



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN –
IETSI
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y EQUIPOS BIOMÉDICOS

Informe N° 32 Evaluación de la Prueba del Aliento con Urea Marcada en Cápsulas en Pacientes con Dispepsia, Úlcera Péptica o Neoplasia Gástrica que Ameritan Descartar Presencia de Helicobacter pylori o para Evaluar Tratamiento Erradicador contra Helicobacter pylori

Febrero, 2018

EQUIPO REDACTOR:

1. Dr. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Dr. Carlos Felix Rondón Leyva- Jefe del Servicio de Trasplante de Hígado del Hospital Nacional Guillermo Almendra Irigoyen
3. Lic. Gloria Elizabeth Gutierrez Núñez - Sub Gerente de Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
4. Jorge Maguiña Tecnólogo Médico, especialista en Epidemiología, evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI ESSALUD
5. Dra. Milagros Dávalos Moscol – Médico Jefe del Servicio de Gastroenterología del HNERM
6. Dr. Cesar Alberto García Delgado – Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología del Hospital Sabogal
7. Dr. Guillermo Otoy Moreno- Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.
8. Dr. Roger Augusto Bevilacqua Wong – Médico Internista del Hospital I Octavio Mongrut Muñoz



Conflicto de interés

El responsable del presente informe declara no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al instrumento evaluado.

Fuente de financiamiento

Seguro Social de Salud-EsSalud

CONTENIDO

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	6
2.1. Antecedentes.....	7
2.2. Objetivo.....	9
3. Metodología.....	9
3.1. Criterio de elegibilidad.....	9
3.2. Pregunta PICO.....	10
3.3. Diseños de investigación.....	11
3.4. Lugares.....	11
3.5. Periodo de evaluación.....	11
3.6. Años considerados.....	11
3.7. Lenguaje.....	11
4. Fuentes de información.....	11
5. Estrategia de búsqueda.....	12
6. Resultados.....	12
6.1. Resultados de revisiones sistemáticas y meta-análisis.....	13
6.2. Resultados de ensayos clínicos.....	14
6.3. Resultados de guías de práctica clínica.....	14
6.4. Resultados de estudios observacionales.....	15
7. Discusión.....	17
8. Conclusiones.....	20
9. Anexos.....	21
10. Bibliografía.....	21



1. Resumen

Introducción. El servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud es un servicio referencial de otras instituciones de salud de EsSalud y realiza el descarte de *Helicobacter pylori* (Hp) con previa cita. Actualmente, el servicio tiene la necesidad de contar con una prueba del aliento con urea marcada con carbono 13 (C13), siendo éste un método no invasivo de alta sensibilidad y especificidad que permita detectar la presencia del Hp en pacientes con dispepsia, úlcera péptica o neoplasia gástrica, cuando se crea conveniente, como también permita evaluar el tratamiento erradicador de Hp. El presente informe pretende evaluar las diferencias significativas entre la metodología de la prueba del aliento con urea marcada con C13 en polvo y la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula.

Metodología. Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos de MEDLINE, SCOPUS, TRIPDATABASE, COCHRANE, SCIELO y GOOGLE SCHOLAR, con diferentes estrategias de búsqueda para el producto en evaluación (kit test de aliento de urea marcada con C13 en presentación de cápsula comparada con la presentación de polvo). Se revisaron estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados con o sin asignación aleatoria, revisiones, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y guías de práctica clínica.

Resultados. Nuestra búsqueda de información no encontró ninguna revisión sistemática acerca de la comparación entre la prueba del aliento con urea marcada en cápsula y en polvo. Para la evaluación de la eficacia de la prueba se encontraron algunos estudios donde compararon la prueba del aliento con urea marcada con C13 tanto en cápsula como en polvo frente a un conjunto de pruebas (prueba de ureasa, histología y cultivo), las cuales fueron consideradas como gold standard.

La evaluación de los estudios observacionales permitió conocer la sensibilidad y especificidad de la prueba del aliento con urea marcada en cápsula, la cual puede variar entre 87.0% - 100% y 89.9% - 100%, respectivamente. Así mismo, la prueba del aliento en polvo mostró un rango de sensibilidad de 88.5% - 100% y especificidad del 92% - 100% en adultos. Mientras que en niños entre 52.83% - 91.78% y 52.43% - 82.98%, respectivamente. Algunos estudios mostraron, un aspecto logístico importante, que radica en los tiempos de respuesta, es así que la prueba del aliento en cápsula obtiene un resultado comparable a partir de los 10 minutos, mientras que la prueba del aliento en polvo obtiene un resultado confiable a los 40 minutos, incluso mejorando el desempeño de la prueba cuando esta se combina con ácido cítrico.

Conclusión. No se encontró evidencia científica que compare la prueba del aliento con urea marcada con C13 y la prueba del aliento con urea marcada con C13 en polvo. Por lo cual no podemos concluir que una prueba sea superior a la otra. Los estudios observacionales mostraron una adecuada concordancia entre ambas pruebas en pacientes con dispepsia, incluso al compararlo contra la prueba gold standard (histología, prueba de ureasa y/o cultivo), sobre todo en pacientes adultos donde el método llega a sus más altos niveles de sensibilidad y especificidad en comparación con los niños.

Por lo tanto, se concluye que no hay evidencia suficiente que nos indique que la prueba del aliento en capsula sea superior en términos de eficacia de sensibilidad y especificidad que la prueba del aliento en polvo, a pesar de su rapidez en el diagnóstico. Así también existe una ausencia de información de que la prueba sea eficaz en población pediátrica.



2. Introducción

Helicobacter pylori (Hp), es una bacteria gran negativa en forma de espiral, la infección por esta bacteria se encuentra distribuida en todo el mundo, se estima que alrededor del 50% de la población mundial está infectada por Hp, pero su prevalencia es muy variable dependiendo del país y los grupos poblacionales, inclusive dentro del mismo país, presentando una relación directa con las condiciones socioeconómicas (Suerbaum & Michetti, 2002). Estimaciones muestran que la prevalencia en adultos en países en desarrollo es mayor al 80% comparado a los países industrializados que están entre el 20% y el 50% (Czinn, 2005).

