

Valoración de los test no invasivos en el diagnóstico de la infección por «*Helicobacter pylori*» en niños

M. Crespo Medina, C. Sánchez Sánchez, J.L. Morales, L.B. Húber, I. Mendiola
Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Departamento de Pediatría.
Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori* se adquiere frecuentemente durante la infancia. Nuestro objetivo era determinar la eficacia y la fiabilidad del test rápido de detección del antígeno de *H. pylori* en heces como alternativa al test del aliento en niños (gold standard no invasivo).

Pacientes y métodos: Se incluyeron pacientes con clínica sugerente remitidos a nuestra consulta entre junio de 2006 y abril de 2007. Se realizaron test de detección rápida de anticuerpos IgG frente a *H. pylori*, test del aliento y detección rápida del antígeno de *H. pylori* en heces.

Resultados: Nuestra muestra fue de 94 pacientes (un 57% eran niñas), con una media de edad de $10,4 \pm 2,9$ años (rango: 2-16). Mediante test del aliento, 39 niños (41,5%) fueron diagnosticados de infección actual. El test de detección en heces diagnosticó a 28 pacientes (30%) y la serología a 40 (42,5%). La sensibilidad y la especificidad del test de heces fueron del 54 y el 87%, y para el test serológico del 74 y el 80%, respectivamente. La distribución de los niños según grupos de edad fue la siguiente: 8 menores de 6 años, 61 de entre 7 y 12 años, y 25 mayores de 12 años. Para el test en heces la sensibilidad fue del 75, 57 y 29%, y la especificidad del 100, 81 y 94%, respectivamente para cada grupo. Para la serología, la sensibilidad fue del 50, 82 y 57%, y la especificidad del 50, 82 y 83%, respectivamente.

Conclusiones: La sensibilidad del test de detección en heces resultó inferior a la publicada previamente. En nuestra población, este test es más específico que sensible, y es más sensible cuanto menor es la edad del paciente. El test serológico resultó ser más sensible y específico en los niños >6 años.

Palabras clave

Helicobacter pylori, métodos diagnósticos no invasivos, test de detección en heces, niños

Abstract

Title: Valuation of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children

Introduction: *Helicobacter pylori* infection is often acquired during childhood. Our objective was to determine the effectiveness and reliability of a rapid antigen test of *H. pylori* in faeces as an alternative to the breath test in children (criteria of non-invasive reference).

Patients and methods: The patients enrolled where children with suggestive symptoms of *H. pylori* infection who were attended in our service from June 2006 to April 2007. Tests of rapid detection of antibodies of immunoglobulin G versus *H. pylori* had been performed, breath test and rapid antigen test of *H. pylori* in faeces.

Results: Our sample included a total of 94 children, 57% female; mean age 10.4 ± 2.9 years (2-16). By means of a breath test 39 (41.5%) of the children were infected with *H. pylori*. The faeces test diagnosed 28 (30%) infected children and serology showed 40 (42.5%). The overall sensitivity and specificity of the faeces test were of 54% and 87% and 74% and 80% for the serology test. The children were arranged in different groups of age 8 children less than 6 years old, 61 with ages between 7-12 years of age and 25 children above 12 years old. For the faeces test sensitivity it was 75, 57 and 29% and specificity was 100, 81 and 94%, for these three age groups respectively. Serology sensitivity was 50, 82 and 57%, respectively, and the specificity was 50, 82 and 83%.

Conclusions: The faeces test sensitivity in our study is less than the results of prior publications. In our children population the faeces test is more specific than sensitive and it is more sensitive in younger children. The serological test is more sensitive and specific in children >6 years old.

Keywords

Helicobacter pylori, non-invasive tests, test of faeces detection, children

Introducción

Helicobacter pylori es un bacilo gramnegativo flagelado de morfología espiral que habita, principalmente, en la mucosa que recubre las células epiteliales gástricas. Para sobrevivir en el medio ácido del estómago, esta bacteria produce la enzima ureasa, que cataliza la conversión de urea en amonio y bicarbonato. Estos productos tamponan el medio ácido, creando un microambiente adecuado para la supervivencia de *H. pylori*. Esta propiedad es la base de múltiples test diagnósticos, como el test rápido de ureasa y el test del aliento.

