

HELICOBACTER PYLORI: PRUEBA DE LA RESPIRACION CON ¹⁴C UREA EN LA PRACTICA CLINICA DE UN HOSPITAL GENERAL

EDUARDO C.A. NOGUERA¹, WAFFA HAMES², SILVIA BERTOLA³, GUSTAVO MOTHE¹

¹ Servicio de Medicina Nuclear y ³ Gastroenterología, Hospital Privado de Córdoba;

² Servicio de Clínica Médica, Hospital Misericordia, Córdoba

Resumen La prueba de la respiración con ¹⁴C urea diagnostica la infección en el estómago por el *Helicobacter pylori* (HP) al detectar la enzima ureasa producida por la bacteria, la que hidroliza la urea a ¹⁴CO₂, el que se elimina en el aire espirado donde puede detectarse midiendo la radioactividad en un contador de centelleo líquido. Nuestros objetivos fueron: a) el empleo de la prueba con ¹⁴C urea en el diagnóstico de infección por HP en pacientes con síntomas gastroduodenales en el marco de un hospital general, b) evaluar la sensibilidad/especificidad de la prueba. Se estudiaron 125 pacientes después de la administración oral de ¹⁴C urea, con el propósito de determinar la presencia o ausencia de ureasa gástrica, cuantificando a los 10-20-30 min la cantidad de ¹⁴CO₂ (% dosis administrada) en el aire espirado. Los pacientes se dividieron en 2 grupos; 1) no infectados (n = 64), 2) infectados (n = 41) por HP, según el ¹⁴CO₂ excretado en la respiración fuera mayor o menor del 1% de la dosis administrada. Los pacientes no infectados, comparado con los infectados mostraron valores medios de ¹⁴CO₂ espirado, significativamente más bajos a los 10 min (0.36 ± 0.046% vs 4.33 ± 0.45%) a los 20 min (0.31 ± 0.037% vs 3.60n ± 0.31%) y 30 min (0.26 ± 0.035% vs 2.61 ± 0.21%). En 38 pacientes el ¹⁴CO₂ espirado se correlacionó con la presencia (n = 22) o ausencia (n = 16) de *H. pylori* en las biopsias antrales de los pacientes con HP presente (HP-positivos), 16 (76%) tenían lesiones histológicas de gastritis antral crónica, 3 (14%) gastritis antral aguda y 3 (14%) úlceras duodenales por endoscopia. En 19 de los 22 pacientes, los valores medios de ¹⁴CO₂ excretado eran superiores al 1% (sensibilidad: 86% exactitud diagnóstica y valor predictivo positivo del 84 y 86% respectivamente) para detectar la presencia de la enzima ureasa producida por HP. En 13 de los 16 pacientes con biopsias antrales negativas para HP, la excreción del ¹⁴CO₂ fue inferior al 1% (especificidad 81%, y valor predictivo negativo del 82%). Concluimos en que la prueba de la respiración con ¹⁴C urea es simple, no invasiva, fácil de realizar para detectar con alto grado de confianza la presencia o ausencia de ureasa gástrica producida por HP.

Abstract *Helicobacter Pylori: ¹⁴C urea breath test in clinical practice in a general hospital.* Using isotope methods we studied in 125 patients the absence or presence of gastric urease. Carbon ¹⁴ urea was given orally, breath samples were collected over a 30 min period, and the amount of ¹⁴CO₂ excreted every 10 min was determined. The patients were divided in two groups: 1) uninfected with *Helicobacter pylori* (HP) (n = 64), 2) infected (n = 41), depending on whether the excretion of the ¹⁴CO₂ in the breath was greater or lower than 1% of the administered dose. Compared with the infected patients the uninfected patients have shown a mean values of ¹⁴CO₂ in the breath significantly lower at 10-20-30 min. Among 38 patients who underwent both the ¹⁴C urea breath test and endoscopy biopsy of the antral mucosa for histological examination, 22 (58%) and 16 (42%) showed positive or negative HP on biopsy respectively. Among these HP-positive patients, 16 (73%) had chronic gastritis, 3 (14%) gastritis acute and 3 (14%) has duodenal ulcer. Excretion of ¹⁴CO₂ in breath, lower than 1% and higher than 1% has a specificity of 81% and sensitivity accuracy, positive predictive power of 86%, 84% and 86% respectively. In conclusion ¹⁴C urea breath test is a simple noninvasive and easy way to detect with high degree of confidence the presence or absence of gastric urease.