La mucosa gástrica está bien protegida contra las infecciones bacterianas pero pese a ello Hp gracias a su motilidad y producción de ureasa (la ureasa hidroliza la urea en CO₂ y amoníaco) tiene la capacidad de evadir la acción bactericida que contiene la mucosa gástrica, lo cual permite su colonización (Suerbaum & Michetti, 2002). La infección por Hp ocasiona gastritis y úlceras pépticas y también está asociado con el desarrollo del cáncer gástrico. En zonas endémicas, la gran mayoría de las personas adquieren esta infección desde la niñez, la cual, al no ser tratada dura toda la vida. Los niños infectados pueden tener gastritis, úlceras, linfoma tipo linfoide asociado a la mucosa y rara vez atrofia gástrica con o sin metaplasia intestinal (ambas lesiones son consideradas precursoras para el cáncer gástrico) por lo que se debe poner énfasis a la detección de la presencia de esta bacteria (Canete et al., 2003; S. Kato et al., 2002; Kindermann et al., 2000).

La prueba del aliento para la detección de *Helicobacter pylori*, es uno de los métodos no-invasivo con mucha importancia en la detección de esta infección y ampliamente utilizada en adultos debido a su alta sensibilidad y especificidad y en algunos protocolos lo recomiendan tanto para tamizaje, diagnóstico o como seguimiento al tratamiento. La prueba consiste que el paciente beba una solución de urea marcada con carbono 13 (C13) o carbono 14 (C14), para aprovechar la hidrólisis de la urea que se genera por la enzima ureasa, la cual es producida por Hp. El amoníaco y dióxido de carbono (CO₂) que se produce en grandes cantidades producto de la hidrólisis es filtrado en la sangre y excretado por los pulmones (CO₂ marcado con C13 o C14) para su respectiva (Czinn, 2005; Gisbert & Pajares, 2004; S. Kato et al., 2002; Savarino, Vigneri, & Celle, 1999). Debido a su reactividad el C14 no se recomienda para su uso en diagnóstico y tampoco está permitido en mujeres embarazadas o niños (Gisbert & Pajares, 2004). Se recomienda el uso de C13 que es un isótopo estable no radioactivo y es inocuo, este método sería adecuado en niños, mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil



(Gisbert & Pajares, 2004; S. Kato et al., 2002; Savarino et al., 1999). Sin embargo, en niños menores de 3 años de edad este método puede estar limitado debido a que se requiere un cierto nivel de coordinación oral-faringe con tendencia a la retención de la solución en la cavidad oral donde también encontramos organismos productores de ureasa lo cual puede producir falsos positivos; también la dificultad de soplar puede afectar la confiabilidad y precisión de la prueba dando resultados falsos negativos (Czinn, 2005).

El performance de la prueba del aliento urea marcada con C13 para la detección de Hp es bastante alta, se puede observar varios estudios que presentan sensibilidad y especificidad muy similares que van desde el 90 al 100% y en la mayoría de los casos son mayores al 95% en adultos (Gisbert & Pajares, 2004). Sin embargo, en niños esta prueba aún no se ha estandarizado y su protocolo es muy variable, es así que aún no se ha establecido la dosis de urea marcada con C13, no se conoce el rol de ingerir algún tipo de alimento previo, el consumo de cítricos y tampoco el tiempo de muestreo del aire espirado (S. Kato et al., 2002).

2.1. Antecedentes

La prueba del aliento de urea marcada con C13 en capsula ha sido propuesta como una alternativa a la prueba del aliento de urea marcada con C13 en polvo, ambas pruebas son no-invasivas pero algunos estudios no experimentales han mostrado algunas diferencias entre ellas, como el tiempo en la detección, interferencia con otras enzimas, dosis estándar de C13 y el uso o no de comidas y/o bebidas para mejorar la sensibilidad y especificidad. A continuación citamos algunos ejemplos de protocolos de la prueba del aliento con urea marcada con C13 en polvo para Hp que se realizaron en niños donde se usaron dosis fijas de 100 mg y 50 mg de urea marcada con C¹³ y se agruparon en dos grupos (Grupo 1 con 69 niños que en el primer día recibieron 100FA y el 2º día 50FA, Grupo 2 con 46 niños que en el primer día recibieron 50FA y el segundo día 50CA) para evaluar tres protocolos para el test de aliento urea C¹³:

- 1) Protocolo 100 FA, consistió en una dieta rica en grasa (60% de lípidos, 25% de carbohidratos, 15% de proteínas) más 100 mg de urea marcada con C13.
- 2) Protocolo 50 FA, consistió en una dieta rica en grasa (60% de lípidos, 25% de carbohidratos, 15% de proteínas) más 50 mg de urea marcada con C¹³.
- 3) Protocolo 50 CA, consistió en ingerir una solución de glucosa al 10% más 50 mg de urea marcada con C13.

Para todos los protocolos, las muestras de aliento se recogieron al inicio del estudio y después de la ingesta de la urea marcada con C13, cada 10 minutos durante 60 minutos.

Se demostró alta sensibilidad y especificidad en los tres protocolos en cada uno de los intervalos estudiados incluso en niños de 10 años de edad, pero se mostró mejor desempeño a los 30 minutos en los tres protocolos, como se muestra brevemente en la siguiente tabla.

Protocolo	Tiempo (min)	Sensibilidad	Especificidad	Cut-off
100FA	30	96.43	100.0	3.5
	40	96.43	100.0	4
	50	96.43	100.0	5
50FA	30	97.92	97.96	3.5
	40	100.00	93.8800	4
	50	95.83	97.96	5
50CA	30	90.00	100.00	3
	40	90.00	100.00	3
	50	90.00	100.00	4.5

Es importante aclarar que las características de los grupos participantes fueron muy similares, aunque no se puede asegurar si la carga bacteriana fue similar (Bazzoli et al., 2000).

