *Helicobacter pylori* con la ITP. Aún no se conoce por qué en unos pacientes se presenta esta asociación y por qué en otros no se encuentra, se describe otra asociación o la infección cursa asintomática, como usualmente sucede en la mayoría de los casos [106].

Para explicar la mediación inmunológica de *Helicobacter pylori* en la ITP se han invocado múltiples mecanismos, entre los cuales se incluyen el mimetismo molecular, la activación no

específica del sistema inmune, la modulación de la función de los monocitos/macrófagos y mecanismos multifactoriales, como se analizará en mayor detalle en los siguientes subtítulos.

Mimetismo molecular

Una teoría interesante es la producción de anticuerpos que poseen reactividad cruzada entre los componentes de *Helicobacter pylori* y los antígenos de superficie de las plaquetas, por un mecanismo conocido como mimetismo molecular. El mimetismo molecular de las proteínas bacterianas relacionadas con la infección son las responsables de esta respuesta. Las secuencias de aminoácidos de los factores de virulencia VacA (del inglés, *vacuolating cytotoxin A*) y CagA (del inglés, *cytotoxin-associated gene A*) [21, 67], así como la ureasa B presente en la infección con *Helicobacter pylori* [107], son los principales antígenos asociados a la respuesta autoinmune contra las plaquetas. La homología de estos antígenos con glicoproteínas de superficie de las plaquetas como la glicoproteína IIIa, así como otros antígenos plaquetarios aún no identificados que se asocian con anticuerpos anti-CagA [67], muestran la importancia de la infección por *Helicobacter pylori* en la trombocitopenia inmune.

Michel y sus colaboradores, para evaluar la hipótesis del mimetismo molecular, realizaron un ensayo de inmunotransferencia en eluciones de plaquetas de pacientes con trombocitopenia inmune infectados por *Helicobacter pylori*, en los que encontraron anticuerpos que reaccionaban contra las glicoproteínas GPIIb/IIIa y GPIb de las plaquetas, pero no anticuerpos específicos contra los antígenos de *Helicobacter pylori* [90]. Por otra parte, Takahashi y sus colaboradores reportaron que las eluciones de plaquetas de pacientes con trombocitopenia inmune infectados por *Helicobacter pylori* tenían anticuerpos que reconocían la citotoxina asociada al gen A (CagA) de *Helicobacter pylori*, mientras que los individuos infectados por *Helicobacter pylori* sin trombocitopenia inmune no la reconocían. Desafortunadamente, en estos estudios las concentraciones de IgG en las eluciones no estuvieron ajustadas, por lo que la intensidad de las bandas individuales de las inmunotransferencias no permite obtener un resultado cuantitativo [59]. Además, teniendo en cuenta que las plaquetas captan e internalizan las IgG circulantes a través de los receptores FcγRIIA, no es claro si los anticuerpos anti-CagA detectados en los pacientes con trombocitopenia inmune realmente reaccionan de forma cruzada con los antígenos de superficie de las plaquetas. Recientemente se reportó que los anticuerpos monoclonales producidos contra la ureasa B recombinante, producida en cultivo *in vitro* por *Helicobacter pylori*, reaccionan de forma cruzada con las GPIIb/IIIa expresadas en la superficie de las plaquetas, sin embargo, en este estudio no demostraron la presencia de estos anticuerpos en pacientes con trombocitopenia inmune asociada a *Helicobacter pylori* [107]. Aunque estos resultados sugieran que los anticuerpos contra *Helicobacter pylori* con reacción cruzada pueden estar presentes en pacientes con trombocitopenia inmune, su rol patogénico continúa siendo poco conocido.

En la **figura 3** se esquematiza el mecanismo propuesto del mimetismo molecular inducido por la infección con *Helicobacter pylori*, donde los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la bacteria (CagA, ureasaB) reaccionan de forma cruzada contra los componentes de la superficie de las plaquetas, desencadenando la trombocitopenia inmune.

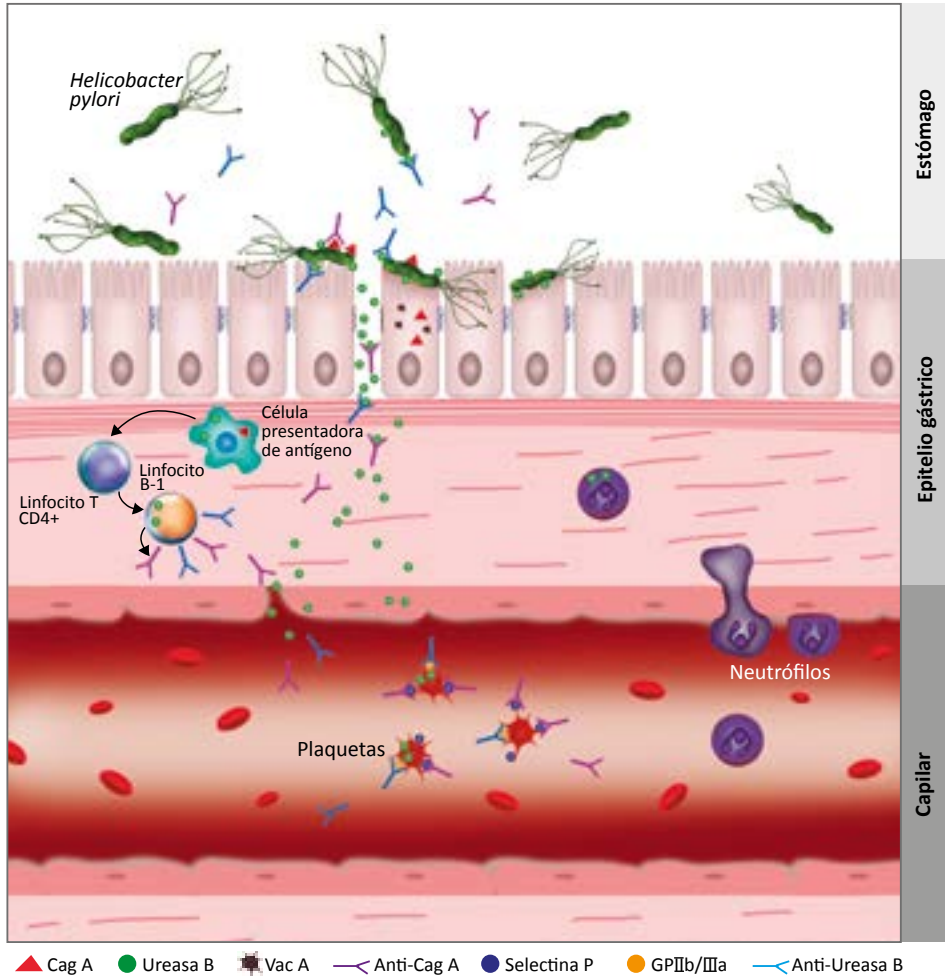


Figura 3. Fisiopatología de la ITP por *Helicobacter pylori*. Mecanismo propuesto del mimetismo molecular inducido por la infección con *Helicobacter pylori* que conduce a la reacción cruzada de los anticuerpos anti-CagA y anti-ureasa B con los antígenos de superficie de las plaquetas (GPIIb/IIIa, selectina-P) que desencadena en la trombocitopenia inmune.

Activación no específica del sistema inmune

Se ha propuesto que la infección crónica por *Helicobacter pylori* puede actuar en el sistema inmune del hospedero estimulando la respuesta inmune adquirida, lo que consecuentemente puede inducir la producción de linfocitos T y B autoreactivos. Yamanishi y sus colaboradores demostraron que la ureasa B de *Helicobacter pylori* puede activar las células B-1, una subpoblación de linfocitos B ubicados en las mucosas, entre ellas la gástrica, para producir autoanticuerpos y dar inicio a respuestas autoinmunes [108]; sin embargo, este mecanismo inespecífico, no explica, por sí solo, cómo se desarrolla la respuesta autoinmune específica contra las glicoproteínas de las plaquetas, como se observa en los pacientes con ITP. De hecho, no hay diferencia en la producción de autoanticuerpos no específicos, incluyendo los anticuerpos anti-nucleares, anti-mitosomas y anti-músculo liso, en individuos con y sin infección por *Helicobacter pylori* [109].

Modulación de la función de los monocitos/macrófagos

Kuwana y sus colaboradores evaluaron los mecanismos que provocan y mantienen las respuestas de autoanticuerpos contra las glicoproteínas de las plaquetas en pacientes con trombocitopenia inmune. Después de un análisis detallado de los linfocitos T CD4⁺ y los linfocitos B reactivos a GPIIb/IIIa en pacientes con trombocitopenia inmune, los autores proponen un modelo de «bucle patogénico» para el curso de la respuesta de autoanticuerpos IgG antiplaquetarios en pacientes con trombocitopenia inmune [110]. En este modelo, los macrófagos del sistema reticuloendotelial capturan las plaquetas opsonizadas a través de receptores Fcγ y realizan presentación antigénica de los péptidos derivados de las glicoproteínas plaquetarias a los linfocitos T. Luego, estos linfocitos T CD4⁺ autoreactivos se activan tras el reconocimiento de los péptidos antigénicos plaquetarios y ejercen su actividad ayudadora estimulando a los linfocitos B para producir autoanticuerpos IgG antiplaquetarios, los cuales se unen a las plaquetas circulantes. En teoría, una vez que se establece el bucle patogénico, la producción de autoanticuerpos IgG antiplaquetarios continúa indefinidamente.