Key words: *Helicobacter pylori*, breath test, ¹⁴C urea.

El *Helicobacter pylori* (HP) es una bacteria gram negativa espiralada, que ha sido implicada en la patogénesis de las úlceras duodenales y/o gástricas no causadas por drogas antiinflamatorias, de la gastritis crónica activa de

tipo B (no autoinmune), y probablemente del cáncer gástrico y del linfoma gástrico asociado a la mucosa o MALT no Hodgkin¹⁻³. Actualmente ella es considerada causante de una de las infecciones crónicas más frecuentes en humanos⁴, y su importancia en las enfermedades gastroduodenales se pone de manifiesto al conocerse que del 30-50% de los pacientes con dispepsia no ulcerosa⁵, el 80-95% de los con úlcera duodenal y el 70-90% de los con úlcera gástrica, están infectados con el HP²⁻³.

Recibido: 28-IV-1997

Aceptado: 26-XI-1997

Dirección postal: Dr. Eduardo C.A. Noguera, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Naciones Unidas 346, 5016 Córdoba, Fax (051) 688275; e-mail: imogenhp@nt.com.ar

El diagnóstico de la infección con HP puede ser realizado mediante: 1) estudios invasivos: que consisten en realizar, en las biopsias antrales obtenidas durante la realización de la esofagogastroduodenoscopia los siguientes métodos; a) cultivo u observación directa del HP, b) reacción en cadena de la polimerasa (PCR); o c) determinación de la producción de ureasa por la bacteria mediante rápidas pruebas colorimétricas⁶; 2) estudios no invasivos: a) determinado la presencia serológica de anticuerpos IgG, o b) detectando en la respiración el CO₂ espirado y generado por el desdoblamiento de urea marcada (ya sea con C¹³ o C¹⁴ en presencia de ureasa en mucosa gástrica, en los casos de infección por HP⁷⁻⁹.

Los objetivos de este trabajo fueron: a) comunicar los resultados obtenidos en nuestra institución con la prueba de la respiración empleando urea marcada con C¹⁴ en el diagnóstico de infección gástrica por HP en pacientes con síntomas gastroduodenales, b) evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y exactitud diagnóstica del C¹⁴ urea para detectar la actividad de la enzima ureasa producida por la infección de HP en el estómago.

Material y métodos

Se estudiaron 125 pacientes (63 mujeres y 62 hombres), con una edad promedio de 38 años ± 19 años (rango 4-75 años) referidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Privado de Córdoba, para cuantificar la excreción de C¹⁴O₂ en el aire espirado después de la administración oral de C¹⁴ urea. (Du Pont NEN, Estados Unidos).

Los pacientes fueron referidos por las siguientes indicaciones clínicas: a) síntomas dispépticos, o b) úlcera péptica diagnosticada mediante esofagogastroduodenoscopia.

En 38 pacientes se efectuó esofagogastroduodenoscopia con biopsias del antro gástrico, las que fueron procesadas en forma rutinaria y coloreadas con hematoxilina-eosina y examinadas para estudios histológicos para determinar la presencia o ausencia de HP.

Prueba de la respiración con C¹⁴ urea

a) Materiales

Se prepararon 4 viales de conteo, marcados basal, 10-20-30 min. Cada vial contenía 1 ml de hidróxido de hyamina (1M en metanol) 2 ml de etanol y 8 gotas de fenoltaleína como indicador de color.

b) Preparación de la solución estándar

De la solución de C¹⁴ urea se extrajo mediante jeringa de tuberculina una alícuota, que fue diluida en agua en un matraz de 250 cc. Con una pipeta se transfirió 1 ml a un vial de conteo.

c) Pacientes

Todos los estudios fueron realizados en ayunas y después que los pacientes suspendieran la medicación con antiácidos, bloqueantes de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de

protones, durante por lo menos 48 hrs y los antibióticos, durante 3-4 semanas. Se determinó el peso en Kg del paciente.