Pese que se ha reportado una alta sensibilidad y especificidad, la presentación en polvo de la urea marcada con C13 puede mostrar algunos resultados falsos positivos debido a la interferencia de la ureasa producida en la flora bacteriana de la cavidad oral por lo que algunos protocolos incluyen un enjuague bucal con agua inmediatamente después de beber la solución de urea marcada con C13 (MATTAR et al., 2014b; Ohara et al., 2004; N.-J. Peng, Lai, Lo, & Hsu, 2009). Sin embargo, la opción de administrar la urea marcada con C13 en la presentación de cápsula o tableta, tiene la ventaja de evadir la ureasa en la boca, lo que ayuda a obtener resultados más fiables en las lecturas del CO₂. No obstante, los estudios evidencian un similar y adecuado desempeño de ambas pruebas, siendo superiores a la serología (N.-J. Peng et al., 2009).

A continuación, mostramos una tabla adaptada del estudio de Peng y Cols., en la cual se comparan los indicadores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión de la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula, la prueba convencional y la serología en el diagnóstico del Hp. (N.-J. Peng et al., 2009).

Comparación de la sensibilidad, especificidad, VVP,VVN y precisión de UBT cápsula, UBT convencional y serología expresado en porcentajes

	UBT cápsula	UBT convencional	Serología
Sensibilidad (IC)	100 (100 - 100)	100 (100 - 100)	90.6 (82.7 - 98.5)
Especificidad (IC)	95.7 (89.9 - 100)	85.1 (74.8 - 95.3)	85.1 (74.9 - 95.3)
PPV (IC)	96.4 (91.5 - 100)	88.3 (80.2 - 96.4)	87.2 (78.5 - 96.1)
PPN (IC)	100 (100 - 100)	100 (100 - 100)	88.9 (79.7 - 98.1)
Precisión (IC)	98 (95.3 - 100)	93 (88 - 98)	88 (81.6 - 94.4)

El servicio de gastroenterología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud es un servicio referencial de otras instituciones de salud de EsSalud y proporciona evaluaciones a los centros de la red Rebagliati. Actualmente el servicio tiene la necesidad de contar con un kit o una prueba del aliento de urea marcada con C13 con el objetivo de mejorar la detección de pacientes infectados con Hp. En ese sentido, el servicio de gastroenterología solicita al IETSI la creación del código e incorporación en el petitorio institucional la prueba del aliento de urea marcada con C13 en capsula.

2.2. Objetivo

El objetivo de la presente revisión fue recolectar y sistematizar la información sobre los estudios que han evaluado en términos de eficacia la prueba del aliento de urea marcada con C13 en cápsulas en pacientes con dispepsia o úlcera péptica o neoplasia gástrica que ameritan descartar la presencia de *Helicobacter pylori* o para evaluar el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.

3. Metodología

3.1. Criterio de elegibilidad

La solicitud de evaluación en el presente trabajo es la siguiente: "Evaluación de la eficacia en términos de sensibilidad y especificidad de la prueba del aliento urea marcada con C13 en cápsula en comparación con la prueba del aliento urea marcada con C13 en polvo en pacientes de consulta externa con dispepsia o úlcera péptica o neoplasia gástrica y/o sospecha de infección por *Helicobacter pylori*, así como también evaluar el monitoreo de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diagnóstico confirmado que han recibido tratamiento erradicador para su infección.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en MEDLINE, SCOPUS, COCHRANE, SCIELO y GOOGLE SCHOLAR. Posteriormente y con fines de identificar ensayos clínicos no publicados o en proceso de conducción realizamos una búsqueda en www.clinicaltrial.gov. Finalmente, se hizo una búsqueda de información en grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de prácticas clínicas tales como The Cochrane Library, Scottish Intercollegiate Guidelines Network y The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

3.2. Pregunta PICO

- i) Pregunta PICO para evaluar la eficacia de la prueba del aliento urea marcada con C13 en cápsula en la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia o úlcera péptica o neoplasia gástrica.
- **Población:** Pacientes con dispepsia o úlcera péptica o neoplasia gástrica en quienes se sospecha infección por *Helicobacter pylori*.
 - **Intervención:** Prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula
 - **Comparador:** Prueba de aliento con urea marcada con C13 en polvo
 - **Desenlace:** Presencia de *Helicobacter pylori*

El propósito de la presente evaluación fue determinar si la prueba del aliento en polvo puede ser reemplazada por la prueba del aliento en capsula en pacientes de consulta externa con sospecha de infección por *Helicobacter pylori*. El blanco de acción de la prueba es el carbono 13 (C13) presente en la urea, la cual es metabolizada por la enzima ureasa producida por la bacteria *Helicobacter pylori* en CO₂ y amoníaco.

Adicionalmente se evaluó el uso de la prueba en la evaluación y seguimiento de pacientes que recibieron tratamiento erradicador.

3.3. Diseños de investigación

Debido a la escasa información registrada en las bases de datos consultadas, se incluyeron los siguientes diseños de investigación:

- Estudios observacionales
- Ensayos experimentales y cuasi-experimentales
- Revisiones sistemáticas y meta-análisis
- Guías de práctica clínica

3.4. Lugares

No se hizo alguna restricción sobre el lugar de estudio para incluir estudios.

3.5. Periodo de evaluación

Se incluyeron todos los estudios desde el año 1996 hasta el año 2018.

3.6. Años considerados

No se hizo restricciones sobre los años a incluir en la presente evaluación.

3.7. Lenguaje

Se incluyeron todos los estudios publicados en inglés y español.

4. Fuentes de información

Se revisaron las bases de datos de MEDLINE, SCOPUS, TRIPDATABASE y SciELO COCHRANE DATABASE SYSTEMATIC REVIEWS y GOOGLE SCHOLAR.

Se incluyeron las siguientes páginas de guías de práctica clínica:

- National Guideline Clearinghouse
- Canadian Medical Association
- GuiaSalud – Guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud Español
- National Institute for Health and Care Excellence
- Advancing Excellence in Health Care
- Ministry of Health Manatu Hauora
- Ontario Cancer Care
- Australian Government – National Health and Medical Research Council
- Guidelines International Network

Finalmente, se revisó manualmente las publicaciones que citaron los artículos de interés, así como publicaciones citadas de los mismos estudios.

