



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Diagnóstico endoscópico de *Helicobacter pylori* basado en el patrón de vénulas colectoras gástricas

Rodrigo Vicente Garcés Durán



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

**Diagnóstico endoscópico de *Helicobacter pylori*
basado en el patrón de vénulas colectoras
gástricas**

Memoria de tesis doctoral presentada por

Rodrigo Vicente Garcés Durán

para optar al grado de doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por

María Glòria Fernández Esparrach, departamento de Medicina, y

Henry Nelson Córdova Guevara, departamento de Medicina

Programa de Doctorat de Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Barcelona, Mayo 2022

Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre

Marie Curie

A mi familia y amigos

AUTORIZACIÓN DE LA DIRECTORA Y TUTORA DE LA TESIS

LA DRA. MARÍA GLORIA FERNANDEZ ESPARRACH, INVESTIGADORA SENIOR DEL INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (IDIBAPS) DE BARCELONA,

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título "Diagnóstico endoscópico de *Helicobacter pylori* basado en el patrón de vénulas colectoras gástricas", presentada por Rodrigo Vicente Garcès Durán para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección y tutela. Una vez finalizada autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona a 16 de marzo de 2022.



Dra. María Glòria Fernández Esparrach

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR Y TUTOR DE LA TESIS

EL DR. HENRY NELSON CÓRDOVA GUEVARA, INVESTIGADOR SENIOR DEL INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (IDIBAPS) DE BARCELONA.

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título "Diagnóstico endoscópico de *Helicobacter pylori* basado en el patrón de vénulas colectoras gástricas", presentada por Rodrigo Vicente Garcés Durán para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección y tutela. Una vez finalizada autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona a 16 de marzo de 2022.



Dr. Henry Nelson Córdova Guevara

Agradecimientos

Espero transmitir mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado o apoyado en la realización de este trabajo. Algunas están citadas y otras muchas más no lo están, pero todas forman parte de él de alguna manera.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a los miembros de mi familia. Por el apoyo incondicional, los valores transmitidos y el impulso y la libertad para poder ejercerlos.

Siempre agradecer a todos mis compañeros de viaje a lo largo de las diferentes etapas en Madrid, grandes amigos que también se han convertido en familia. Tanto los de siempre del Liceo Francés, como los de casi siempre de la Universidad Complutense y los de para siempre del hospital de Alcalá de Henares, todos ellos fundamentales en la persona y médico que soy hoy en día. Y por supuesto mi agradecimiento profundo a todos los que me han acogido y acompañado en mi aventurado camino por Marsella, Barcelona y Bruselas en los últimos diez años. A todos vosotros os debo mucho más de lo que me permiten estas líneas.

Gracias sinceras y mención particular a las dos personas que habéis convivido con esta tesis y conmigo en los últimos años, tanto a Francisca como a Álvaro.

Mi agradecimiento a todos los que me han enseñado e inspirado en mi profesión para intentar dar siempre lo mejor de nosotros, en especial a Inmaculada Beceiro, Elvira Poves, Marc Barthet y Pierre Deprez.

Y finalmente gracias a todo el equipo del hospital Clínic de Barcelona. No solo como amigos y compañeros, sino que también como cómplices de este proyecto.

Mi agradecimiento más especial a Glòria Fernández Esparrach, fuente de inspiración desde nuestro encuentro hace ya cinco años en Bombay. Me inculcste la curiosidad de la investigación, de ir más allá y formar parte del método científico. Gracias por contar conmigo para este proyecto y por creer en él desde el principio. Gracias por acogerme y acompañarme en este camino, por ayudarme a superar los

obstáculos y por ser siempre capaz de fascinarme con tu tenacidad y trabajo.

A Henry Córdova, el otro pilar fundamental de este trabajo. Gracias por la participación en los estudios, el apoyo, tu amistad y la paciencia para lograr llevarlo a cabo.

A Ana García-Rodríguez, mi amiga y compañera doctoranda, qué suerte poder compartir esta experiencia contigo.

A todos mis compañeros endoscopistas, y especialmente a Pedro Delgado y a Martín Galdín por su participación activa en los estudios y haber hecho posible este proyecto.

A Liseth Rivero, por tu ayuda ejemplar.

A Swago, Josep Llach y Francesc Balaguer, indispensables en la dirección de orquesta.

A todas las enfermeras y enfermeros del servicio de Endoscopia, y en particular al equipo de tarde, por su excelente trabajo, eficacia, cariño y dedicación en el cuidado de los pacientes. Y por su amistad inolvidable. Sin vosotros no hubiese sido lo mismo.

A nuestros auxiliares, secretarias y anestesiistas. Siempre presentes.

Al apoyo de los patólogos Miriam Cuatrecasas, María Gómez Galdón y Marta Gil Alcalde. Sin vuestra colaboración nuestro trabajo no sería posible.

Y finalmente, gracias a los pacientes, por y para quien dedicamos nuestro esfuerzo y trabajo y siempre hacen que valga la pena.

Barcelona, a 25 de abril de 2022

Financiación

Los estudios que constituyen la presente tesis doctoral se han realizado sin financiación.

Agradecimientos.....	9
Financiación	11
Índice	13
Índice de tablas	15
Índice de figuras	17
Glosario	19
Enumeración de artículos que componen la Tesis	21
Resumen de la Tesis Doctoral.....	23
Introducción.....	27
1. Antecedentes.....	27
2. <i>Helicobacter pylori</i>	30
2.1. Epidemiología	30
2.2. Métodos diagnósticos.....	32
2.2.1. Métodos diagnósticos no invasivos.....	33
2.2.2. Métodos diagnósticos invasivos	36
2.3. Los inhibidores de bomba de protones en el diagnóstico de <i>H. pylori</i>	42
3. Cáncer gástrico y <i>H. pylori</i>	44
3.1. Papel del <i>H. pylori</i> en el desarrollo de CG.....	44
3.2. Erradicación del <i>H. pylori</i>	48
4. Diagnóstico endoscópico	49
4.1. Aspecto endoscópico de la mucosa gástrica normal.....	50
4.2. Aspecto endoscópico de las lesiones precursoras de cáncer gástrico	52
4.3. Signos endoscópicos de <i>H. pylori</i>	59
4.4. El patrón RAC	61
4.4.1. Localización y combinaciones.....	63
4.4.2. Alta definición y magnificación	64
4.4.3. Cromoendoscopia.....	66
4.4.4. Sexo y edad.....	67
4.4.5. Métodos diagnósticos de <i>H. pylori</i> y tratamiento por IBPs	68
4.4.6. Variabilidad intra- e inter- observador y formación.....	69

4.4.7. Inteligencia artificial	69
Hipótesis	81
Objetivos	83
Material y método y resultados	85
Artículo 1	87
Artículo 2	95
Discusión	107
Conclusiones	115
Bibliografía	117
Declaración de código ético y buenas prácticas	127

Índice de tablas

Tabla 1. Comparación de métodos diagnósticos no invasivos para diagnóstico de <i>H. pylori</i> . Valor de referencia con respecto a diagnóstico histológico por biopsia (<i>patrón oro</i>).....	35
Tabla 2. Ventajas y desventajas de los métodos diagnósticos no invasivos de <i>H. pylori</i>	35
Tabla 3. Eficacia de los diferentes métodos invasivos para el diagnóstico de <i>H. pylori</i>	41
Tabla 4. Ventajas y desventajas de los diferentes métodos diagnósticos invasivos de <i>H. pylori</i>	42
Tabla 5. Escala de clasificación de Kyoto.....	56
Tabla 6. Signos endoscópicos de mucosa gástrica sin infección por <i>H. pylori</i> con luz blanca.....	59
Tabla 7. Signos endoscópicos de mucosa gástrica con infección por <i>H. pylori</i> con luz blanca.....	60
Tabla 8. Diseños de los estudios publicados sobre el patrón RAC publicados hasta 2018.	70
Tabla 8. 1. De 2002 a 2007.....	70
Tabla 8. 2. De 2008 a 2013.....	71
Tabla 8. 3. De 2013 a 2015.....	72
Tabla 8. 4. De 2016 a 2018.....	73
Tabla 9. Resultados de los estudios publicados sobre el patrón RAC hasta 2018.	74
Tabla 9. 1. De 2002 a 2004.....	75
Tabla 9. 2. De 2005 a 2009.....	75
Tabla 9. 3. De 2010 a 2013.....	76
Tabla 9. 4. De 2013 a 2015.....	77
Tabla 9. 5. De 2016 a 2018.....	78

Índice de figuras

Figura 1. <i>Helicobacter pylori</i>	30
Figura 2. Mapa de prevalencias globales de <i>H. pylori</i> en 2016.	32
Figura 3. Histología.....	37
Figura 4. Cultivo de <i>H. pylori</i>	38
Figura 5. Inmunohistoquímica.....	40
Figura 6. Biología molecular.....	40
Figura 7. Hiperplasia de las células parietales gástricas.....	43
Figura 8. Cascada de Correa	45
Figura 9. Gastritis crónica asociada a <i>H. pylori</i> por H-E.....	45
Figura 10. Metaplasia intestinal completa en la mucosa gástrica por H-E.....	46
Figura 11. Displasia de bajo grado en la mucosa gástrica con H-E.....	47
Figura 12. Adenocarcinoma in situ de la mucosa gástrica por H-E.	47
Figura 13. Glándulas fúndicas.....	51
Figura 14. Glándulas antrales.....	51
Figura 15. Vénulas colectoras regulares.....	52
Figura 16. Atrofia.....	54
Figura 17. Metaplasia intestinal con luz blanca.	54
Figura 18. Metaplasia intestinal con cromosocopia.....	55
Figura 19. Aspecto nodular de la mucosa y pliegues engrosados.....	55
Figura 20. Displasia de bajo grado.	57
Figura 21. Displasia de alto grado.	58
Figura 22. CG precoz.	58
Figura 23. Eritema difuso.	61
Figura 24. Distribución regular de vénulas colectoras gástricas.	62
Figura 25. Distribución irregular de vénulas colectoras gástricas.....	63
Figura 26. Ausencia de vénulas colectoras gástricas.....	63

ACOs	<i>Anticoagulantes orales</i>
AINEs	<i>Anti inflamatorios no esteroideos</i>
CG	<i>Cáncer gástrico</i>
CIE-11	<i>Clasificación Internacional de Enfermedades (Edición 11) de la Organización Mundial de la Salud</i>
E	<i>Especificidad</i>
F	<i>Sexo femenino</i>
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>H. pylori+</i>	<i>Helicobacter pylori positivo</i>
<i>H. pylori-</i>	<i>Helicobacter pylori negativo</i>
HD	<i>“High Definition”: Alta Definición</i>
H-E	<i>Hematoxilina - Eosina</i>
IBPs	<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>
IC	<i>Intervalo de confianza</i>
IHQ	<i>Inmunohistoquímica</i>
K	<i>Índice Kappa de concordancia</i>
M	<i>Sexo masculino</i>
MALT	<i>“Mucosa associated lymphoid tissue”: Linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica</i>
N	<i>Número de pacientes</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	<i>Reacción en cadena de la polimerasa</i>

RAC	<i>“Regular arrangement of collecting venules”</i> : Disposición regular de vénulas colectoras gástricas
RAC+	<i>“Regular arrangement of collecting venules positive”</i> : Disposición regular de vénulas colectoras gástricas presente
RAC-	<i>“Regular arrangement of collecting venules negative”</i> : Disposición irregular de vénulas colectoras gástricas o ausente
S	<i>Sensibilidad</i>
VPN	<i>Valor predictivo negativo</i>
VPP	<i>Valor predictivo positivo</i>

Enumeración de artículos que componen la Tesis

Tesis en formato de compendio de artículos.

La tesis consta de 2 objetivos y 2 artículos:

- **Garcés-Durán R**, García-Rodríguez A, Córdova H, Cuatrecasas M, Ginès À, González-Suárez B, Araujo I, Llach J, Fernández-Esparrach G.

« **Association between a regular arrangement of collecting venules and absence of *Helicobacter pylori* infection in a European population** »

Gastrointestinal Endoscopy. 2019 Sep; 90(3): 461-466.

doi: 10.1016/j.gie.2019.05.027 / PMID: 31108089

- **Factor de impacto : 7,229**
- **Cuartil : Q1**

- **Garcés-Durán R**, Galdín-Ferreyra M, Delgado-Guillena P, Cuatrecasas M, Córdova H, García-Rodríguez A, Rodrigo-Calvo MT, Jimeno-Ramiro M, Araujo I, Ginès À, Llach J, Fernández-Esparrach G.

« **Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by the arrangement of collecting venules using white light endoscopy: evaluation of inter-observer agreement** »

Digestive Diseases. 2021 Sep.

doi: 10.1159/000518100 / PMID: 34348294

- **Factor de impacto: 2,404**
- **Cuartil: Q2**

Resumen de la Tesis Doctoral

Título:

Diagnóstico endoscópico de *Helicobacter pylori* basado en el patrón de vénulas colectoras gástricas.

Introducción:

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es la principal causa de gastritis crónica y tiene un papel determinante en el desarrollo de cáncer gástrico. La detección de una disposición regular de las vénulas colectoras en la mucosa gástrica (RAC) mediante técnicas endoscópicas avanzadas como la magnificación se correlaciona a la ausencia de *H. pylori* en estudios realizados en países asiáticos. Los inhibidores de bomba de protones (IBPs) disminuyen la sensibilidad de todos los métodos diagnósticos de infección activa por *H. pylori*.

Hipótesis:

Identificar el patrón RAC mediante endoscopia de alta definición sin magnificación podría establecer la imagen endoscópica como nuevo método diagnóstico de mucosa libre de *H. pylori* en nuestra práctica clínica diaria occidental. Una evaluación sencilla y reproducible del patrón RAC entre observadores permitiría poder utilizarlo como método diagnóstico directo durante la gastroscopia, reduciendo el uso de técnicas diagnósticas sistemáticas e invasivas por toma de biopsias, y disminuyendo el tiempo de exploración endoscópica para la detección de lesiones premalignas asociadas a *H. pylori*. Por otro lado, si la evaluación del patrón RAC no se modifica en los pacientes en tratamiento activo con IBPs, podría establecerse como método diagnóstico de elección en estos pacientes.

Objetivos:

Se evaluará el patrón RAC como método diagnóstico endoscópico de infección por *H. pylori* en nuestra práctica clínica occidental utilizando endoscopia de alta definición sin magnificación. Se evaluará también su reproducibilidad y

concordancia entre diferentes endoscopistas, y se determinará la relación entre la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y la evaluación del patrón RAC.

Método:

Se realizaron dos estudios. Un primer estudio prospectivo y unicéntrico en el que se evaluó la eficacia del patrón RAC, siendo el patrón oro para el diagnóstico de *H. pylori* el resultado de la biopsia endoscópica (histología o test de la ureasa). Se excluyeron en este estudio todos los pacientes en tratamiento con IBPs. El segundo estudio se diseñó de forma prospectiva y multicéntrica para determinar la variabilidad inter e intraobservador del patrón RAC por 4 evaluadores después de un entrenamiento sencillo, y sin excluir los pacientes en tratamiento con IBPs. La presencia de vénulas colectoras gástricas con forma similar a estrellas de mar distribuidas regularmente a lo largo de la parte distal de la curvatura menor del cuerpo gástrico se consideró como patrón RAC.

Principales resultados:

1. Estudio 1: Se incluyeron 140 pacientes. La prevalencia de la infección por *H. pylori* fue del 31% y 47 de 140 pacientes (34%) tenían un patrón RAC. 13 de los 23 pacientes con historia de erradicación de *H. pylori* presentaban un patrón RAC. La edad media de los pacientes con patrón RAC era menor (44,4 frente a 52,4 años, $p=0,004$) y tenían hallazgos endoscópicos menos significativos (9; 19,1% frente a 38; 80,9%; $p=0,017$). El sexo, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, los tratamientos antiagregantes o anticoagulantes y los antecedentes de erradicación de *H. pylori* no mostraron diferencias en la presentación de las vénulas colectoras gástricas. La ausencia de vénulas colectoras gástricas se asoció a la infección por *H. pylori* en el 47,3% (44/93) de los casos. Por el contrario, todos los pacientes con patrón RAC estaban libres de infección por *H. pylori*, con una sensibilidad y un VPN del 100% de exclusión de infección por *H. pylori*.
2. Estudio 2: Se incluyeron 174 pacientes y 85 (48,9%) estaban en tratamiento con IBPs. Se diagnosticó infección por *H. pylori* en 29 pacientes (16,7%):

10/85 en tratamiento con IBPs y 19/89 sin IBPs (11,8% frente a 21,3%; $p=0,09$). Todos los pacientes con patrón RAC estaban libres de infección por *H. pylori*, con una sensibilidad y un VPN del 100%, independientemente de la toma de IBPs. Los valores Kappa para los acuerdos interobservador e intraobservador fueron sustanciales (0,786) y excelentes (0,906), respectivamente.

Conclusiones:

La identificación del patrón RAC en la curvatura menor gástrica mediante endoscopia de alta definición sin magnificación es un signo fiable para la identificación de pacientes no infectados por *H. pylori* en nuestra práctica clínica diaria occidental. El diagnóstico endoscópico de *H. pylori* según el patrón RAC es una técnica fácil de aprender y altamente reproducible entre diferentes exploradores, y de elección en pacientes en tratamiento activo con IBPs. El uso del patrón RAC podría mejorar la coste-efectividad de la gastroscopia seleccionando los pacientes con indicación de técnicas avanzadas para la detección de lesiones premalignas asociadas a la infección por *H. pylori* y la toma de biopsias.

1. Antecedentes

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una de las más frecuentes en el mundo, afecta desde el 10% hasta más del 80% de la población según las regiones y presenta una tasa alrededor del 50% en la población española. Actualmente la tasa de *H. pylori* en nuestra población ha disminuido por la erradicación progresiva en los últimos años (1,2). Desde su descubrimiento en 1983 (3), el *H. pylori* ha demostrado una implicación en el desarrollo de distintas patologías benignas y malignas gástricas (4,5), aunque la infección por *H. pylori* es predominantemente asintomática. La última versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la OMS y el Consenso Global de Kyoto recomiendan la clasificación de la gastritis basada en factores causales, que incluye la gastritis inducida por *H. pylori*, la inducida por fármacos y la autoinmune. (6) La gastritis inducida por *H. pylori* se acepta actualmente como el factor de riesgo más importante de las enfermedades gástricas, entre las que se incluyen la patología ulcerosa gástrica y duodenal, el adenocarcinoma gástrico y el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT).(7–10).

El cáncer gástrico (CG) es la tercera causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer y el quinto cáncer más común a nivel mundial. Dentro de las neoplasias gastrointestinales, el CG es la segunda neoplasia más frecuente en el mundo aunque su incidencia se encuentra a la baja en nuestro país. La incidencia anual de CG se ha estimado en 6,6 por cada 100000 habitantes en el sur de Europa según la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que corresponde a unos 3000 pacientes al año. (11,12) Sin embargo, en el año 2018 se estimaron en España 7765 casos nuevos de CG, con una incidencia dos veces mayor en hombres que en mujeres. (13) La mayoría de ellos se diagnostican en una fase tardía, lo que da lugar a un mal pronóstico con una supervivencia media a los 5 años del 29% tanto en España como en el resto de Europa. (14,15)

En España las tasas de prevalencia de *H. pylori* son elevadas, en torno a la mitad de la población (1). Esto refuerza la relevancia del diagnóstico de esta infección en la práctica clínica para su erradicación, la prevención de las lesiones gástricas asociadas a *H. pylori* (16) y la mejoría del pronóstico sombrío del CG (15,17).

La etiología del adenocarcinoma gástrico es heterogénea, pero se ha observado en estudios de cohortes asiáticos que hasta el 1% - 2% de las personas infectadas por *H. pylori* desarrolló CG.(14) Se observó que la erradicación de *H. pylori* permitía prevenir el desarrollo de CG en aquellos pacientes sin lesiones premalignas, con un riesgo relativo de 0,48 con respecto a las personas no erradicadas. (14) Por lo tanto, se recomienda el cribado y erradicación de *H. pylori* para la prevención de CG en poblaciones con alta incidencia o de riesgo de CG. (14,18) La infección por *H. pylori* también aumenta el riesgo de otra patología maligna que es el linfoma gástrico MALT, encontrándose esta bacteria hasta en el 72% al 98% de estos pacientes. Y la consecuente erradicación de *H. pylori* permite la regresión del linfoma MALT hasta en el 70 – 80% de los casos. (19)

La endoscopia digestiva alta, o gastroscopia, es la técnica de elección para el diagnóstico de lesiones benignas, premalignas o malignas de la mucosa gástrica (20). Este procedimiento permite la caracterización del patrón mucoso gástrico y la toma de biopsias, siendo actualmente el estudio anatomopatológico el patrón oro para el diagnóstico de *H. pylori*. (21)

En los pacientes con síntomas digestivos, la gastroscopia es el método diagnóstico de *H. pylori*, pero también en pacientes asintomáticos con factores de alto riesgo de CG. Los antecedentes familiares de primer grado de CG (22), el sexo masculino, la edad y el tabaco son considerados los principales factores de riesgo de CG. (14,23) En aquellas poblaciones consideradas de alto riesgo se establece que los mayores de 50 años tienen la edad recomendada para comenzar la detección de lesiones gástricas premalignas mediante endoscopia. En Japón por ejemplo, un país con tasas similares a España de *H. pylori*, desde 2013 se asocia un test diagnóstico de *H. pylori* a todo paciente que se realiza una endoscopia con intención de tratar la posible infección. Desde la incorporación de esta medida se ha observado una disminución progresiva de la incidencia de CG en este país asiático. En Europa, que se considera como una región de menor riesgo de CG, también se podría establecer

este sistema de detección y tratamiento de *H. pylori* si se tiene en cuenta la inmigración de distintas etnias provenientes de regiones de alto riesgo que componen nuestra sociedad, así como la alta prevalencia de *H. pylori* presente en la cuenca mediterránea. (14,18) Por todo lo anterior, la gastroscopia nos ofrece una oportunidad para mejorar la prevención de CG al permitir identificar las lesiones premalignas y al mismo tiempo diagnosticar la infección por *H. pylori*. Consideramos por esto fundamental disponer de métodos fiables, poco invasivos, baratos, fáciles de implementar y suficientemente rápidos para el diagnóstico endoscópico directo de *H. pylori* y así poder adaptar el uso de las técnicas endoscópicas complementarias durante la propia exploración.

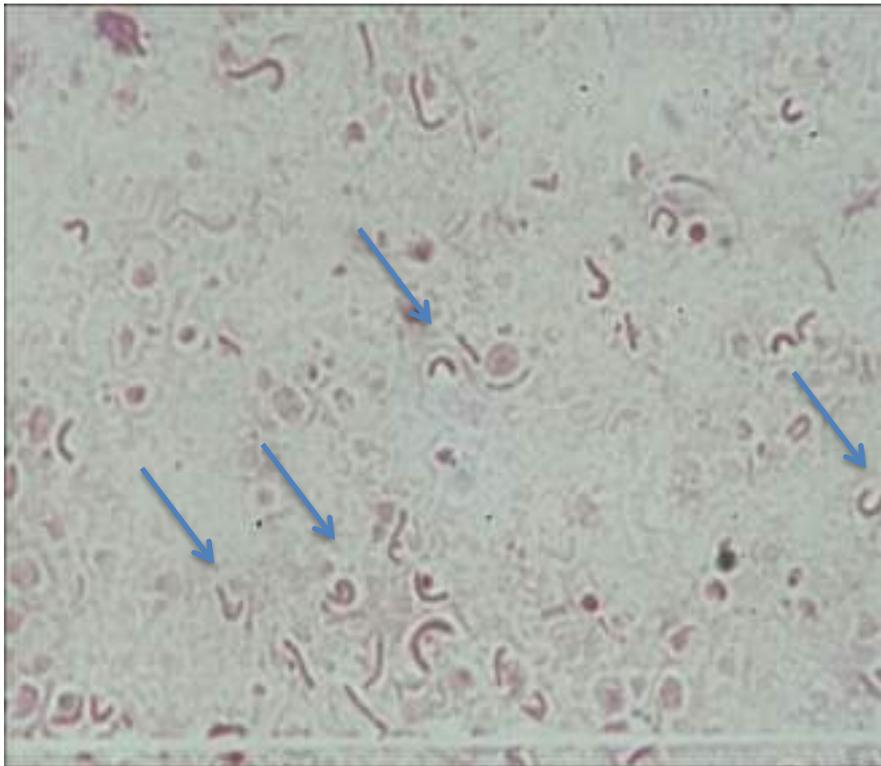
Una detección en tiempo real de la infección por *H. pylori* durante la gastroscopia presentaría distintos beneficios en nuestra práctica clínica. En primer lugar, la ausencia de signos endoscópicos de infección por *H. pylori* permitiría reducir la sobrecarga y el coste que suponen los diferentes métodos diagnósticos utilizados para la búsqueda de *H. pylori* mediante múltiples biopsias sistemáticas y aleatorias de la mucosa gástrica (24). Y por otro lado, se podría reducir el tiempo de la exploración endoscópica en sí misma utilizado para el análisis detallado de la mucosa en busca de lesiones asociadas a *H. pylori*. Actualmente, se recomienda un tiempo mínimo de exploración de la mucosa gástrica de al menos 7 minutos para una mejor detección de lesiones premalignas, todas ellas principalmente asociadas a la infección por *H. pylori*. (13,15,23) Sin embargo, la identificación de signos endoscópicos que determinen la normalidad de la mucosa permitiría discriminar aquellos pacientes sin infección por *H. pylori* y por lo tanto con bajo riesgo de desarrollo de lesiones preneoplásicas. En estos pacientes se podría adaptar la técnica endoscópica in situ, no solo reduciendo el tiempo total de exploración, pero también reduciendo la utilización de técnicas de imagen avanzadas complementarias como la cromoendoscopia o la magnificación. (23) Por todo esto, pensamos que la caracterización endoscópica de la mucosa gástrica podría ser el nuevo método idóneo para el diagnóstico directo de *H. pylori*.

2. *Helicobacter pylori*

2.1. Epidemiología

El descubrimiento del *H. pylori* en los años 80 supuso un cambio en la gestión de las enfermedades gástricas. (1) El *H. pylori* es una bacteria microaerófila Gram negativa (Figura 1) y flagelada que permite la colonización de la mucosa gástrica y su transmisión. (1,19,25) La infección por *H. pylori* produce una inflamación continua de la mucosa gástrica y una respuesta sistémica humoral en todas las personas infectadas.

Figura 1. *Helicobacter pylori*



Examen microscópico de *H. pylori* en cultivo tras coloración Gram.