d) Procedimiento para la recolección del aire espirado

Después que los pacientes higienizaban su cavidad bucal mediante repetidos buches con agua, se tomó una muestra basal del aire espirado, a través de un sorbete plástico, en el vial de conteo. Los pacientes espiraron hasta que la fenoltaleína viraba del color violeta al incoloro, lo que indica la completa neutralización del hidróxido de hyamina por 2 mmol de CO₂. Posteriormente los pacientes tomaron en un vaso con 20 cc de agua que contenía el C¹⁴ urea. En los adultos la dosis fue de 10 uCi, y en los niños se la calculó aplicando la siguiente fórmula: edad en años + 1/(edad en años + 7) x dosis del adulto. Después de la administración del isótopo, se tomaron muestras del aire espirado a los 10-20-30 min en los respectivos viales de conteo. Al finalizar la recolección del aire espirado, se agregó a cada frasco 6 ml de líquido de centelleo, contando luego las muestras de los pacientes y del estándar en un contador beta de centelleo líquido.

Cálculo de ¹⁴CO₂ en el aire espirado:

La actividad medida en cada muestra del aire espirado se multiplicó por el peso del paciente en Kg, con la finalidad de considerar la producción endógena de CO₂ en mmol. La cuantificación del ¹⁴CO₂ espirado, se calculó con la siguiente ecuación;

$$^{14}\text{CO}_2 \text{ espirado (\% dosis administrada)} = \frac{\text{actividad muestras}}{\text{Tiempo (t) x peso (kg) / (actividad estándar x dilución) x 100.}}$$

Análisis de la prueba de respiración con C¹⁴ urea:

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, de acuerdo a resultados previamente publicados por nosotros¹⁰;

a) *No infectados por HP*: cuando en las muestras del aire espirado, tomadas a los 10-20-30 minutos después de la administración del isótopo, la excreción de CO₂ era menor al 1% de la dosis administrada.

b) *Infectados por HP*: cuando en cualquiera de las muestras del aire espirado, la excreción de CO₂ fue mayor al 1% de la dosis administrada.

Análisis estadístico

Los resultados son presentados como la media ± error estándar (E.S.). Para la comparación estadística de las variables se utilizó el test de Anova. Fue considerado significativo un valor de p < 0.05.

Para la evaluación de la prueba de la respiración con ¹⁴C urea, se calculó la sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica, y valor predictivo positivo, aplicando fórmulas convencionales¹¹. Los cálculos fueron efectuados aplicando el análisis sobre la presencia o ausencia del HP en las biopsias gástricas.

Resultados

Los 125 estudios realizados con C¹⁴ urea se analizaron dividiendo los resultados en 2 partes; 1) los resultados en los pacientes no infectados, e infectados por HP, y 2) la comparación del ¹⁴CO₂ espirado con las biopsias del antro gástrico obtenidas durante la endoscopia digestiva, para la presencia o ausencia del HP y diagnóstico histológico.

1) a) *Pacientes no infectados por HP*: (n = 64). La edad media de los pacientes fue de 35 ± 2 años (rango entre 4 y 75 años). En el aire espirado los valores medios de $^{14}\text{CO}_2$ fueron; 10 min: $0,36 \pm 0,046\%$; 20 min: $0,30 \pm 0,037\%$; 30 min: $0,26 \pm 0,035\%$.

b) *Pacientes infectados por HP* (n = 41). La edad media de los pacientes fue de $44,2 \pm 2$ años (rango entre 7 y 75 años) diferencia no significativa comparada con el grupo de pacientes no infectados.

Los valores medios del $^{14}\text{CO}_2$ espirado fueron: 10 min: $4,33 \pm 0,45\%$; 20 min: $3,60 \pm 0,31\%$; 30 min: $2,61 \pm 0,21\%$. Estos valores comparados con los del grupo de pacientes no infectados son significativamente más elevados. (Tabla 1) (Gráfico 1).