Teniendo en cuenta que los autoanticuerpos antiplaquetarios son eliminados después de la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con trombocitopenia inmune asociada a *Helicobacter pylori* [64], este bucle patogénico en consecuencia puede ser interrumpido y bloqueado. Para dilucidar el mecanismo por el cual la erradicación de *Helicobacter pylori* cambia el curso del bucle patogénico en pacientes con trombocitopenia inmune, Asahi y sus colaboradores realizaron un estudio prospectivo en pacientes con trombocitopenia inmune, infectados o no por *Helicobacter pylori*, tratados con un régimen de erradicación de la bacteria estándar, en los que midieron el fenotipo y la función de los linfocitos T y B autorreactivos y de los monocitos/macrófagos que participan en el bucle patogénico [68]. Al inicio del estudio, se encontró en los monocitos circulantes de pacientes infectados por *Helicobacter pylori* una capacidad fagocítica aumentada y niveles bajos de expresión del receptor inhibitorio FcγR IIB, que conducen a una sobreactivación y proliferación de linfocitos B. Tras una semana después de iniciar el régimen de erradicación de *Helicobacter pylori*, se suprimió el fenotipo activado de los monocitos. Posteriormente, se mejoraron las respuestas de autoanticuerpos antiplaquetarios y los parámetros de cinética plaquetaria, lo que indica que la supresión de la función de los monocitos activados precede a la mejora en la respuesta de autoanticuerpos.

Curiosamente, la modulación del equilibrio del receptor Fcγ hacia un fenotipo de activación se ha observado en ratones infectados con *Helicobacter pylori*, a través de la regulación negativa del receptor inhibitorio FcγR IIB en los monocitos/macrófagos esplénicos y circulantes. Recientemente, un estudio realizado en China confirmó que en pacientes con trombocitopenia inmune infectados por *Helicobacter pylori* la expresión del FcγR IIB en los monocitos circulantes es regulada negativamente [68]. De esta manera, la infección por *Helicobacter pylori* desempeña un rol importante en la patogénesis de la trombocitopenia inmune a través de la alteración del equilibrio de los receptores Fcγ de monocitos/macrófagos a favor de la activación de los receptores Fcγ, a través de la regulación negativa del receptor inhibitorio FcγR IIB. Además, la recuperación de las plaquetas después de la erradicación de *Helicobacter pylori* en los pacientes con trombocitopenia inmune está mediada, al menos en parte, por un cambio en el equilibrio de los receptores Fcγ a favor del receptor inhibitorio FcγR IIB. Los eventos moleculares que inducen este cambio en las propiedades de los monocitos/macrófagos no son claros.

Por otra parte, aunque *Helicobacter pylori* no invade el epitelio gástrico puede inducir tanto la secreción de mediadores inflamatorios solubles como la apoptosis celular en el hospedero, que en conjunto conduce a la inflamación local en el epitelio y las capas subepiteliales. De igual forma, se ha reportado que los componentes de *Helicobacter pylori* liberados son responsables de la activación de las células dendríticas y los macrófagos a través de la señalización de los receptores tipo Toll [111, 112].

Finalmente, se ha informado el cambio en el equilibrio de los receptores Fcγ hacia el receptor inhibitor FcγR IIB en monocitos/macrófagos tras la acción terapéutica de otros regímenes de tratamiento establecidos para la trombocitopenia inmune, como la inmunoglobulina intravenosa y las dosis altas de dexametasona. Samuelsson y sus colaboradores demostraron en un modelo murino de trombocitopenia inmune que el tratamiento con la inmunoglobulina intravenosa requiere de la presencia del FcγR IIB para prevenir la trombocitopenia inducida por anticuerpos, debido a que la eliminación o bloqueo de este receptor revierte el efecto terapéutico y su expresión es regulada positivamente en los macrófagos esplénicos tras el tratamiento con la inmunoglobulina intravenosa [113]. Además, se ha demostrado en pacientes con trombocitopenia inmune tratados exitosamente con dexametasona a altas dosis la regulación positiva de la expresión del receptor inhibitor FcγR IIB en monocitos circulantes [114]. Estos resultados indican que el equilibrio del receptor Fcγ de monocitos/macrófagos puede considerarse un blanco terapéutico atractivo para el tratamiento de la trombocitopenia inmune.

En la [figura 4](#) se esquematiza el modelo propuesto de «bucle patogénico» en la infección con *Helicobacter pylori*, donde participan diferentes componentes de la respuesta inmune innata y adaptativa para inducir la producción de anticuerpos dirigidos contra las plaquetas, causales de la trombocitopenia inmune.

Un mecanismo multifactorial

La patogénesis de la trombocitopenia inmune asociada a *Helicobacter pylori* más probable involucra varios factores. El mecanismo de modulación del equilibrio del receptor Fcγ en monocitos/macrófagos no excluye otros mecanismos propuestos para la recuperación de las plaquetas en la trombocitopenia inmune después de la erradicación de *Helicobacter pylori*, tales como el mimetismo molecular entre CagA y los antígenos de superficie de las plaquetas. Además, algunas cepas de *Helicobacter pylori* inducen la activación y agregación plaquetaria por la interacción de los anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* con los receptores FcγR IIA presentes en las plaquetas o través del factor de von Willebrand unido a *Helicobacter pylori* con la glicoproteína plaquetaria GPIb [115]. En este modelo, los anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* pueden inducir la opsonización de las plaquetas por la unión a *Helicobacter pylori*, el factor de von Willebrand y la GPIb, así como la presentación antigénica, que conduce a la producción de los anticuerpos anti-plaquetas (ver [figuras 3 y 4](#)). No obstante, debe reconocerse que la infección por *Helicobacter pylori* generalmente se establece en los infantes con un sistema inmunológico inmaduro y que la prevalencia de la trombocitopenia inmune en los individuos infectados por *Helicobacter pylori* es extremadamente baja. Por lo tanto, es evidente que la infección por *Helicobacter pylori*, por sí sola, no es suficiente para inducir la aparición de la trombocitopenia inmune; se requieren procesos adicionales para que se induzca la respuesta autoinmune anti-plaquetaria observada en la ITP asociada a *Helicobacter pylori*.