El ser humano es el principal reservorio natural de la infección por *H. pylori*. No se conoce otro reservorio animal. En la mayoría de los casos, la adquisición de *H. pylori* se produce en etapas tempranas de la vida (antes de los 5 años)¹. La infección es de gran prevalencia en todo el mundo, y es una de las causas más frecuentes de infección crónica en adultos.

A pesar de que el mecanismo exacto de transmisión aún se desconoce, la transmisión persona a persona parece ser responsable del contagio intrafamiliar en la mayoría de los casos. La vía de transmisión puede ser fecal-oral (de predominio en países en vías de desarrollo), gástrica-oral (a través del contacto con vómitos o secreciones) u oral-oral (la cavidad oral puede ser un reservorio natural del bacilo, y se ha aislado *H. pylori* en muestras de saliva y de placa dental).

La colonización por *H. pylori* depende de la susceptibilidad del huésped, de la virulencia del microorganismo y de los condicionantes ambientales, como el nivel socioeconómico².

La pobreza y las malas condiciones higiénico-sanitarias son un importante factor de riesgo para adquirir la infección. Por ello, la prevalencia de la infección es mayor en los países en vías de desarrollo, en los que se sitúa por encima del 80%^{3,4}. La prevalencia en los países desarrollados se sitúa en torno al 40-50% (el 8-16% de la población infantil de estos países)⁵⁻⁷. En los países en vías de desarrollo, dos tercios de los niños se infectan antes de los 2 años de edad, mientras que en los países desarrollados sólo el 10% de los niños se infecta antes de los 10 años⁸.

La infección por *H. pylori* principalmente se asocia al desarrollo de gastritis crónica y enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal⁹; esta última es menos frecuente en los niños que en los adultos.

También está relacionado con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y linfoma linfocítico asociado a la mucosa (MALT), sobre todo en etapas avanzadas de la vida¹⁰⁻¹³.

Recientemente, se ha relacionado la infección por este microorganismo con algunas enfermedades extradigestivas, como el dolor abdominal recurrente, la anemia ferropénica, la talla baja y la urticaria crónica¹⁴.

La clínica más frecuente en niños consiste en dolor abdominal epigástrico (periumbilical con menor frecuencia), acompañado de vómitos en más de un tercio de los casos. Otras mani-

festaciones que pueden presentarse son la anorexia y la pérdida de peso, la pirosis y la sensación de plenitud posprandial. En raras ocasiones, da lugar a un síndrome de malabsorción intestinal, secundario a una enteropatía con pérdida de proteínas y diarrea crónica.

En la actualidad, disponemos de diversos métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *H. pylori*, invasivos (endoscopia con toma de biopsias para análisis histológico, cultivo y realización del test de ureasa) y no invasivos (test del aliento con ¹³C-urea, serología y test de detección del antígeno de *H. pylori* en heces, recientemente desarrollado).

Objetivos

Como objetivo principal de nuestro estudio, nos planteamos determinar la eficacia y la fiabilidad de un test rápido de detección del antígeno de *H. pylori* en heces como método diagnóstico no invasivo de la infección por dicho germen en niños. Pretendemos evaluar la posibilidad de utilizar este test como alternativa al test del aliento, considerado en la actualidad el *gold standard* no invasivo en niños.

Como objetivo secundario, pretendemos evaluar la serología como test rápido no invasivo (detección rápida de anticuerpos IgG frente a *H. pylori*) comparándolo con los dos test anteriormente citados.

En nuestra experiencia, observamos ciertas dificultades para la realización del test del aliento en los niños más pequeños por diversas razones técnicas, lo que nos plantea la necesidad de buscar alternativas diagnósticas no invasivas pero igualmente fiables.

Material y métodos

Realizamos un estudio descriptivo prospectivo longitudinal, en el que incluimos a los pacientes que acudieron a la consulta de gastroenterología Infantil del Hospital General Universitario «Gregorio Marañón», entre junio de 2006 y abril de 2007, con clínica susceptible de infección por *H. pylori* (dolor abdominal, vómitos, pirosis, sensación de plenitud posprandial).

Consideramos como criterios de exclusión la administración de antibióticos, antihistamínicos H2 o inhibidores de la bomba de protones en las 4 semanas previas a la realización de las pruebas.

A todos ellos se les realizaron tres test diagnósticos: detección rápida de anticuerpos IgG frente a *H. pylori*, test del aliento y detección rápida del antígeno de *H. pylori* en heces. Todos los test se llevaron a cabo por un único observador especialmente entrenado en su realización, y siempre siguiendo las instrucciones de los distribuidores oficiales en cuanto a manipulación de los reactivos, recogida de muestras y almacenamiento de éstas.