5. Estrategia de búsqueda

#	Búsqueda	Buscador	Resultados
1	Helicobacter[tiab] AND 'Breath test'[tiab] AND comparison	PubMed	246
2	Helicobacter[tiab] AND 'Breath test'[tiab] AND comparison NOT serology	PubMed	200
3	helicobacter[tiab] AND 'Breath test'[tiab] AND capsule [tiab]	PubMed	38
4	helicobacter[tiab] AND 'Breath test'[tiab] AND eradication[tiab]	PubMed	1509

5	"Urea Breath test" AND Helicobacter AND Capsule AND Comparison	Google Scholar	2220
6	Helicobacter AND diagnostic	Cochrane library	01
7	Helicobacter AND "Urea Breath Test"	Tripdatabase	1144
8	Helicobacter AND "Urea Breath Test"	Scielo	48

6. Resultados

La búsqueda bibliográfica de información no encontró ninguna revisión sistemática que comparara la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula versus la presentación en polvo. Para la evaluación de la eficacia de la prueba se encontraron algunos estudios donde compararon ambas pruebas frente a un conjunto de pruebas (prueba de ureasa, histología y cultivo), las cuales fueron consideradas como gold standard.

La búsqueda bibliográfica mostró un elevado número de estudios observacionales que evaluaron el performance y agudeza de la prueba del aliento urea marcada con C13 en cápsula y en polvo comparándola contra un gold standard en población adulta. A continuación, se presenta un resumen de los estudios que reportan la información sobre la eficacia de ambas pruebas en términos de sensibilidad y especificidad agrupados por los diferentes diseños de investigación y niveles de evidencia.

6.1. Resultados de revisiones sistemáticas y meta-análisis

Nuestra búsqueda de revisiones sistemáticas no encontró estudios que evalúen la eficacia de la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula comparando contra la prueba convencional, sólo se encontraron dos revisiones que evaluaron el performance de las pruebas más no su comparación entre ellas.

Brevemente podemos mencionar el estudio de Leal y cols., el cual evaluó la prueba del aliento urea marcada con C13 para la detección de *Helicobacter pylori* en niños. El estudio mostro que la prueba del aliento con urea marcada con C13 mostró un performance variable en niños pequeños. Es así que un total de 31 artículos de 135 estudios fueron incluidos en el análisis. El análisis se estratificó entre aquellos niños menores de 6 años y mayores de 6 años, mostrando un adecuado performance en términos de sensibilidad (95,9%) y especificidad (95,7%) cuando se realizó el análisis con toda la población. Siendo los resultados similares cuando solo se ejecutó el análisis

en niños mayores de 6 años, sensibilidad de 96,6% y especificidad de 97,7%. Sin embargo, estos indicadores cayeron ligeramente cuando el análisis se restringió a niños menores de 6 años, con una sensibilidad del 95.0% y especificidad del 93.5%(Leal, Flores, Fuentes-Panana, Cedillo-Rivera, & Torres, 2011).

La siguiente revisión sistemática que encontramos, también estuvo relacionada a la evaluación del performance de la prueba del aliento de urea marcada con C13 convencional, ejecutado por Mazen y cols., el cual identificó 1380 estudios, pero sólo 23 de ellos fueron seleccionados por criterios de elección, de los cuales 14 estudios (61%) evaluaron la prueba del aliento de urea marcada con C13 y 9 estudios (39%) evaluaron la prueba del aliento con urea marcada con C14. Lamentablemente se presentó una alta variabilidad en el tipo de la prueba estándar de referencia utilizado en los estudios. De los estudios seleccionados se halló una sensibilidad combinada de 96% (IC 95%: 95% - 97%) y la especificidad combinada de 93% (IC 95%: 91% - 94%). Debido a la alta heterogeneidad y a pesar de realizar el análisis de subgrupos, no fue posible calcular un valor resumen. Los estudios que estuvieron incluidos tuvieron un riesgo moderado de sesgo(Ferwana et al., 2015).

Ambas guías recomiendan el uso de la prueba del aliento con urea marcada con C13 para el seguimiento en pacientes que han recibido un tratamiento erradicador.

6.2. Resultados de ensayos clínicos

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados, o no aleatorizados que evalúen la eficacia de la prueba del aliento con urea marcada con C13 versus la prueba convencional.

6.3. Resultados de guías de práctica clínica

La búsqueda de información, permitió encontrar la guía de práctica clínica del Colegio Americano de Gastroenterología. La cual incorpora la prueba de infección por Hp en pacientes con úlcera péptica activa, antecedentes de úlcera péptica documentada o linfoma asociado a mucosa gástrica.

Las indicaciones para el diagnóstico y tratamiento del Hp establecen que es necesario hacer el descarte de Hp en pacientes con: Enfermedad de úlcera péptica activa (úlcera gástrica o duodenal), historial confirmado de enfermedad de úlcera péptica (donde no se trató previamente para Hp), linfoma asociado a la mucosa gástrica y después de la resección endoscópica del cáncer gástrico temprano. Asimismo, aún se encuentra en discusión su uso en dispepsia no-ulcerosa, enfermedad por reflujo gástro-esofágico, personas con uso prolongado de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos,

anemia por deficiencia de hierro inexplicable y poblaciones con riesgo elevado de cáncer gástrico.

La guía también incorpora, pautas para realizar la prueba del aliento con urea marcada con C13 en polvo, de las cuales podemos destacar: la aceptación de esta prueba para niños y mujeres embarazadas, así como, el consumo de comidas o ácido cítrico (50 – 75mg) antes de la administración de la urea marcada. Finalmente, como la prueba de ureasa no endoscópica depende de la identificación de la actividad de ureasa de Hp, la sensibilidad de la prueba disminuye con los medicamentos, los cuales reducen la densidad del organismo o la actividad de la ureasa. Por lo tanto, la guía recomienda suspender el uso de bismutol y antibióticos durante al menos 28 días antes de la prueba (Chey & Wong, 2007).