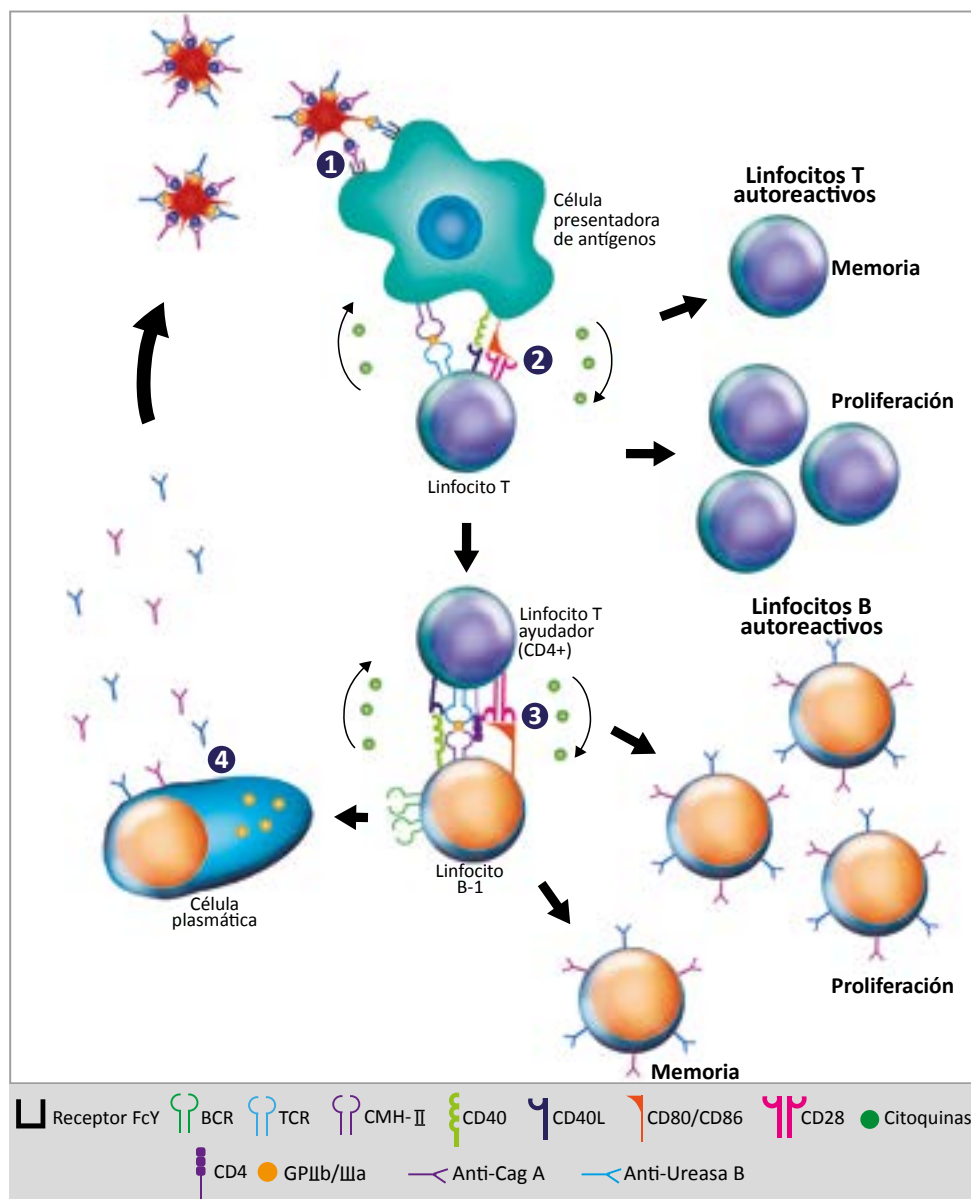


Figura 4. Modelo de «bucle patológico» inducido por la infección con *Helicobacter pylori* en la trombocitopenia inmune. (1) Las plaquetas opsonizadas por los anticuerpos con reacción cruzada entre los componentes de *Helicobacter pylori* y los componentes plaquetarios, se unen a las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas) a través de los receptores Fcγ para ser fagocitadas y procesadas. (2) Presentación antigénica de los componentes plaquetarios por las células presentadoras de antígenos a los linfocitos T y producción de citoquinas para la i) diferenciación a linfocitos T CD4+ autoreactivos, ii) amplificación de la respuesta inmune (proliferación de linfocitos T CD4+ autoreactivos) iii) generación de linfocitos T de memoria autoreactivos. (3) Activación específica de linfocitos B por la interacción entre los receptores propios con los de los linfocitos T CD4+ autoreactivos y producción de citoquinas para i) diferenciación a células plasmáticas, ii) amplificación de la respuesta inmune (proliferación de linfocitos B autoreactivos) iii) generación de linfocitos B de memoria autoreactivos. (4) Producción de anticuerpos anti-plaquetarios.

Manejo de la ITP en la era poshelicobacter

Como consecuencia de los cambios derivados de la incorporación de *Helicobacter pylori* en la etiología de la ITP, en la comunidad científica se han presentado cambios que empiezan a renovar la hematología con relación al manejo de la ITP de acuerdo con los nuevos conocimientos. A continuación se presenta, paso a paso, el manejo de la ITP desde el punto de vista del nuevo paradigma.

Confirmar el diagnóstico de trombocitopenia

La seudotrombocitopenia es un fenómeno que se puede presentar en el recuento de plaquetas prácticamente en todos los autoanalizadores de hematología debido a múltiples razones, entre las cuales sobresalen la coagulación parcial (microcoágulos) de la muestra por una inadecuada homogenización con el anticoagulante; la activación parcial de las plaquetas durante la venopunción, usualmente traumática, con inducción de la agregación de las plaquetas y la formación de cúmulos plaquetarios; la agregación inducida por el anticoagulante, ácido etilendiamino tetracético (EDTA); el satelitismo plaquetario, usualmente relacionado con el anticoagulante (EDTA); el almacenamiento inadecuado de la sangre, generalmente por más de 24 horas a 4°C antes de ser procesada en el autoanalizador de hematología; la fagocitosis de plaquetas por polimorfonucleares neutrófilos y monocitos inducida por el anticoagulante (EDTA); y, por la presencia de plaquetas gigantes, como sucede en el síndrome de Bernard Soulier, en el que el autoanalizador de hematología puede contar erróneamente estas macroplaquetas como eritrocitos [116]. En la **figura 5** se muestra un pequeño cúmulo de plaquetas en un paciente con seudotrombocitopenia moderada y en la **figura 6** un gran cúmulo de plaquetas en otro paciente con una seudotrombocitopenia severa relacionada con falta de una adecuada mezcla de la muestra con el anticoagulante en el primera y por EDTA en la segunda. En la **figura 7** se muestra la cola del extendido de sangre periférica normal y en la **figura 8** la cola del extendido de sangre periférica donde se evidencian cúmulos de plaquetas, donde usualmente, independiente de la causa con la cual está asociada, se pueden identificar estos cúmulos plaquetarios. En la **figura 9** se muestra el caso de una paciente con seudotrombocitopenia por satelitismo plaquetario inducido por anticoagulante (EDTA).

■ ¿Cómo detectar una seudotrombocitopenia?

La detección de la seudotrombocitopenia es responsabilidad del laboratorio clínico y, en caso de éste no detectarla, del médico que recibe el resultado y está revisando al paciente.

El laboratorio clínico

En la rutina diaria del laboratorio clínico, cuando se observan recuentos plaquetarios por debajo del rango de referencia, se debe revisar el extendido de sangre periférica para determinar si hay correspondencia con el número de plaquetas arrojadas por el autoanalizador de hematología y si hay presencia de agregados plaquetarios; se debe citar nuevamente al paciente para hacer el estudio en una nueva muestra utilizando citrato de sodio al 3,8% como anticoagulante [116]. En la **figura 10** se muestran las plaquetas en un extendido de sangre periférica en un paciente normal, en la **figura 11** se muestra el extendido de sangre

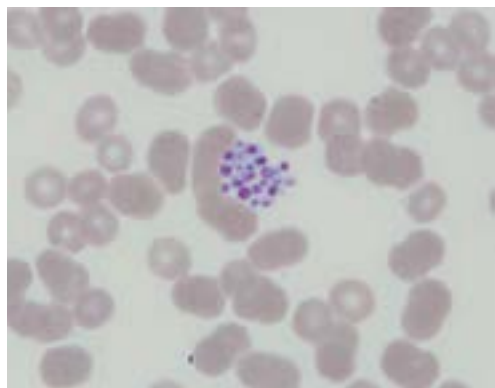


Figura 5. Seudotrombocitopenia por pequeños cúmulos de plaquetas por falta de una adecuada mezcla de la muestra con el anticoagulante. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

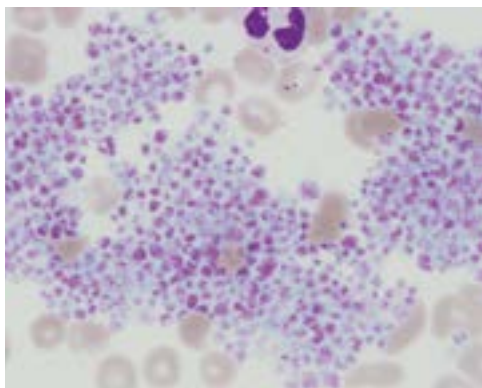


Figura 6. Seudotrombocitopenia severa por grandes cúmulos de plaquetas por anticoagulante (EDTA). Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

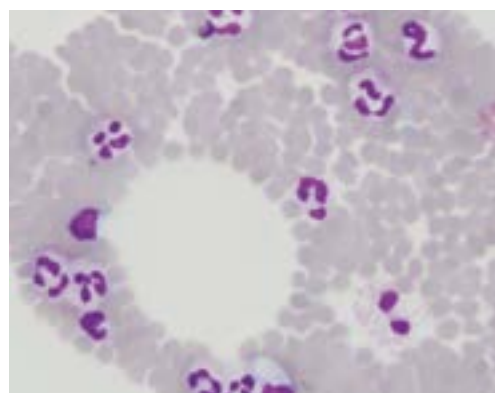


Figura 7. Cola del extendido de sangre periférica normal. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

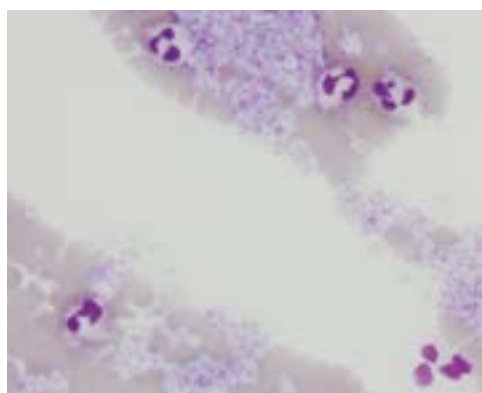


Figura 8. Cola del extendido de sangre periférica donde se observan cúmulos plaquetarios en un paciente por anticoagulante (EDTA). Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

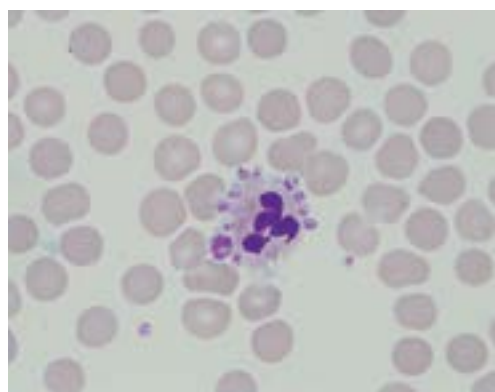


Figura 9. Seudotrombocitopenia por satelitismo plaquetario inducido por anticoagulante (EDTA). Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

periférica en un paciente con seudotrombocitopenia severa inducida por el anticoagulante (EDTA), en la **figura 12** se muestra el aspecto morfológico de las plaquetas en el caso de una paciente con ITP secundaria asociada a *Helicobacter pylori* y en la **figura 13** fenómenos de fagocitosis de plaquetas por monocitos en el caso un paciente con ITP secundaria asociada a *Helicobacter pylori*.