Composición del resultado de la prueba

En treinta y ocho de los 125 pacientes (30%) se relacionó el nivel de $^{14}\text{CO}_2$ espirado con la presencia o ausencia del HP en las biopsias del antro gástrico obtenidas durante la endoscopia digestiva. En 34 de los 38 pacientes el diagnóstico histológico fue de gastritis antral (89%), en 27 antral crónica (79%) y en 7 antral aguda (21%), los 4 pacientes restantes (11%) tenían úlceras duodenales por endoscopia.

En las biopsias del antro gástrico el HP estuvo presente en 22 de los 38 pacientes (58%), y ausente en 16 (42%). De los pacientes HP-positivos, 16 (73%) tenían gastritis antral crónica, 3 (14%) gastritis antral aguda y 3 (14%) úlceras duodenales. En cambio los pacientes con HP ausente, 10 (62%) tenían gastritis antral crónica, 5 (31%) gastritis antral aguda y el paciente restante, úlcera duodenal.

En 19 de los 22 pacientes con HP en las biopsias del antro gástrico, los valores medios de $^{14}\text{CO}_2$ espirado eran superiores al 1% (sensibilidad, 86%), en los 3 pacientes restantes (14%) el $^{14}\text{CO}_2$ espirado fue inferior al 1% (falso negativo).

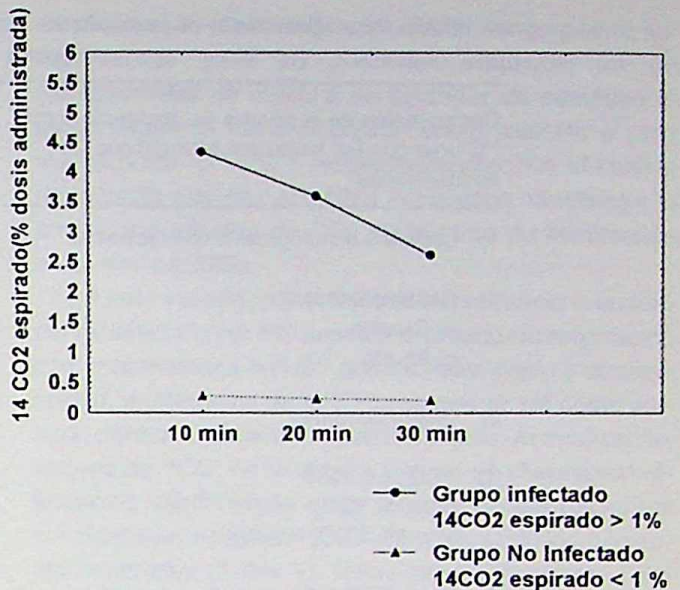


Figura 1.- $^{14}\text{CO}_2$ espirado. Valores medios a los 10-20-30 min después de la administración de ^{14}C urea en pacientes infectados y no infectados con *Helicobacter pylori*

En 13 de los 16 pacientes, en las biopsias el HP estuvo ausente; (HP negativos) en ellos, los valores medios de $^{14}\text{CO}_2$ espirado fueron inferiores a 1% (especificidad: 81%) y en los 3 pacientes restantes (19%) los valores del $^{14}\text{CO}_2$ espirado fueron superiores al 1% (falsos positivos).

La exactitud diagnóstica y valor predictivo positivo de la prueba de la respiración con ^{14}C urea, para el diagnóstico de infección gástrica con HP fue del 84 y 86% respectivamente.

También se calculó la sensibilidad/especificidad de cada muestra por separado. El análisis revela que la muestra obtenida a los 30 min comparada con las muestras obtenidas a los 10 - 20 min respectivamente, tiene menor sensibilidad (68 vs 86%), menor exactitud diagnóstica (79 vs 84%), mayor especificidad (94 vs 81%)

TABLA 1.- Comparación de resultados de $^{14}\text{CO}_2$ en el aire espirado a los 10-20-30 minutos después de la administración oral de ^{14}C urea entre los pacientes considerados no infectados e infectados por *Helicobacter pylori* (Media \pm E.S.)