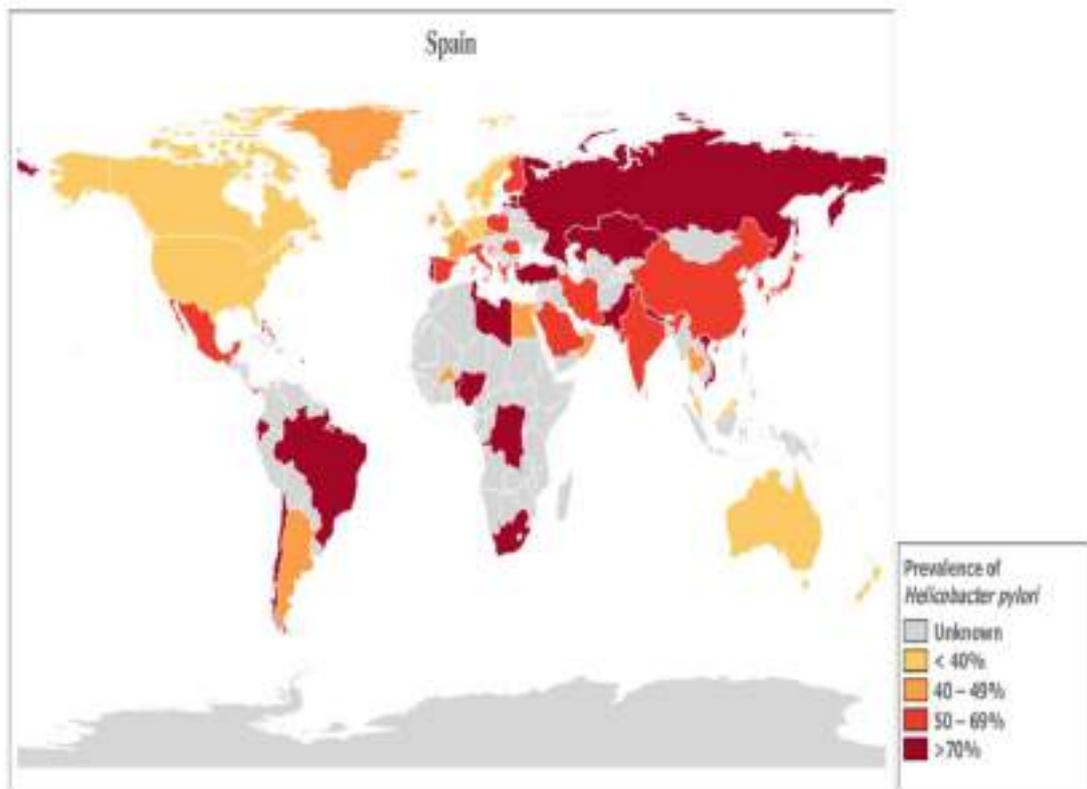
El principal mecanismo de propagación es la transmisión intrafamiliar de humano a humano por ingesta oral en la infancia, y en la mayoría de los casos antes de los 10 años. (1,2,19) La infección por *H. pylori* se produce en la infancia y continúa durante

toda la vida cuando no se proporciona el tratamiento adecuado. (25) La infección primaria en la edad adulta es rara, así como la reinfección que puede variar de 0,64% al 1,2% al año. El mayor riesgo de reinfección transcurre en menores de 5 años y niños con familiares infectados por *H. pylori* en el mismo domicilio. (26)

Se observa que la prevalencia de *H. pylori* está en disminución en las generaciones más jóvenes, y sobre todo entre los menores de 40 años. Estudios recientes han mostrado una disminución de la prevalencia de *H. pylori* por debajo del 10% en niños en algunas poblaciones, como en Alemania, Japón, Corea, Taiwan y Hong Kong. Sin embargo la prevalencia en niños sigue siendo superior al 10% en América Latina, Oriente Medio y África. (14)

En una revisión sistemática global publicada en 2018 con 410879 participantes, se estimó que la prevalencia de infección por *H. pylori* correspondía aproximadamente a la mitad de la población mundial (44,3%, IC95%: 40,9 – 47,7). (27) Es probable que esta estimación esté sobrevalorada, ya que la mayoría de los estudios se realizan en poblaciones adultas donde la prevalencia de *H. pylori* es superior a la de los niños y jóvenes (48,6% vs. 32,6%, respectivamente). (27) Se observa que en los adultos existe una clara variación étnica y geográfica de la infección por *H. pylori* en todo el mundo, con poblaciones y regiones de alta y baja prevalencia (Figura 2). En las regiones altamente industrializadas del mundo occidental, la prevalencia de la infección por *H. pylori* ha ido disminuyendo en asociación con la mejora del nivel de vida, la situación socioeconómica y los niveles de higiene hasta el 34,7% (IC95%: 30,2 – 39,3%) con respecto al 50,8% (IC95% 46,8 – 54,7) en los países en vías de desarrollo. (27) Sin embargo no se observó una disminución de la prevalencia global de infección por *H. pylori* entre los periodos 2000-2009 y 2009-2016. (27) La prevalencia de esta bacteria sigue siendo muy alta en la mayoría de los países, especialmente en África (79,1%), América Latina y el Caribe (63,4%), Asia (54,7%) y en países mediterráneos como España (54,9%). (1,14)

Figura 2. Mapa de prevalencias globales de *H. pylori* en 2016.



Se observa que la prevalencia de *H. pylori* en España tiene valores más elevados con respecto a los países del norte de Europa. Basado en las distintas tasas de prevalencia que se pueden observar en el siguiente enlace URL: <https://people.ucalgary.ca/~gkaplan/H.PYLORI2016.html>.

2.2. Métodos diagnósticos

Existen métodos invasivos y no invasivos para el diagnóstico de *H. pylori* según requieran o no de la realización de una endoscopia. La indicación de cada una de las pruebas va a depender de factores clínicos, de su tolerancia, coste y eficacia. Mientras que los métodos no invasivos están aceptados para el cribado poblacional de *H. pylori* (14), la endoscopia y los métodos diagnósticos invasivos deben realizarse a los pacientes con mayor riesgo de lesiones mucosas, ya sean benignas o malignas.

La presencia de síntomas o signos inespecíficos como la dispepsia o la anemia, así como los individuos con mayores factores de riesgo de CG como la edad avanzada, el sexo masculino, los antecedentes familiares de primer grado de CG o los

fumadores, serán factores determinantes para la realización de una endoscopia y la utilización de métodos diagnósticos invasivos de *H. pylori*. En la mayoría de las poblaciones de alto riesgo, se ha recomendado en general una edad de inicio en torno a los 50 años, basándose en la idea de que es probable que la tasa de rendimiento endoscópico para la detección de lesiones gástricas premalignas y de CG aumente hasta un nivel que se considere rentable. Para los residentes en zonas de baja prevalencia de *H. pylori*, el rendimiento diagnóstico basado en el criterio de la edad es menor y la magnitud del riesgo de CG debe individualizarse. Los antecedentes familiares de CG se consideran un factor determinante, ya que se ha demostrado un riesgo de hasta 2,4 veces mayor para los pacientes con antecedentes de primer grado de CG.

Previamente a la utilización de cualquier método diagnóstico de *H. pylori* se debe siempre interrumpir el tratamiento por inhibidores de la bomba de protones (IBPs) dos semanas antes, así como haber finalizado cualquier tratamiento antibiótico o toma de bismuto al menos cuatro semanas antes de la prueba. Estas recomendaciones son necesarias para una buena rentabilidad de cualquier prueba diagnóstica, tanto invasiva como no invasiva. (28,29)

2.2.1. Métodos diagnósticos no invasivos

Los métodos diagnósticos no invasivos están disponibles en la práctica clínica habitual. La prueba más utilizada es el test del aliento, aunque hoy en día también se pueden utilizar el test de antígenos en heces y en orina para el diagnóstico de infección activa por *H. pylori*. No existen estudios directos comparativos en la eficacia entre los tres métodos disponibles, aunque parece ser que el test del aliento tiene mayor sensibilidad diagnóstica de *H. pylori* (14).

- Test del aliento

La prueba de urea en el aliento se basa en la presencia de la enzima de ureasa en el *H. pylori* vivo. La ureasa descompone la urea en amoníaco y dióxido de carbono. Tras la ingestión de urea marcada con C13 o C14 se recogen muestras de aliento exhaladas durante un máximo de 30 minutos. (30)

Se trata del test diagnóstico más sensible pero también es más caro que los otros. Sin embargo en un estudio reciente se consideró el test más coste-efectivo para la detección y tratamiento de *H. pylori* en la prevención de CG. (11) Es el método de elección para evaluar la erradicación de *H. pylori* según el consenso de Maastricht V. (6)

- **Test de antígenos en las heces**

Permite diagnosticar la infección activa por *H. pylori* mediante anticuerpos monoclonales o policlonales específicos para antígenos de *H. pylori*. La ventaja de esta prueba es que puede ser realizada en el domicilio. (31) Sin embargo, tiene menor aceptación como método diagnóstico general a nivel poblacional y está menos disponible. Por otro lado, tiene el inconveniente que el retraso en la entrega de la muestra puede conllevar una degradación de los antígenos y mayor riesgo de falsos negativos (14) y además su eficacia depende de la validez local de los antígenos utilizados. (29)

- **Test rápido en orina**

Es un nuevo test diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad en estudios comparativos con test invasivos. (32) Sin embargo también tiene menos disponibilidad.

- **Serología**

Se basa en la detección de anticuerpos circulantes contra *H. pylori*. Se trata de la técnica más fácilmente accesible y barata, sin embargo no permite distinguir la infección activa o pasada por *H. pylori*. Su uso es de mayor utilidad en estudios poblacionales de prevalencia de infección por *H. pylori*. (31)

En la **Tabla 1** se resume la sensibilidad de los diferentes métodos no invasivos para el diagnóstico de *H. pylori* en comparación con la biopsia como *patrón oro* según la revisión Cochrane realizada en 2018 con más de 100 estudios y 11000 pacientes. (30) En la **Tabla 2** se resumen las diferentes ventajas y desventajas de cada uno de los métodos diagnósticos no invasivos para *H. pylori*. (6,11,14,29–33)

Tabla 1. Comparación de métodos diagnósticos no invasivos para diagnóstico de *H. pylori*. Valor de referencia con respecto a diagnóstico histológico por biopsia (*patrón oro*).

Tipo de prueba	Número de participantes (Número de estudios)	Diagnóstico Odds ratio (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)
Test de antígenos en heces	2988 (29)	45,1 (24,2-84,1)	0,83 (0,73-0,90)
Test del aliento C13	3139 (34)	153 (73,7 – 316)	0,94 (0,89-0,97)
Serología	4242 (34)	47,4 (25,5-88,1)	0,84 (0,74-0,91)

Adaptada de Best et al. Cochrane Database of Systematics Reviews 2018. (30)

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los métodos diagnósticos no invasivos de *H. pylori*

Métodos no invasivos	Ventajas	Desventajas
Test de antígenos en heces	En el domicilio y barato	Degradación de la muestra en el transporte Baja aceptación Baja disponibilidad
Test rápido en orina	En el domicilio	Baja disponibilidad
Test del aliento	Mayor sensibilidad y coste-efectividad Test recomendado para el control de erradicación	Hospitalario Más caro
Serología	Fácil y barata	No diferencia entre una infección activa o pasada

Tabla original.

2.2.2. Métodos diagnósticos invasivos

Todos los métodos invasivos se realizan mediante la toma de biopsias de la mucosa gástrica durante la exploración endoscópica. La gastroscopia permite la identificación de lesiones y la toma de biopsias, recomendándose al menos dos a nivel del antro y dos a nivel del cuerpo del estómago para el diagnóstico histológico (*patrón oro*) y microbiológico de *H. pylori*. Es importante tener biopsias de ambas localizaciones, ya que este microorganismo se sitúa predominantemente en el antro pero migra hacia el cuerpo en pacientes previamente tratados por IBPs. Se pueden tomar también biopsias suplementarias de la mucosa gástrica a nivel de antro y cuerpo para la realización de test de ureasa, cultivo o biología molecular de *H. pylori*. (6)

- Test de ureasa

Es una prueba indirecta de la presencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica y solo detecta infección activa. La velocidad de la reacción depende de la carga bacteriana y de la temperatura. También existen falsos negativos en el contexto de uso de IBPs, bismuto, antibióticos o metaplasia intestinal. (31) Se trata de un método diagnóstico rápido, eficaz y barato. (34,35) Sin embargo, no permite la realización de antibiograma ni evaluar la presencia de gastropatía ni lesiones premalignas asociadas a *H. pylori*.

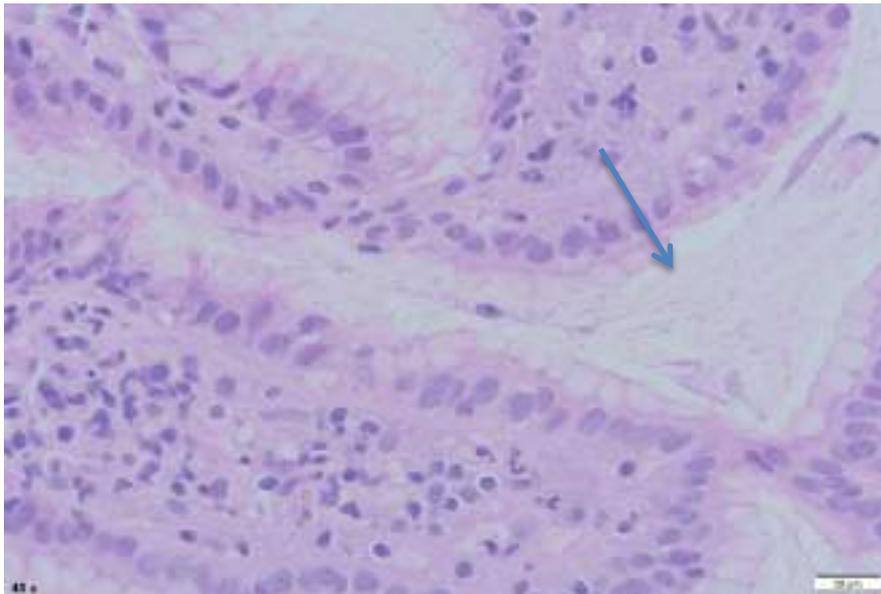
- Histología

Para la evaluación de la gastritis por *H. pylori*, el protocolo mínimo de biopsias debe incluir dos biopsias del antro, una hacia curvatura mayor y otra hacia curvatura menor al menos a 3 cm de la región pilórica, y dos biopsias de la parte media del cuerpo gástrico. Se considerará la toma de biopsias adicionales de la incisura para la detección de lesiones premalignas según los criterios de Sydney. (21,28) Además de la detección de *H. pylori*, el examen patológico proporciona más información, como el grado y el patrón de la inflamación de la mucosa gástrica.

La histología permite la detección de *H. pylori* mediante coloración por hematoxilina-eosina (H-E) (**Figura 3**), Warthin-Starry o Giemsa. (36) En comparación con la tinción de Giemsa, la tinción de H-E tiene una menor sensibilidad (85,7% frente a

57,1%) y especificidad (82,1% frente a 78,6%). (37) Sin embargo, la sensibilidad de ambas tinciones disminuye significativamente cuando es necesario confirmar la erradicación del *H. pylori* después del tratamiento. (38) Se considera esta técnica como el *patrón oro* para el diagnóstico de *H. pylori* antes de la erradicación.

Figura 3. Histología.



Presencia de *H. pylori* visualizado por histología con coloración por H-E. La flecha indica la zona con un punteado rosado correspondiente a los bacterias de *H. pylori*.

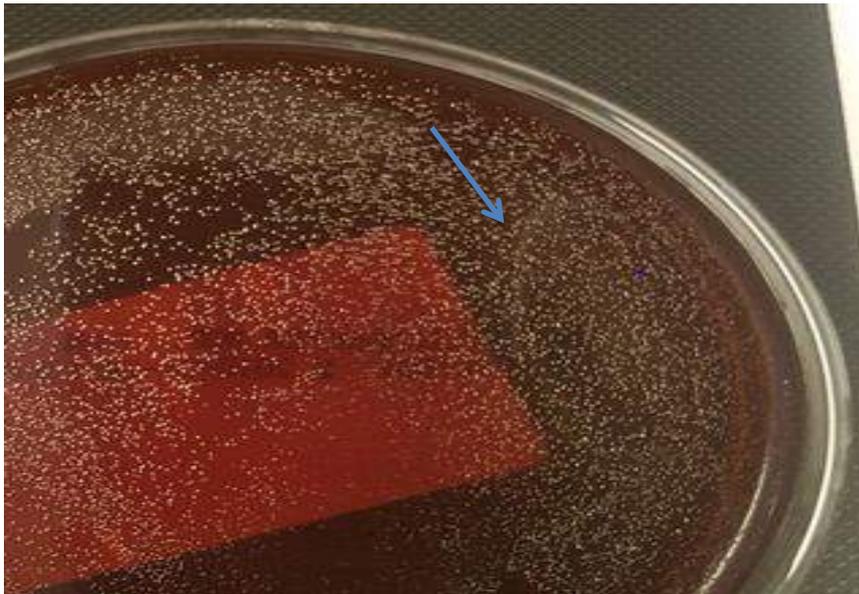
- Cultivo

El cultivo (**Figura 4**) permite la detección de resistencias del *H. pylori* a todos los antibióticos, principalmente a la claritromicina, pero también a la amoxicilina, al metronidazol, al levofloxacino, a las tetraciclinas y a la rifampicina. Se recomienda su realización sistemática en poblaciones con tasas de resistencia a la claritromicina superiores al 15%. (29) Nuevos estudios muestran la posibilidad de realizar también análisis de resistencia a *H. pylori* a la claritromicina en heces. (39)

En un estudio europeo reciente se observaron altas tasas de resistencia primaria a

antibióticos del *H. pylori*, con valores de 21,4%, 38,9% y 15,8% para claritromicina, metronidazol y levofloxacino respectivamente. (40) Estos valores confirman que debe realizarse biopsias para cultivo siempre que se sospeche la presencia de *H. pylori* para realizar un tratamiento antibiótico guiado por antibiograma.

Figura 4. Cultivo de *H. pylori*



Se observa la presencia de un punteado amarillo sobre medio agar Becton Dickinson correspondiente a la presencia de *H. pylori*.

- Inmunohistoquímica (IHQ)

Mejora la detección de *H. pylori* con respecto a las tinciones clásicas realizadas en histología y con mejor acuerdo interobservador. (36,41) Los estudios han demostrado que la IHQ de rutina tiene una tasa de detección significativamente mayor que las tinciones por H-E o histoquímicas. (42) También es útil en el diagnóstico diferencial de *H. pylori* con otras bacterias y reduce el tiempo de búsqueda de *H. pylori*. (43) Sin embargo se trata de una prueba más cara y no está disponible en todos los laboratorios. (28,29)

El tratamiento con IBPs reduce el crecimiento del *H. pylori* en la mucosa gástrica y

favorecen su migración de la superficie a la profundidad de las glándulas, dando lugar a un mayor riesgo de falsos negativos en las tinciones clásicas de H-E o histoquímica. (42,44) En casos de gastritis crónica o lesiones preneoplásicas, así como en pacientes tratados con IBPs en los que la infección por *H. pylori* no puede demostrarse por tinciones habituales se recomienda realizar un análisis inmunohistoquímico complementario (**Figura 5**) para el diagnóstico de *H. pylori*.

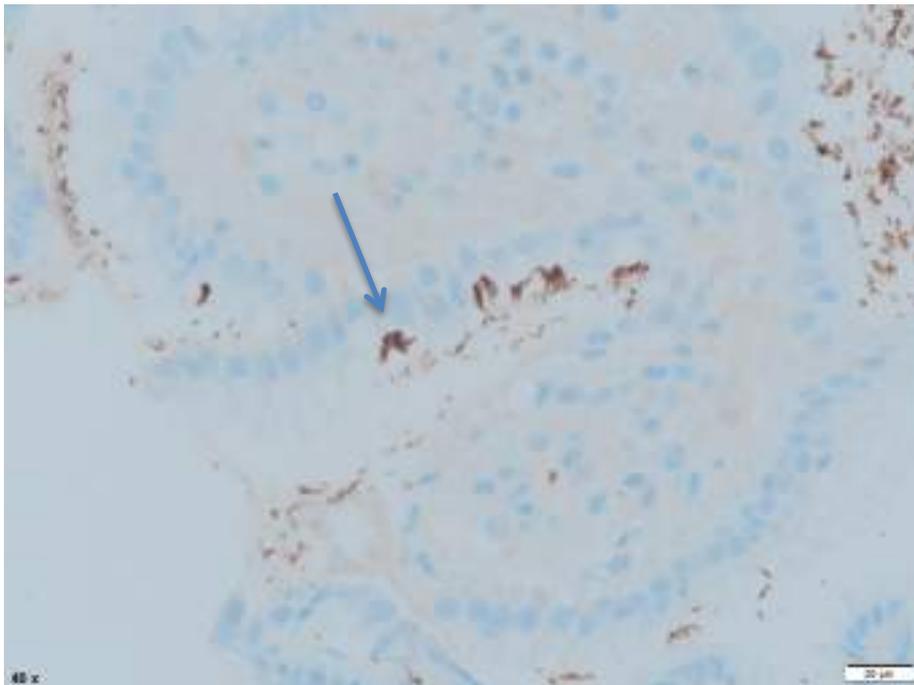
En este momento la IHQ está cada vez más disponible en los laboratorios europeos y tiende a realizarse como una tinción de rutina por dos motivos. Primero, porque la información clínica sobre los pacientes en tratamiento con IBPs es generalmente escasa o no está disponible para el patólogo. Segundo, porque el *H. pylori* también puede detectarse en biopsias sin gastritis asociada. En el estudio de Glickman se observaba una inflamación gástrica nula o mínima hasta en el 23,3% de los casos de pacientes con *H. pylori*. (45) Por todo ello, si seleccionamos la realización de IHQ según la información clínica disponible o la base del grado de inflamación, perderíamos casos de infección por *H. pylori*.

El estudio de Lash y Genta ha demostrado que la utilización simultánea de tinciones de H-E e IHQ se asocia a una mejoría significativa en la detección de *H. pylori* ($p < 0,0001$) y recomienda su uso en todas las biopsias gástricas. (42)

- **Pruebas moleculares**

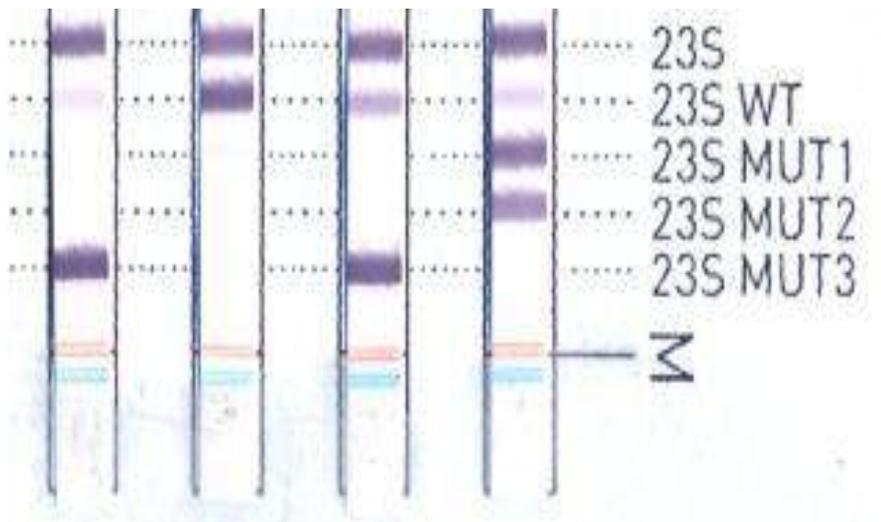
La más utilizada de ellas es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual permite además de la detección de bacterias, evaluar genes patógenos y específicos para la resistencia a antimicrobianos. (31) Esta técnica tiene mejor sensibilidad que el cultivo y requiere menos condiciones para su medio de transporte. Sin embargo está disponible en muy pocos centros en Europa actualmente y solo permite determinar la susceptibilidad de uno o dos antibióticos, generalmente claritromicina (**Figura 6**) o fluoraquinolonas. La aparición reciente de test comercializados ha permitido disminuir su precio y aumentar su accesibilidad.(46)

Figura 5. Inmunohistoquímica.



La flecha indica el punteado marrón correspondiente a los microorganismos de *H. pylori* fácilmente identificables.

Figura 6. Biología molecular



Test de biología molecular Helico DR para la detección de susceptibilidad a la claritromicina a nivel del gen 23S ADNr. La línea 23S WT corresponde al tipo salvaje y la aparición de una banda sobre la membrana indica sensibilidad a la claritromicina. Si una banda se desarrolla a nivel de los genes 23S MUT indica la presencia de resistencia.

En la **Tabla 3** se muestran los valores de eficacia de cada uno de los diferentes métodos diagnósticos invasivos de *H. pylori* según la última guía japonesa de manejo de *H. pylori*. (29)

Tabla 3. Eficacia de los diferentes métodos invasivos para el diagnóstico de *H. pylori*.

Métodos invasivos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Test de ureasa	91 – 98,5	90,9 – 100
Histología (H-E)	92 – 98,8	89 – 100
Cultivo	68 – 98	100
PCR	97 – 100	98

Adaptada de Kato et al. *Helicobacter* 2019. (29)

En la **Tabla 4** se resumen las ventajas y desventajas de cada una de las diferentes pruebas invasivas. Durante la gastroscopia se elegirá la realización de una o varias pruebas invasivas para el diagnóstico de *H. pylori* en función de la indicación clínica de la gastroscopia, los factores epidemiológicos del paciente, el tratamiento activo con IBPs y la disponibilidad de las diferentes técnicas en cada centro. Según estos factores se combinará la toma de muestras para técnicas de detección del *H. pylori* (test de ureasa, histología o IHQ) con técnicas de sensibilidad antibiótica de la bacteria (cultivo o PCR).

Tabla 4. Ventajas y desventajas de los diferentes métodos diagnósticos invasivos de *H. pylori*

Métodos invasivos	Ventajas	Desventajas
Test de ureasa	Eficaz, rápido y barato Diagnóstico in situ sin necesidad de patólogo En endoscopia urgente	No detecta gastritis o lesiones preneoplásicas Falsos negativos con IBPs
Histología	Patrón oro Detección de gastritis y lesiones preneoplásicas	Falsos negativos con IBPs
IHQ	Mejora la detección de <i>H. pylori</i>	Más caro
Cultivo	Antibiograma completo	Menos sensible Dependiente de las condiciones del medio de transporte Menos disponible
PCR	Antibiograma Mejor sensibilidad Independiente del medio de transporte	Antibiograma reducido a 1 o 2 antibióticos Poco disponible en Europa Más caro

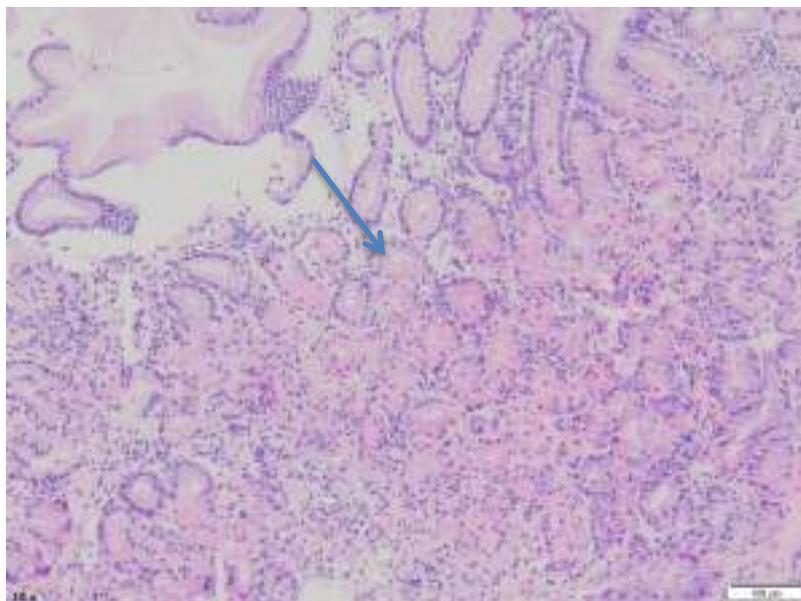
Tabla original.