Serología

Utilizamos un test rápido, el QuickVue, que, a partir de una gota de sangre capilar tomada del pulpejo del dedo del paciente, permite tener resultados en 5-10 minutos. Se trata de un inmunoanálisis de flujo lateral para la detección cualitativa rápida de anticuerpos de IgG específicos para *H. pylori* en suero, plasma o sangre completa de humanos. La infección por *H. pylori* da lugar al desarrollo de anticuerpos, que se relacionan estrechamente con la infección confirmada histológicamente^{15,16}. El test QuickVue *H. pylori* gII detecta los anticuerpos de IgG específicos para *H. pylori* producidos por las personas colonizadas o infectadas por este microorganismo. No requiere instrumentación y proporciona resultados cualitativos rápidos en unos minutos.

Test del aliento

Se basa en la capacidad de *H. pylori* de sintetizar ureasa, enzima que es capaz de hidrolizar la urea administrada al paciente, liberándose CO₂ marcado que se elimina con la espiración. Tras 6-8 horas de ayuno se obtiene una muestra basal de aire espirado y, posteriormente, se ofrece al paciente unos 100 mL de una bebida rica en ácido cítrico, seguida de la urea marcada con 13C (1,5 mg/kg; dosis máxima de 75 mg). A los 30 minutos se realiza una exhalación forzada y, posteriormente, se analiza la muestra por espectrometría de masas de relación de isótopos. Existe una infección por *H. pylori* si la diferencia del valor de la relación 13C/12C, basal y a los 30 minutos, excede de 4/1.000.

Detección del antígeno de «*H. pylori*» en heces

Las muestras de heces se mantuvieron en frío a entre 2 y 4 °C hasta la realización del test (un máximo de 48 h). Se utilizó un kit (Letitest) para la detección cualitativa rápida de antígenos de *H. pylori* en heces mediante inmunoanálisis de flujo lateral, según instrucciones del fabricante. Se trata de una detección cualitativa inmunocromatográfica en la que la muestra diluida de heces reacciona con el conjugado coloreado (anticuerpos monoclonales antiantígeno-partículas de látex coloreadas), secado previamente en la membrana de la tira de reacción. Este complejo avanza por capilaridad a través de la membrana. El resultado será positivo si aparece una línea de color rojo en la zona de resultado de la membrana.

La ausencia de esta línea roja podrá interpretarse como un resultado negativo. Independientemente de la presencia o no de antígenos de *H. pylori*, la mezcla de conjugado migrará a través de la membrana hasta la zona de control, donde se han inmovilizado los anticuerpos, y aparecerá una línea de control de color rojo.

Análisis estadístico

El estudio estadístico se realizó en la Unidad de Investigación del Servicio de Medicina Preventiva y Garantía de Calidad del Hospital General Universitario «Gregorio Marañón» de Madrid. El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el

TABLA 1

Porcentaje de pacientes infectados por *Helicobacter pylori* según los test diagnósticos

Test	Resultado	
	Positivo	Negativo
Test del aliento	39 (41,5%)	55 (58,5%)
Test de detección en heces	28 (30%)	66 (70%)
Serología	40 (42,5%)	54 (57,5%)

programa estadístico SPSS, versión 14. Las variables cuantitativas se expresaron en forma de media y desviación estándar, y las variables cualitativas en forma de frecuencias y porcentajes. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos con sus correspondientes intervalos de confianza (IC).

Resultados

Se estudió una muestra de 94 pacientes (un 57% eran niñas y un 43% niños) con una media de edad de 10,4 ± 2,9 años (rango: 2-16) y clínica susceptible de infección por *H. pylori* (dolor abdominal, vómitos, pirosis, sensación de plenitud posprandial).

Dividimos la muestra en tres grupos de edad: ≤6, 7-12 y ≥13 años; había 8, 61 y 25 pacientes en cada grupo, respectivamente.

Para el estudio de comparación de sensibilidad y especificidad de los test estudiados, se valoró, según recomendaciones de la EPSGHAN, el test del aliento como método no invasivo de elección (*gold standard*).

Así, 39 niños fueron diagnosticados de infección por *H. pylori* y 55 no se consideraron infectados por dicho germen. En ese mismo grupo de niños, el test de detección en heces fue positivo en 28 pacientes y negativo en 66. En cuanto a la serología, se obtuvieron 40 resultados positivos y 54 negativos (tabla 1).