La guía para el manejo de *Helicobacter pylori* en Japón establece la terapia de erradicación en pacientes con úlcera gástrica o úlcera duodenal, así como en el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica. La guía establece que en el diagnóstico de Hp se emplee la prueba con urea marcada con C13 convencional, la cual es un método adecuado, simple y altamente sensible y específico. Aunque no lo recomienda en población pediátrica, menciona que también está disponible para esta población y en el caso de tener un resultado negativo después de una terapia de erradicación, es altamente probable que la terapia fuese exitosa.

El colegio Coreano de Gastroenterología desarrollo las guías para el diagnóstico y tratamiento de Hp en 19998, y una revisión de las guías fueron propuestas en el 2009 por el mismo grupo. Aunque las guías revisadas fueron basadas en una revisión de artículos publicados y el consenso de expertos, estas no fueron desarrolladas usando un proceso basado en evidencia científica. La actual guía cumple con los parámetros de evidencia científica y evaluación de expertos.

Es así que la nueva guía recomienda el uso de la prueba del aliento con urea marcada con C13 convencional como una de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de Hp, así mismo, recomienda la suspensión de antibióticos e inhibidores de protones por al menos dos semanas antes de que la prueba se realice (S. G. Kim et al., 2014).

6.4. Resultados de estudios observacionales

El estudio de Mattar y cols., (2014) evaluó el performance de la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula con ligeras modificaciones del fabricante para su uso en la práctica clínica. El estudio evaluó un total de 50 pacientes, los cuales fueron sometidos la prueba convencional y la prueba en cápsula. Las muestras fueron

colectadas en periodos de 10, 20 y 30 minutos posteriores a la ingesta de urea marcada con C13. De un total de 50 pacientes, 17 fueron positivos con la prueba convencional a los 10, 20 y 30 minutos. Cuando la evaluación se repitió con la prueba en capsula (50mg), 17 fueron positivos a los 20min, 15 a los 10min y 30min. Por lo tanto, la sensibilidad relativa de la prueba en capsula fue 100% a los 20min, y 88.2% a los 10min y 30min. Es así que los investigadores concluyen que la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula (50mg) a los 20min es altamente sensibles y específica para su uso en la práctica clínica (MATTAR et al., 2014a).

Peng y Cols., (2008) evaluaron el performance de la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula para el diagnóstico de Hp y la prueba convencional, usando como gold standard la biopsia, el estudio se ejecutó en un total de 100 pacientes, de los cuales 53 fueron Hp positivos y 47 Hp negativos, la sensibilidad y la especificidad de la prueba del aliento en presentación en cápsula fue 100% y 95.7%, respectivamente. Adicionalmente, la prueba convencional, presento 100% de sensibilidad, pero 85.1% de especificidad, siendo menor que los resultados mostrados por la prueba en capsula. Finalmente, al evaluar la prueba serológica, la sensibilidad fue tan solo 90.6% y especificidad del 85.1%. Estos resultados muestran un adecuado performance de la prueba del aliento en cápsula e incluso, resultados superiores a la prueba serológica y la prueba convencional, con una tasa de falsos positivos ligeramente mayores en esta última. Finalmente, los investigadores concluyen que la prueba del aliento en presentación en cápsula es superior a la prueba del aliento convencional (N. J. Peng, Lai, Lo, & Hsu, 2008).

El estudio de Peng y Cols., publicado en el 2005, comparó la presentación en cápsula de la prueba del aliento para el diagnóstico de Hp, versus el gold standard, en total de 100 sujetos adultos, mostrando que la prueba tenía una sensibilidad y especificidad del 100%, a una concentración de 100 mg de C13 (n = 50). Sin embargo, la sensibilidad fue ligeramente menor (96.4%) cuando la prueba presento 50mg (n = 50) de C13. Así mismo, los datos muestran que para ambas concentraciones el tiempo óptimo de muestreo puede variar entre 15 - 30 min y 6 - 15min, respectivamente. El estudio se ejecutó entre el 2001 y el 2003, en un total de 100 pacientes, los cuales se agruparon en 50 pacientes en quienes se evaluó la concentración de 50mg y 50 pacientes en quienes se evaluó la concentración del 100mg, los participantes presentaron un rango de edad entre los 20 y 83 años, es decir, población adulta. Finalmente el estudio concluye que la presentación en cápsula tiene un adecuado performance comparado contra la biopsia(N. Peng et al., 2005).



Ohara y cols., (2004) ejecutaron un ensayo multicéntrico para evaluar el performance de la prueba del aliento con urea marcada en cápsula, evitando el lavado bucal. Un total de 254 de 255 sujetos mayores de 20 años fueron incluidos en el estudio. Sin embargo, la comparación entre la prueba del aliento en presentación convencional o polvo versus la presentación en cápsula fue realizada sólo en 250 participantes. Es así, que la prueba reportó una sensibilidad y especificidad del 97.7% y 98.4%, respectivamente. Adicionalmente se calculó la sensibilidad y especificidad relativa, considerando la prueba del aliento con urea marcada con C13 convencional como estándar de referencia y los resultados fueron similares, 96.9% de sensibilidad y 97.6% de especificidad. Por lo tanto, se concluye que la prueba del aliento con urea marcada en presentación de cápsula es adecuado, sin la necesidad de un lavado bucal previo (Ohara et al., 2004).