2.3. Los inhibidores de bomba de protones en el diagnóstico de *H. pylori*

Los patrones de colonización de la infección por *H. pylori* y la gastritis asociada a ella dependen del nivel de producción de ácido en el estómago. En situaciones de disminución de la producción de ácido, como la terapia supresora profunda de ácido

con inhibidores de la bomba de protones (IBPs), la colonización y distribución bacterianas se modifican, observándose un menor recuento bacteriano y una migración del *H. pylori* hacia el cuerpo gástrico dando lugar a una mayor probabilidad de diagnóstico falso negativo para *H. pylori* a nivel de las biopsias del antro (47,48). La supresión ácida produce así mismo una gastritis que también afecta al cuerpo gástrico, dando lugar a una hiperplasia de las células parietales y a una hipertrofia en la mucosa oxíntica (**Figura 7**). (6)

Figura 7. Hiperplasia de las células parietales gástricas.



La flecha indica las células parietales gástrica en rosa en una mucosa con gastritis crónica.

Dado que los IBPs se utilizan actualmente casi en la mitad de los pacientes que acuden a realizarse una gastroscopia, (47) es de crucial importancia conocer su efecto sobre la mucosa gástrica y siempre tener en cuenta su uso ante la utilización de cualquier método diagnóstico de *H. pylori*. Para aumentar la concentración bacteriana en la mucosa gástrica y facilitar el diagnóstico de *H. pylori*, los IBPs deben suspenderse siempre al menos 2 semanas antes de cualquier tipo de prueba diagnóstica (6,47,49). En el caso de los métodos diagnósticos invasivos la utilización de IBPs es también determinante en el número y la localización de las biopsias

gástricas. Dada la reducción de la concentración y la migración bacterianas en gran parte de los pacientes que se realizan una gastroscopia, es necesario tomar dos biopsias a nivel del antro y otras dos a nivel del cuerpo gástrico para cada uno de los métodos diagnósticos que se utilicen. Por todo lo anterior, no existe hasta la actualidad ningún método diagnóstico de *H. pylori* con un rendimiento independiente a la supresión ácida asociada a la toma de IBPs.

3. Cáncer gástrico y *H. pylori*

3.1. Papel del *H. pylori* en el desarrollo de CG

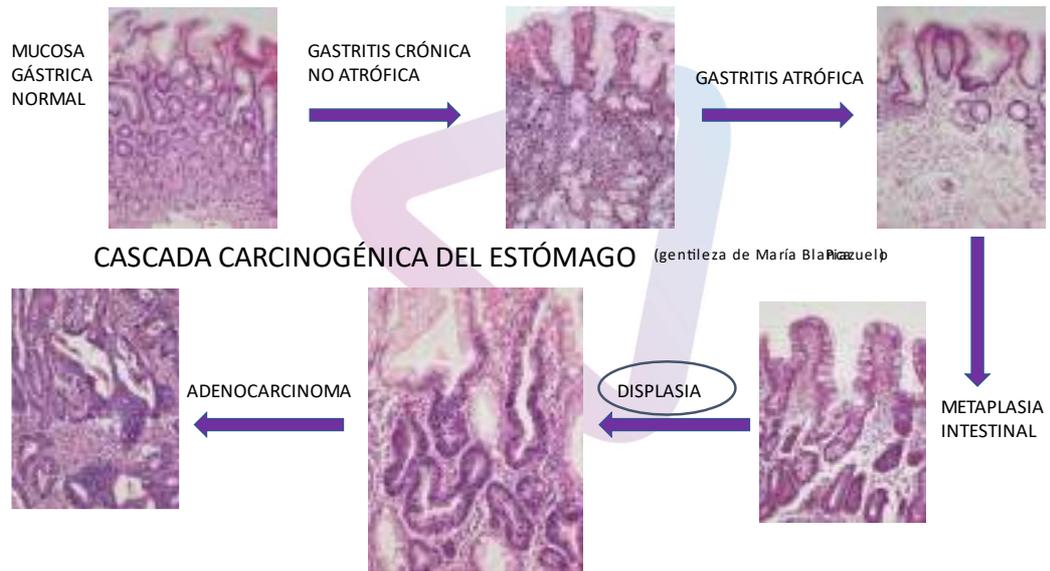
La gastritis crónica por *H. pylori* provoca una destrucción y regeneración continuas de las foveolas y los vasos que puede causar el desarrollo de lesiones premalignas gástricas. (33) El modelo de progresión del CG es denominada cascada de Correa (**Figura 8**), que esboza una progresión lineal escalonada desde la gastritis crónica a través de la atrofia, la metaplasia intestinal la displasia y, finalmente, el adenocarcinoma, (15,50) y se cree que el *H. pylori* es el principal desencadenante de esta cascada. (17)

La gastritis crónica asociada a *H. pylori* es inicialmente no atrófica (**Figura 9**). La atrofia gástrica se define como la pérdida de glándulas en la mucosa gástrica.

La metaplasia intestinal (**Figura 10**) se define como la sustitución del epitelio glandular y foveolar de la mucosa gástrica por epitelio intestinal.

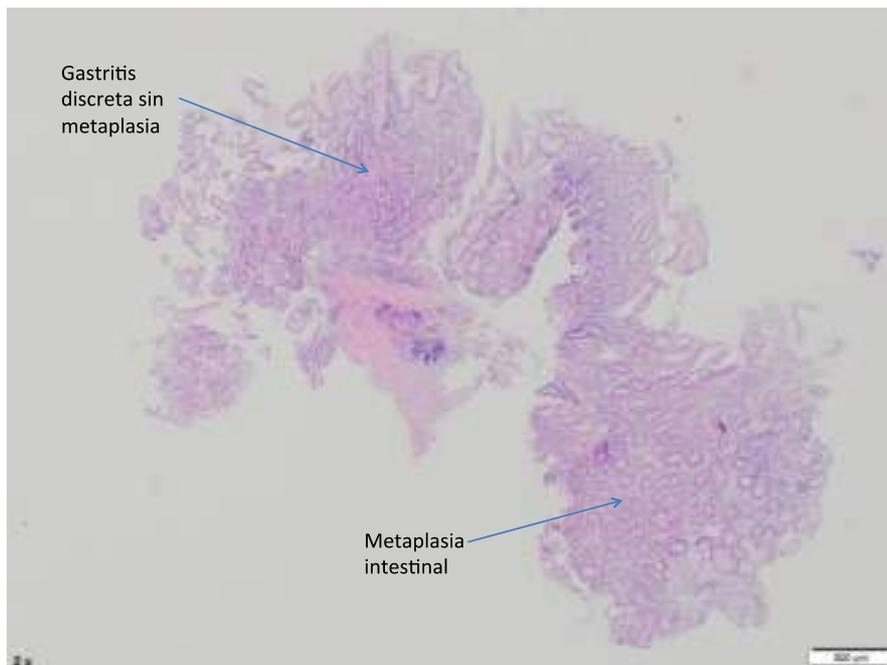
La coloración por H-E permite la detección de las distintas formas de progresión de la gastritis crónica. La gastroscopia permite la realización de biopsias de las lesiones superficiales mucosas detectadas o según los criterios de Sydney sobre mucosa de apariencia normal para el estudio histológico. (21,28)

Figura 8. Cascada de Correa



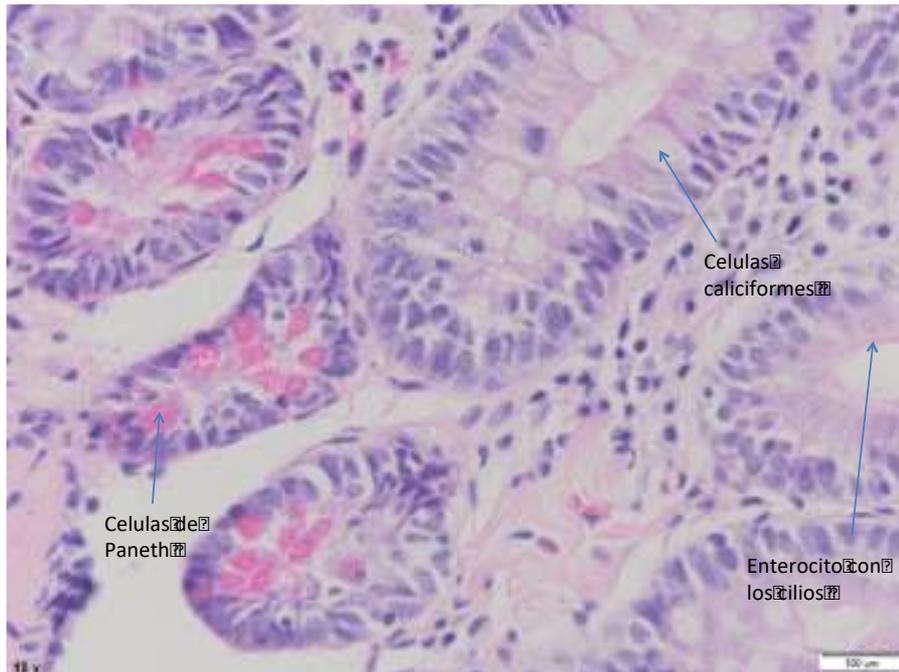
Modelo de progresión del CG desde la mucosa gástrica normal hasta el adenocarcinoma. Gentileza de María Blanca Piazuelo.

Figura 9. Gastritis crónica asociada a *H. pylori* por H-E.



Se observa en la zona superior una zona de gastritis crónica discreta con presencia de células parietales en rosa.

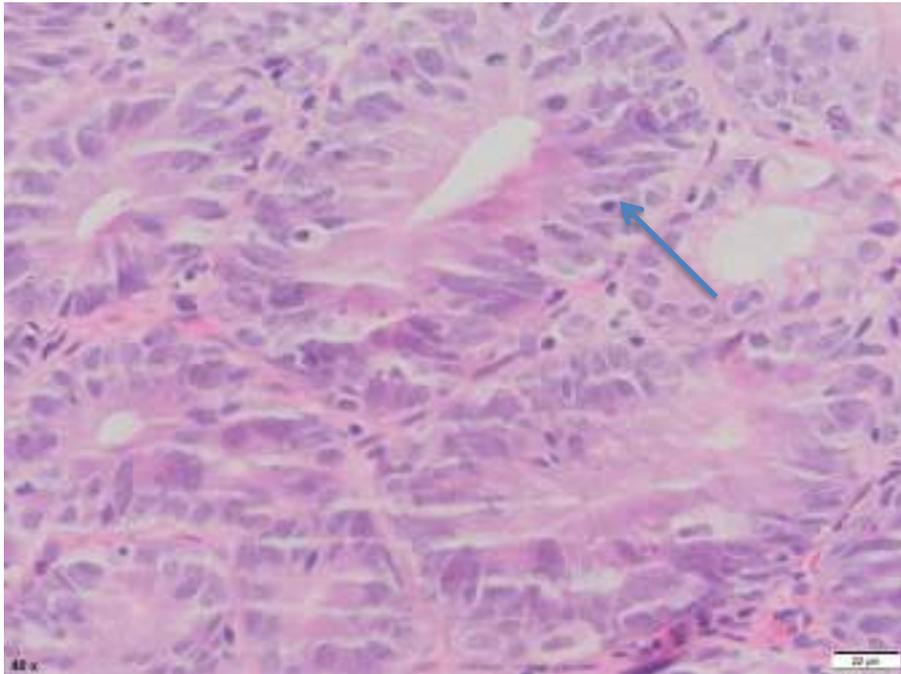
Figura 10. Metaplasia intestinal completa en la mucosa gástrica por H-E.



Se observa una sustitución del epitelio glandular por la presencia de enterocitos, células caliciformes y células de Paneth correspondiente a una zona de metaplasia intestinal de la mucosa gástrica.

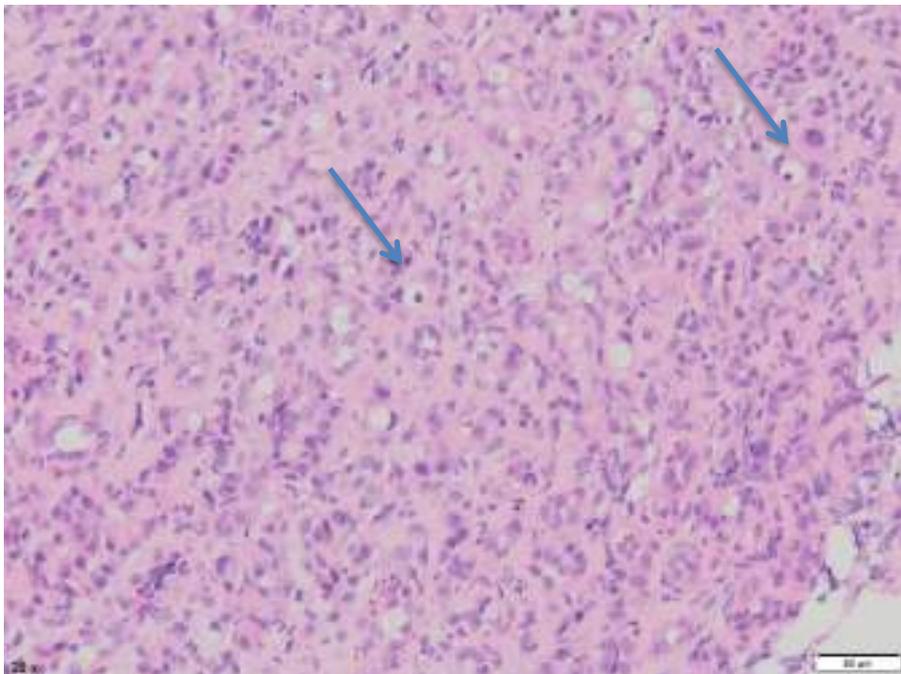
Finalmente existen diferentes grados de displasia donde se observa una proliferación epitelial con atipia citológica y arquitectónica definida, pero sin evidencia de infiltración. Dependiendo del grado de anomalía en la arquitectura y la atipia citológica, las lesiones displásicas se clasifican como displasia de bajo grado (**Figura 11**), displasia de alto grado o carcinoma in situ (**Figura 12**). El carcinoma intramucoso invasivo invade la lámina propia o la muscularis mucosa (pT1a), sin infiltración de la submucosa. El CG precoz incluye el pT1a y el pT1b (con infiltración submucosa), pero sin afectar ganglios linfáticos. Por lo general, existen anomalías arquitecturales distintivas asociadas al CG, como una densidad glandular intensa, un patrón cribiforme, el budding, la proliferación glandular o la desmoplasia. (49)

Figura 11. Displasia de bajo grado en la mucosa gástrica con H-E.



La flecha señala células atípicas con núcleos alargados con un nucléolo.

Figura 12. Adenocarcinoma in situ de la mucosa gástrica por H-E.



Se observan células malignas aisladas, y algunas de ellas en forma de anillo de sello señaladas con la flecha.

Aparte del modelo de carcinogénesis de Correa, otra situación clínica de alto riesgo de desarrollo de lesiones malignas gástricas es el CG familiar, en la que se observa una agrupación familiar de CG sin que se identifique una causa genética hereditaria. Se define por los siguientes criterios: más de 3 familiares de primer o segundo grado con CG, independientemente de la edad, más de 2 familiares de primer o de segundo grado con CG, siendo uno de ellos menor de 50 años. (51)

Por todo ello, para la identificación y la vigilancia de los pacientes con mayor riesgo de CG, tanto por la presencia de lesiones premalignas asociadas a *H. pylori* según la cascada de Correa como por factores de riesgo familiares, se ha propuesto la gastroscopia como método de cribado y seguimiento (52) para reducir la mortalidad y la morbilidad del adenocarcinoma gástrico. (15,49) Se considera como excepción el CG hereditario difuso asociado a la mutación CHD1, donde la gastroscopia solo se indica para la evaluación previa a la gastrectomía total profiláctica y no como método diagnóstico de cribado. (53)

3.2. Erradicación del *H. pylori*

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasificó el *H. pylori* como carcinógeno del grupo 1 para el desarrollo del CG en 1994, el cual establece para este grupo que hay pruebas suficientes que puede causar cáncer en humanos. Se discutió la erradicación del *H. pylori* como estrategia para prevenir el CG en 2013, recomendando que se desarrollaran programas de cribado y tratamiento de *H. pylori* basados en el riesgo en la población (54), ya que aproximadamente el 89% de todos los cánceres gástricos pueden atribuirse a él (1). Un estudio reciente estableció el cribado y tratamiento de *H. pylori* en los familiares de primer grado de CG como una estrategia coste-efectiva en la prevención del CG. (55)

La erradicación del *H. pylori* cura la gastritis crónica no atrófica, puede conducir a la regresión de la gastritis atrófica y reduce el riesgo de CG. (56) Por lo tanto, las pruebas no invasivas y el tratamiento empírico de *H. pylori* en pacientes con infección confirmada favorecen un efecto protector contra el CG incidente y también se asocian a una mejora de la mortalidad relacionada con el CG. (24,50) En las minorías étnicas y en las personas con un nivel socioeducativo más bajo, se ha

demostrado que esta estrategia reduce la incidencia del CG hasta en un 50%. (57) La mayoría de estos estudios demostraron la viabilidad y la eficacia de la prevención primaria y secundaria del CG, por lo que el consenso de Kyoto incluyó la gastritis por *H. pylori* como una enfermedad infecciosa y recomendó el tratamiento de todos los sujetos infectados por *H. pylori*. (6)

Este enfoque de cribado y tratamiento está sujeto a la prevalencia regional de *H. pylori* y a consideraciones de coste-beneficio, pero no es aplicable en los pacientes con síntomas de alarma o de edad avanzada en los que existe indicación de realizar una gastroscopia y utilizar métodos diagnósticos invasivos. (6) Hay que tener en cuenta que la infección por *H. pylori* suele estar ya ausente en el entorno de las lesiones premalignas con atrofia mucosa extensa y que las pruebas no invasivas de *H. pylori* no son un método de cribado ideal debido a su escaso valor predictivo en estos casos. Además, los pacientes con metaplasia intestinal extensa (incompleta o con antecedentes familiares de CG) o con displasia mantienen un mayor riesgo neoplásico a pesar de la erradicación del *H. pylori*, puesto que en ellos la cascada de Correa se acepta generalmente como un estado irreversible. (17) Por este motivo se recomienda continuar con la vigilancia endoscópica e histológica de desarrollo de CG a pesar de la erradicación de *H. pylori* en estos pacientes. (49)

4. Diagnóstico endoscópico

La endoscopia digestiva alta con luz blanca se ha convertido en el método diagnóstico *gold standard* para la evaluación de la mucosa del tubo digestivo superior gracias a su accesibilidad, a su corto tiempo de exploración y a su bajo coste. (33) Un examen endoscópico óptimo debe realizarse en un tiempo razonable y tener un rendimiento diagnóstico máximo. Preferiblemente debe realizarse con un equipo fácilmente disponible y con técnicas fáciles de aprender. Y lo que es más importante, debe proporcionar resultados reproducibles. (58) La gastroscopia es la técnica de elección para el diagnóstico de CG. Por ello las últimas guías de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) determina una serie de requisitos para el diagnóstico endoscópico de las lesiones precursoras de CG. (13)

Para que la gastroscopia pueda ser considerada de calidad se sugiere lo siguiente:

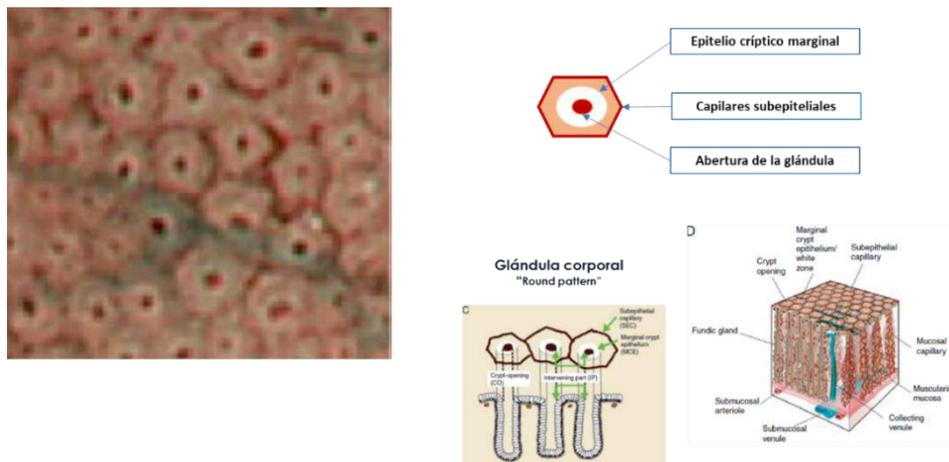
- Debe ser realizada por endoscopistas con capacitación adecuada y una experiencia mínima anual de 100 a 200 endoscopias.
- Se recomienda el uso de endoscopios de alta definición para la exploración y documentación fotográfica sistemática de la mucosa gástrica y de las lesiones premalignas, así como su descripción y clasificación. Las endoscopias se realizan con luz blanca, aunque se puede indicar el uso de cromoendoscopia para mejorar la identificación de lesiones premalignas. El tiempo mínimo de una gastroscopia para la detección o vigilancia de lesiones premalignas debería ser al menos de 7 minutos, incluyendo 4 de ellos para la exploración de la cavidad gástrica. Se recomienda la realización de biopsias sistemáticas de antro y cuerpo gástrico para la determinación de gastritis y *H. pylori* acordes a las últimas guías europeas de endoscopia digestiva. (59)
- Finalmente, se aconseja el uso de sedación para la realización de una gastroscopia para diagnóstico o vigilancia de lesiones precursoras de CG. (13) Un estudio reciente mostró que la gastroscopia con sedación presentaba una mayor tasa de detección de lesiones gástricas con displasia de alto grado y de cáncer gástrico precoz, así como un mayor tiempo medio de observación y un mayor uso de técnicas avanzadas como la cromoendoscopia y la magnificación en comparación con la gastroscopia sin sedación. (60)

4.1. Aspecto endoscópico de la mucosa gástrica normal

La mucosa gástrica normal se caracteriza por la presencia de tres hallazgos endoscópicos, las glándulas fúndicas, las glándulas pilóricas y las vénulas colectoras gástricas. (61)

- Las glándulas corporales: La mucosa corporal normal tiene glándulas verticales y aberturas de criptas redondas en el epitelio superficial. La disposición vertical facilita la interpretación de la imagen endoscópica observada con la magnificación (**Figura 13**).

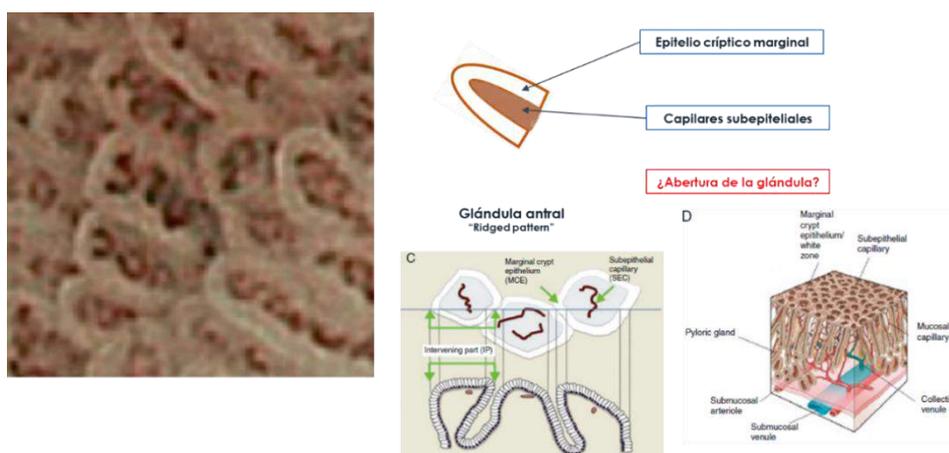
Figura 13. Glándulas fúndicas.



En la imagen se observan las glándulas corporales por magnificación. Podemos identificar con facilidad la abertura de la glándula rodeándola el epitelio críptico marginal y de forma más específica los capilares subepiteliales. Adaptado de Yao. (62)

- Las glándulas antrales: La glándula antral es un poco más difícil de entender desde el punto de vista endoscópico. La glándula antral es oblicua lo que hace casi imposible la identificación de la abertura glandular (Figura 14).

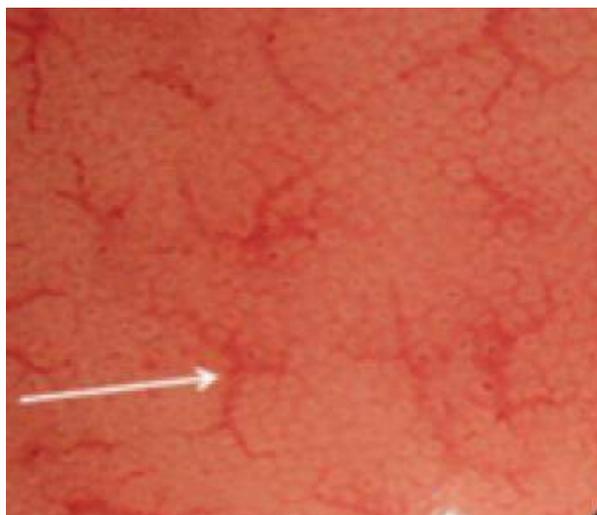
Figura 14. Glándulas antrales.



A diferencia de la glándula corporal, los capilares subepiteliales se localizan de forma central, y el epitelio críptico marginal de forma periférica dando una imagen de cresta. Adaptado de Yao. (62)

- Las vénulas colectoras: Las vénulas colectoras pueden observarse en la mucosa del cuerpo y fundus. Esto se explica por la comentada disposición vertical de las glándulas a estos niveles. La apariencia que tienen es la de una estrella de mar. La distribución regular de las vénulas colectoras (RAC acrónimo del inglés regular arrangement of collecting venules) se ha reportado como indicador de normalidad. Cuando esta regularidad se sigue observando en la zona más distal de la curvatura menor del cuerpo gástrico (inmediatamente adyacente a la incisura), es un buen indicador de ausencia de infección por Hp en toda la cavidad gástrica (**Figura 15**).

Figura 15. Vénulas colectoras regulares.



Visualización de un patrón regular (RAC) a nivel de la mucosa del cuerpo gástrico por magnificación (flecha).

4.2. Aspecto endoscópico de las lesiones precursoras de cáncer gástrico

En 2013, la Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva recopiló una serie de hallazgos endoscópicos de riesgo de desarrollo de CG, denominándola clasificación de Kyoto. (63) En esta clasificación, se encuentran 19 hallazgos endoscópicos relacionados con la gastritis crónica y que incluyen la atrofia, la metaplasia intestinal, los pliegues engrosados, la nodularidad, el eritema difuso, la disposición regular de las vénulas colectoras gástricas (RAC), el eritema geográfico, los pólipos

hiperplásicos, los xantomas, el edema de la mucosa, el eritema parcheado, las erosiones deprimidas, el moco, la hematina, las líneas rojas, el eritema en punteado, las lesiones blancas y planas elevadas, los pólipos de glándulas fúndicas y las erosiones elevadas.

Según las últimas guías japonesas sobre el diagnóstico de lesiones premalignas gástricas, la estratificación del riesgo de CG puede llevarse a cabo basándose en los hallazgos endoscópicos asociados al estado negativo de infección por *H. pylori* y a la atrofia de la mucosa gástrica. (23) Así la escala de Kyoto publicada por Toyoshima en 2020 (64) (**Tabla 5**) selecciona los hallazgos más específicos y sensibles para determinar el riesgo de CG y de infección por *H. pylori* y los puntúa. (64,65) De todos ellos, la atrofia, la metaplasia intestinal, los pliegues engrosados y la nodularidad se asocian a un mayor riesgo de CG, mientras que el eritema difuso y el patrón regular de las vénulas colectoras gástricas (RAC) se relacionaron con el estado de infección por *H. pylori*. (66)

El grado de extensión de la **atrofia** (**Figura 16**) se puede evaluar según la clasificación de Kimura-Takemoto (67). Se considera el aspecto atrófico como la disminución de capilares sobre una mucosa pálida. Las siglas C y O se refieren al tipo cerrado y al tipo abierto de la atrofia, respectivamente. C0 se define como la ausencia de atrofia y C1 la presencia de signos de atrofia solo a nivel del antro. C2 y C3 muestran la presencia de atrofia a nivel del cuerpo desde la curvatura mayor hasta la menor de forma circunferencial, siendo C3 una afectación más proximal y difusa que C2. En el tipo O1 la atrofia afecta solo la curvatura menor y la cara anterior del cuerpo gástrico, el tipo O2 se sitúa en el centro de la cara anterior y el tipo O3 se extiende entre la cara anterior y la curvatura mayor.