Los resultados de este estudio muestran una sensibilidad del test de detección en heces del 54% (IC: 37-71). La especificidad encontrada fue del 87% (IC: 77-97), el valor predictivo positivo del 75% (IC: 57-93) y el valor predictivo negativo del 72% (IC: 61-84) (tabla 2).

Los valores de sensibilidad obtenidos para los grupos de ≤6, 7-12 y ≥13 años fueron del 75, 57 y 29%, y la especificidad del 100, 81 y 94%, respectivamente (tabla 3).

Con respecto al test rápido serológico, obtuvimos una sensibilidad del 74% (IC: 73-76), una especificidad del 80% (IC: 79-80), un valor predictivo positivo del 72,5% (IC: 71-74) y un valor predictivo negativo del 81,5% (IC: 80,5-82).

Los valores de sensibilidad obtenidos para los grupos de ≤6, 7-12 y ≥13 años fueron del 50, 82 y 57%, y la especificidad del 50, 82 y 83%, respectivamente (tabla 4).

TABLA 2

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del test de detección en heces (comparación con estudios previos)

	HGUGM 94 pacientes	Wu et al. (2006, Taiwán) ³² 254 pacientes	Veijola et al. (2005, Finlandia) ³¹ 82 pacientes	Kato et al. (2003, Japón) ³⁰ 264 pacientes
Sensibilidad (%)	54 (IC: 37-71)	95 (IC: 93-98)	87,5 –	96 (IC: 89-99)
Especificidad (%)	87,04 (IC: 77-97)	83 (IC: 79-88)	95,5 –	97 (IC: 94-99)
VPP (%)	75 (IC: 57-93)	81 (IC: 76,5-86)	82,4 –	92 (IC: 84-97)
VPN (%)	72,3 (IC: 61-84)	96 (IC: 94-98)	96,9 –	98 (IC: 96,5-100)

IC: intervalo de confianza; HGUGM: Hospital General Universitario «Gregorio Marañón»; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

TABLA 3

Resultados del test de detección en heces por edades

Edad (años)	Pacientes (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
≤6	8	75	100	100	80
7-12	61	57	81	73	68
≥13	25	29	94	67	77

TABLA 4

Resultados de la serología por edades

Edad (años)	Pacientes (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
≤6	8	50	50	50	50
7-12	61	82	82	79	84
≥13	25	58	83,5	57	83

Discusión

La infección por *H. pylori* se adquiere en etapas tempranas de la vida, y puede pasar desapercibida hasta la edad adulta. El diagnóstico de infección en niños debe realizarse ante la presencia de clínica compatible. Para ello, contamos con el cultivo e histopatología de biopsias obtenidas mediante endoscopia (*gold standard*), y es necesario un equipo adecuado y personal especializado. Esto, sumado al rechazo de la mayoría de los pacientes a la realización de la endoscopia, aumenta el interés por los test diagnósticos no invasivos, sobre todo en la población infantil. Por ello, se cuestiona la endoscopia como método diagnóstico de primera elección en niños.

Se han desarrollado diversos métodos no invasivos, además del test del aliento, basados en la presencia de anticuerpos frente a *H. pylori* en sangre y orina, o en la presencia del antígeno de este germen en heces. Debido a la existencia de esta variedad de test no invasivos para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, nos planteamos la necesidad de evaluar su utilidad en nuestra población.

En diferentes estudios, el test del aliento se considera como el test de referencia no invasivo para la detección de la infección

por *H. pylori*¹⁷⁻²⁰. Sin embargo, para su correcta realización es necesario no sólo un equipo complejo, sino también la colaboración del paciente, lo que resulta dificultoso en niños pequeños o pacientes que no pueden realizar una exhalación forzada suficiente.

En cuanto a la serología, a pesar de su elevada sensibilidad y especificidad en los adultos, su uso en niños pequeños se encuentra limitado, debido al escaso desarrollo de inmunidad en los primeros años de vida. Esto se debe a la menor respuesta inmunitaria en los pacientes más jóvenes a causa del menor desarrollo del sistema inmunitario y al escaso tiempo de contacto con el microorganismo (la primoinfección suele ocurrir en la infancia)^{21,22}, lo que podría condicionar resultados falsos negativos.