Gatta y cols., evaluaron el performance de una nueva prueba del aliento con urea marcada con C13 en presentación en tableta (cápsula), la cual se ingiere junto a ácido cítrico, para la detección de Hp. El estudio comparó dos concentraciones de urea marcada, 50mg y 100mg, antes y después del tratamiento erradicador. Adicionalmente evaluó el performance de la prueba del aliento convencional (75mg de urea marcada). Un total de 200 pacientes con dispepsia se les solicitó realizarse una prueba de endoscopia, a quienes posteriormente se les realizó la prueba con cápsula en 50mg (1er día), una prueba con cápsula en 100mg (3er día) y la prueba convencional (5to día). Los principales resultados que podemos destacar son la alta sensibilidad y especificidad para la prueba convencional, 100% y 100%, respectivamente. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad para la prueba en cápsula con 100mg de urea marcada fue 100% y 98.85%, respectivamente. Mientras que para la prueba en cápsula con 50mg de urea marcada en ambas fue 100%. Los investigadores concluyen que la prueba del aliento con urea marcada con C13 en presentación en tableta/cápsula es adecuada para medir presencia de Hp, pero no es superior en términos de los indicadores evaluados. Sin embargo, es importante destacar la rapidez en su evaluación (~10min) en comparación con la prueba convencional (~30min) (Gatta et al., 2003).



7. Discusión

La presente revisión tuvo como objetivo evaluar la eficacia en términos de sensibilidad y especificidad de la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula para la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia o úlcera péptica o neoplasia gástrica y evaluar su aplicación en el tratamiento erradicador.

Se condujo una revisión de literatura científica en las principales bases de datos y se obtuvo un alto número de estudios. Debemos indicar que, debido a la dificultad de

ejecutar ensayos clínicos en esta enfermedad y evaluación, la gran mayoría de ellos son estudios comparativos que se enmarcan dentro de los diseños observacionales, ninguno es un diseño experimental propiamente dicho, en el cual existe una asignación aleatoria o no aleatoria de una determinada intervención. La comparación y evaluación de la eficacia entre estudios se basa principalmente en la determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (LR+) y razón de verosimilitud negativa (LR-) de la prueba en evaluación. Los primeros estudios ejecutados se basaron en el principio de la detección del carbono 14 espirado en forma de CO₂, el cual, posteriormente cambio a un isótopo más estable y seguro, conocido como el isótopo carbono 13. Sin embargo, los estudios no han sido concluyentes sobre algunos parámetros que son necesarios evaluar y que pueden generar cambios en la sensibilidad y especificidad de la prueba. Por ejemplo, el momento de la detección del CO₂ marcado al ser espirado es muy variable y según algunos estudios presenta un rango que va entre 10min a 40min(Hamlet et al., 1999), concentración de la urea marcada con C13(Ozlu et al., 2003), cantidad y efecto de las comidas ricas en grasas y jugos cítricos (Bazzoli et al., 2000; Dominguez-Munoz, Leodolter, Sauerbruch, & Malfertheiner, 1997; Pantoflickova, Scott, Sachs, Dorta, & Blum, 2003) y finalmente los diferentes puntos de corte para establecer positividad, los cuales pueden ir entre 3.0% y 5.0%(Biela??ski & Konturek, 1996; C. Kato et al., 2003; Kawakami, Machado, Reber, & Patricio, 2002).

Adicionalmente, es importante mencionar que algunos estudios fueron ejecutados con tamaños de muestra pequeños que podrían generar confusión al momento de tomar una decisión sobre la prueba a emplear o reportando un performance que no puede ser generalizable (Canete et al., 2003; David Y. Graham & Klein, 2000). En ese sentido, es necesario hacer una lectura crítica de la información encontrada y al mismo tiempo algunas guías recomiendan que cada centro de diagnóstico o laboratorio valide la técnica seleccionada.

Los cinco estudios que evaluaron la presentación de la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula reportaron una sensibilidad y especificidad comparable a la presentación en polvo(Gatta et al., 2003; MATTAR et al., 2014a; Ohara et al., 2004; N. Peng et al., 2005; N. J. Peng et al., 2008). Cabe mencionar, que estos estudios no se hicieron en población pediátrica, es así que sus conclusiones de similar eficacia en términos de sensibilidad y especificidad solo aplican a población adulta.

Estudios previos han mostrado que la tasa de falsos positivos en la prueba del aliento con urea marcada con C13 van entre 4.3% y 10.9% y que la ausencia de falsos positivos en la presentación en cápsula puede deberse a que éste último evita la contaminación de urea por la ureasa de la flora bacteriana oral(N. Peng et al., 2005). Adicionalmente, los protocolos muestran que la prueba del aliento con urea marcada con C13, polvo en solución presenta, un tiempo relativamente prolongado para tomar la muestra del aliento (30 - 60 min), mientras que la prueba en tableta/cápsula presenta resultados comparables con la prueba convencional a los 10 min(Hamlet et al., 1999). Lo cual, puede hacerlo superior en aspectos logísticos y de evaluación en estudios poblacionales que la prueba convencional(D Y Graham, Malaty, Cole, Martin, & Klein, 2001).



Lee y Cols., evaluaron el efecto del enjuague bucal en la prueba del aliento urea marcada con C13, en un total de 101 voluntarios quienes habían sido sometidos tres veces a la prueba. En la primera y segunda evaluación se usaron un protocolo estándar (el cual incluye lavado bucal) y se colectaron las muestras a los 5, 10, 15 y 30 min. La tercera prueba se realizó el procedimiento estándar, pero sin el lavado bucal. El estudio empleó 5.0% como el punto de corte en ambos casos. Se presentó un total de 21 (20.8%) de casos y la concordancia entre la primera y la segunda prueba de aliento a los 5, 10, 15 y 30 min fue 0.68, 0.97, 1 y 1 respectivamente. Al evaluar el valor promedio de la primera y segunda prueba versus la tercera prueba (sin lavado bucal), 50 (63.3%), 15 (18.8%), 0 (0.0%) y 0 (0.0%) casos a los 5, 10, 15 y 30 min cambiaron de negativo a positivo. Los autores concluyen que el lavado bucal juega un rol importante en el resultado de las muestras de aliento que se obtienen a los 5 y 10 min, pero pierde su efecto a los 15 y 30 min(Lee, Yang, Lee, & Farn, 2001).