La **metaplasia intestinal** suele tener un aspecto de placas eritematosas levemente deprimidas o blanco-grisáceas y ligeramente elevadas, rodeadas de zonas mixtas de color rosa y pálido de la mucosa, formando una superficie irregular y desigual (**Figuras 17 y 18**). La **gastritis nodular** se caracteriza por un aspecto abombado de la mucosa, principalmente por el aspecto en empedrado a nivel del antro. El **pliegue engrosado** se define como un pliegue con un espesor de 5 milímetros o más que no se aplana o se aplana parcialmente tras la insuflación del estómago (**Figura 19**).

Figura 16. Atrofia.



Imagen endoscópica de alta definición con luz blanca a nivel del cuerpo gástrico mostrando signos de atrofia de la mucosa gástrica tipo O-1: pueden verse áreas pálidas alternando con áreas de mucosa normal entre la curvatura menor y la cara anterior del cuerpo gástrico.

Figura 17. Metaplasia intestinal con luz blanca.



Imagen endoscópica de alta definición con luz blanca a nivel del antro gástrico mostrando algunas placas eritematosas levemente deprimidas de 7 mm sugestivas de metaplasia intestinal.

Figura 18. Metaplasia intestinal con cromoendoscopia.



Imagen endoscópica de alta definición a nivel del antro con presencia de múltiples placas blanquecinas levemente sobreelevadas compatibles con metaplasia intestinal con cromoendoscopia electrónica tipo Narrow Banding Imaging (NBI) (Olympus, Tokio, Japón).

Figura 19. Aspecto nodular de la mucosa y pliegues engrosados.

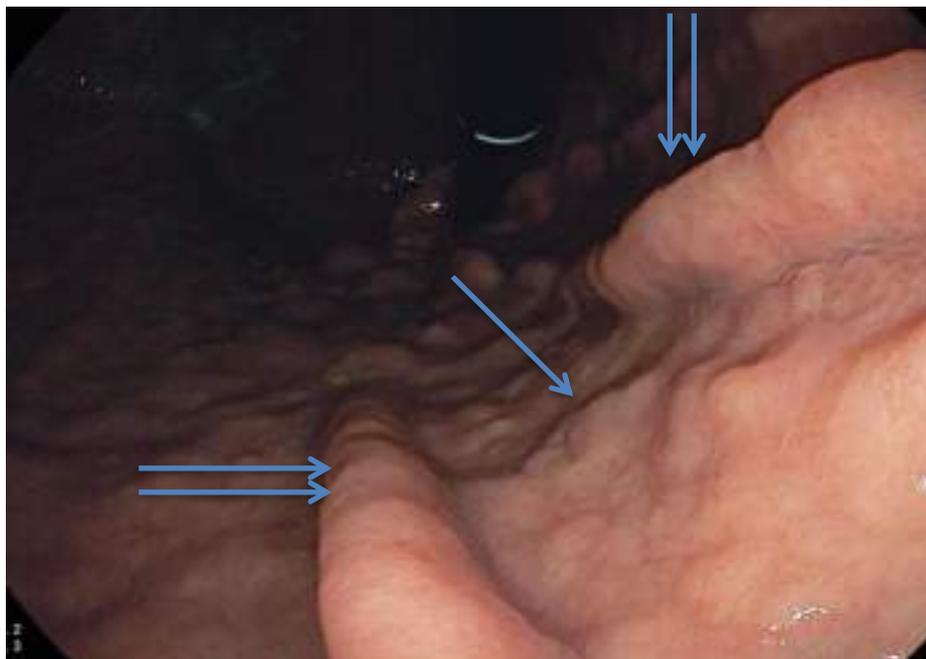


Imagen endoscópica de alta definición a nivel de la curvatura menor gástrica con aspecto abombado de la mucosa (flecha) entre pliegues engrosados (doble flecha).

Tabla 5. Escala de clasificación de Kyoto.

Criterios de la clasificación de Kyoto	Escala
Atrofia	
Ausente, C1	0
C2 y C3	1
O1 – O3	2
Metaplasia intestinal	
Ausente	0
Antro	1
Cuerpo y antro	2
Pliegues engrosados	
Ausentes	0
Presentes	1
Nodularidad	
Ausente	0
Presente	1
Eritema difuso	
Ausente	0
Moderado (con RAC)	1
Intenso	2
Escala de Kyoto total	0 - 8

Adaptada de Toyoshima et al. World Journal of Gastroenterology 2020 (64)

El valor final de la escala de Kyoto se calcula mediante la suma de los puntos obtenidos de los 5 hallazgos endoscópicos, obteniendo un resultado entre 0 y 8 puntos, tal y como se muestra en la **Tabla 5**. Se suman los puntos (entre 0 y 2) obtenidos en cada uno de los 5 hallazgos descritos en la gastroscopia para establecer una puntuación final.

Una puntuación de clasificación de Kyoto de 0 indica que no hay infección por *H. pylori* y una puntuación de clasificación de Kyoto de 2 o más indica riesgo de infección por *H. pylori*.

Una puntuación de la clasificación de Kyoto de 4 o más puntos indica riesgo de desarrollo de CG precoz y, por tanto, riesgo de presentar lesiones con displasia de bajo grado, alto grado y el carcinoma in situ. (**Figuras 20-22**). (64) En estos pacientes la exploración endoscópica se hará de forma minuciosa, adoptando técnicas de imagen avanzadas para la búsqueda de lesiones precursoras de CG y realizando biopsias guiadas de las mismas.

Figura 20. Displasia de bajo grado.



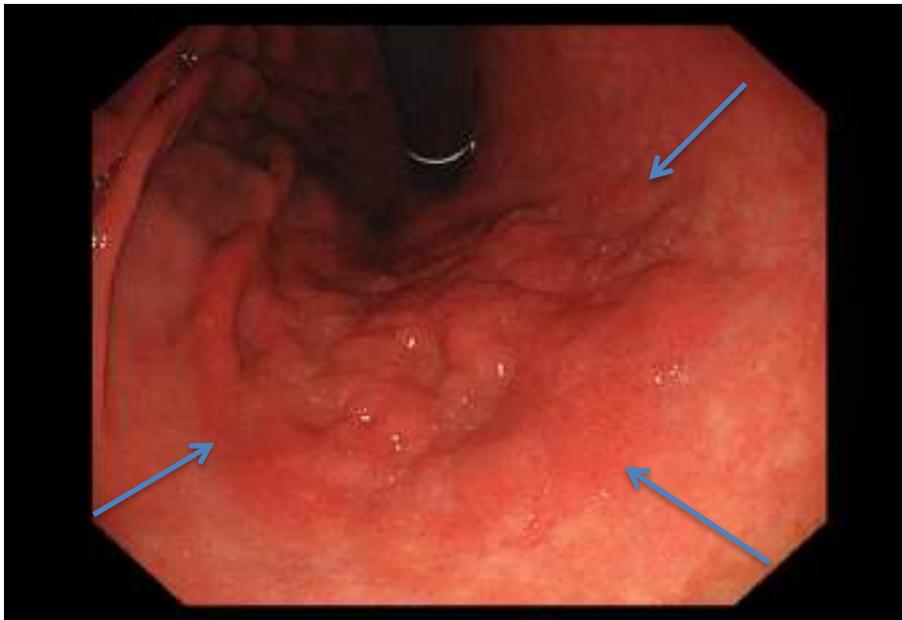
Imagen endoscópica de alta definición con luz blanca a nivel de la incisura gástrica con presencia de una lesión compatible con placa eritematosa de metaplasia intestinal con arquitectura central más deprimida e irregular.

Figura 21. Displasia de alto grado.



Imagen endoscópica de alta definición con cromoendoscopia electrónica de luz azul tipo NBI (Olympus Medical Systems, Tokio, Japón) a nivel de la incisura con presencia de una lesión levemente deprimida de bordes irregulares y alteración de la arquitectura mucosa y vascular.

Figura 22. CG precoz.



Presencia de una lesión eritematosa sobreelevada de 40 mm, nodular con áreas deprimidas, con bordes mal definidos y rodeada de mucosa de aspecto atrófico correspondiente a carcinoma in situ.

4.3. Signos endoscópicos de *H. pylori*

La imagen de alta definición asociada al desarrollo de nuevas técnicas endoscópicas como la magnificación permiten estudiar mejor las características endoscópicas de la mucosa, permitiendo establecer la correlación entre el patrón endoscópico de la mucosa gástrica y la infección por *H. pylori*. (7,54,68,69) Se evaluaron los diferentes criterios de Kyoto para identificar cuáles de ellos presentaban mayor grado de asociación a la infección por *H. pylori*. En la **Tabla 6** se observa que el patrón RAC fue el criterio con mejor sensibilidad y especificidad para determinar la mucosa gástrica sin infección por *H. pylori*.

Tabla 6. Signos endoscópicos de mucosa gástrica sin infección por *H. pylori* con luz blanca.

Signo endoscópico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
RAC	86,7 – 93,6	48 – 97,9
Pólipos de glándulas fúndicas	12,9 – 30,6	93,4 – 98,5
Hematina	12,8	93,8
Líneas rojas	12,6 – 28,9	90,9 – 97,8
Erosiones elevadas	2,8	99,1

Adaptada de Chatrangsun et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2021, Toyoshima et al. *World Journal of Gastroenterology* 2020 y Glover et al. *Therapeutic advances in Gastrointestinal Endoscopy* 2020. (33,64,70)

Por otro lado, en la **Tabla 7** se observa que el eritema difuso fue el criterio que combinó mejor sensibilidad y especificidad para la determinación de mucosa gástrica con infección por *H. pylori*. La presencia de pliegues engrosados o nodularidad son altamente específicos pero presentaron una baja sensibilidad para el diagnóstico endoscópico de *H. pylori*.

El eritema difuso (**Figura 23**) hace referencia a un enrojecimiento uniforme y continuo observado en la mucosa no atrófica y localizado principalmente en el cuerpo gástrico.

Tabla 7. Signos endoscópicos de mucosa gástrica con infección por *H. pylori* con luz blanca.

Signo endoscópico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Eritema difuso	57,5 – 83,4	66,9 – 95,8
Pliegues engrosados	23,1 – 60,2	79,5 – 96,6
Nodularidad	5,3 – 32,1	95,8 – 98,8

Adaptada de Toyoshima et al. *World Journal of Gastroenterology* 2020. (64)

Estos hallazgos fueron confirmados recientemente por el equipo de Yoshii en 2020. (69) En este estudio se determinó el valor diagnóstico de 16 criterios de la clasificación de Kyoto para la infección por *H. pylori* según un modelo predictivo comparado con la evaluación de los endoscopistas. En los pacientes sin infección por *H. pylori* el signo endoscópico más significativo fue efectivamente el patrón regular de las vénulas colectoras gástricas (RAC) con un Odds Ratio (OR) de 32. Y

en el caso de los pacientes con infección por *H. pylori* el signo endoscópico más significativo fue el eritema difuso (OR = 26,8). La tasa de precisión diagnóstica global de gastritis por *H. pylori* de la clasificación de Kyoto fue del 82,9%.

Figura 23. Eritema difuso.



Imagen endoscópica de alta definición con luz blanca en retrovisión a nivel de la incisura con eritema difuso de la mucosa gástrica con desaparición de las vénulas colectoras gástricas. 2 puntos según la escala de Kyoto.

Por todo esto, se incluyeron en la escala de Kyoto tanto el patrón RAC como el eritema difuso como principales indicadores endoscópicos de infección por *H. pylori*. (54,69,71)

4.4. El patrón RAC

El patrón regular de las vénulas colectoras gástricas (RAC del inglés “Regular Arrangement of Collecting venules”) fue un hallazgo de la mucosa del cuerpo gástrico determinado por primera vez en 2002 en Japón por Yagi. (72) Y en 2005 estableció que la localización idónea para su detección se situaba a nivel de la parte inferior de la curvatura menor gástrica (**Figura 24**). (64,73,74) La utilidad diagnóstica

del patrón RAC se estableció a ese nivel ya que la apariencia del patrón RAC podía variar a lo largo del estómago, y rara vez era visible dentro del antro gástrico. (70)

En los pacientes con gastritis asociada a *H. pylori*, se observa un patrón irregular de las vénulas colectoras (**Figura 25**) o incluso la desaparición de las mismas a nivel de la curvatura menor gástrica (**Figura 26**).

La desaparición del patrón RAC se corresponde a dos puntos según la escala de Kyoto, y la presencia de una puntuación de dos o más puntos según esta escala se considera de riesgo de infección por *H. pylori*.

Figura 24. Distribución regular de vénulas colectoras gástricas.



Imagen endoscópica de patrón RAC a nivel de la curvatura menor de la mucosa gástrica por de alta definición con luz blanca.

Figura 25. Distribución irregular de vénulas colectoras gástricas.



Imagen endoscópica sin patrón RAC a nivel de la curvatura menor de la mucosa gástrica por endoscopia de alta definición con luz blanca.

Figura 26. Ausencia de vénulas colectoras gástricas.



Imagen endoscópica sin patrón RAC a nivel de la curvatura menor de la mucosa gástrica por alta definición con luz blanca.

4.4.1. Mejor localización para evaluar el patrón RAC

Hasta 2018, solamente tres estudios han sido diseñados para el estudio específico

del patrón RAC como signo endoscópico principal y sin combinarlo con otros hallazgos endoscópicos. (4,73,74) El primero de ellos se realizó en 52 pacientes en 2004 por Nakayama (74) y permitió determinar la mejor localización para la detección del patrón RAC en el cuerpo gástrico. Se consideró la parte distal de la curvatura menor como el área más apropiada para evaluar el patrón de vénulas colectoras porque podría tratarse del punto de partida de la atrofia glandular en el cuerpo gástrico (75). Así mismo, en 2005, Yagi confirmó en un segundo estudio con 557 pacientes (73) que la evaluación del patrón RAC en esta localización permitía una eficacia diagnóstica de *H. pylori* del 95,5%. A partir de entonces se definió el patrón RAC como la distribución regular de las vénulas colectoras en la parte distal de la curvatura menor para todos los estudios posteriores.

Finalmente, el tercer estudio específico sobre el patrón RAC fue el análisis retrospectivo de Alaboudy en 2011 con resultados excelentes de VPN del 99% del patrón RAC para descartar infección por *H. pylori*. El resto de los estudios publicados incluyeron el patrón RAC entre dos o más criterios endoscópicos para la determinación de gastritis crónica o *H. pylori*, sin embargo en las **Tablas 8 y 9** se observa que el patrón RAC obtuvo en todos ellos excelentes resultados de especificidad y VPN superiores al 90% de forma independiente.

4.4.2. Alta definición y magnificación

Las alteraciones minúsculas de la mucosa gástrica a menudo no podían distinguirse de la mucosa normal mediante las técnicas de imagen endoscópica estándar disponibles hasta finales del siglo XX. Por este motivo se desarrollaron nuevas técnicas de imagen avanzadas para mejorar su detección. Primero fue la llegada de los endoscopios de alta definición que permitieron proporcionar una calidad de imagen superior a la de los endoscopios estándar. Después, la endoscopia con magnificación permitió proporcionar una imagen aún más detallada al ampliar ópticamente la superficie de la mucosa. (58)

La endoscopia con magnificación hace referencia a aquellos endoscopios de alta definición que están equipados con un dispositivo de zoom óptico y que consiste en una lente móvil en la punta del endoscopio. Mediante el control de la distancia focal,

el endoscopio puede acercarse mucho a la superficie de la mucosa, proporcionando una imagen ampliada y más detallada. (58) Los endoscopios estándar ampliaban imágenes de 30 a 35 veces, sin embargo los endoscopios con magnificación pueden ampliar las imágenes hasta 150 veces, dependiendo del tamaño del monitor. (76)

Gracias al desarrollo de los endoscopios de alta definición con magnificación a principios de los años 2000 en Japón, Yagi pudo describir por primera vez el patrón de las vénulas colectoras gástricas. (77) La magnificación podía proporcionar información más precisa sobre las vénulas colectoras, la red de capilares que rodean las fosas gástricas, la inflamación del epitelio superficial entre las fosas, y el agrandamiento y la destrucción de las fosas, lo que se consideró útil para el diagnóstico de la gastritis. (78) La identificación de un patrón RAC mediante magnificación mostró en varios estudios sucesivos una sensibilidad y una especificidad superiores al 90% como signo de mucosa gástrica normal sin infección por *H. pylori* (71,79–82). Los resultados eran prometedores aunque todos los estudios realizados inicialmente utilizaban técnicas avanzadas como la magnificación que no forman parte de la práctica clínica habitual occidental (72,83) En la **Tabla 8** se resumen de forma cronológica todos los estudios publicados desde 2002 hasta 2018 a propósito del patrón RAC. Prácticamente la totalidad de los estudios publicados se realizaron con endoscopios Olympus (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japón) excepto dos en los que se utilizaron endoscopios Fuji (FUJIFILM Co., Tokio, Japón). (83,84)

Hasta 2018 se habían publicado únicamente tres estudios fuera de Asia: uno en Brasil (84), uno en Turquía (83) y otro en Reino Unido por Anagnostopoulos en 2007 (7). Solamente este último había estudiado la detección del patrón de vénulas gástricas en población europea hasta la fecha. Este estudio se realizó de forma prospectiva clasificando las vénulas de la mucosa gástrica en varios patrones según su forma. Entre ellos, se consideró el patrón RAC como el patrón normal de la mucosa gástrica, obteniendo una especificidad y un valor predictivo negativo (VPN) para mucosa normal sin infección por *H. pylori* en el 100% de los casos. Los resultados fueron excelentes pero las exploraciones endoscópicas también se realizaron todas con magnificación.

Hasta 2013 no se publicaron nuevos estudios que demostraran la eficacia del patrón

RAC con endoscopios de alta definición sin necesidad de magnificación. Estos estudios demostraron la identificación del patrón RAC mediante la observación detenida de la mucosa gástrica únicamente por imagen de alta definición (63,83) obteniendo sensibilidades elevadas superiores al 90% similares a la magnificación (74,85) aunque con especificidades más bajas. (54,63,69,85) Todos ellos fueron realizados en Asia, donde los endoscopistas poseen una mayor formación y experiencia sobre la caracterización de la mucosa gástrica con respecto los centros europeos, por lo que sus hallazgos no se extrapolaron directamente a nuestra práctica clínica. (16,63,79,86)

4.4.3. Cromoendoscopia

La cromoendoscopia, con tinciones de contraste o electrónicas, mejoraron las características visuales tanto de los tejidos normales como de las lesiones precursoras de CG, creando una distinción visual para su detección precoz y las biopsias selectivas. (58)

La cromoendoscopia existe desde hace muchas décadas, sin embargo sigue estando muy infrutilizada en los países occidentales en comparación con Japón. El equipo necesario es fácil de conseguir y barato, la técnica no es difícil de aprender y, con algo de experiencia, sólo añade un poco de tiempo adicional al procedimiento. Los agentes utilizados para la cromoendoscopia gástrica se clasifican según su principio de funcionamiento.

Las tinciones de contraste como el índigo carmín no se absorben, sino que se acumulan en las fosas y los valles entre las células, resaltando la arquitectura de la mucosa. Y se hace aún más evidente con el uso de la magnificación o la endoscopia de alta definición, o con ambas. La evaluación por índigo carmín es rápida ya que no hace falta esperar su absorción y permite la inspección de la mucosa directamente. (58,61) Se utilizó la cromoendoscopia por azul índigo para la detección del patrón RAC en dos estudios, uno realizado en Turquía por Gonen en 2009 combinado con magnificación (83) y otro en Japón por Kato en 2013 sin magnificación (63). Sin embargo se observó en ambos estudios que el VPN del patrón RAC fueron inferiores a los estudios realizados con luz blanca, con valores de 63,2% y 33,2%

respectivamente. (Tabla 9).

Por otro lado existe también el sistema de cromoendoscopia electrónica, y uno de los más frecuentemente utilizados es el tipo Narrow Band Imaging (NBI) (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japón) desarrollado en 2004. La iluminación estrecha se filtra mediante la función NBI. Los filtros estándar rojo, verde y azul descartan el componente rojo, mientras que la anchura de las bandas espectrales de la luz verde y azul se reduce de 50-70 nm a 20-30 nm. La iluminación de banda estrecha es absorbida por la hemoglobina, y la longitud de onda reducida penetra en el tejido superficial. Esta técnica da lugar a un mayor contraste de los pequeños vasos superficiales y la superficie de la mucosa. (33) Solo se ha utilizado este tipo de coloración electrónica en un estudio tailandés en 2015 (87) para intentar determinar los patrones morfológicos específicos de la mucosa gástrica en la gastritis por *H. pylori*. Se obtuvieron valores de especificidad y VPN del patrón RAC para infección por *H. pylori* del 100%, sin embargo en este estudio se utilizó también endoscopia con magnificación, por lo que no se puede distinguir si estos resultados son atribuibles a la cromoendoscopia electrónica o a la magnificación.

4.4.4. Sexo y edad

En todos los estudios publicados se incluyeron tanto a hombres como a mujeres, y no se observaron diferencias significativas en la presentación del patrón RAC según el género. (83,86) Únicamente en el primer estudio de Yagi (72) en Japón se observó una mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en hombres que en mujeres de forma significativa.

Con respecto a la edad, se han realizado estudios principalmente en población adulta e incluyendo amplios rangos de edad desde la adolescencia hasta las últimas décadas de la vida. (4,7,71,72,77) Algunos de estos estudios no encontraron diferencias significativas del patrón RAC según la edad (83,86), sin embargo el estudio de Alaboudy (4) sí observó diferencias entre mayores y menores de 60 años. Se trata de un estudio retrospectivo realizado en Japón con casi 390 pacientes entre 19 y 90 años en el que se evaluó la eficacia del patrón RAC según el rango de edad. Se observó que los pacientes mayores de 60 años presentaron una menor

sensibilidad (80%) del patrón RAC para el diagnóstico de *H. pylori* con respecto a los pacientes jóvenes (94,7%), por lo que podrían existir otros factores asociados a la desaparición del patrón RAC en los pacientes de más edad.

Existen también diversas publicaciones sobre el patrón RAC en población pediátrica. (74,75,84) En ellos se confirmaron también excelentes resultados del patrón RAC con sensibilidades superiores al 95%.

4.4.5. Métodos diagnósticos de *H. pylori* y tratamiento por IBPs

En todos los estudios publicados sobre el diagnóstico endoscópico de *H. pylori* por patrón RAC, tanto retrospectivos como prospectivos, se utilizó la histología como “patrón oro” para el diagnóstico de *H. pylori*. En muchos de ellos se utilizaron también otros métodos diagnósticos complementarios para la confirmación diagnóstica de *H. pylori*: el test de ureasa (7,65,72,74,75,77,80,83), el cultivo (72,73,77), la serología (16,63,65,74,75), el test del aliento (63,83), o incluso la IHQ (4).

Solamente dos de estos estudios no excluyeron pacientes tratados por IBPs. El primero de ellos fue el estudio de Nakayama (74), sin embargo no se especifica en la metodología cuál fue el manejo diagnóstico en estos pacientes para evitar el riesgo de falsos negativos para *H. pylori*. Y el otro fue el estudio de Alaboudy (4) en el que se realizó una tinción por IHQ sistemática como método diagnóstico complementario para la detección de *H. pylori* en los pacientes con serologías positivas para *H. pylori*. Sin embargo no se analizaron las diferencias del patrón RAC según la toma de IBPs.

Del mismo modo, la mayoría de los estudios excluyeron los pacientes tratados por AINEs (7,63,65,71,72,77,83,84) o por tratamientos antiagregantes. (16,65,71,83,86) Pero ningún estudio analizó el efecto de los fármacos gastroerosivos sobre el patrón RAC.

4.4.6. Variabilidad intra- e inter- observador y formación

Tres estudios han evaluado la variabilidad intra- e inter- observador del patrón RAC, (7,16,86) uno de ellos europeo con magnificación y otros dos asiáticos sin magnificación. En el primero de ellos, Anagnostopoulos (7) comparó la evaluación del patrón RAC entre dos endoscopistas y obtuvo valores elevados de concordancia tanto intra- como inter- observador. Sin embargo no existen estudios hasta la fecha que permitan evaluar la concordancia del patrón RAC sin magnificación en nuestra práctica clínica en Occidente.

En el estudio de Watanabe (16) se observó una buena eficacia diagnóstica del patrón RAC tanto en endoscopistas noveles como en los de mayor experiencia. Aunque la tasa de concordancia interobservador para el patrón RAC fue inferior en los principiantes, se observó una clara mejoría en la reevaluación al cabo de dos años de formación. Este estudio confirma los buenos resultados de reproducibilidad del patrón RAC en endoscopistas formados aunque no estudia la facilidad o rapidez de la curva de aprendizaje. El estudio de Cho en Corea (86) confirma la excelente reproducibilidad interobservador mediante endoscopia de alta definición. Sin embargo los resultados de concordancia asiáticos no son automáticamente extrapolables a nuestra práctica clínica occidental por las diferencias en la formación endoscópica sobre la caracterización de la mucosa gástrica en nuestro medio.

4.4.7. Inteligencia artificial

Un estudio prospectivo de 2018 en Japón (88) observó que la inteligencia artificial tenía una sensibilidad superior al 90% y una especificidad superior al 80% para el diagnóstico endoscópico de *H. pylori* mediante cromoendoscopia electrónica (FUJIFILM Co, Japón). Sin embargo sus resultados con luz blanca fueron claramente inferiores, del 66,7% y 60% respectivamente. Cada vez más estudios han aparecido en Japón estos últimos años mostrando que la inteligencia artificial podría tratarse de una excelente modalidad diagnóstica futura para la infección por *H. pylori* próximamente. (69,89) La aplicación de la inteligencia artificial en el diagnóstico endoscópico por *H. pylori* podría aumentar la concordancia interobservador y reducir el tiempo de la exploración. (90) La inteligencia artificial se

ha introducido recientemente en Asia y se irá utilizando cada vez más en la práctica clínica. (33)

Tabla 8. Diseños de los estudios publicados sobre el patrón RAC publicados hasta 2018.

