

Eficacia de cuatro técnicas de amplio uso para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en la enfermedad ulcerosa gástrica

F. Bermejo San José, D. Boixeda de Miguel, J. P. Gisbert*, C. Martín de Argila de Prados, J. M. Sanz Sacristán, V. Defarges Pons, L. Moreno Almazán y A. García Plaza Plaza

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Objetivo. Estudiar en enfermos con úlcera gástrica la eficacia de cuatro métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori* de amplio uso en la actualidad, utilizando para ello un «patrón oro» que combina varias técnicas diagnósticas.

Material y métodos. Se estudiaron prospectivamente 73 ulcerosos gástricos consecutivos. En todos los pacientes se obtuvieron tres biopsias del antrum y tres del cuerpo (dos para tinción de hematoxilina-eosina y una para la prueba rápida de la ureasa —Jatrox H.p. Test—). Asimismo se realizó una serología ELISA IgG (Helico G) y una prueba del aliento con urea-C¹³.

Según el patrón oro, un paciente estaba infectado cuando dos o más técnicas eran positivas; se consideró ausencia de infección la negatividad de al menos tres de los métodos diagnósticos utilizados.

Resultados. La prevalencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera gástrica tomando como referencia el patrón oro fue del 87,6% (IC 95%: 78%-93%). La sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos fueron las siguientes: histología (antrum), 96,8% (89%-99%) y 100% (66%-100%), respectivamente; histología (cuerpo), 98,4% (91%-100%) y 100% (66%-100%); prueba de la ureasa (antrum), 71,8% (60%-81%) y 100% (66%-100%); prueba de la ureasa (cuerpo), 96,8% (89%-99%) y 100% (66%-100%); prueba del aliento, 100% (94%-100%) y 100% (66%-100%), y serología, 95,3% (87%-98%) y 100% (66%-100%). La sensibilidad de la prueba de la ureasa fue mayor en el cuerpo gástrico (McNemar: 15; p < 0,001).

Conclusiones. Los métodos diagnósticos evaluados (histología, prueba rápida de la ureasa, prueba del aliento con urea-C¹³ y serología) tienen una elevada eficacia para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera gástrica, con la excepción de la prueba rápida de la ureasa realizada en muestras del antrum, donde esta técnica es menos sensible para la detección de la bacteria.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, úlcera gástrica, diagnóstico, histología, prueba rápida de la ureasa, prueba del aliento con urea-C¹³, serología.

Efficacy of four widely used techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer disease

Objective. To study the accuracy of four currently used tests for the diagnostic of *Helicobacter pylori* infection among gastric ulcer patients with a gold standard as reference which combines several diagnostic methods.

Material and methods. Seventy-three consecutive gastric ulcer patients were prospectively studied. From all patients, three biopsies each were obtained from both antrum and body (two for haematoxylin-eosin staining and one for rapid urease test —Jatrox H.p. Test—). Also, IgG ELISA serology (Helico G) and ¹³C-urea breath test were performed. According to the gold standard, a patient was considered to be infected with *H. pylori* when at least two tests were positive; a patient was considered not to be infected with *H. pylori* when at least three tests were negative.

Results. Among gastric ulcer patients, the prevalence of *H. pylori* infection was 87.6% (95% CI: 78%-93%) with the gold standard as reference. The sensitivity and specificity values were as follows: histology (antrum), 96.8% (89%-99%) and 100% (66%-100%), respectively; histology (body), 98.4% (91%-100%) and 100% (66%-100%); urease test (antrum), 71.8% (60%-81%) and 100% (66%-100%); urease test (body), 96.8% (89%-99%) and 100% (66%-100%); breath test, 100% (94%-100%) and 100% (66%-100%), and serology, 95.3% (87%-98%) and 100% (66%-100%). The sensitivity of the urease test was higher with a body biopsy specimen (McNemar: 15; p < 0.001).