Por otro lado, Hamlet y cols., ejecutaron un estudio para evaluar la eficacia de la prueba de aliento en tableta/cápsula suplementada con ácido cítrico, comparado con la prueba de aliento estándar. El estudio evaluó 147 sujetos voluntarios sanos sin historia de enfermedad gastrointestinal y 189 pacientes con dispepsia atendidos para evaluación por endoscopia. Asimismo, se evaluó a 147 sujetos (4 - 12 semanas post-terapia) que completaron su terapia de erradicación contra Hp. En la primera fase, se comparó la curva de excreción de CO2 marcado con C13 después de la ingesta de urea marcada con carbono 13 (C13) en tabletas/cápsulas versus la presentación de la urea marcada con C13 en solución. Es así que 40 pacientes fueron asignados a realizar la prueba de aliento en tableta/cápsula y en solución, separados por un periodo de lavado de 1 semana.

En la segunda fase, 134 sujetos pacientes con dispepsia participaron en el estudio, la prueba de aliento en tableta/cápsula se validó contra un gold standard, basado en los resultados de la prueba de aliento en solución y los resultados obtenidos de biopsia (cultivo, histología y prueba de ureasa). Finalmente, la tercera fase se usó un método biométrico, para determinar el óptimo valor de punto de corte para la prueba de aliento en 147 voluntarios sanos, 189 pacientes con dispepsia y 147 pacientes después de una terapia de erradicación. Comparado con la prueba de aliento de urea en solución, la prueba de aliento en tableta/cápsula proporcionó una separación más rápida y amplia entre positivos y negativos y a un tiempo de muestreo mucho menor que la prueba de urea en solución (10 versus 40min). A los 10 minutos, la prueba de aliento en tableta/cápsula fue positivo a 40 participantes de los 42 positivos (sensibilidad 95%) y a los 92 participantes negativos dio como resultados negativos (sensibilidad 100%). También la prueba de aliento en tableta/cápsula mostró mejor desempeño en participantes que se sometieron al tratamiento con omeprazol (Hamlet et al., 1999).



La revisión sistemática y meta-análisis ejecutada por Leal y cols., sobre el performance de la prueba del aliento con urea marcada en polvo, mostro que la sensibilidad y especificidad puede verse afectada en población menor de 6 años, pero esta podría evitarse ajustando el valor del punto de corte, evaluando la dosis de urea y evaluando la ingesta de comidas que acompañan la prueba(Leal et al., 2011).



Otros parámetros previamente no mencionados que también podrían generar diferencias en la positividad de la prueba puede ser el sexo del paciente, que como bien indica un reciente estudio publicado por Eisdorfer y cols., se pueden presentar diferencias significativas entre varones y mujeres con relación a los valores de C13 marcado. Estos hallazgos, podrían incluso tener implicancia en la evaluación del tratamiento erradicador(Eisdorfer, Shalev, Goren, Chodick, & Muhsen, 2018). Dado que algunos estudios reportan una mayor tasa de falla en la erradicación de Hp en mujeres, comparado con varones(S. E. Kim et al., 2015), incluso algunos estudios muestran que altos niveles de C13 previo al tratamiento incrementan la posibilidad de falla al tratamiento (Pan et al., 2016)

Finalmente, el estudio de Gatta, comparó la prueba del aliento con urea marcada con carbono 14 encapsulado y no-encapsulado para la detección de Hp, el estudio demostró que, en un total de 58 pacientes con diagnóstico de Hp, un total de 14 resultados fueron negativos, esto debido probablemente a un paso rápido de la cápsula por el tracto gastrointestinal alto. Sin embargo, hasta la fecha no se cuenta con una evaluación de costos, de la nueva presentación(Gatta et al., 2003).

8. Conclusiones

Basados en los resultados de los estudios observacionales, revisiones sistemáticas y meta-análisis y guías de práctica clínica donde se evaluó el performance de la prueba del aliento con urea marcada con C13 en cápsula y en polvo, en términos de la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas, la prueba del aliento con urea marcada con C13 presenta similares resultados que la prueba en polvo en población adulta. No se encontraron estudios sobre la evaluación de la prueba en cápsula en población pediátrica, por lo tanto, no podemos asegurar que estos valores sean similares o superiores a los reportados por la prueba convencional. Por lo tanto, se concluye que no hay evidencia suficiente que nos indique que la prueba del aliento en cápsula sea superior en términos de eficacia de sensibilidad y especificidad que la prueba del aliento en polvo.

9. Anexos

Se anexan los artículos como evidencia de la búsqueda realizada.

10. Bibliografía

1. Bazzoli, F., Cecchini, L., Corvaglla, L., Dall'Antonia, M., De Giacomo, C., Fossi, S., ... Zagari, R. M. (2000). Validation of the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: A multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*, 95(3), 646-650. [http://doi.org/10.1016/S0002-9270\(99\)00895-3](http://doi.org/10.1016/S0002-9270(99)00895-3)
2. Bielański, W., & Konturek, S. J. (1996). New approach to 13C-urea breath test: Capsule-based modification with low-dose of 13C-urea in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 47(3), 545-553.
3. Canete, A., Abunaji, Y., Alvarez-Calatayud, G., DeVicente, M., Gonzalez-Holguera, J. A., Leralta, M., ... Gisbert, J. P. (2003). Breath test using a single 50-mg dose of 13C-urea to detect *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 36(1), 105-111.
4. Chey, W. D., & Wong, B. C. Y. (2007). American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 102(8), 1808-1825. <http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x>

5. Czinn, S. J. (2005). *Helicobacter pylori* infection: Detection, investigation, and management. *The Journal of Pediatrics*, 146(3), S21–S26. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.11.037>
6. Dominguez-Munoz, J. E., Leodolter, A., Sauerbruch, T., & Malfertheiner, P. (1997). A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 40(4), 459–462.
7. Eisdorfer, I., Shalev, V., Goren, S., Chodick, G., & Muhsen, K. (2018). Sex differences in urea breath test results for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a large cross-sectional study, 4–11. <http://doi.org/10.1186/s13293-017-0161-7>
8. Ferwana, M., Abdulmajeed, I., Alhajiahmed, A., Madani, W., Firwana, B., Hasan, R., ... Knawy, B. (2015). Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(4), 1305–1314. <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1305>
9. Gatta, L., Vakil, N., Ricci, C., Osborn, J. F., Tampieri, A., & Perna, F. (2003). A rapid, low dose, 13C urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 17, 793–798. <http://doi.org/10.1046/j.0269-2813.2003.01490.x>
10. Gisbert, J. P., & Pajares, J. M. (2004). Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection - A critical review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 20(10), 1001–1017. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02203.x>
11. Graham, D. Y., & Klein, P. D. (2000). Accurate Diagnosis of *Helicobacter pylori*: 13C-Urea Breath Test. *Gastroenterology Clinics of North America*, 29(4), 885–893. [http://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70156-4](http://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70156-4)
12. Graham, D. Y., Malaty, H. M., Cole, R. a, Martin, R. F., & Klein, P. D. (2001). Simplified 13C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(6), 1741–5. <http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03867.x>