Además de los aspectos morfológicos hasta aquí mostrados, el laboratorio clínico dispone para descartar la seudotrombocitopenia y clasificar la trombocitopenia, cuando realmente se está frente a un caso de ésta, de un nuevo parámetro del hemograma sólo disponible en los autoanalizadores de hematología de cuarta generación (hemograma tipo VI) denominado plaquetas reticuladas o plaquetas inmaduras, que se describe en el siguiente apartado [117].

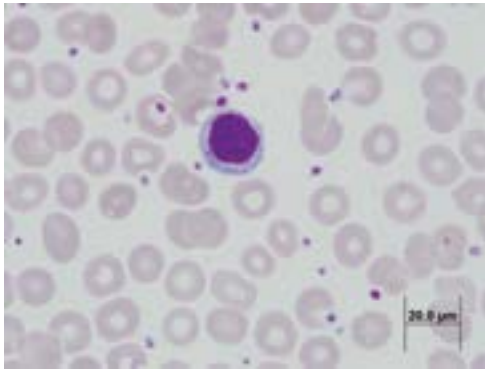


Figura 10. Extendido de sangre periférica donde se observan las plaquetas normales. Obsérvese el tamaño, la cantidad y la distribución de las plaquetas normales. Coloración de Wright, 100 x. Cortesía Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

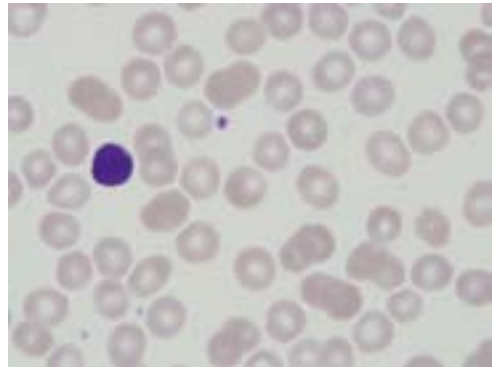


Figura 11. Extendido de sangre periférica en un paciente con seudotrombocitopenia severa por anticoagulante (EDTA). Obsérvese la ausencia de plaquetas y las pocas que se visualizan son morfológicamente normales (ver figura 10). Coloración de Wright, 100 x. Cortesía Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

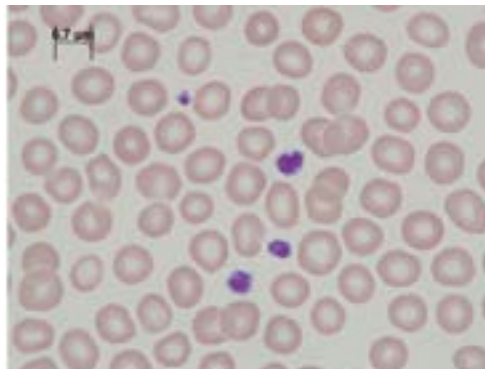


Figura 12. Extendido de sangre periférica de un paciente con ITP secundaria asociada con *Helicobacter pylori*. Obsérvese que las plaquetas se ven disminuidas en cantidad, más activas (granulares) y de mayor tamaño en comparación con el extendido de sangre periférica normal (ver figura 10). Coloración de Wright, 100 x. Cortesía Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

El médico

A pesar de que el laboratorio clínico no debería pasar por alto ningún caso de seudotrombocitopenia, el médico ante un caso de trombocitopenia debe sospechar este fenómeno, especialmente cuando el hallazgo es incidental y el paciente no tiene signos o síntomas relacionados con trombocitopenia (sangrado mucocutáneo, epistaxis, petequias, equimosis). El médico, además de los aspectos clínicos anotados, en los resultados de algunos de los hemogramas

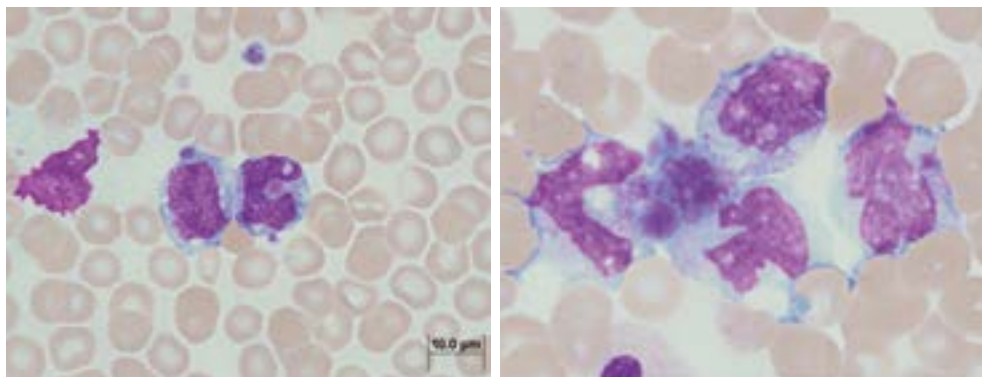


Figura 13. Extendido de sangre periférica de un paciente con ITP secundaria asociada con *Helicobacter pylori* donde se evidencia fagocitosis de las plaquetas por los monocitos. Obsérvese monocitos fagocitando las plaquetas. Coloración de Wright, 100 x. Cortesía Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

de última tecnología (hemogramas tipo VI), dispone de un nuevo parámetro conocido como índice de plaquetas reticuladas o inmaduras, que corresponde a las plaquetas como los reticulocitos a los eritrocitos [118-120], que en el caso de una seudotrombocitopenia usualmente se encuentra normal (valor de referencia 0,8% a 6,3%) y en el caso de una verdadera trombocitopenia usualmente está elevado, la mayoría de las veces por encima del 10% [121-123]. En la **figura 14** se muestra el citograma de plaquetas reticuladas normales y elevadas [121].

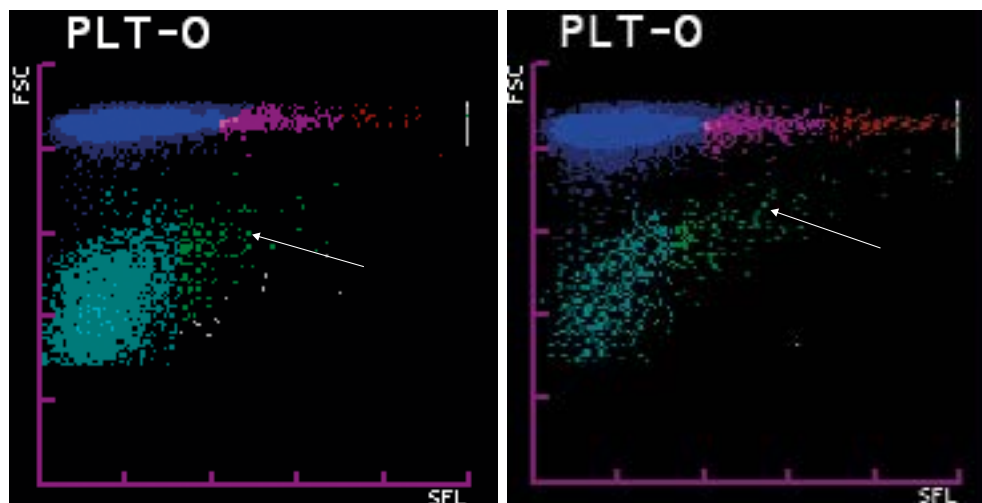


Figura 14. Citograma de plaquetas del Sysmex XE-2100®. A) Citograma de plaquetas de un individuo hematológicamente sano, con plaquetas reticuladas (flecha) normales (4,5%). B) Citograma de plaquetas de un paciente con trombocitopenia inmune secundaria asociada a *Helicobacter pylori*. El recuento de plaquetas corresponde a 45.000/ μ L, las plaquetas reticuladas a 21,4% (flecha) y a causa de la trombocitopenia, no se obtuvo valor de volumen medio plaquetario, ancho de distribución de las plaquetas y P-LCR. Cortesía Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia. Tomado de [117].

Clasificación de la ITP

Una vez que se defina que la trombocitopenia es verdadera y es de origen inmunológico, el médico, de acuerdo con los lineamientos de la Asociación Sociedad Británica de Hematología [124] y la Sociedad Americana de Hematología [30], recordando que la ITP primaria se define

por un diagnóstico de exclusión, debe evaluar la clínica y el laboratorio como se establece en la [tabla 2](#), previamente citada. De acuerdo con los resultados proceder según el estado del paciente frente a la infección por *Helicobacter pylori*.