Conclusions. All diagnostic tests (histology, rapid urease test, ¹³C-urea breath test and serology) are highly accurate for the diagnosis of *H. pylori* infection among gastric ulcer patients with the exception of the rapid urease test performed with antrum biopsy specimens, where this test displays a lower sensitivity for bacterial detection.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, diagnosis, histology, rapid urease test, ¹³C-urea breath test, serology.

(Rev Clin Esp 2000; 200:475-479)

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) constituye el principal agente etiológico de la enfermedad ulcerosa péptica^{1,3}. Existen diversos métodos

Correspondencia: F. Bermejo San José.
C./ Ríos Rosas, 17, 5.º C.
28003 Madrid.

Aceptado para su publicación el 6 de abril de 2000.

para el diagnóstico de la infección, tanto directos, que requieren la realización de endoscopia y obtención de muestras de la mucosa gástrica (histología, prueba de la ureasa, cultivo), como indirectos (serología, prueba del aliento). No existe un método de referencia («patrón oro») que aisladamente posea una exactitud diagnóstica perfecta, aunque desde el punto de vista de la práctica clínica habitual varios métodos tienen una adecuada sensibilidad y especificidad^{4,6}. Al contrario de lo que sucede en la úlcera duodenal, en la que la gastritis suele afectar únicamente al antró, la gastritis crónica asociada a la úlcera gástrica es generalmente una pangastritis que con frecuencia presenta lesiones de atrofia glandular y metaplasia intestinal⁷; estos hechos pueden condicionar la eficacia de los métodos diagnósticos basados en las biopsias gástricas, mientras que los resultados de las técnicas indirectas no estarían influidos, teóricamente, por ello.

El propósito de nuestro estudio es evaluar cuatro técnicas de amplio uso en la práctica clínica para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* (histología, prueba rápida de la ureasa, prueba del aliento con urea-¹³C y serología ELISA IgG) con el fin de conocer su eficacia en la enfermedad ulcerosa gástrica. Para ello se utiliza un patrón oro según el cual un paciente está infectado cuando dos o más procedimientos resultan positivos, mientras que la ausencia de infección se define por la negatividad de al menos tres de las técnicas utilizadas.

Material y métodos

Se incluyeron en este estudio prospectivo 73 pacientes consecutivos con úlcera gástrica activa diagnosticada en la Unidad de Endoscopias de nuestro hospital. Fueron criterios de exclusión el tratamiento con antisecretores, bismuto o antibióticos en los 30 días previos al diagnóstico. Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes. En el momento de la endoscopia inicial se tomaron dos biopsias del antró y dos del cuerpo gástrico para su estudio histológico mediante tinción de hematoxilina-eosina con una técnica previamente descrita⁸ y al menos seis muestras de la lesión ulcerosa para descartar malignidad. También se obtuvo una biopsia del antró y otra del cuerpo para realizar la prueba rápida de la ureasa (Jatrox H.p. Test, Röhm Pharma, Weiterstadt, Alemania), y se llevó a cabo una extracción de sangre para el estudio serológico mediante un ELISA IgG validado previamente en nuestro medio (Helico G,

Porton, Cambridge, Reino Unido)⁹; siguiendo las instrucciones del fabricante, títulos superiores a 15 U/ml fueron considerados positivos. En las 24 horas posteriores se realizó una prueba del aliento con urea marcada con ¹³C (comida de prueba: ácido cítrico; dosis de urea: 75 mg), considerando como criterio de positividad de esta técnica para la infección cuando la diferencia del cociente ¹³C/¹²C entre la muestra basal y la realizada a los 30 minutos, expresada en unidades delta, era superior a 5 por mil⁸.

Se estableció de forma arbitraria un «patrón oro» para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, sin seleccionar un único método como patrón de referencia; según el mismo, un paciente estaba infectado por el microorganismo cuando dos o más técnicas eran positivas. Se consideró como ausencia de infección la negatividad de al menos tres de las técnicas diagnósticas.