Tabla 8. 1. De 2002 a 2007

Autor Año	País	Criterios exclusión	Diseño Centros (N) Endoscopistas (N)	Magnificación Cromoendoscopia Endoscopio	Métodos diagnósticos de <i>H. pylori</i>
Yagi (72) 2002	Japón	AINEs / IBPs	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas 1	Magnificación x80 Luz blanca Olympus	Histología Test de ureasa Cultivo
Yagi (77) 2002	Japón	AINEs/ IBPs	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas 1	Magnificación Luz blanca Olympus	Histología Test de ureasa Cultivo
Yang (80) 2003	China	Sin datos	Sin datos	Magnificación Luz blanca Olympus	Histología Test de ureasa
Nakayama (74) 2004	Japón	Sin datos	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas 1	Estándar Luz blanca Olympus	Histología Test de ureasa Serología
Yagi (73) 2005	Japón	Sin datos	Retrospectivo	Magnificación Luz blanca Olympus	Histología Test ureasa Cultivo
Anagnos- topoulos (7) 2007	Gran Bretaña	AINEs	Sin datos Centros 1 Endoscopistas 2	Magnificación Luz blanca Olympus	Histología Test de ureasa

Tabla 8. 2. De 2008 a 2013

Autor Año	País	Criterios exclusión	Diseño Centros (N) Endoscopistas (N)	Magnificación Cromoendoscopia Endoscopio	Métodos diagnósticos de <i>H. pylori</i>
Machado (84) 2008	Brasil	Antibióticos /IBPs / AINEs <4 semanas /Erradicados <i>H. pylori</i> <12 meses / Hipertensión portal / Enfermedad inflamatoria intestinal	Prospectivo Centros 2 Endoscopistas 2	Estándar Luz blanca Olympus + Fuji pediátrico	Histología Test de ureasa
Gonen (83) 2009	Turquía	AINEs / IBPs / Clopidogrel <4 semanas / ACOs/ Erradicados <i>H. pylori</i>	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas 1	Magnificación x100 Azul índigo Fuji	Histología Test de ureasa Test del aliento si discordantes
Hidaka (75) 2010	Japón	IBPs / Antibióticos <4 semanas	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas 1	Estándar + Magnificación en 8 casos Luz blanca Olympus pediátrico	Histología Test de ureasa Serología
Alaboudy (4) 2011	Japón	Sin datos	Retrospectivo Centros 1 Endoscopistas 1	Sin datos	Histología IHQ Serología
Cho (86) 2013	Corea	Anemia Hb <10 g/dL / IBPs/ Antibióticos/ Pangastritis atrófica	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas 1	Estándar Luz blanca Olympus	Histología Test de ureasa
Watanabe (16) 2013	Japón	AINEs / IBPs / Antiagregante	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas 6	Estándar Olympus	Serología Test del aliento Histología

Tabla 8. 3. De 2013 a 2015

Autor Año	País	Criterios exclusión	Diseño Centros (N) Endoscopistas (N)	Magnificación Cromoendoscopia Endoscopio	Métodos diagnósticos de <i>H. pylori</i>
Kato (63) 2013	Japón	<40 años / AINEs / IBPs / Antiagregante/ ACOs/ corticoides / antibióticos <4 semanas / Erradicados <i>H. pylori</i> / Anemia / Antecedentes úlcera péptica	Prospectivo Centros 24 Endoscopistas: 1/centro con experiencia >15 años	Estándar Azul índigo Olympus	Histología Serología
Katake (79) 2013	Japón	Erradicados <i>H. pylori</i>	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas 2	Estándar Luz blanca Olympus	Histología Serología
Watanabe (91) 2013	Japón	AINEs /Antiagregante /Cirugía gástrica/ Cirrosis hepática / Insuficiencia cardiaca / CG	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas Sin datos	Estándar Luz blanca Olympus	Histología Serología Test ureasa
Tongtawee (87) 2015	Tailandia	Úlcera gastro-duodenal/ CG/ Cirugía gástrica / IBPs/ antibióticos <4semanas/ erradicado <2 meses	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas: Sin datos	Magnificación NBI Olympus	Histología Test ureasa
Mao (71) 2016	China	Cirugía gástrica/ Erradicados <i>H. pylori</i> / AINEs / Antiagregante/ ACOs / IBPs / Antibióticos <4 semanas / Corticoides / Cirrosis hepática / Insuficiencia cardiaca o renal terminal	Prospectivo Centros 1 Endoscopistas 2	Estándar Luz blanca Olympus	Histología

Tabla 8. 4. De 2016 a 2018

Autor	País	Criterios exclusión	Diseño	Magnificación	Métodos diagnósticos de <i>H. pylori</i>
Año			Centros (N)	Cromoendoscopia	
			Endoscopistas (N)	Endoscopio	
Okamura (65) 2018	Japón	IBPs / AINEs/ Antiagregantes/ cirugía gástrica/ úlcera gástrica o duodenal	Retrospectivo Centros 8 Endoscopistas 40	Estándar Luz blanca Olympus	Histología Test de ureasa Serología

Tabla original.

En la **Tabla 8** se describen el país de origen de los estudios, los criterios de exclusión utilizados, el tipo de diseño de estudio, el número de centros y de endoscopistas participantes, el tipo de endoscopio y de imagen, y los métodos diagnósticos utilizados para la infección por *H. pylori*.

En la **Tabla 9** se detallan los resultados disponibles de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, eficacia y reproducibilidad intra e interobservador del patrón RAC para el diagnóstico endoscópico de *H. pylori* en los estudios publicados hasta 2018.

Sin embargo gran parte de estos resultados no están disponibles en la mayoría de los estudios porque el patrón RAC no era considerado el objetivo principal, si no que formaba parte de un conjunto de signos endoscópicos según los criterios de Kyoto.

Los resultados de los distintos artículos se presentan en la **Tabla 9** en el mismo orden que los artículos descritos previamente en la **Tabla 8**.

Tabla 9. Resultados de los estudios publicados sobre el patrón RAC hasta 2018.

Tabla 9. 1. De 2002 a 2004

Autor Año	Casos totales N	Sexo	Edad media (Rango)	<i>H. pylori</i> + N (%)	RAC+ (N)	Perfor- mance S, E, VPP, VPN, Accuracy (%)	Kappa RAC	Localización RAC	Otros resultados
Yagi (72) 2002	297	M 145 F 152	47 (14 – 86)	225 (75,7)	80	E 90		En curvaturas mayor y menor	Diferencias <i>H. pylori</i> según - Sexo: más <i>H. pylori</i> en hombres - edad : menos <i>H. pylori</i> en jóvenes
Yagi (77) 2002	557	M 271 F 286	49 (14 – 86)	389 (69,8)	151	S 93,8 E 96,2 Accuracy 95,5		No especificada	
Yang (80) 2003	140	M 68 F 72	50,6 (18 – 77)		74	E 87,8		No especificada	
Nakayama (74) 2004	52	M 24 F 28	15 (8 – 29)	20 (38,5)	29	E 100		No especificada	
Yagi (73) 2005	557			161 (28,9)		S 93,8 E 96,2 Accuracy 95,5		No especificada	

Tabla 9. 2. De 2005 a 2009

Autor Año	Casos totales N	Sexo	Edad media (Rango)	<i>H. pylori</i> + N (%)	RAC+ N (%)	Perfor- mance S, E, VPP, VPN, Accuracy (%)	Kappa RAC	Localización RAC	Otros resultados
Anagnostopoulos (7) 2007	95	M 52 F 43	58,9 (20 – 87)	26 (27,4)	64 (67,4)	S 92,7 E 100 VPP 100 VPN 83,80,85	InterObs 0,74 IntraObs	No especificada	
Machado (84) 2008	99	M 45 F 54	9,71 (1-17)	32 (32,3)	60 (60,6)	S 96,9 E 88,1		Curvatura menor	RAC+ con <i>H. pylori</i> +: 1
Gonen (83) 2009	129	M 32 F 97	48,6 (19 – 76)	98 (75,9)		S 85 E 82,8 VPP 94,4 VPN 63,2		En curvatura mayor y menor	Sin diferencias según sexo, edad o indicación endoscopia RAC+ con <i>H. pylori</i> +: 14/98 (14%)
Hidaka (75) 2010	87	M 38 F 49	13 (9 – 15)	25 (28,7)		S 100 E 90 VPP 81 VPN 100		En antro	

Tabla 9. 3. De 2010 a 2013

Autor Año	Casos totales N	Sexo	Edad media (Rango)	<i>H. pylori</i> + N (%)	RAC+ N (%)	Perfor- mance S, E, VPP, VPN, Accuracy (%)	Kappa RAC	Localización RAC	Otros resultados
Alaboudy (4) 2011	390	M 198 F 192	62,9 (19-90)	229 (58,7)		S 91,7 E 66,1 VPP 18,8 VPN 99 Accuracy 68,1		No especificada	<60 años: S 94,7 / E 71,2 / VPP 18,8 / VPN 99 >60 años: S 80 / E 64,3 / VPP 5,1 / VPN 93
Cho (86) 2013	617	M 296 F 321	47,9 (20 - 70)		254 (41,1)	Accuracy 91,6	InterObs 0,89	En curvatura mayor	Sin diferencias en sexo, edad, Hb, atrofia RAC+ con <i>H.</i> <i>pylori</i> +: 24 (9,4%) RAC+ con <i>H.</i> <i>pylori</i> -: 230 (92,3%)
Watanabe (16) 2013	77	M 32 F 45	39,7	<i>H. pylori</i> + 28 <i>H. pylori</i> - 28 <i>H. pylori</i> erradicado 21			InterObs 0,63	No especificada	

Tabla 9. 4. De 2013 a 2015

Autor Año	Casos totales N	Sexo	Edad media (Rango)	<i>H. pylori</i> + N (%)	RAC+ N (%)	Perfor- mance S, E, VPP, VPN, Accuracy (%)	Kappa RAC	Localización RAC	Otros resultados
Kato (63) 2013	275	M 127 F 148	64	147 (53,5)		S 6,4 E 52 VPP 13 VPN 33,2		No especificada	
Katake (79) 2013	723	M 510 F 213		510 (70,5)	193 (26,7)	S 99,2 E 88,7 VPP 95,5 VPN 97,9 Accuracy 96,1		No especificada	
Watanabe (91) 2013	77	M 32 F 45	39,7	<i>H. pylori</i> + 28 <i>H. pylori</i> - 28 Erradicado 21			InterObs 0,63	No especificada	Odds ratio (OR) OR <i>H. pylori</i> + 0,03 OR <i>H. pylori</i> - 11,5 OR erradica-do 1,65
Tongtawee (87) 2015	200	M 92 F 118	(18-70)		35 (17,5)	VPN 100	Intra e InterObs > 0,9	No especificada	

Tabla 9. 5. De 2016 a 2018

Autor Año	Casos totales N	Sexo	Edad media (Rango)	<i>H. pylori</i> + N (%)	RAC+ N (%)	Perfor- mance S, E, VPP, VPN, Accuracy (%)	Kappa RAC	Localización RAC	Otros resultados
Mao (71) 2016	256	M 118 F 138	(19 – 83)	113 (44,1)		S 90,21 E 61,06		No especificada	
Okamura (65) 2018	50	M 25 F 25	35 (15 – 72)			Accuracy 67,4		No especificada	

Tabla original.

Con lo anteriormente expuesto, consideramos que se podría utilizar el patrón de distribución de las vénulas colectoras gástricas como signo endoscópico simplificado para el diagnóstico directo, rápido, sencillo y barato de *H. pylori* en la práctica occidental, evitando la realización de otros test diagnósticos. Además, el diagnóstico endoscópico de *H. pylori* a través del patrón de vénulas colectoras gástricas permitiría mejorar in situ la calidad de la gastroscopia adaptando el tiempo de la exploración y el uso de técnicas de imagen avanzadas para la búsqueda de lesiones asociadas, así como limitar el requerimiento de biopsias sistemáticas aleatorias o el uso de métodos diagnósticos invasivos de *H. pylori* a los casos de sospecha de infección.

Sin embargo, para poder generalizar el uso del patrón RAC, pensamos que se necesita más evidencia de su reproducibilidad en población occidental y en una práctica clínica que apenas utiliza endoscopios de magnificación y que está poco entrenada para el reconocimiento endoscópico de lesiones premalignas gástricas. Además, muchos pacientes se realizan una gastroscopia sin haber suspendido el tratamiento con IBP, lo que limita la fiabilidad del estudio histológico del *H. pylori*

pero también se desconoce la rentabilidad del RAC en estos casos. Por todo ello, nos planteamos los siguientes estudios que constituyen esta tesis doctoral.

Identificar el patrón RAC mediante endoscopia de alta definición sin magnificación podría establecer la imagen endoscópica como nuevo método diagnóstico de mucosa libre de *H. pylori* en nuestra práctica clínica diaria occidental. Una evaluación sencilla y reproducible del patrón RAC entre observadores permitiría poder utilizarlo como método diagnóstico directo durante la gastroscopia, reduciendo el uso de técnicas diagnósticas sistemáticas e invasivas por toma de biopsias, y disminuyendo el tiempo de exploración endoscópica para la detección de lesiones premalignas asociadas a *H. pylori*. Por otro lado, si la evaluación del patrón RAC no se modifica en los pacientes en tratamiento activo con IBPs, podría establecerse como método diagnóstico de elección en estos pacientes.

Objetivos

1. Evaluar el patrón de vénulas colectoras gástricas utilizando endoscopios de alta definición sin magnificación para descartar infección por *H. pylori* en nuestra población.
2. Evaluar si la edad, el sexo, la toma de tratamientos gastroerosivos concomitantes (antiinflamatorios, antiagregantes y anticoagulantes), los antecedentes de erradicación de *H. pylori* y la presencia de hallazgos endoscópicos significativos modifican la detección de las vénulas colectoras gástricas.
3. Evaluar la relación entre la toma de inhibidores de la bomba de protones y la determinación del patrón de vénulas colectoras gástricas.
4. Evaluar la variabilidad intraobservador e interobservador del patrón de vénulas colectoras gástricas como método diagnóstico de *H. pylori* en los pacientes que se realizan una endoscopia digestiva alta en diferentes centros y por diferentes endoscopistas.
5. Evaluar si la formación del endoscopista modifica la detección del patrón RAC.

Material y método y resultados

Las hipótesis planteadas fueron probadas a partir de dos estudios que han dado lugar a dos publicaciones. Los títulos de los artículos originales de esta tesis doctoral son:

Estudio 1

Garcés-Durán R, García-Rodríguez A, Córdova H, Cuatrecasas M, Ginès À, González-Suárez B, Araujo I, Llach J, Fernández-Esparrach G. Association between a regular arrangement of collecting venules and absence of *Helicobacter pylori* infection in a European population. *Gastrointest Endosc.* 2019 Sep;90(3):461-466. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.027. Epub 2019 May 17. PMID: 31108089.

Estudio 2

Garcés-Durán R, Galdín-Ferreyra M, Delgado-Guillena P, Cuatrecasas M, Córdova H, García-Rodríguez A, Rodrigo-Calvo MT, Jimeno-Ramiro M, Araujo I, Ginès À, Llach J, Fernández-Esparrach G. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by the arrangement of collecting venules using white light endoscopy: evaluation of inter-observer agreement. *Dig Dis* 2021 Sep. doi: 10.1159/000518100. PMID: 34348294.

Título

Asociación entre la disposición regular de las vénulas colectoras y la ausencia de infección por *H. pylori* en una población europea.

Objetivo principal

Evaluar la eficacia de la detección del patrón RAC por endoscopia digestiva de alta definición para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en pacientes de nuestra práctica clínica.

Objetivos secundarios

1. Evaluar si la edad, el sexo, la toma de tratamientos gastroerosivos concomitantes (antiinflamatorios, antiagregantes y anticoagulantes), los antecedentes de erradicación de *H. pylori* y la presencia de hallazgos endoscópicos significativos modifican la detección de las vénulas colectoras gástricas.
2. Evaluar si la formación del endoscopista modifica la detección del patrón RAC.

Resumen

Antecedentes y objetivos: El *H. pylori* es la principal causa de gastritis y de enfermedades asociadas a la gastritis. La detección de una disposición regular de vénulas colectoras (RAC) en la curvatura gástrica menor se correlaciona con un estado negativo de *H. pylori* con una sensibilidad y un valor predictivo negativo

(VPN) superiores al 90% en los países asiáticos. El objetivo del estudio fue evaluar el valor del patrón RAC como método diagnóstico de la infección por *H. pylori* en una población europea.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo con endoscopios de alta definición sin magnificación por 3 endoscopistas. La presencia de puntos diminutos en forma de estrella de mar distribuidos regularmente por la curvatura menor del cuerpo gástrico se consideró como patrón RAC positivo (RAC+). Se realizaron biopsias gástricas durante el procedimiento para el diagnóstico de *H. pylori*.

Resultados: Se incluyeron 140 pacientes desde febrero de 2017 hasta mayo de 2018. La prevalencia de la infección por *H. pylori* fue del 31% y 47 de 140 pacientes (34%) eran RAC+; 13 de 23 pacientes en los que se erradicó el *H. pylori* eran RAC+. La edad media de los pacientes RAC+ era menor (44,4 frente a 52,4 años, $p=0,004$) y tenían hallazgos endoscópicos menos significativos (9; 19,1% frente a 38; 80,9%; $p=0,017$). El sexo, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, los tratamientos antiagregantes o anticoagulantes y los antecedentes de erradicación de *H. pylori* no mostraron diferencias en el patrón RAC. La ausencia de RAC se asoció a la infección por *H. pylori* en el 47,3% (44/93) de los casos. Por el contrario, todos los pacientes RAC+ estaban libres de infección por *H. pylori*, con una sensibilidad y un VPN del 100% para la exclusión de la infección por *H. pylori*.

Conclusiones: La presencia de un patrón RAC+ en la curvatura menor evaluada con endoscopia de alta definición puede identificar con precisión a los pacientes sin *H. pylori*.

Association between a regular arrangement of collecting venules and absence of *Helicobacter pylori* infection in a European population



Rodrigo Garcés-Durán, MD,¹ Ana García-Rodríguez, MD,¹ Henry Córdova, MD, PhD,¹ Miriam Cuatrecasas, MD, PhD,² Angels Ginés, MD, PhD,² Begoña González-Suárez, MD, PhD,¹ Isis Araujo, MD,¹ Josep Lluch, MD, PhD,¹ Gloria Fernández-Esparrach, MD, PhD¹

Barcelona, Spain

Background and Aims: *Helicobacter pylori* is the major cause of gastritis and gastritis-associated diseases. Detection of a regular arrangement of collecting venules (RAC) in the lesser gastric curvature correlates with negative *H pylori* status with a sensitivity and negative predictive value (NPV) higher than 90% in Asian countries. The aim of the study was to evaluate the value of RAC as a diagnostic method of *H pylori* infection in a European population.

Methods: A prospective study with high-definition endoscopes without magnification was performed by 3 endoscopists. The presence of starfish-like minute points regularly distributed throughout the lesser curvature of the gastric body was considered RAC positive (RAC+). Gastric biopsies were performed during the procedure for *H pylori* diagnosis.

Results: One hundred forty patients were included from February 2017 to May 2018. The prevalence of *H pylori* infection was 31% and 47 of 140 patients (34%) were RAC+; 13 of 23 patients in whom *H pylori* was eradicated were RAC+. The mean age of RAC+ patients was lower (44.4 vs 52.4 years, $P = .004$) and they had less-significant endoscopic findings (9; 19.1% vs 38; 80.9%; $P = .017$). Gender, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antithrombotic or anticoagulants treatments, and a history of *H pylori* eradication did not show differences in the RAC pattern. The absence of RAC was associated with *H pylori* infection in 47.3% (44/93) of cases. In contrast, all RAC+ patients were free of *H pylori* infection, with sensitivity and NPV of 100% for the exclusion of *H pylori* infection.

Conclusion: The presence of RAC+ in the lesser curvature evaluated with high-definition endoscopy can accurately identify patients without *H pylori*. (Gastrointest Endosc 2019;90:461-6.)

INTRODUCTION

Since its identification in 1983,¹ *Helicobacter pylori* infection has been shown to have significant implications in the development of premalignant gastric lesions^{2,5} and their progression from gastritis through atrophy

and intestinal metaplasia to malignancy.^{6,7} This demonstrates the importance of adequate detection and eradication of *H pylori* infection in routine clinical practice.⁸

In recent years, the technological developments in high-definition (HD) imaging, chromoendoscopy, and magnification have allowed better characterization of

Abbreviations: HD, high definition; NPV, negative predictive value; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton pump inhibitors; RAC, regular arrangement of collecting venules; RAC+, RAC positive.

DISCLOSURE: All authors disclosed no financial relationships relevant to this publication.

Copyright © 2019 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy
0016-5107/\$36.00
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.05.027>

Received March 4, 2019. Accepted May 11, 2019.

Current affiliations: Endoscopy Unit, IODIM, IDIBAPS, CIBERHD, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia (1); Pathology Department, CDB, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Banc de Tumors Globenc Clínic-IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, Spain (2).

Reprint requests: Gloria Fernández-Esparrach MD, PhD, Endoscopy Unit, Institut de Malalties Digestives, Hospital Clínic, Vilanova 170, 08036 Barcelona, Spain.

If you would like to chat with an author of this article, you may contact Dr Fernández-Esparrach at rgleiman@clinic.ub.es.

the gastric surface pattern. This has led to a better description of the mucosal and vascular patterns and numerous reports of studies that have evaluated the correlation between endoscopic and histologic findings.^{6,9-11} Among them, multiple endoscopic signs associated with the presence of *H. pylori* have been described.^{12,15}

Background

In 2002, Yagi et al.¹⁴ found that collecting venules, seen as numerous minute red dots regularly distributed over the entire gastric body, were a characteristic finding in the normal stomach without *H. pylori* infection. This finding was termed "regular arrangement of collecting venules" (RAC),^{12,16} and its presence at the level of the distal part of the lesser gastric curvature was associated with a sensitivity and negative predictive value (NPV) higher than 90% for the diagnosis of patients who were *H. pylori* negative.^{7,14-16}

However, most of the studies have been conducted in Asian populations, and only a few in western countries.^{6,10} In recent years, most studies have been performed with magnification^{9,10,14,17,18} or chromoendoscopy,^{10,13} and only a few have validated the endoscopic characterization of RAC by HD endoscopy.

The aim of our study was to evaluate the value of RAC as a diagnostic method to rule out *H. pylori* infection in our clinical practice in a European population.

METHODS

We designed a prospective study including patients who underwent upper GI endoscopy from February 2017 to May 2018 at the Endoscopy Unit of the Hospital Clinic in Barcelona. The inclusion criteria were age more than 18 years; nonusers of antibiotics or proton pump inhibitors (PPI) or no use for 14 days before the procedure; no history of portal hypertension, lymphoma involving mucosa-associated lymphoid tissue, or gastric surgery; and no endoscopic indication for upper GI bleeding. The exclusion criteria were the presence of food or blood that would impede a complete mucosal evaluation. The Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona approved the study.

Upper GI endoscopies were performed with HD endoscopes (GIF-HQ190 and GIF-HQ185, Olympus, Germany) without magnification by 3 endoscopists. One of the endoscopists was considered an expert with more than 20 years of experience and previous training in Japanese centers. All the examinations were performed with sedation controlled by an anesthesiologist. After the routine examination of the esophagus, stomach, and duodenum, close observation of the distal part of the lesser curvature was carried out and pictures were taken. The EndoBase Olympus system was used to store the images and for text reporting.



Figure 1. RAC-positive pattern: minute star-fish red points are visible regularly and homogeneously in the lower part of the lesser curvature. RAC, Regular arrangement of collecting venules.

The presence of a regular or irregular arrangement of collecting venules was evaluated in real time during gastric exploration in the lower part of the lesser curvature of the gastric body with good insufflation, close to the incisura angularis.¹⁶ If minute red points were visible regularly and homogeneously, the finding was scored as RAC positive (RAC+) (Fig. 1).^{2,14} If this finding was absent or there was a patchy distribution at the site of close observation, it was defined as RAC negative (Fig. 2).

The following baseline characteristics were collected: age, sex, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antithrombotic or anticoagulant agents in the last 2 weeks, history of *H. pylori* eradication, and detection of significant endoscopic findings (erosive duodenitis, non-erosive duodenitis, duodenal ulcer, erosive gastritis, gastric ulcer, and signs of atrophic gastritis or intestinal metaplasia).

H. pylori infection status was determined by mucosal biopsies. We obtained 5 samples for histologic study according to the Sydney criteria^{19,20} (2 in the antrum, 1 in the incisura angularis, and 2 in the gastric body), and/or 2 samples (1 in the antrum and 1 in the gastric body) for a urease test (CLOtest, Kimberly-Clark). The choice of anatomopathologic study or urease test was established according to the clinical indication and endoscopic findings.²¹ Patients were classified as *H. pylori* positive if at least 1 of these 2 tests was positive.

For the histologic study, samples were fixed in formalin and stained with hematoxylin and eosin for the evaluation of gastritis and with Giemsa for *H. pylori* status. The immunohistochemical study was carried out systematically in the case of a negative histologic study for *H. pylori*. The pathologist had access to the endoscopic diagnosis but not to RAC status.

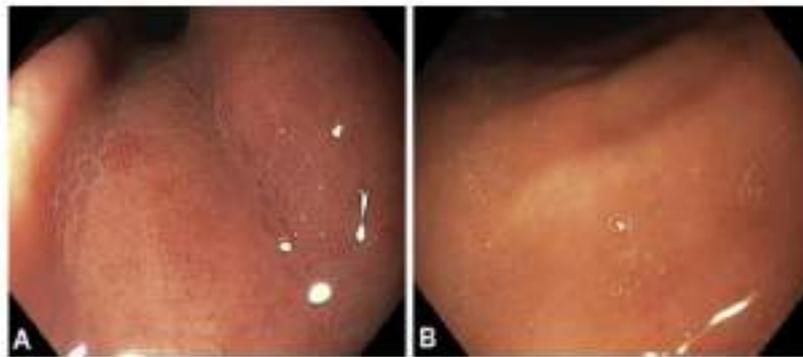


Figure 2. Examples of RAC-negative patterns: inflammatory changes in the lesser curvature without visible collecting venules (A) and patchy and subtle distribution of some collecting venules (B). RAC, Regular arrangement of collecting venules.

For the urease test, biopsy specimens were placed in a container kept in the endoscopy unit for 24 hours for interpretation of the result. The result was considered positive for *H pylori* infection if a color change from yellow to pink occurred.

Statistical analysis

With the assumption that RAC would have a sensitivity of 90% with an accuracy of 95% and precision of 5% for the diagnosis of uninfected patients, a total of 138 patients were required. The quantitative variables are presented as the mean and standard deviation and the qualitative variables as proportion. The sensitivity, specificity, positive predictive value, NPV, and accuracy of RAC for the diagnosis of uninfected *H pylori* patients were calculated. The 95% confidence interval was calculated using the standard formula. Comparisons were done using the chi-squared test for categorical variables and the *t* test for continuous variables. In addition, a multivariate logistic regression analysis was carried out to assess the existence of predictive factors of RAC, and the odds ratio was calculated to indicate the associated risk. $P < .05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS version 23 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

RESULTS

Study participants and baseline characteristics

A total of 140 patients were included; the mean age was 49.7 ± 15.7 years, 72 were female (51.4%), and *H pylori* infection was diagnosed in 44 patients (31.4%). Significant endoscopic findings were observed in 47 patients (34%). Only 5 patients (4%) were on active treatment with anti-thrombotic or anticoagulant drugs. Twenty-three patients (16%) had previously been treated for *H pylori*, and 2 of them presented residual or relapse of *H pylori* infection. In 23 patients (16%), both histology and urease tests

were performed with concordant results. The baseline characteristics of patients are presented in Table 1.

RAC pattern and *H pylori* infection

Forty-seven patients (34%) were RAC+ and all of them were free of *H pylori* infection, obtaining a sensitivity and NPV of 100% (95% confidence interval, 90.59-99.81). In contrast, none of the patients with *H pylori* infection presented RAC+ pattern (Table 2). The performance characteristics of RAC were similar in eradicated patients, in younger patients, or with novice endoscopists (Table 3).

RAC pattern and baseline characteristics

No differences were observed in RAC+ prevalence regarding gender or previous history of *H pylori* eradication. Nevertheless, patients with RAC+ pattern were younger (44.4 ± 14.40 vs 52.4 ± 15.68 years, $P = .04$), had fewer endoscopic findings (97/41, 19% vs 38/93, 41%; $P = .017$), and none of them had *H pylori* infection (0% vs 47%; $P < .001$) (Table 1). Age was the only independent variable with a statistically significant contribution to RAC pattern (odds ratio, 2.57) (Table 4).