En nuestro estudio, el test serológico demuestra ser poco sensible y específico en menores de 6 años. Por ello, consideramos descartar su uso como test no invasivo de elección en este grupo, teniendo en cuenta el escaso tamaño de la muestra de nuestro estudio para esta edad. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad aumentan en pacientes de más de 6 años. En estos pacientes consideramos adecuada su aplicación como método inicial de valoración, apoyándonos en su elevada espe-

TABLA 5

Comparación de la sensibilidad y la especificidad entre los tres test no invasivos estudiados

	Test del aliento	Test de detección en heces	Serología
Sensibilidad (%)	96	54	74
Especificidad (%)	97	87	80

cificidad para descartar el contacto con *H. pylori* en los casos negativos. No es posible determinar si un resultado serológico positivo en este grupo de edad indicaría una infección actual o un contacto pasado, por lo que consideramos apropiado realizar el test del aliento a los pacientes mayores de 6 años con serología positiva frente a *H. pylori*.

Recientemente, se ha desarrollado un inmunoanálisis enzimático para la detección del antígeno de *H. pylori* en heces, que resulta fácilmente realizable en pacientes de todas las edades en un corto espacio de tiempo. Un metaanálisis sobre el diagnóstico de la infección en adultos²³ señala que la especificidad y la sensibilidad de este test son del 93,1 y el 92,8%, respectivamente, resultados comparables a los obtenidos para el test del aliento.

Existen diversos estudios en la población pediátrica basados en anticuerpos policlonales y monoclonales anti-*H. pylori*²⁴⁻²⁹ que señalan la detección de antígeno de *H. pylori* en heces como un método efectivo de diagnóstico. Así, el test de detección en heces del antígeno de *H. pylori* es fácilmente realizable, con un bajo coste económico y una alta fiabilidad en adultos, aunque algo inferior en la población infantil¹⁷.

En nuestra serie, cuando comparamos el test de detección en heces con el test del aliento (tabla 5), considerado el *gold standard* no invasivo, encontramos una sensibilidad para éste notablemente inferior a la señalada en otros estudios anteriores³⁰⁻³², como el publicado por Kato et al. en población infantil de similares características. Así, observamos una mayor sensibilidad del test, con similares especificidad y valores predictivos, en los niños menores de 6 años, al igual que en el estudio de Megraud et al.¹⁷. Gracias a esta capacidad, podemos utilizar el test de heces como método de diagnóstico precoz, con lo que se evitan el riesgo de la administración de urea y la dificultad técnica de la prueba del aliento en esa edad. Sin embargo, dado el escaso número de pacientes incluidos en ese grupo, consideramos que sería necesario ampliar el estudio para confirmar nuestros resultados.

La especificidad para dicho test en nuestra muestra es similar a la publicada en estudios anteriores, y permite descartar la infección en los casos negativos. Así, dada la mayor especificidad del test de detección en heces en los tres grupos de edad analizados, sobre todo en los menores de 6 años (especificidad del 100%), podemos considerar su utilización en el seguimiento y la evolución de la infección tras el tratamiento, para verificar la erradicación de *H. pylori*, ya que un

resultado negativo se consideraría muy fiable. De esta forma, el test de detección en heces resulta más adecuado como control postratamiento que el test del aliento (debido a la dificultad de realización de este último) y que la serología (ya que en un paciente infectado la IgG específica para *H. pylori* seguirá siendo positiva aunque se haya erradicado el microorganismo).

Por tanto, en nuestra población el test rápido de detección del antígeno de *H. pylori* en heces es más específico que sensible, y hay diferencias notables entre los tres grupos de edad analizados.

Según los resultados obtenidos en nuestra serie, podemos considerar que, ante un paciente mayor de 6 años con clínica sugestiva de infección por *H. pylori*, debe realizarse inicialmente un test rápido serológico. Si este test es positivo, se realizará un test del aliento para confirmar la infección actual. En los menores de 6 años, el test del aliento puede sustituirse por el test de detección en heces como método de diagnóstico inicial. En este grupo de edad, la sensibilidad de dicho test es mayor y, además, en niños pequeños resulta difícil obtener una exhalación adecuada y no está autorizado el uso de urea marcada. Para el seguimiento posterior al tratamiento, consideramos el test de detección en heces como método adecuado para demostrar la erradicación del microorganismo. ■