Con respecto al estudio estadístico, en las variables cualitativas se determinaron las frecuencias absoluta y relativa y el intervalo de confianza al 95%. En las variables cuantitativas se calculó la media aritmética y la desviación estándar. Se calculó la sensibilidad (S), la especificidad (E), la exactitud diagnóstica y el valor predictivo positivo y negativo para cada uno de los métodos diagnósticos. Para la prueba de homogeneidad de marginales se empleó el estadístico de McNemar. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

La edad media de los enfermos fue de 54 ± 13 (desviación estándar) años, con una proporción de varones del 69%. La prevalencia de la infección por *H. pylori* en los ulcerosos gástricos de nuestro medio tomando como referencia el patrón oro fue del 87,6% (IC 95%: 78%-93%). El antecedente de ingestión de antiinflamatorios no esteroideos se objetivó en el 34% (24%-45%) de los enfermos. Al excluir aquellos casos en los que existía el antecedente de uso de antiinflamatorios no esteroideos, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera gástrica fue del 98% (89%-100%). En ningún caso se observó la positividad, aisladamente, de un único método diagnóstico. Los porcentajes de S, E, exactitud diagnóstica y valor predictivo positivo y negativo de los métodos diagnósticos evaluados se resumen en la tabla 1.

Considerando globalmente las biopsias de antró y cuerpo los métodos histológicos fueron positivos en 63 de los 64 pacientes infectados (S: 98,4%, 91%-100%; E: 100%, 66%-100%; exactitud diagnóstica:

TABLA 1
Validez diagnóstica de los diferentes métodos tomando como referencia el patrón oro

	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	Exactitud % (IC 95%)
Histología: antró + cuerpo	98,4 (91-100)	100 (66-100)	100 (94-100)	89,8 (55-99)	98,6 (92-100)
Histología: antró	96,8 (89-99)	100 (66-100)	100 (94-100)	81,5 (48-97)	97,2 (90-99)
Histología: cuerpo	98,4 (91-100)	100 (66-100)	100 (94-100)	89,8 (55-99)	98,6 (92-100)
PR ureasa: antró + cuerpo	96,8 (89-99)	100 (66-100)	100 (94-100)	81,5 (48-97)	97,2 (90-99)
PR ureasa: antró	71,8 (60-81)	100 (66-100)	100 (92-100)	33,4 (16-53)	75,3 (64-84)
PR ureasa: cuerpo	96,8 (89-99)	100 (66-100)	100 (94-100)	81,5 (48-97)	97,2 (90-99)
Prueba del aliento con urea- ¹³ C	100 (94-100)	100 (66-100)	100 (94-100)	100 (66-100)	100 (95-100)
Serología ELISA IgG	95,3 (87-98)	100 (66-100)	100 (94-100)	75,1 (42-94)	95,8 (88-98)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PR ureasa: prueba rápida de la ureasa; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

98,6%, 92%-100%). Idénticos resultados se obtuvieron al considerar únicamente las biopsias del cuerpo, mientras que al evaluar solamente las biopsias del antró la S fue del 96,8% (89%-99%), la E del 100% (66%-100%) y la exactitud diagnóstica del 97,2% (90%-99%). Al estudiar las diferencias entre los valores de sensibilidad en la histología del antró y del cuerpo para el diagnóstico de la infección se observó un estadístico de McNemar de 1 ($p = 0,3$), lo que indica que la prevalencia de infección por esta técnica en ambas localizaciones es homogénea.

Con respecto la prueba rápida de la ureasa, al considerar globalmente antró y cuerpo, este método diagnóstico fue positivo en 62 de los 64 pacientes infectados (S: 96,8%, 89%-99%; E: 100%, 66%-100%; exactitud diagnóstica: 97,2%, 90%-99%). Idénticos porcentajes se obtuvieron al considerar únicamente las biopsias del cuerpo; sin embargo, al evaluar solamente las biopsias del antró, descendieron la S (71,8%, 60%-81%) y la exactitud diagnóstica (75,3%, 64%-84%), mientras que la E se mantuvo (100%, 66%-100%). Al estudiar las diferencias entre los valores de sensibilidad en la prueba rápida de la ureasa realizada en mucosa antral y corporal se observó un estadístico de McNemar de 15 ($p < 0,001$), lo que indica que la prevalencia de infección por esta técnica en ambas localizaciones no es homogénea.