When considering patients older than 50 years, the presence of RAC+ decreased significantly (16/67, 23.8% vs 31/73, 42.5% in 50-year old patients or younger; $P = .04$), and there were more endoscopic findings (31/67, 46.3% vs 16/73, 21.9%; $P = .002$), with no differences in the prevalence of *H pylori* infection between the groups (21/67, 31.3% vs 23/73, 31.5%; $P = .983$).

DISCUSSION

Several endoscopic features of gastric mucosa have been studied for the diagnosis of *H pylori* infection, such as diffuse or spotty redness, mucosal swelling, or nodular changes, among others.¹³ In our study, we simplified the endoscopic diagnosis of *H pylori* by considering RAC as a single sign for its evaluation^{8,10-14,17,18,21,25} and

TABLE 1. Characteristics of patients and results of univariate analysis

Characteristics	Total (N = 140)*	Normal pattern (RAC+) (n = 47)	Abnormal pattern (RAC-) (n = 93)	P value
Age (years), mean \pm SD (range)	49.7 \pm 15.67 (18-84)	44.4 \pm 14.40	52.4 \pm 15.60	.04
Age				
<50 years	73	31	42	.03
\geq 50 years	67	16	51	
Gender				
Male	68 (49)	22	46	.9
Female	72 (51)	25	47	
NSAIDs				
Yes	27 (19)	8	19	.90
No	74 (53)	24	50	
Unknown	39 (28)			
Aspirin/OAC				
Yes	5 (4)	2	3	.1
No	135 (96)	45	90	
<i>H. pylori</i> status				
Yes	44 (31)	0	44	<.001
No	96 (69)	47	49	
<i>H. pylori</i> eradicated				
Yes	23 (16)	10	13	.39
No	117 (84)	37	80	
<i>H. pylori</i> diagnosis				
Histology	70 (50)	22	48	.80
CLotest	47 (34)	17	30	
Both	23 (16)	8	15	
Endoscopic findings				
Yes	47 (34)	9	38	.017
Chronic atrophic gastritis	13 (9)	4	9	
Erosive duodenitis	9 (7)	3	6	
Nonerosive duodenitis	7 (5)	1	6	
Erosive gastritis	15 (11)	1	14	
Duodenal ulcer	3 (2)	0	3	
Gastric ulcer	0	0	0	
No	93 (66)	38	55	

RAC, Regular arrangement of collecting venules; RAC+, RAC positive; RAC-, RAC negative; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OAC, oral anticoagulants. *Values are number (%) except where indicated otherwise.

demonstrated that real-time close observation of RAC+ in a single location with HD endoscopes without magnification consistently identified the absence of *H. pylori* infection, regardless of the endoscopist's experience.

Our findings regarding the high sensitivity and NPV are in concordance with Eastern and Western^{6,10} reports and confirm that the presence of an RAC+ pattern could eventually exclude *H. pylori* infection in a Western population.^{3,16,17,23} On the other hand, the absence of this pattern is associated with *H. pylori* infection in about half of the patients.

Nevertheless, we detected lower rates for RAC specificity and accuracy (49% and 65%, respectively) compared with other studies. These differences could be related to the baseline characteristics of our patients because the study design included a larger age range; patients on NSAIDs, antithrombotic, or anticoagulant treatments; and patients with previously treated *H. pylori*. All these factors could be associated with *H. pylori*-negative gastritis because they may induce mucosal inflammation and irregular arrangement of the surface epithelia.¹⁴

TABLE 2. Contingency table showing the relationship between RAC pattern and *H pylori* infection status

RAC		<i>H pylori</i> status		Total
		Positive	Negative	
RAC	Abnormal pattern [RAC-]	44	40	93
	Normal pattern [RAC+]	0	47	47
Total		44	95	140

RAC: Regular arrangement of collecting venules; RAC-, RAC negative; RAC+, RAC positive.

TABLE 3. Performance characteristics of RAC pattern for the diagnosis of *H pylori* infection

	N	<i>H pylori</i> prevalence (95% CI)	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)
All patients	140	31.43	100 (90-99.79)	48.96 (38.69-59.31)	47.31 (36.95-57.88)	100 (90.59-99.81)
Eradicated patients	23	8.69	100 (89.56-99.78)	49.33 (37.7-61.04)	52.5 (41.09-63.66)	100 (88.29-99.75)
Age <50 years	73	31.51	100 (82.1-99.6)	62.0 (47.1-75.0)	54.76 (38.8-69.83)	100 (82.19-99.60)
Age ≥50 years	67	31.34	100 (80.7-99.56)	34.78 (21.7-50.32)	41.18 (27.8-55.79)	100 (75.93-99.43)
Experienced endoscopist	74		100 (79.0-99.52)	49.09 (35.5-62.78)	40.43 (26.7-55.69)	100 (84.5-99.66)
Novice endoscopist	66		100 (83.4-99.63)	48.78 (33.1-64.63)	54.35 (39.1-68.82)	100 (79.95-99.54)

PPV, Positive predictive value; NPV, negative predictive value; CI, confidence interval.

TABLE 4. Variables in the logistic regression model

	Significance	Exp(B)	95% confidence interval for Exp(B)	
			Lower	Upper
Age	.032	2.566	1.083	6.080
<i>H pylori</i> status	.997	0.000	0.000	
Endoscopic findings	.092	2.289	0.873	5.999

Some studies have investigated the characteristics of RAC pattern in selected age groups, observing that it might be present from childhood^(1,17,25) to older ages.³ In our study, we included all age ranges (from 18 to 84 years), which allowed us to evaluate the changes in RAC sensitivity, specificity, and accuracy according to age. As with the results of Alaboudy et al,³ we observed a significant decrease in RAC+ among older patients and significantly more endoscopic findings in patients more than 50 years of age. Nevertheless, we noted that the prevalence of *H pylori* infection was similar among the different age groups, which indicates that disappearance or irregularity of RAC pattern could be associated with other inflammatory factors of the gastric mucosa related to aging.⁵

We did not find significant differences in RAC pattern in a small group of patients treated with NSAIDs, aspirin, or anticoagulants. Gastric drug-induced injury and RAC pattern should be evaluated in larger studies to confirm these results.

We also evaluated the association of RAC pattern with a previous history of *H pylori* eradication and found that about half of the patients with confirmed eradication

were RAC+. This result might indicate the reversibility of RAC pattern after elimination of the infectious inflammatory agent in some patients.

Further studies are needed to evaluate the natural history of RAC with age, after *H pylori* eradication, and in drug-induced gastropathy.

The study design has some limitations. First, patients on PPI treatment were not included in order to decrease the false-negative rate for *H pylori* diagnosis, but we could not evaluate the correlation between PPIs and RAC pattern in clinical practice. Second, this is a single-center study, and only 3 endoscopists performed the procedures. It would be interesting to evaluate interobserver concordance on the evaluation of RAC in a larger, multicenter, prospective study in the western world.

In conclusion, identification of the RAC pattern in the lesser curvature using HD endoscopy proved to be a reliable sign for the identification of patients not infected with *H pylori* in a European population. This finding could be applied in routine clinical practice, avoiding the need for systematic gastric biopsies for *H pylori* diagnosis and making diagnostic gastroscopies more cost-efficient.

REFERENCES

- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
- Yagi K, Aruga Y, Nakamura A, et al. Regular arrangement of collecting venules (RAC): a characteristic endoscopic feature of *Helicobacter pylori*-negative normal stomach and its relationship with esophago-gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2005;40:443-52.
- Alaboudy A, Elbehrawy A, Matsumoto S, et al. Regular arrangement of collecting venules: does patient age affect its accuracy? *World J Gastrointest Endosc* 2011;3:118-23.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:794-9.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-7.
- Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy* 2007;39:202-7.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
- Watanabe K, Nagata N, Nakashima R, et al. Predictive findings for *Helicobacter pylori*-uninfected, -infected and -eradicated gastric mucosa: validation study. *World J Gastroenterol* 2013;19:4374-9.
- Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Comparison between magnifying endoscopy and histological, culture and urease test findings from the gastric mucosa of the corpus. *Endoscopy* 2002;34:375-81.
- Gonen C, Samsak I, Sarıoğlu S, et al. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study. *Helicobacter* 2009;14:12-21.
- Michudo IS, Vriato A, Kawakami E, et al. The regular arrangement of collecting venules pattern evaluated by standard endoscope and the absence of antrum nodularity are highly indicative of *Helicobacter pylori* uninfected gastric mucosa. *Dig Liver Dis* 2008;40:66-72.
- Cho J-H, Chang YK, Jang JI, et al. Close observation of gastric mucosal pattern by standard endoscopy can predict *Helicobacter pylori* infection status. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:279-84.
- Kato T, Yagi N, Kamada T, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: a multicenter prospective study. *Dig Endosc* 2013;25:508-18.
- Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:39-45.
- Katake Y, Ichikawa K, Fujio C, et al. Irregular arrangement of collecting venules (IRAC) provides a critical endoscopic insight in *Helicobacter pylori*-induced gastritis: a secondary publication. *Bioméd Rep* 2013;1: 23-7.
- Watanabe K, Nagata N, Shimbo T, et al. Accuracy of endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection according to level of endoscopic experience and the effect of training. *BMC Gastroenterol* 2013;13:128.
- Hidaka N, Nakayama Y, Horuchi A, et al. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Dig Endosc* 2010;22:90-4.
- Yang J-M, Chen L, Fan Y-L, et al. Endoscopic patterns of gastric mucosa and its clinicopathological significance. *World J Gastroenterol* 2003;9: 2552-6.
- Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;6:209-22.
- Doon MF, Genta RM, Yardley JL, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
- Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:55-66.
- Mao T, Wang Y, Yin F, et al. Association of endoscopic features of gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:6539639.
- Nakayama Y, Horuchi A, Kumagai T, et al. Discrimination of normal gastric mucosa from *Helicobacter pylori* gastritis using standard endoscopes and a single observation site: studies in children and young adults. *Helicobacter* 2004;9:95-9.

Título

Diagnóstico de la infección por *H. pylori* según la disposición de las vénulas colectoras mediante endoscopia con luz blanca: Evaluación de la concordancia interobservador.

Objetivo principal

Evaluar la variabilidad intraobservador e interobservador del patrón RAC como método diagnóstico de ausencia de *H. pylori* utilizando endoscopios de alta definición y luz blanca en diferentes centros y por diferentes endoscopistas.

Objetivos secundarios

Evaluar si la toma de IBPs modifica la detección de vénulas colectoras gástricas.

Resumen

Antecedentes: La disposición regular de las vénulas colectoras en la mucosa gástrica identifica con precisión a los pacientes sin infección por *H. pylori*. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar por primera vez en un país occidental la reproducibilidad de la evaluación de las vénulas colectoras gástricas mediante endoscopia de luz blanca sin magnificación. Habitualmente se recomienda la interrupción de los IBPs dos semanas antes de cualquier método diagnóstico de *H. pylori*, sin embargo se buscó evaluar el impacto de la toma de IBPs en el diagnóstico endoscópico directo de *H. pylori* según el patrón RAC.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio prospectivo multicéntrico con captura de imágenes de la curvatura gástrica menor distal y realización de biopsias gástricas. La presencia de puntos diminutos en forma de estrella de mar distribuidos regularmente a lo largo de la curvatura menor se consideró como RAC positivo (RAC+). Se utilizó un conjunto de 20 imágenes para la fase de entrenamiento y se calcularon las concordancias interobservador e intraobservador.

Resultados: Se incluyeron 174 pacientes y 85 (48,9%) tomaban IBPs. Los valores Kappa para los acuerdos interobservador e intraobservador fueron sustanciales (0,786) y excelentes (0,906), respectivamente. Se diagnosticó infección por *H. pylori* en 29 pacientes (16,7%): 10/85 con IBPs y 19/89 sin IBPs (11,8% frente a 21,3%; $p = 0,09$). Todos los pacientes RAC+ estaban libres de infección por *H. pylori*, con una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100%, independientemente de la toma de IBPs.

Conclusiones: El diagnóstico endoscópico de *H. pylori* por RAC es una técnica fácil de aprender y altamente reproducible, incluso con la toma de IBPs. Nuestros resultados justifican el uso del patrón RAC como método diagnóstico endoscópico directo de *H. pylori* ausente en nuestra práctica occidental.

Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection by the Arrangement of Collecting Venules Using White Light Endoscopy: Evaluation of Interobserver Agreement

Rodrigo Garcés-Durán^a Martín Galdín-Ferreira^b
Pedro Genaro Delgado-Guillena^c Miriam Cuatrecasas^{d, e, f}
Henry Córdova^{a, e, f} Ana García-Rodríguez^a María-Teresa Rodrigo-Calvo^d
Mireya Jimeno-Ramiro^g Isis Karina Araujo^a Angels Ginés^{a, e, f}
Josep Llach^{a, g} Gloria Fernandez-Esparrach^{a, e, f}

^aEndoscopy Unit, ICMDIM, Hospital Clínic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ^bEndoscopy Unit, Hospital of Vic, Vic, Spain; ^cEndoscopy Unit, Hospital General of Granollers, Granollers, Spain; ^dPathology Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ^eIDIBAPS, Barcelona, Spain; ^fCIBEREH, Barcelona, Spain; ^gPathology Department, Hospital General of Granollers, Granollers, Spain

Keywords

Helicobacter pylori · Regular arrangement of collecting venules · Proton pump inhibitors · Endoscopy

Abstract

Background: Regular arrangement of collecting venules (RAC) in gastric mucosa accurately identifies patients without *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. The aim of our study was to evaluate the reproducibility of RAC using white light endoscopy without magnification, in a European country, and to assess the impact of proton pump inhibitors (PPIs). **Methods:** A multicenter prospective study with image capture of the distal lesser gastric curvature and gastric biopsies was performed. The presence of starfish-like minute points regularly distributed throughout lesser curvature was

considered as RAC positive (RAC+). A set of 20 images was used for the training phase and inter and intra-observer agreements were calculated. **Results:** 174 patients were included and 85 (48.9%) were taking PPIs. Kappa values for interobserver and intra-observer agreements were substantial (0.786) and excellent (0.906), respectively. *H. pylori* infection was diagnosed in 29 patients (16.7%): 10/85 with PPIs and 19/89 without PPIs (11.8% vs. 21.3%; $p = 0.09$). All RAC+ patients were free of *H. pylori* infection, with a sensitivity and negative predictive value of 100%, regardless of PPI intake. **Conclusion:** The endoscopic diagnosis of *H. pylori* by RAC is an easy-to-learn and highly reproducible technique, even with PPI intake. Our results warrant RAC as a real-time diagnostic method for *H. pylori*-negative infection in Western practice.

© 2021 S. Karger AG, Basel

karger@karger.com
www.karger.com/doi

© 2021 S. Karger AG, Basel

Correspondence to:
Gloria Fernandez-Esparrach, gfe@clinic.cat

Karger

Background

The discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in 1983 resulted in a change of gastric diseases management [1]. The model for cancer progression in the stomach is the Correa sequence, which outlines a stepwise linear progression going from chronic gastritis through atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, and finally, invasive cancer, with *H. pylori* believed to be the primary trigger for the cascade [2–4]. Therefore, eradication of *H. pylori* and early diagnosis of preneoplastic lesions are key steps in the prevention of gastric malignancies [5].

Endoscopic real-time identification of *H. pylori*-related gastritis might improve the management of patients by indicating the need of a more meticulous examination, including magnification or digital chromoendoscopy. In addition, it could reduce the need of biopsies in a *H. pylori*-negative normal gastric mucosa [6–8].

In the last years, the advances in endoscopic technology have allowed for a better observation of the gastric mucosa, even without magnifying endoscopy, and numerous endoscopic features have been associated with the presence of *H. pylori* infection [9, 10]. Among all of them, the presence of a regular arrangement of collecting venules (RAC) is one of the most reliable features, with a sensitivity and negative predictive value (NPV) higher than 90% for the diagnosis of *H. pylori*-negative mucosa [11–14]. Although most of these studies have been conducted in Asia, using magnifying endoscopes [15], results from a recent study performed in Europe, with high definition (HD) endoscopes without magnification, showed a sensitivity and NPV of 100% [10]. In this study, endoscopic detection of a RAC positive (RAC+) pattern was never associated with *H. pylori* infection [10]. Nevertheless, reproducibility of RAC assessment as a diagnostic method of *H. pylori* has not been evaluated in daily practice in Western clinical practice.

An important issue regarding the endoscopic diagnosis of *H. pylori* is proton pump inhibitors (PPIs) intake that can result in a migration of the bacteria to more proximal areas in the stomach and in a reduction of colonization density [16, 17]. PPIs induce false-negative results when biopsies are obtained from the antrum and can also have an impact on the appearance of the gastric mucosa and on the collecting venules pattern. For these reasons, PPIs are discontinued at least 2 weeks before *H. pylori* testing [16, 18] and all studies evaluating the collecting venules pattern have considered the active intake of PPIs as an exclusion criterion. However, up to 36% of elder patients are taking PPIs at the time of the performance of

an endoscopy in daily practice [19, 20], which stresses the importance of having a reliable test for the evaluation of *H. pylori* infection in this setting. The aims of our study were to evaluate the inter- and intra-observer agreement of RAC evaluation with white light endoscopy in a European country, as a diagnostic method of *H. pylori* infection, and to analyze the impact of PPIs intake in a RAC pattern.

Methods

Patients

A multicenter prospective study was conducted in 3 hospitals in Catalonia (Hospital Clinic of Barcelona, Hospital of Vic, and Hospital General of Granollers). Consecutive patients who underwent esophago-gastro-duodenoscopy (EGD) using white-light HD endoscopes without magnification were enrolled in this study. The exclusion criteria were: age < 18 years; use of antibiotics for 14 days before the procedure; history of portal hypertension; lymphoma involving mucosa-associated lymphoid tissue or gastric surgery; endoscopic indication for active upper gastrointestinal bleeding; and the presence of food or blood that would impede a complete mucosal evaluation. Patients treated with medication such as PPIs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), aspirin, and antithrombotic or oral anticoagulant (OACs) agents were not excluded. Written informed consent to participate in the study was obtained from all patients enrolled. This study was approved by the Institutional Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona (registration number: HCR/2019/0402) and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The ClinicalTrials.gov identifier of the study was NCT04000243.

Participating Endoscopists

EGDs were performed with HD endoscopes (GIF-HQ190 and GIF-HQ183; Olympus, Hamburg, Germany and EG-720 R; Fujifilm, Tokyo, Japan) without magnification or digital chromoendoscopy. All examinations were performed by 4 endoscopists with the patients under sedation controlled by an anesthesiologist. One of the endoscopists (E1, G.F.-E.) was considered an expert with >20 years of experience and previous training in Japanese centers. The 3 other endoscopists had >5 years of experience in European centers without previous training in Japan. After the routine examination of the esophagus, stomach, and duodenum, close observation of the distal part of the lesser curvature near to incisura angularis was carried out with white light and good insufflation of the stomach [21]. Pictures were captured and anonymized. The Endobase Olympus system was used to store the images and for text reporting. To standardize the interpretation of RAC, a short teaching session was performed previously with some cases not included in the series. A set of 20 images of RAC containing positive and negative cases were selected by E1 for a lecture that was shown to the remaining 3 endoscopists. In person, with the opportunity to discuss the findings in the images (E2 and E3) and remotely (E4).

Image Evaluation

The images were stored as JPEG files (file size approximately from 200 to 700 kilobytes) without distorting brightness, contrast,



Fig. 1. a RAC+ pattern: minute starfish red points are visible regularly and homogeneously in the lower part of the lesser curvature. Examples of RAC- patterns: inflammatory changes in the lesser curvature without visible collecting venules (b), and patchy and subtle distribution of some collecting venules (c). RAC+, regular arrangement of collecting venules positive; RAC-, regular arrangement of collecting venules negative.

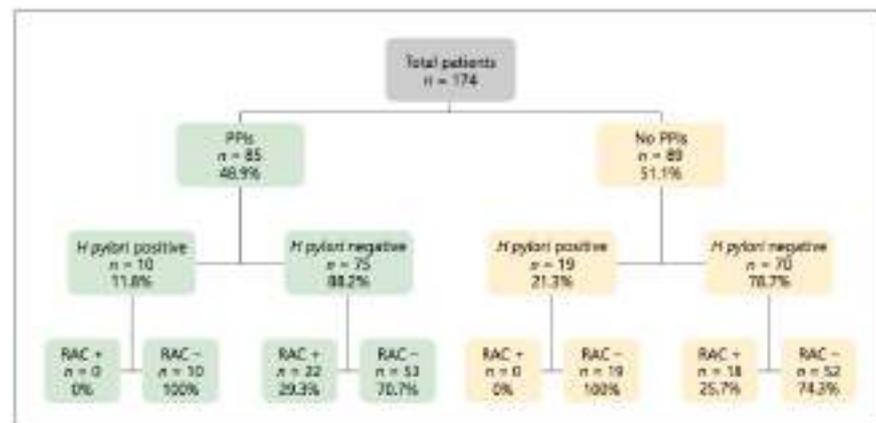


Fig. 2. Flow chart of the study using RAC values provided by EI. RAC, regular arrangement of collecting venules; RAC+, regular arrangement of collecting venules positive; RAC-, regular arrangement of collecting venules negative; PPIs, proton pump inhibitors.

or color balance. Duplicate pictures and images that were out of focus were excluded. Among the high quality images showing clear gastric mucosal morphology of the distal lesser curvature, a total of 174 pictures (one per patient) were selected by EI. Each endoscopist assessed the 174 selected pictures and repeated the evaluation 2 weeks later with pictures presented in a different order. No time limit for viewing the pictures was imposed. If minute red points were visible regularly and homogeneously, the finding was scored as RAC+ (shown in Fig. 1a). If this finding was absent or there was a patchy distribution, it was defined as RAC negative (RAC-) (shown in Fig. 1b, c) [22]. Endoscopic evaluation of *H. pylori* was compared to gold standard diagnosis of *H. pylori* by gastric biopsies.

Baseline Characteristics

The following baseline characteristics were collected: age, sex, use of PPIs, NSAIDs, antithrombotic or OACs in the last 2 weeks, history of *H. pylori* eradication, and detection of significant endo-

scopic findings (erosive duodenitis, nonerosive duodenitis, duodenal ulcer, erosive gastritis, gastric ulcer, and signs of atrophic gastritis or intestinal metaplasia).

H. pylori Status Determination

H. pylori infection status was determined by mucosal biopsies in all patients. The choice of Sydney protocol [23–25] or 2 sites sample [5, 16, 18, 26] was established at the discretion of the endoscopist. Samples were formalin-fixed, paraffin-embedded, and stained with hematoxylin and eosin (H&E) [26]. Immunohistochemical (IHC) staining was carried out systematically in case of negative routine histological H&E detection for *H. pylori* [27–30]. IHC stains were performed with the anti-*H. pylori* (SP48) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ventana), using the BenchMark Ultra auto slide stainer (Ventana) and diagnosis with an optical microscope Olympus CX22. Pathologists were blinded to the prediction performed by the endoscopists.

Table 1. Characteristics of included patients and results of univariate analysis

Characteristics	Total (N = 174), %	Normal pattern (RAC+) (N = 40)	Abnormal pattern (RAC-) (N = 134)	p value
Age, mean±SD (range), years	53.76±16.03 (18–90)	45.85±12.95 (18–75)	56.13±16.14 (18–90)	0.040
Age range, N (%)				
<60	106 (60.9)	34	72	<0.001
≥60	68 (39.1)	6	62	
Gender, N (%)				
Male	78 (44.8)	21	57	0.266
Female	96 (55.2)	19	77	
PPIs, N (%)				
Yes	85 (48.9)	22	63	0.375
No	89 (51.1)	18	71	
Aspirin or NSAIDs, N (%)				
Yes	33 (19)	9	24	0.516
No	141 (81)	31	110	
OACs, N (%)				
Yes	10 (5.7)	0	10	0.075
No	164 (94.3)	40	124	
<i>H. pylori</i> status, N (%)				
Yes	29 (16.7)	0	29	0.001
No	145 (83.3)	40	105	
<i>H. pylori</i> eradicated, N (%)				
Yes	47 (27)	14	33	0.195
No	127 (73)	26	101	
Endoscopic findings, N (%)				
Yes	67 (38.5)	12	55	0.208
Atrophic gastritis	32	6	26	
Erosive duodenitis	4	1	3	
Erosive gastritis	15	3	12	
Duodenal ulcer	1	0	1	
Gastric ulcer	3	1	2	
Others	11	1	10	
No	107 (61.5)	28	79	

RAC+, regular arrangement of collecting venules positive; RAC-, regular arrangement of collecting venules negative; PPIs, proton pump inhibitors; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OACs, oral anticoagulants.

Statistical Analysis

For the agreement test, the minimally acceptable reliability (ρ_0) was prescribed at 0.4 and expected reliability (ρ_1) was 0.6, with a power of 90%. A sample size of 166 was necessary to detect a difference considering $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.098$ [31].

The quantitative variables are presented as the mean and standard deviation and the qualitative variables as proportion. Comparisons were done using the χ^2 test for categorical variables and the *t* test for continuous variables. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. The sensitivity, specificity, positive predictive value, NPV, and accuracy of RAC for the diagnosis of uninfected *H. pylori* patients with the 95% confidence interval, were calculated using the standard formulas. The RAC values provided by E1 were used for the comparative groups and for the calculation of global performance characteristics.

To examine the chance-adjusted agreement, kappa values were calculated for both inter and intra-observer agreement. Kappa of

Heiss for interobserver agreement and kappa of Cohen for intra-observer agreement. Kappa values below 0.4 indicate poor agreement, values between 0.4 and 0.6 moderate agreement, values between 0.6 and 0.8 substantial agreement, and values >0.8 excellent agreement [13]. Consistency was defined as cases of same judgment among all readers/total number of cases. All statistical analyses were performed using SPSS version 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Study Subjects and Baseline Characteristics

Between July 2019 and March 2020, a total of 174 patients were included; the mean age was 53.8 ± 16 years (18–90) and 96 were female (55.2%). Eighty-five pa-

Table 2. Performance characteristics of a RAC pattern for the diagnosis of *H. pylori* infection

	HP %	RAC+ %	Se (CI 95%)	Sp (CI 95%)	PPV (CI 95%)	NPV (CI 95%)	Accuracy (CI 95%)
Eradicated PPIs	8.1	29.79	100 (39.76–100)	32.56 (19.08–48.54)	12.11 (10.06–14.50)	100	38.29 (24.50–53.61)
Yes	11.8	25.88	100 (88.15–100)	29.33 (19.38–40.98)	15.92 (14.06–17.97)	100	37.67 (27.39–48.84)
No	21.3	20.22	100 (82.35–100)	25.71 (16.01–37.56)	26.70 (24.09–29.49)	100	41.54 (31.18–52.47)
Aspirin or NSAIDs	16.66	27.27	100 (47.82–100)	32.14 (15.88–52.35)	22.76 (18.59–27.54)	100	43.45 (26.36–61.76)
Age							
<60	18.8	32.07	100 (83.16–100)	39.53 (29.15–50.66)	27.81 (24.52–31.38)	100	50.96 (41.07–60.80)
≥60	13.2	8.82	100 (66.37–100)	10.17 (3.82–20.85)	14.48 (13.45–15.57)	100	22.03 (12.88–33.72)
Observers							
E1	16.7	32.59	100 (88.06–100)	27.59 (20.5–35.02)	21.68 (20.03–23.44)	100	39.68 (32.36–47.56)
E2		21.84	100 (88.06–100)	26.21 (19.26–34.15)	21.36 (19.78–23.04)	100	38.53 (31.26–46.19)
E3		32.59	96.55 (82.24–99.91)	26.90 (19.88–34.89)	20.94 (19.01–23.01)	97.49 (94.77–99.63)	38.53 (31.26–46.19)
E4		16.89	100 (88.06–100)	19.21 (13.23–26.69)	19.90 (18.66–21.20)	100	32.79 (25.87–40.30)

RAC, regular arrangement of collecting venules; RAC+, regular arrangement of collecting venules positive; PPIs, proton pump inhibitors; NPV, negative predictive value; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPV, positive predictive value.

tients (48.9%) had active treatment with PPIs, 24 (13.8%) with NSAIDs, 9 (5.2%) with aspirin and 10 (5.7%) with OACs. *H. pylori* infection status was determined by Sydney protocol biopsies in 137 (78.8%) and by 2 sites biopsies in 37 (21.2%). Significant endoscopic findings were observed in 67 patients (38.5%). No cases of gastric cancer were observed in the study. *H. pylori* infection was diagnosed in 29 patients (16.7%) by biopsy: 10 out of 85 with PPIs and 19 out of 89 without (11.8% vs. 21.3%; $p = 0.09$) (shown in Fig. 2). Only one out of 76 patients under PPIs and *H. pylori*-negative on histopathological study proved to be positive in the IHC test. Forty-seven patients (27%) had previously been treated for *H. pylori* (65% of them in the previous 12 months) and 4 (2.3%) of them presented remaining or relapse of *H. pylori* infection. The baseline characteristics of patients are described in Table 1.