Pacientes	N	edad (años)	10 min	20 min	30 min
1) No infectados ($^{14}\text{CO}_2 < 1\%$)	64	41 ± 2	$0,36 \pm 0,046$	$0,30 \pm 0,037$	$0,26 \pm 0,035$
2) Infectados: ($^{14}\text{CO}_2 > 1\%$)	61	37 ± 2	$4,33 \pm 0,37$ (*)	$3,60 \pm 0,31$ (*)	$2,61 \pm 0,21$ (*)

$^{14}\text{CO}_2$ = % dosis administrada

(*): diferencia significativa con respecto al grupo de pacientes considerados no infectados por *Helicobacter pylori*

TABLA 2.- Resultados de la prueba de respiración con ^{14}C urea, en 38 pacientes con biopsias antrales

Comparación de la prueba de respiración con ^{14}C urea con los hallazgos histológicos y/o endoscópicos	(N)	Helicobacter pylori en biopsias del antro gástrico	
		Presente (H.P.+)	Ausente (H.P.-)
1) Lesiones histológicas o endoscópicas	38	22	16
2) Gastritis antral			
a) Crónica	26	16	10
b) Aguda	8	3	5
3) Úlcera duodenal	4	3	1
4) $^{14}\text{CO}_2$ espirado	38		
a) < 1% $^{14}\text{CO}_2$	16	3	13
b) > 1% $^{14}\text{CO}_2$	22	19	3
5) Valor diagnóstico para la presencia o ausencia de ureasa en la mucosa gástrica			
a) Sensibilidad		86%	
b) Especificidad			81%
c) Valor predictivo positivo/negativo		86%	82%
d) Exactitud diagnóstica		84%	

TABLA 3.- Prueba de la respiración con ^{14}C urea; sensibilidad/especificidad/valor predictivo positivo/negativo y exactitud diagnóstica de cada muestra de $^{14}\text{CO}_2$ espirado, en 38 pacientes no infectados e infectados con Helicobacter pylori. Correlación con la presencia o ausencia de la bacteria en las biopsias del antro gástrico

$^{14}\text{CO}_2$ en el aire espirado (% dosis administrada de ^{14}C urea)	H. Pylori: en biopsias del antro Gástrico			Valor predictivo Positivo-negativo	exactitud diagnóstica
	presente (HP+)	Ausente (HP-)	Total		
Tiempo de las muestras I) 10 min a) No infectados b) Infectados Total	3 (FP = 0.19) 19 (VP = 0.86)	13 (VN = 0.81) 3 (FN = 0.14)	16 22 38	82% 86%	84%
II) 20 min a) No infectados b) Infectados Total	3 (FP = 0.13) 19 (VP = 0.86)	14 (VN = 0.88) 2 (FN = 0.13)	17 21 38	82% 90%	87%
III) 30 min a) No infectados b) Infectados Total	7 (FP = 0.06) 15 (VP = 0.68)	15 (VN = 0.94) 1 (FN = 0.32)	22 16 38	68% 93%	79%

HP = Helicobacter pylori

FP = Falso positivo; VN = Verdadero negativo (especificidad); VP = Verdadero positivo (sensibilidad)

FN = Falso negativo.

y mayor valor predictivo positivo (93 vs 86%). Por el contrario es menor el valor predictivo negativo (68 vs 82% respectivamente), para excluir la presencia de ureasa producida por el HP. (Tabla 3).

Análisis individual de los resultados discordantes entre la excreción de $^{14}\text{CO}_2$ espirado y las biopsias del antro gástrico.

a) Resultados falsos positivos

El análisis individual de las muestras del aire espirado revela que uno de los pacientes a los 10 min tenía un nivel de $^{14}\text{CO}_2$ espirado de 1,2%, e inferior al 1% en las muestras a los 20 y 30 min respectivamente. Por el contrario, los 2 pacientes restantes tenían niveles de $^{14}\text{CO}_2$ elevados en todas las muestras (10 min: 3.16% y 2.2%; 20 min: 2.76% y 1.9%; 30 min: 2.22% y 1.34% respectivamente). Estos valores sugieren que dichos pacientes tenían ureasa gástrica producida por el HP, con probablemente histología falsamente negativa. La exclusión de esos 2 pacientes aumenta la especificidad y exactitud diagnóstica de la prueba con 14 urea al 93 y 89% respectivamente, y disminuye los falsos positivos al 7%.

b) Falsos negativos

En todas las muestras la excreción de $^{14}\text{CO}_2$ espirado fue inferior al 1% de la dosis administrada.