Con los métodos indirectos se evidenciaron los siguientes resultados: la prueba del aliento con urea-C¹³ obtuvo una S, una E y una exactitud diagnóstica del 100% (94%-100%, 66%-100% y 95%-100%, respectivamente), mientras que la serología ELISA IgG presentó una S del 95,3% (87%-98%), una E del 100% (66%-100%) y una exactitud diagnóstica del 95,8% (88%-98%).

Discusión

No existe un método de referencia («patrón oro») que aisladamente posea una exactitud diagnóstica perfecta al evaluar la infección por *H. pylori*, por ello se precisa la positividad en al menos dos técnicas para considerarse un verdadero positivo cuando se realizan estudios de investigación, aunque algunos autores sugieren la utilización de uno u otro método como patrón de referencia^{10,11}. En la práctica clínica para investigar la presencia del germen en aquellos pacientes a los que se les va a realizar una endoscopia diagnóstica se utilizan técnicas basadas en las biopsias gástricas (histología, prueba rápida de la ureasa). En los estudios epidemiológicos son preferibles las técnicas indirectas, siendo la serología la más utilizada debido a su bajo coste, mientras que para controlar la efectividad del tratamiento erradicador la prueba del aliento es la más apropiada, ya que obtiene excelentes resultados, estudia la globalidad de la mucosa gástrica y evita exploraciones endoscópicas. En nuestro estudio se estableció un patrón oro según el cual un paciente estaba infectado por el microorganismo cuando dos o más técnicas diagnósticas eran positivas, y se consideró como ausencia de infección la negatividad de al menos tres de las técni-

cas. En un estudio previo comparativo de seis procedimientos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se estableció también esta condición de forma arbitraria, y al analizar los resultados se observó que una exigencia superior (tres o más técnicas positivas) no hubiese originado modificaciones en los mismos¹². Asimismo otros autores al evaluar siete diferentes técnicas de diagnóstico de la infección encontraron que la positividad de, al menos, dos pruebas distintas poseía una alta seguridad para diagnosticar la presencia de *H. pylori*¹³.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio con los métodos histológicos son excelentes, no existiendo diferencias relevantes al comparar la prevalencia de infección en antró y en cuerpo con esta técnica. En el antró los resultados son similares a los observados por Thijs et al¹², mientras que en el cuerpo difieren sustancialmente. En el citado estudio se incluyeron pacientes con diversas entidades clínicas (úlcera péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis erosiva) y otros con hallazgos endoscópicos dentro de la normalidad. Nuestros pacientes eran todos enfermos con úlcera gástrica, la cual suele acompañarse de una gastritis extensa que afecta a toda la cavidad gástrica¹⁴; probablemente por ello en el cuerpo gástrico encontramos cifras de sensibilidad cercanas al 100%, mientras que en otras entidades clínicas la presencia de *H. pylori* puede limitarse al antró en un porcentaje considerable de pacientes¹⁵. Por otra parte, los resultados de los métodos histológicos se ven influidos de manera importante por la experiencia del patólogo en la detección de la bacteria en las muestras de biopsia^{4,16,17}. A este respecto es preciso indicar que en nuestro hospital se han obtenido muy buenos resultados en estudios previos con el empleo de la tinción de hematoxilina-eosina⁸, mientras que otros autores describen resultados ligeramente inferiores con esta tinción, con una sensibilidad y especificidad en torno al 90%¹⁸.