13. Hamlet, A., Stage, L., Lönroth, H., Cahlin, C., Nyström, C., & Pettersson, A. (1999). Novel tablet-based ¹³C urea breath test for *Helicobacter pylori* with enhanced performance during acid suppression therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 34(4), 367–374. <http://doi.org/10.1080/003655299750026371>
14. Kato, C., Sugiyama, T., Sato, K., Saito, S., Kudara, N., Abiko, Y., ... Suzuki, K. (2003). Appropriate cut-off value of ¹³C-urea breath test after eradication of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 18(12), 1379–1383. <http://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03193.x>
15. Kato, S., Ozawa, K., Konno, M., Tajiri, H., Yoshimura, N., Shimizu, T., ... Inuma, K. (2002). Diagnostic accuracy of the ¹³C-urea breath test for childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(7), 1668–1673. <http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05825.x>
16. Kawakami, E., Machado, R. S., Reber, M., & Patricio, F. R. (2002). ¹³C-urea breath test with infrared spectroscopy for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 35(1), 39–43. <http://doi.org/10.1097/01.MPG.0000016484.73596.DC>
17. Kim, S. E., Park, M. I., Park, S. J., Moon, W., Choi, Y. J., Cheon, J. H., ... Song, S. E. (2015). Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 30(6), 801–807. <http://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.6.801>
18. Kim, S. G., Jung, H., Lee, H. L., Jang, J. Y., Lee, H., Kim, C. G., ... Gyoo, C. (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition, 29, 1371–1386. <http://doi.org/10.1111/jgh.12607>
19. Kindermann, A., Demmelair, H., Koletzko, B., Krauss-Etschmann, S., Wiebecke, B., & Koletzko, S. (2000). Influence of Age on ¹³C-Urea Breath Test Results in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 30(3), 354.

20. Leal, Y. A., Flores, L. L., Fuentes-Panana, E. M., Cedillo-Rivera, R., & Torres, J. (2011). 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 16(4), 327–337. <http://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00863.x>
21. Lee, T., Yang, J., Lee, S., & Farn, S. (2001). HELICOBACTER PYLORI INFECTION: BASIC AND CLINICAL PROBLEMS Effect of mouth washing on the [13 C] -urea breath test. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 16(November 2000), 261–263.
22. MATTAR, R., VILLARES, C. A., MAROSTEGAM, P. F. F., CHAVES, C. E., PINTO, V. B., & CARRILHO, F. J. (2014a). Low Dose Capsule Based 13C-Urea Breath Test Compared With the Conventional 13C-Urea Breath Test and Invasive Tests. *Arquivos de Gastroenterologia*, 51(2), 133–138. <http://doi.org/10.1590/S0004-28032014000200012>
23. MATTAR, R., VILLARES, C. A., MAROSTEGAM, P. F. F., CHAVES, C. E., PINTO, V. B., & CARRILHO, F. J. (2014b). LOW DOSE CAPSULE BASED 13C-UREA BREATH TEST COMPARED WITH THE CONVENTIONAL 13C-UREA BREATH TEST AND INVASIVE TESTS. *Arquivos de Gastroenterologia*, 51(2), 133–138. <http://doi.org/10.1590/S0004-28032014000200012>
24. Ohara, S., Kato, M., Saito, M., Fukuda, S., Kato, C., Hamada, S., ... Toyota, T. (2004). Comparison between a new 13C-urea breath test, using a film-coated tablet, and the conventional 13C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology*, 39(7), 621–8. <http://doi.org/10.1007/s00535-004-1356-3>
25. Ozturk, E., Yesilova, Z., Ilgan, S., Arslan, N., Erdil, A., Celasun, B., ... Bayhan, H. (2003). A new, practical, low-dose 14C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: clinical validation and comparison with the standard method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(11), 1457–1462. <http://doi.org/10.1007/s00259-003-1244-8>
26. Pan, K. F., Zhang, L., Gerhard, M., Ma, J. L., Liu, W. D., Ulm, K., ... You, W. C. (2016). A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linq County, China: Baseline results and

factors affecting the eradication. *Gut*, 65(1), 9–18. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309197>

27. Pantoflickova, D., Scott, D. R., Sachs, G., Dorta, G., & Blum, A. L. (2003). C urea breath test (UBT) in the diagnosis of, 1–6.

28. Peng, N.-J., Lai, K.-H., Lo, G.-H., & Hsu, P.-I. (2009). Comparison of noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Medical Principles and Practice : International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 18(1), 57–61. <http://doi.org/10.1159/000163048>



29. Peng, N. J., Lai, K. H., Lo, G. H., & Hsu, P. I. (2008). Comparison of noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Medical Principles and Practice*, 18(1), 57–61. <http://doi.org/10.1159/000163048>



30. Peng, N., Lai, K., Liu, R., Lee, S., Tsay, D., Lo, C., & Tseng, H. (2005). Capsule 13 C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, 11(9), 1361–1364.

31. Savarino, V., Vigneri, S., & Celle, G. (1999). The 13C urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 45(Supplement 1), i18–i22. <http://doi.org/10.1136/gut.45.2008.i18>

32. Suerbaum, & Michetti. (2002). *Helicobacter pylori* Infection. *English Journal*, 347(15), 1175–1186. <http://doi.org/10.1056/NEJMra020542>