Bibliografía

1. Malaty HM, El Kasabany A, Graham D, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, et al. Age of acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*. 2002; 359: 931-935.
2. Leandro Liberato SV, Hernández Galindo M, Torroba Álvarez M, Sánchez Miramón F, Leandro Ciriza SE, Gómez Abadía A, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en población infantil: prevalencia, factores asociados e influencia sobre el crecimiento. *An Pediatr*. 2005; 63(6): 489-494.
3. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. *H. pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87: 28.
4. Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, Gómez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A community-based seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis*. 1998; 178: 1.089.
5. Rehnberg-Laiho L, Rautelin H, Valle M, Kosunen TU. Persisting *Helicobacter* antibodies in Finish children and adolescents between two and twenty years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 796-799.
6. Hornemann F, Nilius M, Malfertheiner P, Bartmann P. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in German infants and children. *Helicobacter*. 1997; 2: 176-179.
7. Tindberg Y, Nyren O, Blennow M, Granstrom M. *Helicobacter pylori* infection and abdominal symptoms among Swedish school children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 33-88.
8. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Madrazo A, et al. *Helicobacter pylori* in children and adolescents: working group report of the first world congress of pediatric gastroenterol-

- ogy, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 28S-133S.
9. Marshal BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984; 1: 1.311-1.315.
 10. Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Kleanthous H. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 1995; 55: 2.111-2.115.
 11. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori* immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol.* 2000; 54: 615-640.
 12. Foreman D. Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet.* 1993; 341: 359-362.
 13. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1.267-1.271.
 14. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non-gastrointestinal tract associations of *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 925-940.
 15. Ansorg R, Von Recklinghausen G, Pomarius R, Schmid EN. Evaluation of techniques for isolation, subcultivation and preservation of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol.* 1991; 29: 51-53.
 16. Pronovost AP, Rose SL, Pawlak J, Robin H, Schneider R. Evaluation of a new immunodiagnostic assay for *Helicobacter pylori* antibody detection. Correlation with histopathological and microbiological results. *J Clin Microbiol.* 1994; 32: 46-50.
 17. Megraud F; European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr.* 2005; 146: 198-203.
 18. Kato S, Ozawa K, Okuda M, Nakayama Y, Yoshimur M, Konno M, et al. Accuracy of stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 296-300.
 19. Vandenplas, Becker U, Devreker T, et al. Contribution of the 13C-urea breath test to detection of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Pediatrics.* 1992; 90: 608-611.
 20. Kindermann A, Demmelmair H, Koletzko B, Krauss-Etschmann S, Wiebecke B, Koletzko S. Influence of age on 13C-urea breath test results in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 139: 734-737.
 21. De Oliveira AM, Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EM, De Carvalho AS, Ferrari TC, et al. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection from different age groups with and without duodenal ulcer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28: 157-161.
 22. Kolho KL, Korhonen J, Verkasalo M, Lindahl H, Savilahti E, Rautealin H. *Helicobacter pylori* serology at diagnosis and follow-up of biopsy-verified infection in children. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34: 177-182.
 23. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut.* 2001; 48: 287-289.
 24. Ni YH, Lin JT, Huang SF, et al. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available test in children. *J Pediatr.* 2000; 136: 823-827.
 25. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicenter Italian study. *BMJ.* 2000; 320: 347-348.
 26. Braden B, Posselt HG, Ahrens P, et al. New immunoassay in stool provides an accurate noninvasive diagnostic method for *Helicobacter pylori* screening in children. *Pediatrics.* 2000; 106: 115-117.
 27. Konstantopoulos N, Russmann H, Tasch C, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 96: 677-683.
 28. Van Doorn DJ, Bosman DK, Van Hoff BW, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a reliable non-invasive test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 1.061-1.065.
 29. Makristathis A, Barousch W, Pasching E, et al. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 3.710-3.714.
 30. Kato S, Ozawa K, Okuda M, Nakayama Y, Yoshimur M, Konno M, et al. Accuracy of stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 296-300.
 31. Veijola L, Oksanen A, Lofgren T, Sipponen P, Karvonen AL, Rautelin H. Comparison of three stool antigen tests in confirming *Helicobacter pylori* eradication in adults. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 395-401.
 32. Wu IC, Wang SW, Yang YC, Yu FJ, Kuo CH, Chuang CH, et al. Comparison of a new office-based stool immunoassay and 13C-UBT in the diagnosis of current *Helicobacter pylori* infection. *J Lab Clin Med.* 2006; 147: 145-149.