La prueba rápida de la ureasa constituye una técnica sencilla y de bajo coste para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en las biopsias gástricas. Se han descrito sensibilidades superiores al 90% y una especificidad cercana al 100% en pacientes con diversas entidades clínicas, cualquiera que sea el método utilizado (CLO-test, Jatrox, Pyloritek, etc.)¹⁹⁻²². De nuestros hallazgos se deduce que en enfermos con úlcera gástrica la prueba rápida de la ureasa es menos sensible en el antró para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* debido probablemente a la mayor presencia en dicha localización de atrofia y metaplasia intestinal²³, lesiones que no son colonizadas por el microorganismo. Una biopsia puede tener algunos *H. pylori*, pero el número de colonias puede no ser suficiente para producir el viraje en la coloración de la prueba, cuyo resultado depende de la cantidad de microorganismos (más de 10.000 unidades formadoras de colonias por mililitro para que la prueba sea positiva)²⁴. Como ocurre con la histología, los datos obtenidos en el cuerpo gástrico son excelentes y difieren de los reflejados por otros investigadores debido probablemente a que éstos incluyen

pacientes con diversas enfermedades en las que la presencia de *H. pylori* puede limitarse al antró, con la consiguiente disminución de la sensibilidad de la técnica en el cuerpo²⁵.

La prueba del aliento con urea-C¹³ fue el procedimiento que obtuvo los mejores resultados, con una sensibilidad y una especificidad del 100%, lo que concuerda con estudios previos²⁶⁻²⁸. Además esta prueba indirecta tiene la ventaja de valorar la cavidad gástrica en su conjunto, por lo que no se vería afectada por la presencia de atrofia gástrica y metaplasia intestinal. Sin embargo, en la úlcera gástrica tiene limitada su aplicación al precisarse realizar endoscopia tanto en el momento del diagnóstico como tras finalizar el tratamiento para descartar malignidad y confirmar la cicatrización de la lesión; de este modo durante la endoscopia se obtendrían las muestras necesarias para el estudio de la infección, y sólo en aquellos casos en los que existan dudas (pacientes sin infección por *H. pylori* y sin antecedente de uso de antiinflamatorios no esteroideos) o no haya sido posible la toma de muestras (por ejemplo, en pacientes anticoagulados o por intolerancia durante la endoscopia) podría utilizarse la prueba del aliento.

Con respecto a la serología ELISA IgG, esta técnica obtuvo porcentajes de sensibilidad y especificidad buenos (superiores al 95%) con la utilización de un kit comercial que ha sido validado previamente en la comunidad atendida por nuestro hospital⁹ y ha sido clasificado como una prueba óptima para el estudio de la infección por *H. pylori*²⁹. Similares resultados se han comunicado en estudios previos^{12,30} mientras que en otros los porcentajes de sensibilidad y especificidad se sitúan en torno al 90%³¹⁻³³. Esta prueba indirecta tendría las mismas aplicaciones que la prueba del aliento en el diagnóstico inicial de la infección en pacientes con úlcera gástrica. Asimismo podría evaluar la presencia del germen en los pacientes con ingestión reciente de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones, en los que otros métodos diagnósticos pueden dar resultados falsos negativos^{24,34}.

La conclusión de nuestro estudio es que todos los métodos diagnósticos evaluados (histología, prueba rápida de la ureasa, prueba del aliento con urea-C¹³ y serología) tienen una elevada eficacia para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera gástrica, con la excepción de la prueba rápida de la ureasa realizada en muestras del antró, donde esta técnica es menos sensible para la detección de la bacteria. Para el manejo práctico de los enfermos en los que se diagnostica una úlcera gástrica durante una endoscopia sugerimos que, además de la toma de biopsias de la lesión para excluir malignidad, deben obtenerse muestras de antró o cuerpo (es suficiente una de estas localizaciones) para estudiar la presencia de infección por *H. pylori* mediante técnicas histológicas. Además debe realizarse una prueba rápida de la ureasa (con el fin de instaurar una terapia erradicadora con prontitud en los pacientes infectados) para lo que puede bastar una biopsia de cuerpo por la mayor rentabilidad de esta localización. Los métodos indirectos (serología y prueba