Discusión

En los últimos años la literatura se ha ocupado profusamente de la infección gastroduodenal por HP.¹²

Clínicamente, el diagnóstico de infección por HP puede ser efectuado por métodos invasivos y no invasivos. Los primeros incluyen la endoscopia gastroduodenal con biopsia gástrica procesada para la demostración histológica del H.P., la rápida presencia tisular de ureasa mediante métodos colorimétricos, el cultivo o la PCR. De estos procedimientos, los más sensibles y específicos son la presencia histológica del HP y la actividad tisular de ureasa.¹³

Entre los métodos diagnósticos no invasivos para detectar la infección por HP se cuentan el ELISA para determinación de anticuerpos IgG o las pruebas de respiración que consisten en administrar por vía oral urea marcada, ya sea con el isótopo estable C^{13} o el isótopo radioactivo C^{14} , para así medir la actividad del CO_2 en la respiración.^{14, 15} Esta prueba se basa en la hidrólisis de la urea (marcada sea con C^{13} o C^{14}) por la enzima ureasa del HP con producción de amonio, bicarbonato y CO_2 (que transporta el C^{13} o C^{14}), el cual difunde por la mucosa gástrica y es llevado por la circulación al pulmón, eli-

minándose en el aire espirado, desde donde puede ser recolectado para su posterior medición en un espectrometro de masa o un contador de centelleo líquido según se haya empleado como sustrato a urea marcada con C^{13} o C^{14} , respectivamente. Por el contrario, cuando no hay actividad enzimática, disminuye la producción gástrica de CO_2 y por tanto su eliminación en el aire espirado.

En este estudio, para detectar la presencia o ausencia de infección por HP usamos la prueba de respiración con urea marcada con C^{14} dado su bajo costo y disponibilidad, a diferencia de la C^{13} urea que es de costo elevado para uso rutinario en nuestro medio. Al analizar los valores de $^{14}\text{CO}_2$ en la respiración, no se observaron diferencias significativas entre la edad de los pacientes considerados no infectados comparados con los pacientes infectados (Tabla 1). Estos resultados difieren del estudio de Cutler y col.¹⁶, quienes empleando ^{13}C urea encontraron que los sujetos HP-negativos eran más jóvenes que los pacientes infectados con HP.

En concordancia con otros estudios⁹, encontramos una alta frecuencia de infección por HP en pacientes con gastritis antral crónica y úlcera duodenal. (Tabla 2).

En treinta y ocho pacientes, la correlación entre la prueba de la respiración con C^{14} urea con la presencia o ausencia de HP en las biopsias del antro gástrico, demostró que el $^{14}\text{CO}_2$ espirado tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad del 81%. La sensibilidad de la prueba con ^{14}C urea es similar a la de otros autores, pero la especificidad del 81% es inferior, lo que puede ser explicado porque comparamos el $^{14}\text{CO}_2$ espirado con biopsias obtenidas únicamente del antro gástrico, asumiendo que este método de referencia es 100% sensible. Sin embargo, es un hecho conocido que para excluir con certeza la infección por HP, es necesario también efectuar biopsias del cuerpo del estómago, ya que el HP puede colonizar en este sitio sin estar presente en el antro gástrico. Esto podría explicar 2 de los 3 estudios, con valores elevados de $^{14}\text{CO}_2$ espirado sin visualización histológica del HP (falsos positivos). Peura y col.¹⁷ consideran que estos pacientes tienen alta probabilidad de estar infectados por HP, aun en ausencia de visualización histológica de la bacteria; si en el caso de nuestro estudio adoptamos esos criterios la especificidad del $^{14}\text{CO}_2$ espirado aumenta del 81 al 93%. Además, es importante consignar que una de las principales ventajas del C^{14} urea es que investiga en toda el área gástrica la presencia de la actividad de ureasa del HP, a diferencia de las muestras biopsicas que son más propensas a errores de muestreo.