Paciente con ITP positivo para Helicobacter pylori

Al paciente positivo para *Helicobacter pylori* se le debe realizar estudios complementarios para evaluar el estado inmunológico como anticuerpos contra las células parietales y contra el factor intrínseco, anticuerpos anti-nucleares, anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPO), ferritina, vitamina B₁₂, homocisteína sérica, gastrina y otros que considere necesarios de acuerdo con el cuadro clínico del paciente. Una vez concluidos los estudios de clasificación, se procede con el tratamiento de erradicación de la bacteria, de acuerdo con los protocolos locales, el comportamiento microbiológico de la región del paciente, siguiendo las guías y los consensos para tal efecto [27, 125-132], independiente del tratamiento de erradicación y del método de diagnóstico utilizado.

Paciente con ITP negativo para Helicobacter pylori

Al paciente negativo para *Helicobacter pylori*, así como para las demás causas de ITP secundaria (ver [tabla 1](#)), se procede de acuerdo con el tratamiento convencional para ITP primaria [34], de igual forma que en los pacientes positivos para *Helicobacter pylori* que tras la erradicación confirmada de la infección no tienen respuesta en el recuento de plaquetas [30].

Finalmente, a manera de resumen, en la [figura 15](#) se presenta un algoritmo de diagnóstico y manejo de la ITP en la era poshelicobacter, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Británica de Hematología [124] y la Sociedad Americana de Hematología [30] y con base en las diferentes guías y consensos de manejo de *Helicobacter pylori*, que han reconocido la asociación de la ITP con esta infección y que han incorporado la ITP como una indicación para buscar y erradicar la bacteria [27, 125-132] antes de aplicar los procedimientos convencionales para la ITP [34].

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

El diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* se puede hacer por métodos invasivos, como la endoscopia digestiva alta que aparte de ser invasiva, costosa, molesta y no estar disponible en todas partes [135], no está exenta de complicaciones, algunas de extrema gravedad [136, 137], y es dependiente del operador [138]; o por métodos no-invasivos, los cuales no requieren endoscopia y se basan en algunas características de las bacterias o del reconocimiento de estas, como la producción de anticuerpos específicos detectados por serología [139], la capacidad de la bacteria para hidrolizar la urea, determinada por la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 (¹³C-urea) [140] y la detección de antígenos de *Helicobacter pylori* en la materia fecal [141]. A su vez, estos métodos no invasivos se subdividen en dos grupos: los activos, que como la prueba de aliento con ¹³C-urea y el antígeno de *Helicobacter pylori* en materia fecal, indican que la bacteria está presente; y los pasivos, que como la serología, proveen evidencia de exposición previa a *Helicobacter pylori*, pero no indican que la infección está presente o activa [142] y en consecuencia su utilidad clínica es muy limitada [143], al menos en la clínica.

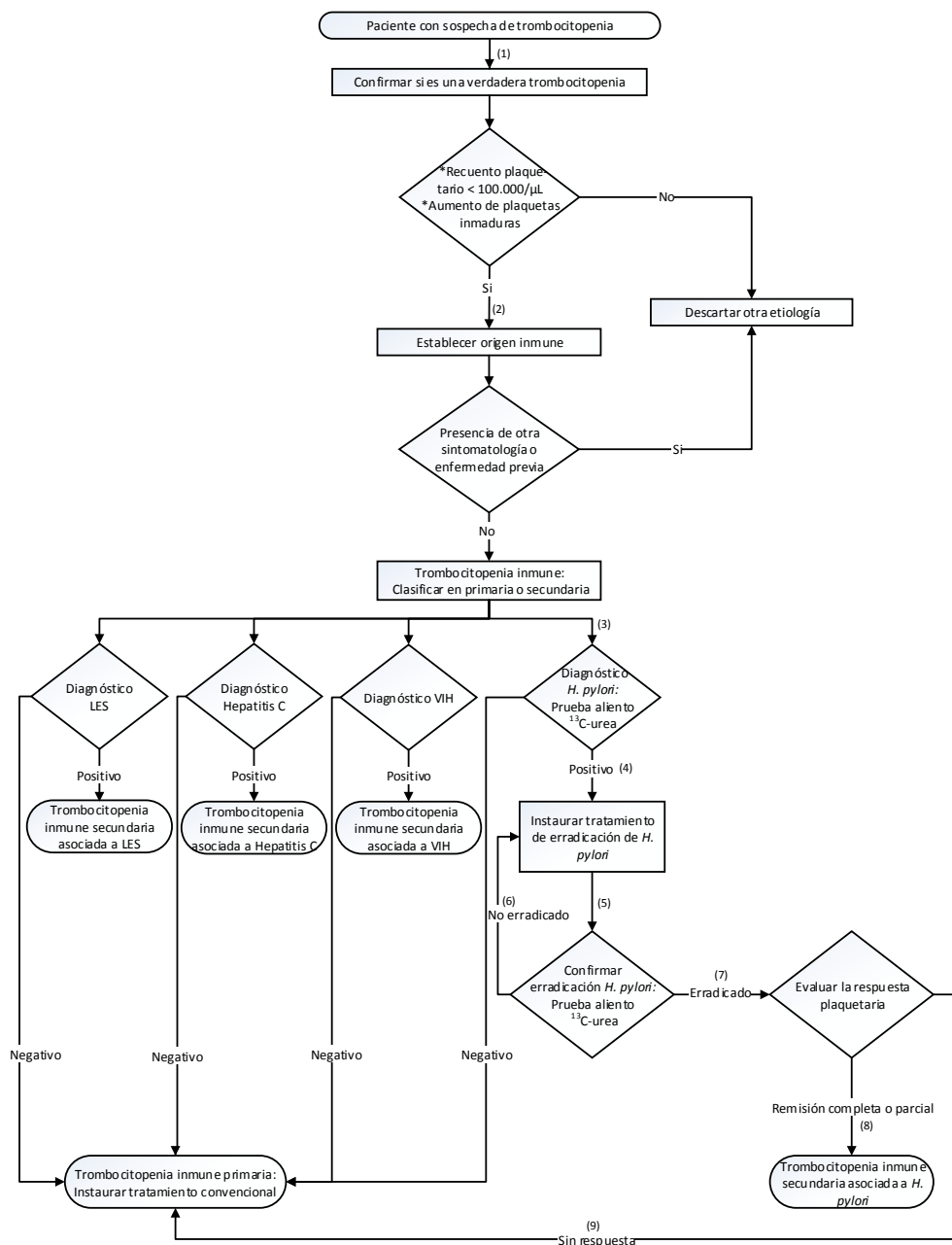
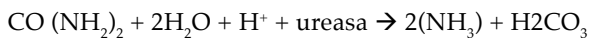


Figura 15. Algoritmo de estudio y manejo de la ITP en la era poshelicobacter. (1) Verificar que no es una pseudotrombocitopenia; (2) Determinar estudios complementarios relacionados en la tabla x; (3) Determinar la presencia de *Helicobacter pylori* mediante una prueba no-invasiva, idealmente la prueba de aliento 13C-urea; (4) Si el resultado para *Helicobacter pylori* es positivo hacer estudios complementarios e iniciar tratamiento de erradicación; (5) Confirmar la erradicación de la infección seis a ocho semanas después de haber concluido el tratamiento, idealmente por la prueba de aliento 13C-urea (6) Si no se alcanza la erradicación repetir el tratamiento con una nueva combinación; (7) Si se alcanza la erradicación de la infección evaluar el recuento de plaquetas; (8) Si hay respuesta plaquetaria determinar RC/RP y en este caso la ITP se considera secundaria asociada a *Helicobacter pylori*; (9) Si no hay respuesta plaquetaria tratar la ITP primaria convencionalmente [34, 124, 133, 134].

De acuerdo con el Consenso de Maastricht IV/Florenia y demás guías y consensos de manejo de la infección por *Helicobacter pylori* y como resultado de muchísimas investigaciones el «estándar de oro» para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, es el cultivo para los métodos invasivos y la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 (^{13}C -urea) para los métodos no-invasivos [27, 125-132].

Fundamento de la prueba de aliento con ^{13}C -urea

Todas las pruebas de aliento con ^{13}C -urea hasta ahora desarrolladas, a partir de la prueba original de Graham y colaboradores, se fundamentan en detectar la ureasa producida por *Helicobacter pylori* [144]. La ureasa se produce como un mecanismo indispensable de la bacteria para poder sobrevivir en un medio ácido, que le es extremadamente hostil. La ureasa desdobra la urea, produciendo iones amonio que neutralizan el pH ácido del estómago y crean un entorno favorable, conocido como «nube de amonio», que permite el desarrollo normal de la bacteria [145, 146], bajo la siguiente reacción bioquímica que se desarrolla a nivel de la mucosa gástrica:



Al final de esta reacción, el amoníaco se equilibra con el agua para formar hidróxido de amonio, que eleva el pH del estómago protegiendo a las bacterias, y el bicarbonato (H_2CO_3) resultante de la reacción, se difunde a través de la mucosa gástrica, pasando a la circulación general, a la circulación venosa capilar y se difunde a través del plexo capilar alveolar a la luz de los alvéolos y a la luz bronquial para ser expulsado, finalmente, en el aire expirado (aliento) en forma de CO_2 [119]. Este proceso bioquímico no sucederá en el estómago si no está presente *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, y en este caso la urea es metabolizada y degradada por vía renal. Al marcar el carbono de la urea con un isótopo como el carbono 13, la ureasa, en caso de haber infección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, descompone la ^{13}C -urea liberando $^{13}\text{CO}_2$, donde la cantidad de $^{13}\text{CO}_2$ liberado es proporcional a la cantidad de bacterias que están colonizando la mucosa gástrica al momento de hacer la prueba, que rápidamente se detecta en la respiración.