RAC Pattern and *H. pylori* Infection

Based on the evaluation of E1, 40 patients (23%) were RAC+ and all of them were free of *H. pylori* infection in mucosal biopsies. On the other hand, the absence of RAC was associated with *H. pylori* infection in 21.6% (29/134) of the cases. In contrast, none of the patients with *H. pylori* infection presented RAC+ pattern (including the 4 cases with a relapse after eradication therapy), obtaining a NPV and sensitivity of 100% (95% CI 88.1–100). The performance characteristics of RAC were similar in eradicated patients and in those treated with PPIs, NSAIDs, OACs, or aspirin. However, specificity and accuracy were lower in older patients (shown in Table 2).

When analyzing the different observers, only one of them (E3) considered that one patient with *H. pylori* infection and a patchy distribution of the collecting venules was RAC+, whereas the 3 other observers classified the image as negative. The performance of the observer with a remote training (E4) was worse than the 2 others (shown in Table 2).

Correlation between RAC Pattern and Baseline Characteristics

No significant differences were observed in RAC+ prevalence with regards to gender, previous history of *H. pylori* eradication, treatment with PPIs, NSAIDs, aspirin or OACs, or the presence of significant endoscopic findings. Nevertheless, patients with a RAC+ pattern were younger (45.8 ± 12.9 vs. 56.1 ± 16.1 years; $p = 0.040$). When considering 60-year-old patients and older, the presence of RAC+ decreased significantly (6/68, 8.8%) compared to younger ones (34/106, 32.1%; $p < 0.001$) (Table 1), without differences in the prevalence of *H. pylori* infection between both groups (9/68, 13.2% vs. 20/106, 18.9%, respectively; $p = 0.331$). However, older patients showed more consumption of PPIs than younger ones (43/68, 63.2% vs. 42/106, 39.6% respectively, $p = 0.002$).

Interestingly, 6 RAC+ patients had endoscopic features of atrophic gastritis and 5 of them had previously been eradicated. In total, 14 of 47 (29.8%) *H. pylori*-eradicated patients were RAC+. There was no significant age difference when considering 60-year-old patients and older in eradicated patients. The overall median time for

Table 3. Intra- and interobserver agreement in the evaluation of an RAC pattern

Intra-observer agreement	Kappa of Cohen (95% CI)	Asymptomatic standard error	T	p value
E1	0.915	0.037	12.115	<0.01
E2	0.895	0.042	11.835	<0.01
E3	0.952	0.028	12.556	<0.01
E4	0.864	0.054	11.490	<0.01
Interobserver agreement				Kappa of Fleiss (95% CI)
All observers				0.786 (0.726–0.847)
E1 + E2 + E3*				0.825 (0.739–0.911)

RAC, regular arrangement of collecting venules. *Without remote trainee E4.

eradication was 3 years. Eradication was performed at least 1 year before in 78% of RAC+ patients compared to 57% of RAC- patients.

Inter- and Intra-Observer Variability Assessment

The mean kappa value for interobserver agreement in the evaluation of a RAC pattern was substantial, with a value of 0.786 (95% CI 0.726–0.847), increasing to excellent when the endoscopist with remote training (E4) was excluded (0.825; 95% CI 0.739–0.911). The consistency of interobserver agreement was good in 169 cases (97.1%), complete in 151 (86.8%), and by majority in 18 cases (10.3%). The mean kappa value for intra-observer agreements was excellent (0.906), with no differences regarding the type of training (shown in Table 3).

Discussion

Although RAC is a valuable sign for real-time identification of *H. pylori*-negative normal gastric mucosa, it is not used in clinical practice outside Asia. In this study, we confirm the clinical reproducibility and validity of RAC after a short training using only white light HD endoscopy without magnification in a European population.

Training for endoscopic assessment of *H. pylori* is usually performed in Asian countries, where magnifying endoscopy is globally available. In the study of Watanabe et al. [32], beginners with <500 EGD were trained in a systematic manner over 2 years of daily clinical practice and at the end of the training period, 11 distinctive endoscopic findings for diagnosis of *H. pylori* (including RAC) were reassessed. RAC was the sign with better interobserver agreement (0.58), which increased at the end of the train-

ing, up to 0.81. In our study, only one of the endoscopists had a previous specific training on endoscopic diagnosis of *H. pylori*, and we observed that a very simple training proved to be very effective, with a kappa value for interobserver agreement of 0.786. For a classification system to be useful, it should be reproducible in clinical practice, so that its application will have a reliable outcome. In our study, we have demonstrated that RAC can be assessed with a standard HD endoscope, obtaining an interobserver agreement better than the 0.63 reported in a Japanese study [33].

Diagnosis of *H. pylori*-associated gastritis and gastric atrophy and/or metaplasia on the basis of endoscopy findings is of paramount importance, but can be difficult in European countries, where adherence to guideline recommendations for biopsy sampling are inconsistent [34, 35]. Endoscopic real-time suspicion of *H. pylori* infection might improve the management of patients by indicating the need of a more meticulous examination, including the use of magnification or digital chromoendoscopy. Contrarily, it could reduce the need of biopsies in a *H. pylori*-negative normal gastric mucosa [6–8].

In a previous study, our group already reported a NPV of RAC using only white light of 100% for ruling out *H. pylori* infection [10]. However, similarly to all the other studies previously published, we did not include patients taking PPIs due to the negative impact that this drug might have on the diagnosis of this infection [16]. In the present study, we observed that the prevalence of RAC+ was not different between patients taking PPIs and those who stopped them before the endoscopy. Regarding the impact of drugs with a well-known gastroerosive effect such as aspirin, NSAIDs, or OCAs, the prevalence of RAC+ was not significantly different in the subgroups of patients taking these medications.

Nevertheless, specificity and accuracy rates of RAC were lower than of other studies, being these values especially lower in patients of 60 years or older. It has been reported that the efficacy of RAC seems to be affected by the patient's age [21, 36]. In children, the specificity of RAC is over 90% [22, 37], whereas in patients older than 50 years is <30% [10]. This difference does not seem to be explained by the prevalence of *H. pylori* infection, since it was similar in different groups of age, and it could be associated with other factors such as aging inflammatory changes in the mucosa. With regard to aspirin and NSAIDs, although the number of cases was limited, the potential effect on mucosal inflammation and irregular arrangement of the surface epithelia neither translate into a lower specificity nor accuracy [38].

In this study, up to 27% of the patients had previously received *H. pylori* eradication treatment and almost one-third of them presented a RAC+ pattern. Recovery of RAC after successful eradication has been reported with magnifying endoscopy together with the disappearance of nodularity and appearance of fundic gland polyps [39]. Tahara et al. [40] found that the diagnostic accuracy of magnifying endoscopy in eradicated patients was inferior when the period post-eradication was shorter, which is probably due to the insufficient improvement of *H. pylori*-induced gastritis within a short-term. In our study, most of patients with RAC+ had been eradicated >1 year ago (78%) compared to 57% in the group of RAC-. The absence of RAC has been related to mononuclear cell infiltration, which decreases gradually after successful eradication of *H. pylori*. However, this decrease is patient-dependent and could lead to differences in the risk of having gastric cancer after successful eradication of *H. pylori* [41]. Therefore, the identification of RAC+ patients after eradication could determine a subgroup of patients at a lower risk of developing gastric cancer, although more information about the timing required for the recovery of RAC is needed. Unfortunately, gastric cancer can still occur in eradicated cases and atrophic change, occurring as a result of *H. pylori* infection, is tough to remain after eradication therapy, as observed in our study.

The present study has several limitations. First, the inclusion of patients with active PPI treatment could lead to some false-negative diagnosis of *H. pylori* because of the migration of the bacteria to more proximal locations in the stomach and lower concentrations of *H. pylori* [18, 42]. To overcome this issue, we took biopsies from the antrum and corpus and performed an IHC test in all patients with PPIs and *H. pylori*-negative biopsies by H&E. IHC stain has better sensitivity and specificity than H&E

and offers a particular advantage in patients partially treated for *H. pylori* or taking PPIs, a setting that can result in atypical forms or cell debris and mucus on H&E preparations [30, 43]. Although other tests could have been performed to increase the diagnostic yield of biopsies, with this strategy we observed similar rates of *H. pylori* prevalence regardless of the use of PPIs in our series. It should be noted that the prevalence of *H. pylori* infection in our population (16.7%) was the lowest reported up to now and far from the 54.9% reported in Spain [1]. Besides the fact that some patients were taking PPIs, the high number of eradicated patients (27%) and the urban origin of our population could explain this low prevalence. Second, no video-based evaluation was performed, so we could not review or discuss any detailed mucosal pattern that may have been present with a different angle or illumination and could lead to a better evaluation of a RAC pattern. Further studies will be needed to check the value of RAC as per "live" diagnosis for the assessment in real time during the OGD of *H. pylori* infection, rather than based on archived images. Finally, sedation was administered by an anesthesiologist in all hospitals, but this is not the current practice everywhere. In any case, the visualization of the lesser curvature is a part of the clinical practice and the assessment of the arrangement of the collecting venules should not be influenced by the sedation protocol used.

In conclusion, the endoscopic diagnosis of *H. pylori* by the arrangement of gastric collecting venules pattern using white light HD endoscopy, is an easy-to-learn and highly reproducible technique among different explorers, even when the patient is taking PPIs. Our results warrant the incorporation of RAC as a real-time diagnostic method for *H. pylori*-negative infection in Western clinical practice, avoiding biopsies for the diagnosis of *H. pylori* in cases of RAC+.

Acknowledgment

This work was supported by CERCA Program, Generalitat of Catalonia. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04000243.

Statement of Ethics

Written informed consent to participate in the study was obtained from all patients enrolled. This study was approved by the Institutional Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona (registration number: HCB/2019/0402) and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Conflict of Interest Statement

The authors do not have any conflicts of interest.

Funding Sources

The authors did not receive any funding.

Author Contributions

Gloria Fernández-Esparrach conceived the idea of the study. Rodrigo Garcés-Durán, Gloria Fernández-Esparrach, Martín Galdós-Ferreira, and Pedro Genaro Delgado-Guillena conducted

the study. The manuscript was drafted by Rodrigo Garcés-Durán and Gloria Fernández-Esparrach. The statistical analysis was performed by Rodrigo Garcés-Durán and Gloria Fernández-Esparrach. The draft manuscript was critically reviewed by Henry Córdova. All authors contributed, reviewed, and approved the final draft of the manuscript.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

References

- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMT, Underwood FE, Yungibh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545-75.
- Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, Davitkov P, Morgan D, Turner K, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia: natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology*. 2020;158(3):705-31.e5.
- Saxatry M, Schneider Y, Shen N, Kahaleh M, Shariha RZ, Shah SC. Cost effectiveness of gastric cancer screening according to race and ethnicity. *Gastroenterology*. 2018;155(3):648-60.
- Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European helicobacter and microbiota study group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51:365-88.
- Matsukoi T, Tsuyatake T, Bartpho Y, Dechakham C, Loyd RA, Kaewpitoon S, et al. Improved detection of *Helicobacter pylori* infection and premalignant gastric mucosa using conventional white light source gastroscopy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):1069-103.
- Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, Fogden E, Forman P, Shande A, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy*. 2007;59(3):202-7.
- Bobbles-Madrada C, Valero M, Puga-Tejada M, Oleas B, Baquerizo-Bungos J, Soria-Archivo M, et al. High-definition optical magnification with digital chromoendoscopy detects gastric mucosal changes in dyspeptic patients. *World J Gastrointest Endosc*. 2020;12(1):25-32.
- Cho JH, Chang YW, Jang JY, Shim JJ, Lee CK, Dong SH, et al. Close observation of gastric mucosal pattern by standard endoscopy can predict *Helicobacter pylori* infection status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):275-84.
- Garcés-Durán R, García-Rodríguez A, Córdova H, Cuatrecasas M, Giraldo A, González-Salazar B, et al. Association between a regular arrangement of collecting vesicles and absence of *Helicobacter pylori* infection in a European population. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(3):461-6.
- Suzuki H, Warren R, Marshall B. *Helicobacter pylori*. Tokyo: Springer Japan; 2016. p. 157-68.
- Kataoka Y, Ichikawa K, Fujio C, Tomita S, Imura I, Fujimori T. Irregular arrangement of collecting vesicles (IRAC) provides a critical endoscopic insight in *Helicobacter pylori*-induced gastritis: a secondary publication. *Biomed Rep*. 2013;1(1):23-7.
- Yan SL, Wu ST, Chen CH, Huang YH, Yang TH, Fung YS, et al. Mucosal patterns of *Helicobacter pylori*-related gastritis without atrophy in the gastric corpus using standard endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2010;16(4):496-500.
- Mao T, Wang Y, Yin F, Zhao Q, Yang L, Ding X, et al. Association of endoscopic features of gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients. *Gastrointestinal Res Pract*. 2016;2016:539629.
- Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(5):466-77.
- El-Zimaily H, Serra S, Sterngrongri E, Vajpeyi R, Samiani A. Gastric biopsies: the gap between evidence-based medicine and daily practice in the management of gastric *Helicobacter pylori* infection. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(10):e25-30.
- Logan RP, Walker MM, Milewicz B, Garmett PA, Karim QN, Bacon IH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut*. 1995;36(1):12-6.
- Malfrethreiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gilbert JP, Kuipers EJ, Aarø AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht VI Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
- Portegård A, Rose A, Hallas J, de Muckadell OBS, Lassen AT, Ledrup AB. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;9(5):471-8.
- Hilfölmansson OO, Portegård A, Björnsson ES, Lund SH, Ögmundsdóttir MH, Steingrimsen E, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:173628481877943.
- Nakayama T, Horiochi A, Kamaga T, Kubota S, Kobayashi M, Sano K, et al. Discrimination of normal gastric mucosa from *Helicobacter pylori* gastritis using standard endoscopes and a single observation site: studies in children and young adults. *Helicobacter*. 2004;9(2):95-9.
- Hidaka N, Nakayama Y, Horiochi A, Kato S, Sano K. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Dig Endosc*. 2010;22(2):90-4.
- Price AB. The Sydney system histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991 May-Jun;6(5):209-22.

24. Imai M, Ohwada S, Imai Y, Kondo T, Moro A, Sasaki K. Evaluating the accuracy of the endoscopic ABC classification system in diagnosing *Helicobacter pylori*-infected gastritis. *Digestion*. 2020;101(3):288-307.
25. Dixon MF, Genta RM, Yardley JL, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81.
26. Sobhghy P, Mohammadian-Affrouzi M, Irvanian M, Babaei A, Koppels V, Vanigals VH, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(1):55-66.
27. Nasser SC, Slim M, Nassif JG, Nasser SM. Influence of proton pump inhibitors on gastritis diagnosis and pathologic gastric changes. *World J Gastroenterol*. 2015;21(15):4599-604.
28. Ribaldone DG, Saracco GM, Pellicano R. *Helicobacter pylori* and proton pump inhibitor therapy: one diagnostic method is enough? *Eur J Intern Med*. 2018;50a:28-30.
29. Gomes A, Skare TL, Prestes MA, Costa MS, Petisco RD, Ramos GP. Conventional video-endoscopy can identify *Helicobacter pylori* gastritis? *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Apr-Jun 29(2):73-6.
30. Lebasanzio-weethong K, Puripat N. Comparison of immunohistochemistry and conventional stains for *Helicobacter pylori* detection in gastric biopsies of patients receiving proton pump inhibitors. *J Med Sci Med Res*. 2020; 38(4):521-30.
31. Fleck VF, Afifi AA, Lachenbruch PA, Schouler HJA. Sample size determinations for the two case/kappa statistic. *Psychometrika*. 1988;53(1):X1-5.
32. Watanabe K, Nagata N, Shirabe T, Nakashima R, Furuhata E, Sakurai T, et al. Accuracy of endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection according to level of endoscopic experience and the effect of training. *BMC Gastroenterol*. 2013;13(1):128.
33. Watanabe K, Nagata N, Nakashima R, Furuhata E, Shirabe T, Kobayakawa M, et al. Predictive findings for *Helicobacter pylori*-uninfected, -infected and -eradicated gastric mucosa: validation study. *World J Gastroenterol*. 2013;19(27):4374-9.
34. Delgado-Guillena PG, Morales-Alvarado VJ, Elorza-González A, Pomares-Ortiz, Pérez-Aim A, Córdova H, et al. Gastroenterologists' attitudes on the detection and management of gastric premalignant conditions: results of a nationwide survey in Spain. *Eur J Cancer Prev*. 2020. Epub ahead of print.
35. Bornschein J, Tran-Nguyen T, Fernandez-Esparrach G, Ash S, Balajyer F, Bird-Lieberman EL, et al. Biopsy sampling in upper gastrointestinal endoscopy - a survey from ten tertiary referral centres across Europe. *Dig Dis*. 2021; 39(5):179-89.
36. Alshoudy A, Elbahrawy A, Matsuoto S, Galal GM, Chiba T. Regular arrangement of collecting venules: does patient age affect its accuracy? *World J Gastrointest Endosc*. 2011; 3(6):118-23.
37. Machado RS, Viriano A, Kawakami E, Patrício FR. The regular arrangement of collecting venules pattern evaluated by standard endoscope and the absence of astrum nodularity are highly indicative of *Helicobacter pylori* uninfected gastric mucosa. *Dig Liver Dis*. 2008;40(1):68-72.
38. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastrointest Hepatol*. 2002;17(1):39-45.
39. Okubo M, Tahara Y, Shibata T, Nakamura M, Yoshida D, Maeda Y, et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during H. pylori eradication. *J Gastroenterol*. 2011;46(2):175-82.
40. Tahara Y, Horiguchi N, Yamada H, Yoshida D, Terada T, Okubo M, et al. Comparative study of magnifying narrow-band imaging and conventional white light endoscopy in the diagnosis of *Helicobacter pylori* status after eradication therapy. *Medicine*. 2018; 98(46):e17697.
41. Majima A, Dohi O, Takayama S, Hirose R, Inoue K, Yoshida N, et al. Linked color imaging identifies important risk factors associated with gastric cancer after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(5):762-9.
42. Negovan A, Iancu M, Mocan S, Banescu C. Immunohistochemistry as confirmatory test for current *Helicobacter pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitors. *Eur J Intern Med*. 2018;50:e31-2.
43. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med*. 2015;3(1):10-8.

Se han estudiado múltiples características endoscópicas de la mucosa gástrica, conocidas como los criterios de Kyoto, para intentar determinar cuáles de ellas permitirían el diagnóstico endoscópico de infección por *H. pylori*. (63) A diferencia de los estudios recientemente publicados que utilizaron generalmente una combinación de varias características de la mucosa gástrica para determinar la infección por *H. pylori*, (65) intentamos simplificar el diagnóstico endoscópico de *H. pylori* mediante la elección de un solo criterio. Elegimos únicamente la detección del patrón RAC, ya que en estudios anteriores realizados por endoscopistas japoneses y con elevada experiencia en diagnóstico endoscópico de gastritis crónica había demostrado tanto una alta eficacia diagnóstica en pacientes sin infección por *H. pylori*, así como un índice elevado de concordancia. (63,71,83,91)

Demostramos que la observación en tiempo real del patrón RAC a nivel de la curvatura menor gástrica con endoscopios de alta definición, sin asociación de técnicas avanzadas de magnificación ni cromoendoscopia, permitió diagnosticar con precisión la ausencia de infección por *H. pylori*. Y esto se observó de manera independiente a la experiencia del endoscopista. Los altos valores obtenidos en nuestro estudio (100%), tanto de sensibilidad como de VPN, están en concordancia con los estudios publicados previamente con magnificación en Japón (4,72) y en Europa (7,83). Estos resultados nos permiten confirmar nuestra primera hipótesis: la presencia de un patrón RAC permite excluir la infección por *H. pylori* en población europea y por endoscopistas europeos sin necesidad de magnificación. La formación y la accesibilidad de la endoscopia de alta definición en las unidades de endoscopia en Occidente han permitido mejorar la caracterización de la mucosa gástrica de los endoscopistas.

Por otro lado, observamos también que la ausencia o irregularidad del patrón de vénulas colectoras gástricas se asociaba a la infección por *H. pylori* en aproximadamente la mitad de los pacientes. Sin embargo, obtuvimos valores más

bajos de especificidad y precisión del patrón de vénulas colectoras (49% y 65%, respectivamente) en comparación con otros estudios. Estas diferencias podrían estar relacionadas con las características de nuestros pacientes porque el diseño del estudio incluyó un rango de edad muy amplio; pacientes en tratamiento con AINEs, antiagregantes o anticoagulantes y también pacientes con *H. pylori* previamente erradicado. Todos estos factores podrían estar asociados a la presencia de signos de gastritis crónica no asociada a la infección activa por *H. pylori* y haber inducido una inflamación de la mucosa y por lo tanto una irregularidad en la distribución de los vasos superficiales gástricos.

Debemos destacar que la prevalencia de infección por *H. pylori* en nuestra población fue menor que el 54,9% publicado en otros estudios en España (1): 31,4% y 16,7%, en el primer y segundo estudios respectivamente. El origen urbano de nuestra población, la inclusión de pacientes con erradicación previa (8,7% y 27%, en el primer y segundo estudios respectivamente) además del hecho de que algunos pacientes tomaban IBPs en el segundo estudio podrían explicar esta baja prevalencia.

Algunos estudios han investigado las características del patrón de vénulas colectoras según los diferentes grupos de edad, observando que está presente desde la infancia (84) hasta edades más avanzadas (4). En los niños, la especificidad del RAC era superior al 90% (75,84) mientras que en los pacientes mayores de 50 años era inferior al 30% en estudios previos (85). Nosotros incluimos todos los rangos de edad adulta (de 18 a 84 años), lo que nos permitió evaluar los cambios en la sensibilidad, especificidad y precisión del patrón de vénulas colectoras según la edad. Al igual que en el grupo de Alaboudy (4), observamos una disminución del patrón RAC y más hallazgos endoscópicos (lesiones erosivas o signos de atrofia) en pacientes mayores de 50 años de manera significativa. No obstante, nuestros valores de especificidad y precisión del patrón RAC fueron menores en comparación con otros estudios (92), siendo estos valores especialmente bajos en los pacientes de 60 años o más. Como la prevalencia de la infección por *H. pylori* fue similar entre los diferentes grupos de edad, esto indicaría que la desaparición o irregularidad del patrón de vénulas colectoras podría estar asociada también con otros factores inflamatorios de la mucosa gástrica relacionados con el envejecimiento (7). Por tanto, tal y como se

ha mencionado previamente, la eficacia del diagnóstico endoscópico de *H. pylori* mediante el patrón de vénulas colectoras gástricas parece verse afectada por la edad del paciente (4,74).

En cuanto al impacto de los fármacos con potencial erosivo de la mucosa gástrica como la aspirina, los AINEs o los anticoagulantes orales, el patrón RAC no mostró diferencias significativas en los subgrupos de pacientes según la toma de estos medicamentos. En cuanto a la aspirina y los AINEs, aunque el número de casos fue limitado, el efecto potencial sobre la inflamación de la mucosa y la disposición irregular de las vénulas superficiales no se tradujo en una menor especificidad ni precisión diagnósticas (77). Sin embargo, dado el bajo número de pacientes pertenecientes a cada uno de estos subgrupos, las lesiones inducidas por fármacos gastroerosivos y su efecto en el patrón de vénulas colectoras deberían evaluarse en estudios más amplios para confirmar estos resultados.

También evaluamos la asociación del patrón de vénulas colectoras con la historia previa de erradicación de *H. pylori*. Encontramos que aproximadamente la mitad de los pacientes con antecedentes de erradicación confirmada presentaron un patrón RAC. Este resultado plantea la hipótesis de la reversibilidad del patrón de vénulas colectoras después de la eliminación del agente inflamatorio infeccioso en algunos pacientes. En nuestro segundo estudio, hasta el 27% de los pacientes habían recibido previamente un tratamiento de erradicación de *H. pylori* y casi un tercio de ellos presentaron un patrón RAC. En un estudio previo ya se había descrito la recuperación del RAC tras una erradicación exitosa visible mediante endoscopia con magnificación, asociándose también a la desaparición de la nodularidad y a la aparición de pólipos de glándula fúndica (93). En el grupo de Tahara observaron que la precisión diagnóstica de la endoscopia con magnificación en pacientes erradicados era inferior cuando el periodo post-erradicación era más corto, lo que probablemente se deba a la mejoría insuficiente de la gastritis inducida por *H. pylori* a corto plazo (94). En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes con patrón RAC habían sido erradicados hacía más de un año (78%). Sin embargo, en el grupo de pacientes con un patrón de vénulas colectoras irregular o ausente tan solo el 57% había sido erradicado hacía más de un año.

La ausencia de patrón RAC se ha relacionado con la infiltración de células mononucleares, que disminuye gradualmente tras la erradicación exitosa de *H. pylori*. Sin embargo, esta disminución depende de cada paciente y podría dar lugar a diferencias en el riesgo de padecer CG tras la erradicación exitosa de *H. pylori* (95). Por lo tanto, la identificación de los pacientes con patrón RAC tras la erradicación del *H. pylori* podría determinar un subgrupo de pacientes con menor riesgo de desarrollo de CG. (66) Aunque aún se necesita más información sobre cuál es el tiempo necesario para la recuperación del patrón RAC y poder determinar estos pacientes de bajo riesgo. En un futuro será importante diferenciar los pacientes que aún no han revertido su patrón RAC con los que tienen riesgo de desarrollo de lesiones premalignas, ya que el CG puede seguir desarrollándose en los pacientes erradicados si la cascada de Correa se ha desencadenado previamente.

El diseño de nuestro primer estudio presentaba algunas limitaciones. Primero, los pacientes en tratamiento con IBPs no se incluyeron para disminuir el riesgo de falsos negativos de *H. pylori* y no se pudo evaluar la posible correlación entre la toma de IBPs y la detección del patrón RAC. Segundo, se trató de un estudio realizado en un solo centro, y solo 3 endoscopistas participaron en la realización del conjunto de las pruebas endoscópicas y la evaluación in situ del patrón RAC. Aunque el número es pequeño, no encontramos diferencias entre los resultados de la eficacia del patrón RAC cuando fue realizado por el endoscopista experto con formación en Japón comparado con los otros dos endoscopistas que aprendieron del primero. Por esta razón, consideramos necesario realizar el segundo estudio en el que se incluyeron pacientes con toma activa de IBPs y en el que se evaluó la concordancia interobservador del RAC entre varios endoscopistas de diferentes hospitales españoles.