El cálculo de sensibilidad/especificidad de cada muestra por separado, revela que la obtenida a los 30 min de la administración del isótopo tiene menor sensibilidad y mayor especificidad con respecto a las muestras obte-

nidas a los 10 y 20 minutos de la administración del C¹⁴ urea. Estos resultados sugieren que la prueba de respiración con ¹⁴C urea, con los análisis del nivel de ¹⁴CO₂ espirado a los 10 min y 20 min después de la administración del isótopo, puede ser realizada con alta sensibilidad/especificidad/valor predictivo positivo/valor predictivo negativo para sugerir la presencia o ausencia de ureasa gástrica producida por HP (Tabla 3), con la ventaja adicional de disminuir el tiempo de realización del estudio, y sus costos. Estos resultados pueden compararse a los de Logan y col.⁷ y Peura y col.¹⁷ con C¹³ o C¹⁴ urea.

De acuerdo a nuestros resultados, cuando clínicamente se indica la prueba de respiración con ¹⁴C urea para determinar la presencia o ausencia de infección por HP, un valor de ¹⁴CO₂ en el aire espirado superior al 1% de la dosis administrada tiene una exactitud diagnóstica del 84% y un valor predictivo positivo del 86%; por el contrario, cuando el valor del ¹⁴CO₂ espirado es inferior al 1%, la prueba tiene una especificidad y un valor predictivo negativo del 81 y 82%, respectivamente.

En conclusión, la prueba de respiración con ¹⁴C urea es un método no invasivo, simple de realizar, que detecta con alto grado de confianza la presencia o ausencia de ureasa gástrica producida por HP. Además, desde el punto de vista de la exposición del paciente a la radiación por el ¹⁴C, la misma es no dosable.¹⁵

Agradecimientos: A Tomas Caeiro por comentarios y revisión crítica, a Carmen Sanchez por la colaboración en el análisis retrospectivo de las biopsias gástrica y a Adela Jaime y Fabian Holmann por su asistencia técnica.

Bibliografía

- Sipponen P, Hyvarinen H. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 196: 3-6.
- Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ Jr, Saeed ZA, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8.
- Rauws EAJ, Langerberg W, Houtboff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ. Campylobacter pyloridis - associated chronic antral gastritis. *Gastroenterology* 1988; 94: 33-40.
- Pulpeiro a: Más sobre Helicobacter Pylori o menos? *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 529-30.
- Ofman JJ, Etchason J, Fullerton S, Kahn KL, Soll AH. Management strategies for Helicobacter pylori-seropositive patients with dyspepsia: Clinical and economic consequences. *Ann Intern Med* 1997; 126: 280-91.
- Schnell GA, Schuber TT. Usefulness of culture, histology and urease testing in the detection of Campylobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 133-7.
- Logan RPH, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, et al. Simplified single sample ¹³Carbon urea breath test for Helicobacter pylori: comparison with histology, culture, and ELISA serology. *Gut* 1991; 32: 1461-4.
- Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpieri LC, Openkun AR, et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-7.
- Debonnie JC, Pauwels S, Raat A, Meeus Y, Haot J, Mainguet P. Quantification of Helicobacter pylori infection in gastritis and ulcer disease using a simple and rapid carbon-¹⁴-urea breath test. *J Nucl Med* 1991; 32: 1192-8.
- Noguera ECA, Bertola S, Juri D, Vilaro M, Jaime MA. Estudio del aire espirado con ¹⁴C urea para el diagnóstico de infección con Campylobacter pylori. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 396.
- Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic test and procedures. Principles and Applications. *Ann Intern Med* 1981; 94 (Part 2): 559-70.
- Woinstein WM. Gastritis y gastropatías. En: Slisenger-Fordtran Enfermedades gastrointestinales. 5a Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1994; p. 556-90.
- NIH Consensus Development Panel on Helicobacter Pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; p. 556-90.
- Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpieri LC Openkun AR, et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-7.
- Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for Helicobacter pylori. *Gut* 1994; 723-5.
- Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive test to diagnose Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 136-41.
- Peura DA, Pambianco DJ, Dye KR, Lind C, Frierson HF, Hoffman SR, et al. Microdose ¹⁴C urea breath test offers diagnosis of Helicobacter pylori in 10 minutes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 233-7.