El $^{13}\text{CO}_2$ liberado se cuantifica por espectrometría de masas de relación isotópica, ya que este tiene una masa isotópica diferente al CO_2 que se exhala normalmente ($^{12}\text{CO}_2$), 44 y 45, respectivamente. La liberación de $^{13}\text{CO}_2$ en presencia de *Helicobacter pylori* produce un cambio en la relación $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$; ésta relación se expresa como un valor delta ($\delta^{13}\text{CO}_2$), el cual según el punto de corte, permitirá definir la prueba como positiva o negativa [147, 148]. En la [figura 16](#) se esquematiza el principio de la prueba de aliento con ^{13}C -urea [148]. En ausencia de ureasa gástrica, esto es, en ausencia de colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* u otras bacterias productoras de ureasa que pudiesen sobrevivir allí como *Helicobacter helmannii*, la urea administrada se excreta por vía renal.

En los siguientes subtítulos se analizará el papel de la prueba de aliento con ^{13}C -urea en el diagnóstico y manejo de la infección por *Helicobacter pylori* como herramienta en estudio y seguimiento de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori*.

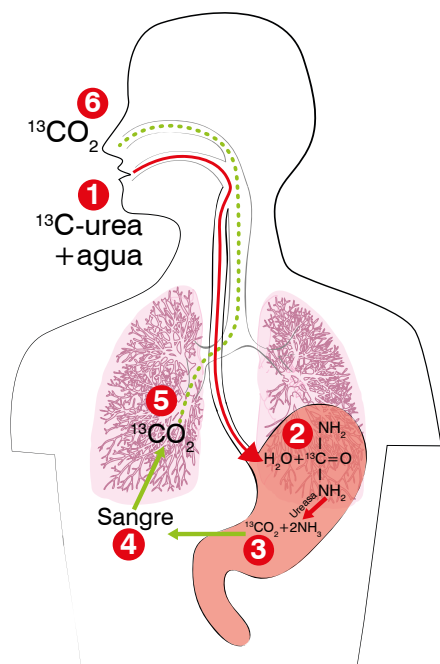


Figura 16. Representación esquemática de la prueba PAU-Hp¹³C® para la detección de *Helicobacter pylori*. (1) El paciente ingiere urea marcada con ¹³C-urea disuelta en agua e inmediatamente toma más agua; (2) las ureasas de las bacterias presentes en el estómago desdoblan la urea a amonio y a dióxido de carbono (¹³CO₂); (3) el amonio crea la «nube» que protege a las bacterias del medio ácido; (4) el ¹³CO₂ pasa al torrente sanguíneo y (5) llega hasta los pulmones; (6) el paciente exhala ¹³CO₂, el cual se puede cuantificar posteriormente por espectrometría de masas. Tomado de Campuzano-Maya, G. Prueba de aliento optimizada con urea marcada con carbono 13 para la detección de *Helicobacter pylori* (PAU-¹³C Hp®). «Medicina & Laboratorio 2012; 18: 137-160 [148].

La prueba de aliento con ¹³C-urea en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

Como se ha expresado, la prueba de aliento con ¹³C-urea es el «estándar de oro» de las pruebas no invasivas en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*, sobre todo en los casos de sospecha de la infección donde la endoscopia digestiva alta no está indicada [27, 125-132] y en particular donde la prevalencia de *Helicobacter pylori* es alta y los esquemas de «buscar y tratar» la bacteria han demostrado ser costo-eficientes [149, 150], como podría ser el caso de Colombia.

La prueba de aliento con ¹³C-urea tiene un excelente comportamiento analítico con sensibilidad y especificidad superiores al 95% en la mayoría de los estudios [151], y no es difícil que éstos sean del 100% [152-164], constituyéndose de esta manera en la prueba de elección por la Sociedad Americana de Gastroenterología [165] y la mayoría de las guías y consensos de manejo de la infección por *Helicobacter pylori* [27, 125-132].

La prueba de aliento con ¹³C-urea en la evaluación postratamiento

Todas las guías y consensos de manejo de *Helicobacter pylori* establecen la necesidad de verificar la erradicación cuatro a seis semanas después de haber terminado el tratamiento de erradicación y el «estándar de oro» para verificarlo, independiente del método utilizado para el diagnóstico de la infección, es la prueba de aliento con ¹³C-urea [27, 125-132].

En la figura 17 se muestra el esquema de seguimiento postratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* con la prueba de aliento con ¹³C-urea. [166].

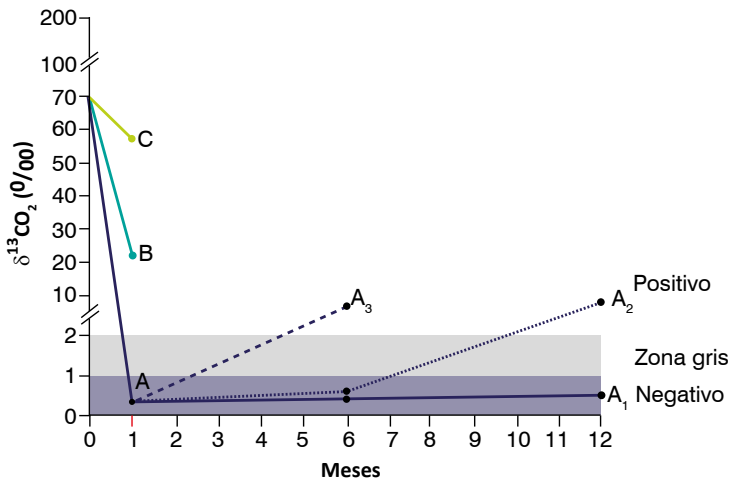


Figura 17. Seguimiento postratamiento de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* mediante la prueba de aliento con ¹³C-urea. Se pueden obtener varios resultados: A) que al mes de haber terminado el tratamiento la prueba esté negativa; A1) que a los seis y 12 meses continúe negativa, en cuyo caso se considera curación definitiva; A2) que a los seis meses esté negativa y a los 12 meses esté positiva, en cuyo caso se considera recaída tardía (o aclaramiento); A3) que a los seis meses esté positiva, en cuyo caso se considera recaída temprana; B) que el tratamiento redujo la cantidad de bacterias, pero no fue suficiente para que la prueba fuera negativa, en cuyo caso está indicado un nuevo tratamiento; y, C) que el tratamiento no redujo la cantidad de bacterias, en cuyo caso está indicado un nuevo tratamiento [166].

Conclusiones

Bajo el viejo paradigma el tratamiento de la ITP es paliativo, no curativo, y está orientado a controlar la producción de anticuerpos contra las plaquetas mediante medicamentos o la remoción de órganos secuestradores de plaquetas, como el bazo [32, 167]. Bajo el nuevo paradigma, la ITP puede ser una enfermedad infecciosa mediada inmunológicamente, donde la erradicación de la infección conduce a la corrección del recuento plaquetario, con curación definitiva de la trombocitopenia inmune, en un importante número de pacientes, librándolos de una enfermedad característicamente crónica y de tratamiento paliativo, más no curativo [167]. Además, la erradicación de la infección en estos pacientes reduce la prevalencia del cáncer gástrico y de la enfermedad ácido-péptica, con las cuales está íntimamente relacionada, con gran morbilidad, mortalidad y altos costos para los sistemas de salud.

Es el momento de cambiar los viejos paradigmas por los nuevos paradigmas, incorporando nuevos conocimientos como la asociación de la infección por *Helicobacter pylori* y la ITP y así dar nuevas oportunidades a nuestros pacientes y la seguridad social.