del aliento) quedarían reservados para confirmar la ausencia de infección en los pacientes sin el antecedente de uso de antiinflamatorios no esteroideos o para aquellos en los que no haya sido posible la obtención de biopsias durante la endoscopia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laine L. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:117-125.
2. Soll AH. Gastric, duodenal and stress ulcer. En: Sleisenger M, Fordtran J, eds. *Gastrointestinal disease; pathophysiology, diagnosis, management* (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1993; 580-679.
3. Sontag SJ. Guilty as charged: bugs and drugs in gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1.255-1.261.
4. Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (suppl 214):44-46.
5. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109:136-141.
6. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23:135-143.
7. Green LK, Graham DY. Gastritis in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:255-271.
8. Gisbert JP, Boixeda D, Redondo C, et al. Prueba del aliento para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*: concordancia con los métodos histológicos y correlación con las lesiones anatopatológicas de la mucosa gástrica. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88:259-264.
9. Martín de Argila C, Boixeda D, Cantón R, et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:1.165-1.168.
10. Barthel JS, Everett DE. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: the gold standard and the alternatives. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl 1): S107-S114.
11. Faigel DO, Childs M, Furth EE, Alavi A, Metz DC. New noninvasive test for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. *Dig Dis Sci* 1996; 41:740-748.
12. Thijss JC, Van Zwet AA, This WJ, et al. Diagnostic test for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2125-2.129.
13. Andersen LP, Kielerick S, Pedersen G, et al. An analysis of seven different methods to diagnose *Helicobacter pylori* infections. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:24-30.
14. Dooley CP, Cohen H. The clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1988; 108:70-79.
15. Queiroz DMM, Barbosa AJA, Mendes EN, et al. Distribution of *Campylobacter pylori* and gastritis in the stomach of patients with and without duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:1.368-1.370.
16. Kolts BE, Joseph B, Achem SR, Bianchi T, Monteiro C. *Helicobacter pylori* detection: a quality and host analysis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 650-655.
17. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:105-115.
18. Fallone CA, Loo VG, Lough J, Barkun AN. Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997; 2:32-35.
19. Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR, Goodwin CS, Blinck ED. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pylori* associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:200-210.
20. Sainz S, Mirelis B, González D, Sancho FJ, Monés J. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infection of the gastric mucosa: histologic and microbiologic aspects. *Med Clin (Barc)* 1990; 94:561-563.
21. Laine L, Lewin D, Naritoku W, Estrada R, Cohen H. Prospective comparison of commercially available rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:523-526.
22. Labenz J, Stolte M, Aygen S, Hennemann O, Bertrams J, Börsch G. Qualitative and semiquantitative invasive and noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* colonization of gastric mucosa. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 437-443.
23. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, et al. Lesiones histológicas de la mucosa gástrica en pacientes con úlcera gástrica. Estudio inicial y evolución a lo largo de un año tras la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23:269-274.
24. Deltenre M, Glupczynski Y, De Pérez C, et al. The reliability of urease test, histology and culture in the diagnosis of *Campylobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (suppl 160):19-24.
25. Langenberg W, Tytgat GNJ, Schipper MEI, Rietra PJGM, Zanen HC. *Campylobacter-like* organism in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* 1984; 1:1.348.
26. Logan RPH, Dill S, Bauer FE. The European ¹³C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 915-921.

27. Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for *Helicobacter pylori*. Gut 1994; 35:723-725.
28. Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the ¹³C urea breath test. Am J Gastroenterol 1996; 91:690-694.
29. Laheij RJF, Straatman H, Jansen JBJM, Verbeek ALM. Evaluation of commercial available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. J Clin Microbiol 1998; 36:2.803-2.809.
30. Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Klein DP. A sensitive and specific serological test for detection of *Campylobacter pylori* infection. Gastroenterology 1989; 96:1.004-1.008.
31. Pérez-Pérez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. Ann Intern Med 1988;109:11-17.
32. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JI. Evaluation of a commercial ELISA for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. J Clin Pathol 1991; 44:326-328.
33. Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. Am J Med 1996; 100:35S-41S.
34. Connor SJ, Seow F, Ngu MC, Katalaris PH. The effect of dosing with omeprazole on the accuracy of the ¹³C-urea breath test in *Helicobacter pylori*-infected subjects. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1.287-1.293.