Bibliografía

1. **Mitchell HM.** The epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 241: 11-30.
2. **EUROGAST Study Group.** Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34: 1672-1676.
3. **Duque JJ.** *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica de cadáveres de niños. *Iatreia* 1999; 12: 135-138.
4. **Campuzano-Maya G, Hoyos-Castaño D, Calvo-Betancur VD, Suárez-Ramírez OA, Lizcano-Cardona D, Rojas-Arbeláez CA.** Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en médicos de Medellín, Colombia. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37: 99-103.
5. **Duque JJ, Gutiérrez F.** Presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica de cadáveres. *Iatreia* 1995; 8: 96-97.
6. **Warren J, Marshall B.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1273-1275.
7. **Correa P.** *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 477-481.
8. **Isacson PG.** Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999; 10: 637-645.
9. **Doberauer C, Sanner B, Henning B.** Multiple myeloma involving the stomach with vitamin B₁₂ deficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 205-207.
10. **Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner P.** Dyspepsia and *Helicobacter pylori*. *Dig Dis* 2008; 26: 210-214.
11. **Bayerdorffer E, Ritter MM, Hatz R, Brooks W, Ruckdeschel G, Stolte M.** Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*--is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Ménétrier's disease? *Gut* 1994; 35: 701-704.
12. **Veldhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM.** *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia: a systematic overview. *Cmaj* 1994; 150: 177-185.
13. **Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP.** The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 59-69.
14. **Sherman PM, Lin FY.** Extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 421-424.
15. **Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A.** Extragastic manifestations of *Helicobacter pylori* infection--other *Helicobacter* species. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl 1: 46-51.
16. **Campuzano-Maya G.** Cure of alopecia areata after eradication of *Helicobacter pylori*: a new association? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3165-3170.
17. **Moyaert H, Franceschi F, Roccarina D, Ducatelle R, Haesebrouck F, Gasbarrini A.** Extragastic manifestations of *Helicobacter pylori* infection: other *Helicobacter* species. *Helicobacter* 2008; 13 Suppl 1: 47-57.
18. **Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fa-goonee S, Roccarina D, Gasbarrini A.** *Helicobacter* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2009; 14 Suppl 1: 58-68.
19. **Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A.** Extragastic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 60-68.
20. **Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A.** Extragastic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 65-69.
21. **Banic M, Franceschi F, Babic Z, Gasbarrini A.** Extragastic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 49-55.
22. **Roubaud Baudron C, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A.** Extragastic diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 44-51.
23. **Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A.** *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 52-58.

24. **Campuzano-Maya G.** Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; *in press*.
25. **World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC), Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans.** *Helicobacter pylori*. Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*: views and expert opinions of an IARC Working group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 177-240.
26. **World Health Organization.** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Ginebra, 2003.
27. **Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al.** Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010; 15: 1-20.
28. **Graham DY.** The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997; 350: 70-71.
29. **Campuzano-Maya G.** Proof of an association between *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America. *Helicobacter* 2007; 12: 265-273.
30. **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* 2009; 113: 2386-2393.
31. **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: 168-186.
32. **Liel MS, Carverley DC.** Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RTJ, Paraskevas F, et al., eds. *Wintröbe's Clinical Hematology* (ed 13 Ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 1061-1076.
33. **Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL.** Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004: 390-406.
34. **Cines DB, Blanchette VS.** Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
35. **Frederiksen H, Schmidt K.** The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94: 909-913.
36. **Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA.** The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-4207.
37. **Pizzuto J, Ambriz R.** Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984; 64: 1179-1183.
38. **García-Pérez A, Valverde de La Osa J, Giménez Samper M, Alonso García I.** Resolución de una púrpura trombocitopénica autoinmune después de un tratamiento de erradicación para *Helicobacter pylori*. *Sangre (Barc)* 1999; 44: 387-388.
39. **Tohda S, Ohkusa T.** Resolution of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Hematol* 2000; 65: 329-330.
40. **Goto H, Kikuta T, Ota A, Tsuji H, Hino R.** [Successful treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura by eradication of *Helicobacter pylori*]. *Rinsho Ketsueki* 2001; 42: 1192-1194.
41. **Mukai M, Kon Y, Notoya A, Kohno M.** *Helicobacter pylori* associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2002; 113: 169-171.
42. **Asaumi N, Niiya K, Shibakura M, Yoshida C, Niiya M, Tanimoto M.** Secondary eradication of *Helicobacter pylori* was effective against refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 785-786.
43. **Takechi T, Unemoto J, Ishihara M, Hosokawa T, Zushi N, Shiraishi T, et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura associated with *Helicobacter pylori* infection. *Pediatr Int* 2006; 48: 76-78.

44. Grimaz S, Damiani D, Brosolo P, Skert C, Geromin A, de Pretis G. Resolution of thrombocytopenia after treatment for *Helicobacter pylori*: a case report. *Haematologica* 1999; 84: 283-284.
45. Soldinger E, Pilia MC, Piubello W, Nadali G. Multi-resistant idiopathic thrombocytopenia successfully treated by eradication of *Helicobacter pylori*. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 732.
46. Candelli M, Nista EC, Pignataro G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 569-570.
47. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Ozcan O. Complete platelet recovery after treatment of *Helicobacter pylori* infection in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 593-596.
48. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
49. Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 520-525.
50. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 118: 584-588.
51. Kohda K, Niitsu Y. [*Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Nippon Rinsho* 2003; 61: 644-649.
52. Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, Ito Y, Kuriyama Y, Gotoh A, et al. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol* 2003; 77: 239-244.
53. Hashino S, Mori A, Suzuki S, Izumiyama K, Kahata K, Yonezumi M, et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol* 2003; 77: 188-191.
54. Hino M, Yamane T, Park K, Takubo T, Ohta K, Kitagawa S, et al. Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2003; 82: 30-32.
55. Kato A, Kato H, Hirashima N, Sakamoto T, Nukaya H, Ito K, et al. [Evaluation of the efficacy of an *Helicobacter pylori* eradication treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura patients]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2004; 101: 1209-1216.
56. Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, Minami M, Ina K, Kusugami K, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2004; 9: 443-452.
57. Nomura S, Inami N, Kanazawa S. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2004; 72: 304-305.
58. Sato R, Murakami K, Watanabe K, Okimoto T, Miyajima H, Ogata M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1904-1907.
59. 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. *Br J Haematol* 2004; 124: 91-96.
60. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005; 81: 162-168.
61. Inaba T, Mizuno M, Take S, Suwaki K, Honda T, Kawai K, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 214-219.
62. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, Ehira N, Kawamura T, Umehara S, et al. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication

- therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005; 84: 807-811.
63. 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: 1265-1270.
 64. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2006; 91: 1436-1437.
 65. Ishiyama M, Teramura M, Iwabe K, Kato T, Motoji T. Clonally expanded T-cells in the peripheral blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Hematol* 2006; 83: 147-151.
 66. Satake M, Nishikawa J, Fukagawa Y, Akashi K, Okamoto T, Yoshida T, et al. The long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2233-2237.
 67. Kodama M, Kitadai Y, Ito M, Kai H, Masuda H, Tanaka S, et al. Immune Response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2007; 12: 36-42.
 68. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ₃ receptor balance toward inhibitory Fcγ₃RIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest* 2008; 118: 2939-2949.
 69. Suzuki T, Matsushima M, Shirakura K, Koike J, Masui A, Takagi A, et al. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura patients after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Digestion* 2008; 77: 73-78.
 70. Tsumoto C, Tominaga K, Okazaki H, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe K, et al. Long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 7-year follow-up prospective study. *Ann Hematol* 2009; 88: 789-793.
 71. Sato R, Murakami K, Okimoto T, Watanabe K, Kodama M, Fujioka T. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with *Helicobacter pylori*-related idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of gastroenterology* 2011; 46: 991-997.
 72. Kikuchi T, Kobayashi T, Yamashita T, Ohashi K, Sakamaki H, Akiyama H. Eight-year follow-up of patients with immune thrombocytopenic purpura related to *H. pylori* infection. *Platelets* 2011; 22: 59-62.
 73. Kong R, Qiu HC, Wu PF, Niu XH, Shen WX, Wang Y. [Clinical significance of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008; 16: 1222-1226.
 74. Wu S, Li Y, Jian Z, Tang F. [Anti-*Helicobacter pylori* treatment in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009; 34: 1251-1254.
 75. Rostami N, Keshkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Esfahani FS. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A controlled trial. *Am J Hematol* 2008; 83: 376-381.
 76. Payandeh M, Sohrabi N, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Platelet count response to *Helicobacter pylori* eradication in iranian patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4: e2012056.
 77. Tag HS, Lee HS, Jung SH, Kim BK, Kim SB, Lee A, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Korean J Hematol* 2010; 45: 127-132.
 78. Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 812-814.
 79. Emilia G, Luppi M, Morselli M, Potenza L, D'Apollo N, Torelli G. *Helicobacter pylori* in-

- fection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 118: 1198-1199.
80. **Veneri D, Franchini M, Gottardi M, D'Adda M, Ambrosetti A, Krampera M, et al.** Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002; 87: 1177-1179.
 81. **Veneri D, Krampera M, Franchini M.** High prevalence of sustained remission of idiopathic thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study. *Platelets* 2005; 16: 117-119.
 82. **Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC, Provan D.** *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005; 118: 414-419.
 83. **Emilia G, Luppi M, Zucchini P, Morselli M, Potenza L, Forghieri F, 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.
 84. **Scandellari R, Allemand E, Vettore S, Plebani M, Randi ML, Fabris F.** Platelet response to *Helicobacter pylori* eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 108-113.
 85. **Sayan O, Akyol Eriki A, Ozturk A.** The efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura - The first study in Turkey. *Acta Haematol* 2006; 116: 146-149.
 86. **Suvajdzic N, Stankovic B, Artiko V, Cvejic T, Bulat V, Bakrac M, et al.** *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2006; 17: 227-230.
 87. **Jackson SC, Beck P, Buret AG, O'Connor PM, Meddings J, Pineo G, et al.** Long term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2008; 88: 212-218.
 88. **Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al.** Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-1240.
 89. **Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, et al.** Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 115: 1002-1003.
 90. **Michel M, Khellaf M, Desforges L, Lee K, Schaeffer A, Godeau B, et al.** Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1033-1036.
 91. **Ahn ER, Tiede MP, Jy W, Bidot CJ, Fontana V, Ahn YS.** Platelet activation in *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: eradication reduces platelet activation but seldom improves platelet counts. *Acta Haematol* 2006; 116: 19-24.
 92. **Estrada-Gomez RA, Parra-Ortega I, Martinez-Barreda C, Ruiz-Arguelles GJ.** *Helicobacter pylori* infection and thrombocytopenia: a single-institution experience in Mexico. *Rev Invest Clin* 2007; 59: 112-115.
 93. **Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW.** Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1153-1157.
 94. **Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, Yoshiyama M, Miyashiro E, Kounami S, et al.** *Helicobacter pylori* infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 2005; 47: 292-295.
 95. **Hamidieh AA, Arzanian MT, Gachkar L, Pasha F.** *Helicobacter pylori* infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 96-97.
 96. **Rajantie J, Klemola T.** *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Blood* 2003; 101: 1660.
 97. **Neefjes VM, Heijboer H, Tamminga RY.** *H. pylori* infection in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2007; 92: 576.

98. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2009; 14: 282-285.
99. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SM, Zecca M, Bisogno G, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 273-278.
100. Yetgin S, Demir H, Arslan D, Unal S, Kocak N. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection effectivity during childhood. *Am J Hematol* 2005; 78: 318.
101. 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? *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1067-1068.
102. 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. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 53-57.
103. 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. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 72-77.
104. Veres G, Karoczkai I, Bodanszky H, Marosi A, Magyarossi E, Dezsofi A, et al. [The role of *Helicobacter pylori* infection in children with chronic immune thrombocytopenic purpura]. *Orv Hetil* 2009; 150: 801-804.
105. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38: 1-10.
106. Correa P, Piazuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 490-496.
107. Bai Y, Wang Z, Bai X, Yu Z, Cao L, Zhang W, et al. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2009; 89: 142-149.
108. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, Shimizu M, Kamiya S, Nagata K, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect Immun* 2006; 74: 248-256.
109. Pellicano R, Touscoz GA, Smedile A, Bertrutti M, Saracco G, Repici A, et al. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies in patients suffering from duodenal ulcer with and without *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 395-398.
110. Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 322-329.
111. Suzuki H, Mori M, Seto K, Kai A, Kawaguchi C, Suzuki M, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastric pro- and antioxidant formation in Mongolian gerbils. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 679-684.
112. Ferrero RL. Innate immune recognition of the extracellular mucosal pathogen, *Helicobacter pylori*. *Mol Immunol* 2005; 42: 879-885.
113. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484-486.
114. Liu XG, Ma SH, Sun JZ, Ren J, Shi Y, Sun L, et al. High-dose dexamethasone shifts the balance of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors on monocytes in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 2061-2069.
115. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton JC, Murray FE, Fitzgerald DJ, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1846-1854.
116. Bain BJ. *Blood cells. A practical guide* (ed 4th ed). Malden, Massachusetts USA: Blackwell Publishing; 2006.

117. **Campuzano-Maya G.** Interpretación del hemograma automatizado: claves para una mejor utilización de la prueba. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19 (1-2): 11-68.
118. **Saxon BR, Mody M, Blanchette VS, Freedman J.** Reticulated platelet counts in the assessment of thrombocytopenic disorders. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 424: 65-70.
119. **Thomas-Kaskel AK, Mattern D, Kohler G, Finke J, Behringer D.** Reticulated platelet counts correlate with treatment response in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and help identify the complex causes of thrombocytopenia in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cytometry B Clin Cytom* 2007; 72: 241-248.
120. **Adly AA, Ragab IA, Ismail EA, Farahat MM.** Evaluation of the immature platelet fraction in the diagnosis and prognosis of childhood immune thrombocytopenia. *Platelets* 2014: 1-6.
121. **Campuzano-Maya G.** Interpretación del hemograma automatizado: claves para una mejor utilización de la prueba. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19: 11-68.
122. **Campuzano-Maya G.** Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber por qué se presenta. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 111-125.
123. **Campuzano-Maya G.** Evaluación del paciente con trombocitopenia. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 411-435.
124. **British Society for Haematology.** Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-596.
125. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al.** Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
126. **Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, et al.** "Cervia II Working Group Report 2006": Guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 782-789.
127. **Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JJ, Chung IS.** [Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea]. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54: 269-278.
128. **Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al.** Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587-1600.
129. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664.
130. **Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, Passos Mdo C, Moraes-Filho JP.** 3th Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* 2013; 50: 81-96.
131. **Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al.** [III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 340-374.
132. **Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, et al.** The Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis* 2013; 104: 516-518.
133. **George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
134. **Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A.** Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 2549-2554.
135. **Bytzer P.** Cost-effectiveness of gastroscopy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 749-760.
136. **Nelson DB.** Infectious disease complications of GI endoscopy: Part I, endogenous infections. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 546-556.
137. **Nelson DB.** Infectious disease complications of GI endoscopy: part II, exogenous infections. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 695-711.
138. **Watanabe K, Nagata N, Shimbo T, Nakashima R, Furuhashi E, Sakurai T, et al.** Accuracy of endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection according to level of endoscopic

- experience and the effect of training. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 128.
139. Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F, et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2125-2129.
 140. Logan RP, Dill S, Bauer FE, Walker MM, Hirschl AM, Gummett PA, et al. The European ¹³C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 915-921.
 141. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9: 347-368.
 142. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 299-313.
 143. Campuzano-Maya G. Diagnóstico no-invasivo de *Helicobacter pylori*: ¿serología, prueba de aliento con ¹³C-urea o antígenos de *Helicobacter pylori* en materia fecal? *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 211-231.
 144. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Jr., Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-1177.
 145. Ferrero RL, Hazell SL, Lee A. The urease enzymes of *Campylobacter pylori* and a related bacterium. *J Med Microbiol* 1988; 27: 33-40.
 146. el Nujumi AM, Dorrian CA, Chittajallu RS, Neithercut WD, McColl KE. Effect of inhibition of *Helicobacter pylori* urease activity by acetohydroxamic acid on serum gastrin in duodenal ulcer subjects. *Gut* 1991; 32: 866-870.
 147. Logan RP. Urea breath tests in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998; 43 Suppl 1: S47-50.
 148. Campuzano-Maya G. Prueba de aliento optimizada con urea marcada con carbono 13 para la detección de *Helicobacter pylori* (PAU-¹³C Hp®). *Medicina & Laboratorio* 2012; 18: 137-160.
 149. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001961.
 150. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002096.
 151. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1001-1017.
 152. Koletzko S, Haisch M, Seeboth I, Braden B, Hengels K, Koletzko B, et al. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of *Helicobacter pylori* infection with ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1995; 345: 961-962.
 153. Domínguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malferteiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 459-462.
 154. Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, Von Arnim U, Malferteiner P. Citric acid or orange juice for the ¹³C-urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1057-1062.
 155. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Bisso G, Pivari M, Mansi C, et al. Comparison of isotope ratio mass spectrometry and nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy for ¹³C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1203-1208.
 156. Gisbert JP, Vazquez MA, Jimenez I, Cruzado AI, Carpio D, Del Castillo E, et al. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment: is citric acid necessary? *Dig Liver Dis* 2000; 32: 20-24.
 157. Wong WM, Wong BC, Li TM, Wong KW, Cheung KL, Fung FM, et al. Twenty-minute 50 mg ¹³C-urea breath test without test meal for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1499-1504.
 158. Wong WM, Lam SK, Lai KC, Chu KM, Xia HH, Wong KW, et al. A rapid-release 50-mg tablet-based ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 253-257.

159. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. A rapid, low-dose, ^{13}C -urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 793-798.
160. Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Kanda E, Kurakata H, et al. Breath sample collection through the nostril reduces false-positive results of ^{13}C -urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 661-665.
161. Peng NJ, Lai KH, Liu RS, Lee SC, Tsay DG, Lo CC, et al. Capsule ^{13}C -urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1361-1364.
162. Kopacova M, Bures J, Vorisek V, Konstacky M, Rejchrt S, Zivny P, et al. Comparison of different protocols for ^{13}C -urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in healthy volunteers. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 491-498.
163. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Osborn J, Perna F, Bernabucci V, et al. Accuracy of breath tests using low doses of ^{13}C -urea to diagnose *Helicobacter pylori* infection: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55: 457-462.
164. Campuzano-Maya G. An optimized ^{13}C -urea breath test for the diagnosis of *H pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5454-5464.
165. Talley NJ, Vakil N, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2324-2337.
166. Campuzano-Maya G. Prueba de aliento con ^{13}C -urea para *Helicobacter pylori*. Utilidad clínica e indicaciones. *Medicina & Laboratorio* 1998; 8: 607-626.
167. Karparkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997; 349: 1531-1536.



Vista panorámica de Kutna Hora.
República Checa.
Carlos Alberto Lozano M. carlos.lozano@iatm.com.co