De este modo, en el segundo estudio observamos que un 48,9% de los pacientes se encontraban en tratamiento activo por IBPs en el momento de la realización de su prueba endoscópica. Esta alta prevalencia de toma de IBPs en los pacientes que vienen a realizarse una endoscopia digestiva alta demuestra la necesidad de evaluar su implicación en la determinación del patrón de vénulas colectoras en la práctica clínica. Hasta hoy ningún estudio publicado había incluido este grupo de pacientes por el riesgo asociado de falsos negativos en el diagnóstico de *H. pylori*

y se desconocía cuál podía ser el efecto de los IBPs sobre el patrón de vénulas colectoras y el diagnóstico endoscópico directo de *H. pylori*. En nuestro estudio observamos que la prevalencia del RAC no presentó diferencias significativas entre los pacientes que tomaban IBPs y los que lo suspendieron al menos dos semanas antes de la endoscopia. Además, la sensibilidad y VPN para descartar la infección por *H. pylori* siguió siendo del 100% en los pacientes en tratamiento con IBPs.

Sin embargo, a pesar de que el patrón RAC ha demostrado ser muy fiable para descartar la infección de *H. pylori*, sorprende su escaso o nulo uso en la práctica clínica fuera de Asia.

La formación y el entrenamiento para la evaluación endoscópica de *H. pylori* se realiza de forma sistemática en Japón, donde la endoscopia con magnificación está ampliamente extendida. En el estudio de Watanabe (16), se formó durante dos años a endoscopistas noveles con una experiencia de menos de 500 gastroscopias y, al final del periodo de formación, se reevaluaron 11 hallazgos endoscópicos distintivos para el diagnóstico de *H. pylori*. El RAC fue el signo con mejor concordancia interobservador desde el principio con un valor kappa de 0,58, y su resultado aumentó al final de la formación hasta 0,81. En nuestro estudio, sólo uno de los endoscopistas tenía una formación específica previa en el diagnóstico endoscópico de *H. pylori*, y observamos que una formación muy sencilla resultó muy eficaz, obteniendo un valor kappa para la concordancia interobservador de 0,786 en nuestro estudio. La formación consistió en recoger, intercambiar y discutir con los nuevos endoscopistas una serie de veinte imágenes endoscópicas de alta definición presentando las diferentes características de patrón regular, irregular o ausente de vénulas colectoras gástricas. En nuestro estudio hemos demostrado que el patrón de vénulas colectoras gástricas puede ser evaluado con un endoscopio de alta definición sin magnificación en nuestra práctica occidental, obteniendo incluso una concordancia interobservador mejor hasta 0,78 con respecto al 0,63 obtenido en un país de referencia como Japón (91).

El diagnóstico de la gastritis asociada a *H. pylori* sobre la base de los hallazgos endoscópicos es de suma importancia, pero puede ser difícil en los países

Europeos, donde la adhesión a las recomendaciones de las directrices para la toma de muestras de biopsias es inconsistente (96,97). La sospecha endoscópica en tiempo real de infección por *H. pylori* podría mejorar el tratamiento de los pacientes al indicar la necesidad de un examen más meticuloso, incluyendo el uso de la magnificación o la cromoendoscopia digital, o la realización de técnicas de diagnóstico complementarias como el cultivo o la IHQ. Y al mismo tiempo, la ausencia de signos endoscópicos de *H. pylori* podría reducir la necesidad de realizar biopsias sobre una mucosa gástrica normal para la búsqueda de *H. pylori* (7,98,99).

El segundo estudio presenta también varias limitaciones. En primer lugar, la inclusión de pacientes en tratamiento activo con IBPs podría dar lugar a algunos diagnósticos falsos negativos de *H. pylori* debido a la migración de la bacteria a lugares más proximales del estómago y a concentraciones más bajas de *H. pylori* (6,48). Para superar este problema, tomamos biopsias del antro y del cuerpo y realizamos una prueba de IHQ en todos los pacientes con IBPs y biopsias negativas para *H. pylori* por H-E. La tinción por IHQ tiene mejor sensibilidad y especificidad que la H-E y ofrece una ventaja particular en pacientes que toman IBPs. (37,100) Con esta estrategia observamos en nuestra serie de pacientes tasas similares de prevalencia de *H. pylori* en ambos grupos, independientemente del uso activo de IBPs.

Otra limitación de nuestros estudios fue que no se realizó ninguna evaluación por vídeo de la mucosa gástrica, por lo que no pudimos revisar ni discutir entre los evaluadores ningún patrón mucoso que pudiera haber estado presente con un ángulo o iluminación diferente y que pudiera conducirnos a una mejor evaluación del patrón de vénulas colectoras.

Por último, la sedación fue administrada por un anestesista en todos los hospitales participantes, pero este tipo de sedación no forma parte de la práctica clínica actual en todos los centros y podría tratarse de un sesgo para la correcta caracterización de la mucosa gástrica en función de la colaboración del paciente. En cualquier caso, la caracterización de la curvatura menor forma parte de la práctica clínica y la evaluación de la disposición de las vénulas colectoras no debería verse influida en el futuro por el protocolo de sedación utilizado.

Tras la publicación de nuestro primer estudio en 2019, (85) varios estudios se han publicado en los últimos tres años confirmando nuestros hallazgos. En primer lugar, se realizó un metaanálisis (92) con los datos de los 14 estudios publicados hasta 2019 con la inclusión de 4070 pacientes, obteniendo una sensibilidad y especificidad del 80% y 97%, respectivamente, para el diagnóstico de *H. pylori* según el patrón RAC. Sin embargo, tal y como describimos en nuestras **Tablas 8 y 9**, la mayor parte de los estudios incluidos en este análisis se realizaron en centros asiáticos y con endoscopios con magnificación.

Este último año, 4 nuevos estudios originales han sido publicados confirmando los excelentes resultados del diagnóstico endoscópico de *H. pylori* según el patrón RAC. En China, el grupo de Yuan (101) ha publicado un estudio utilizando endoscopios con luz blanca y sin magnificación para el diagnóstico endoscópico de *H. pylori* según el patrón RAC, corroborando los resultados obtenidos en nuestro primer estudio tanto en especificidad como en VPN (96,7% y 92,7%, respectivamente). En Brasil, el estudio de Fiuza (102) obtiene también resultados superiores al 90% para la ausencia de *H. pylori* en pacientes con patrón RAC, aunque se trata nuevamente de un estudio realizado con luz blanca y magnificación. Finalmente, en Europa, tanto el grupo de Ebigbo (103) en Alemania como el grupo de Glover (104) en Gran Bretaña, han publicado también este año sendos nuevos estudios utilizando endoscopia de alta definición para el diagnóstico endoscópico de *H. pylori* según el patrón RAC, el primero con luz blanca y el segundo con cromoendoscopia tipo NBI. Ambos grupos confirmaron los excelentes resultados del patrón RAC para el diagnóstico endoscópico de infección por *H. pylori*.

Dados los resultados tan prometedores de los estudios que conforman esta tesis, y para solventar las limitaciones mencionadas y contribuir a la implementación de la utilización del patrón de vénulas colectoras como método diagnóstico endoscópico en tiempo real de *H. pylori*, hemos iniciado un nuevo estudio prospectivo multicéntrico internacional con 15 centros europeos participantes al que hemos puesto el acrónimo de MOTIVATION (“Arrangement of collecting venules for the endoscopic diagnosis of *H. pylori* infection: International multicenter study outside Asia”; ClinicalTrials.gov : NCT05046990). Quedan otras cuestiones por resolver y que justifican la realización de futuros estudios como la posible

reversibilidad del patrón de vénulas colectoras en los casos con *H. pylori* tratado y erradicado, el papel de los fármacos gastrolesivos así como entender mejor la etiopatogenia de los cambios inflamatorios de la mucosa gástrica no relacionados con la infección por *H. pylori*.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en los estudios que componen esta tesis doctoral permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. La identificación del patrón RAC en la curvatura menor gástrica mediante la endoscopia de alta definición sin magnificación, es un signo fiable para la identificación de pacientes no infectados por *H. pylori* en población europea.
2. El diagnóstico endoscópico directo de *H. pylori* por la disposición del patrón de las vénulas colectoras gástricas es una técnica fácil de aprender y altamente reproducible entre diferentes exploradores independientemente de la experiencia, fuera del ámbito de formación en Asia y utilizando endoscopios sin magnificación.
3. La detección del patrón RAC es reproducible y tiene la misma eficacia diagnóstica en pacientes en tratamiento con IBPs (y potencialmente con fármacos erosivos de la mucosa gástrica), por lo que el patrón RAC podría ser el método de elección para descartar la infección por *H. pylori* en los pacientes en tratamiento activo por IBPs.
4. La especificidad del patrón RAC tiene una relación inversa con la edad y disminuye en los pacientes de más de 50 años, no así la sensibilidad ni el VPN, por lo que el patrón RAC sigue siendo válido para descartar la infección por *H. pylori* en estos pacientes.
5. La reversibilidad del patrón RAC tras la erradicación de *H. pylori* podría ayudar a identificar los pacientes con menor riesgo de desarrollo ulterior de CG y en los que, por tanto, la prevención ha sido efectiva.
6. La presencia del patrón RAC podría reducir el tiempo de exploración endoscópica y, contrariamente, su ausencia permitiría seleccionar los pacientes de mayor riesgo en los que utilizar técnicas avanzadas de

cromoendoscopia dedicadas a la detección de lesiones premalignas asociadas a la infección por *H. pylori*, así como la toma de múltiples biopsias para la realización de los diferentes métodos diagnósticos invasivos de *H. pylori* pertinentes. De este modo se mejoraría la coste-efectividad de la gastroscopia.

7. Finalmente, nuestros resultados justifican la incorporación del patrón RAC como método de diagnóstico en tiempo real de la ausencia de infección por *H. pylori* en nuestra práctica clínica habitual.

Bibliografía

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;153(2):420–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
2. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;20:1–7.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1984 Jun 16 [cited 2019 Jan 25];1(8390):1311–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6145023>
4. Alaboudy A, Elbahrawy A, Matsumoto S, Galal GM, Chiba T. Regular arrangement of collecting venules: Does patient age affect its accuracy? *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 2011 Jun 16 [cited 2019 Jan 25];3(6):118–23. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5190/full/v3/i6/118.htm>
5. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2008 Aug 2 [cited 2019 Jan 25];372(9636):392–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608611599>
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Mar 24];66(1):6–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707777>
7. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, Fogden E, Fortun P, Shonde A, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Jan 25];39(3):202–7. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2006-945056>
8. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* [Internet]. 1992 Dec 15 [cited 2019 Jan 25];52(24):6735–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1458460>
9. Reshetnyak VI, Burmistrov AI, Maev IV. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? *World J Gastroenterol*. 2021;27(7):545–60.

10. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67.
11. Beresniak A, Malfertheiner P, Franceschi F, Liebaert F, Salhi H, Gisbert JP. *Helicobacter pylori* “Test-and-Treat” strategy with urea breath test: A cost-effective strategy for the management of dyspepsia and the prevention of ulcer and gastric cancer in Spain—Results of the Hp-Breath initiative. *Helicobacter*. 2020;25(4):1–10.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
13. Fernández-Esparrach G, Marín-Gabriel JC, Díez Redondo P, Núñez H, Rodríguez de Santiago E, Rosón P, et al. Quality in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy for the detection and surveillance of gastric cancer precursor lesions: Position paper of AEG, SEED and SEAP. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(6):448–64.
14. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: The Taipei global consensus. *Gut*. 2020;69(12):2093–112.
15. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;1545–75.
16. Watanabe K, Nagata N, Shimbo T, Nakashima R, Furuhashi E, Sakurai T, et al. Accuracy of endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection according to level of endoscopic experience and the effect of training. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2019 Jan 25];13(1):128. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947684>
17. Saumoy M, Schneider Y, Shen N, Kahaleh M, Sharaiha RZ, Shah SC. Cost Effectiveness of Gastric Cancer Screening According to. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(3):648–60. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.026>
18. Shah SC, Canakis A, Peek RM, Saumoy M. Endoscopy for Gastric Cancer Screening Is Cost Effective for Asian Americans in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;18(13):3026–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.031>
19. den Hoed CM, Kuipers EJ. *Helicobacter pylori* Infection. *Hunter’s Trop Med Emerg Infect Dis Ninth Ed*. 2012;347(15):437–41.
20. González CA, Pardo ML, Liso JMR, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J cancer* [Internet]. 2010;127(11):2654—2660. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.25273>

21. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1996 Oct [cited 2019 Jan 25];20(10):1161–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8827022>
22. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim Y-I, Kook M-C, Park B, et al. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment . *N Engl J Med*. 2020;382(5):427–36.
23. Yao K, Uedo N, Kamada T, Hirasawa T, Nagahama T, Yoshinaga S, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2020;32(5):663–98.
24. Glover B, Teare J, Patel N. A systematic review of the role of non-magnified endoscopy for the assessment of H. pylori infection. *Endosc Int open* [Internet]. 2020;8(2):E105—E114. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6976312>
25. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, et al. Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019 Jan 9 [cited 2019 Jan 25];38(1):55–66. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-018-3414-4>
26. Rowland M, Kumar D, Daly L, O'Connor P, Vaughan D, Drumm B. Low rates of Helicobacter pylori reinfection in children. *Gastroenterology*. 1999;117(2):336–41.
27. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–76.
28. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
29. Kato M, Ota H, Okuda M, Kikuchi S, Satoh K, Shimoyama T, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2016 Revised Edition. *Helicobacter*. 2019;24(4):1–17.
30. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2018;3:CD012080. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6513531>
31. Chahuán J, Pizarro M, Díaz LA, Villalón A, Riquelme A. Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterol latinoam* [Internet]. 2020;31(2):98–106. Available from: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.46613/gastrolat202002-08.pdf>

32. Aumpan N, Vilaichone RK, Chotivitayatarakorn P, Pornthisarn B, Cholprasertsuk S, Bhanthumkomol P, et al. High efficacy of rapid urine test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Thai people. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(5):1525–9.
33. Chatrangsun B, Vilaichone RK. Endoscopic Diagnosis For *H. Pylori* Infection: White Light Imaging (Wli) Vs. Image-Enhanced Endoscopy (Iee). *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2021;22(9):3031–8.
34. Dechant FX, Dechant R, Kandulski A, Selgrad M, Weber F, Reischl U, et al. Accuracy of Different Rapid Urease Tests in Comparison with Histopathology in Patients with Endoscopic Signs of Gastritis. *Digestion*. 2020;101(2):184–90.
35. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajjahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1305–14.
36. Ginestet F, Guibourg B, Doucet L, Théreaux J, Robaszkievicz M, Marcorelles P, et al. Upfront immunohistochemistry improves specificity of *Helicobacter pylori* diagnosis. A French pathology laboratory point of view. *Helicobacter*. 2017;22(5):1–6.
37. Loharamtaweethong K, Puripat N. Comparison of immunohistochemistry and conventional stains for *helicobacter pylori* detection in gastric biopsies of patients receiving proton pump inhibitors. *J Heal Sci Med Res*. 2020;38(4):321–30.
38. Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H and E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(6):463–7.
39. Pichon M, Pichard B, Barrioz T, Plouzeau C, Croquet V, Fotsing G, et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive test for detection of *helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin in stool by the Amplidiag H. *Pylori+clarir* real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2020;58(4):1–11.
40. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang T-D, Hoebeke M, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut* [Internet]. 2021;70(10):1815—1822. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324032>
41. Kocsmár É, Szirtes I, Kramer Z, Szijártó A, Bene L, Buzás GM, et al. Sensitivity of *Helicobacter pylori* detection by Giemsa staining is poor in comparison with immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization and strongly depends on inflammatory activity. *Helicobacter*. 2017;22(4):1–9.
42. Lash RH, Genta RM. Routine Anti-*Helicobacter* Immunohistochemical Staining is Significantly Superior to Reflex Staining Protocols for the Detection of *Helicobacter* in Gastric Biopsy Specimens. *Helicobacter*. 2016;21(6):581–5.
43. Anim JT, Al-Sobkie N, Prasad A, John B, Sharma PN, Al-Hamar I. Assessment

of different methods for staining *Helicobacter pylori* in endoscopic gastric biopsies. *Acta Histochem.* 2000;102(2):129–37.

44. Genta RM, Lash RH. *Helicobacter pylori*-negative gastritis: Seek, yet ye shall not always find. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8):25–34.
45. Glickman JN, Noffsinger A, Nevin DT, Ray M, Lash RH, Genta RM. *Helicobacter* infections with rare bacteria or minimal gastritis: Expecting the unexpected. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2015;47(7):549–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.04.005>
46. Shiotani A, Roy P, Lu H, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14(X):175628482110640.
47. El-Zimaity H, Serra S, Szentgyorgyi E, Vajpeyi R, Samani A. Gastric biopsies: the gap between evidence-based medicine and daily practice in the management of gastric *Helicobacter pylori* infection. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Mar 24];27(10):e25-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106732>
48. Negovan A, Iancu M, Mocan S, Banescu C. *European Journal of Internal Medicine.* *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018;50(December 2017):e31–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.11.013>
49. Cubiella J, Pérez Aisa Á, Cuatrecasas M, Díez Redondo P, Fernández Esparrach G, Marín-Gabriel JC, et al. Gastric cancer screening in low incidence populations: Position statement of AEG, SEED and SEAP. *Gastroenterol y Hepatol (English Ed.)* 2021;44(1):67–86.
50. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, Davitkov P, Morgan D, Turner K, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Natural History and Clinical Outcomes. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;158(3):705–731.e5. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.001>
51. Leoz ML, Sánchez A, Carballal S, Ruano L, Ocaña T, Pellisé M, et al. Hereditary gastric and pancreatic cancer predisposition syndromes. *Gastroenterol y Hepatol (English Ed.)* 2016;39(7):481–93.
52. Beg S, Ragnath K, Wyman A, Banks M, Trudgill N, Pritchard MD, et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: A position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). *Gut.* 2017;66(11):1886–99.
53. Kumar S, Long JM, Ginsberg GG, Katona BW. The role of endoscopy in the management of hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *World J Gastroenterol.* 2019;25(23):2878–86.
54. Inui M, Ohwada S, Inui Y, Kondo Y, Moro A, Sasaki K. Evaluating the Accuracy of the Endoscopic ABC Classification System in Diagnosing *Helicobacter pylori*-Infected Gastritis. *Digestion* [Internet]. 2020;101(3):298—307. Available

from: <https://doi.org/10.1159/000498966>

55. Rustgi SD, Oh A, Hur C. Testing and Treating *Helicobacter pylori* Infection in Individuals With Family History of Gastric Cancer is Cost-effective. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;161(6):2051–2052.e4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508521034405>
56. Pimentel-nunes P. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Socied. *Endoscopy*. 2019;(Maps li).
57. Gupta S, Tao L, Murphy JD, Camargo MC, Oren E, Valasek MA, et al. Subsite-Specific Risks for Gastric Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(1):59–62.e4. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.09.045>
58. Bruno MJ. Magnification endoscopy, high resolution endoscopy, and chromoscopy; towards a better optical diagnosis. 2003;(Ccd):7–11.
59. Pouw RE, Barret M, Biermann K, Bisschops R, Czakó L, Gecse KB, et al. Endoscopic tissue sampling - Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* [Internet]. 2021;53(11):1174—1188. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-1611-5091>
60. Zhou J, Li Z, Ji R, Wang P, Zhang A, Wu K, et al. Influence of Sedation on the Detection Rate of Early Cancer and Precancerous Lesions During Diagnostic Upper Gastrointestinal Endoscopies: A Multicenter Retrospective Study. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG* [Internet]. 2021;116(6). Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/06000/Influence_of_Sedation_on_the_Detection_Rate_of.22.aspx
61. Uedo N, Yao K. Endoluminal diagnosis of early gastric cancer and its precursors: Bridging the gap between endoscopy and pathology. *Adv Exp Med Biol*. 2016;908:293–316.
62. Yao K. Zoom Gastroscopy. *Zoom Gastroscopy*, Chapter 8. 57-62. 2009. Springer, Japan.
63. Kato T, Yagi N, Kamada T, Shimbo T, Watanabe H, Ida K, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: A multicenter prospective study. *Dig Endosc* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Jan 25];25(5):508–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369058>
64. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(5):466–77.
65. Okamura T, Iwaya Y, Kitahara K, Suga T, Tanaka E. Accuracy of Endoscopic

- Diagnosis for Mild Atrophic Gastritis Infected with *Helicobacter pylori*. *Clin Endosc.* 2018;362–7.
66. Zhao J, Xu S, Gao Y, Lei Y, Zou B, Zhou M, et al. Accuracy of Endoscopic Diagnosis of *Helicobacter pylori* Based on the Kyoto Classification of Gastritis: A Multicenter Study. *Front Oncol.* 2020;10(December):1–9.
 67. Kimura K, Takemoto T. An Endoscopic Recognition of the Atrophic Border and its Significance in Chronic Gastritis. *Endoscopy.* 1969;1(03):87–97.
 68. Tongtawee T, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Dechsukhum C, Loyd RA, Matrakool L. Correlation between Gastric Mucosal Morphologic Patterns and Histopathological Severity of *Helicobacter pylori* Associated Gastritis Using Conventional Narrow Band Imaging Gastroscopy. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
 69. Yoshii S, Mabe K, Watano K, Ohno M, Matsumoto M, Ono S, et al. Validity of endoscopic features for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection status based on the Kyoto classification of gastritis. *Dig Endosc [Internet].* 2020;32(1):74–83. Available from: <https://doi.org/10.1111/den.13486>
 70. Glover B, Teare J, Ashrafian H, Patel N. The endoscopic predictors of *Helicobacter pylori* status: a meta-analysis of diagnostic performance. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2020;13:1–19.
 71. Mao T, Wang Y, Yin F, Zhao Q, Yang L, Ding X, et al. Association of Endoscopic Features of Gastric Mucosa with *Helicobacter pylori* Infection in Chinese Patients. *Gastroenterol Res Pract [Internet].* 2016 [cited 2019 Jan 25];2016:6539639. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2016/6539639/>
 72. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Comparison between magnifying endoscopy and histological, culture and urease test findings from the gastric mucosa of the corpus. *Endoscopy [Internet].* 2002 May [cited 2019 Jan 25];34(5):376–81. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2002-25281>
 73. Yagi K, Aruga Y, Nakamura A, Sekine A. Regular arrangement of collecting venules (RAC): a characteristic endoscopic feature of *Helicobacter pylori*-negative normal stomach and its relationship with esophago-gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterol [Internet].* 2005 May 30 [cited 2019 Jan 25];40(5):443–52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-005-1605-0>
 74. Nakayama Y, Horiuchi A, Kumagai T, Kubota S, Kobayashi M, Sano K, et al. Discrimination of normal gastric mucosa from *Helicobacter pylori* gastritis using standard endoscopes and a single observation site: studies in children and young adults. *Helicobacter [Internet].* 2004 Apr [cited 2019 Jan 25];9(2):95–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1083-4389.2004.00204.x>
 75. Hidaka N, Nakayama Y, Horiuchi A, Kato S, Sano K. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Dig Endosc [Internet].* 2010 Apr [cited 2019 Jan 25];22(2):90–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1443-1661.2010.00943.x>

76. Bhat YM, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Gottlieb KT, Hwang JH, Komanduri S, et al. High-definition and high-magnification endoscopes. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(6):919–27.
77. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2002 Jan [cited 2019 Jan 25];17(1):39–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895551>
78. Yang H, Hu B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and recent advances. *Diagnostics*. 2021;11(8).
79. Katake Y, Ichikawa K, Fujio C, Tomita S, Imura J, Fujimori T. Irregular arrangement of collecting venules (IRAC) provides a critical endoscopic insight in *Helicobacter pylori*-induced gastritis: A secondary publication. *Biomed reports* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Jan 25];1(1):23–7. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2012.8>
80. Yang J-M, Chen L, Fan Y-L, Li X-H, Yu X, Fang D-C. Endoscopic patterns of gastric mucosa and its clinicopathological significance. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Nov [cited 2019 Jan 25];9(11):2552–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606095>
81. Suzuki H, Marshall B, Warren R. *Helicobacter pylori*. 2016. 1-267 p.
82. Yagi K, Honda H, Yang JM, Nakagawa S. Magnifying endoscopy in gastritis of the corpus. *Endoscopy* [Internet]. 2005;37(7):660—666. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2005-861423>
83. Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, Akpinar H. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study. *Helicobacter* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Jan 25];14(1):12–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1523-5378.2009.00650.x>
84. Machado RS, Viriato A, Kawakami E, Patrício FRS. The regular arrangement of collecting venules pattern evaluated by standard endoscope and the absence of antrum nodularity are highly indicative of *Helicobacter pylori* uninfected gastric mucosa. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Jan 25];40(1):68–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865807004860>
85. Garcés-Durán R, García-Rodríguez A, Córdova H, Cuatrecasas M, Ginès À, Gonzalez-Suarez B, et al. Association between a regular arrangement of collecting venules and absence of *Helicobacter pylori* infection in a European population. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2019;90(3):461–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.05.027>
86. Cho J-H, Chang YW, Jang JY, Shim J-J, Lee CK, Dong SH, et al. Close observation of gastric mucosal pattern by standard endoscopy can predict *Helicobacter pylori* infection status. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013

Feb [cited 2019 Jan 25];28(2):279–84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.12046>

87. Tongtawee T, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Dechsukhum C, Loyd RA, Matrakool L. Correlation between gastric mucosal morphologic patterns and histopathological severity of helicobacter pylori associated gastritis using conventional narrow band imaging gastroscopy. *Biomed Res Int*. 2015;2015(May).
88. Nakashima H, Kawahira H, Kawachi H, Sakaki N. Artificial intelligence diagnosis of helicobacter pylori infection using blue laser imaging-bright and linked color imaging: A single-center prospective study. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):462–8.
89. Lu YF et al. Current situation and prospect of artificial intelligence application in endoscopic diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Artif Intell Gastrointest Endosc* 2021; 2(3): Contents. 2021;7164(3):50–94.
90. Pannala R, Krishnan K, Melson J, Parsi MA, Schulman AR, Sullivan S, et al. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy. *VideoGIE*. 2020;5(12):598–613.
91. Watanabe K, Nagata N, Nakashima R, Furuhashi E, Shimbo T, Kobayakawa M, et al. Predictive findings for Helicobacter pylori-uninfected, -infected and -eradicated gastric mucosa: validation study. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Jul 21 [cited 2019 Jan 25];19(27):4374–9. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i27/4374.htm>
92. Li L, Jing J, Gao H, Zhang C, Lou H, Pan W. Regular arrangement of collecting venules under endoscopy for predicting a Helicobacter pylori-negative stomach: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;44(4):286–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.08.003>
93. Okubo M, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yoshioka D, Maeda Y, et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during H. pylori eradication. *J Gastroenterol* [Internet]. 2011;46(2):175–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0335-0>
94. Tahara T, Horiguchi N, Yamada H, Yoshida D, Terada T, Okubo M, et al. Comparative study of magnifying narrow-band imaging and conventional white light endoscopy in the diagnosis of Helicobacter pylori status after eradication therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2019;
95. Majima A, Dohi O, Takayama S, Hirose R. Linked color imaging identifies important risk factors associated with gastric cancer after successful eradication of Helicobacter pylori. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2019;90(5):763–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.06.043>
96. Delgado-Guillena PG, Morales-Alvarado VJ, Elosua-González A, Murcia Pomares O, Pérez-Aisa A, Córdova H, Alcedo J, Calvet X F-EG. Gastroenterologists' attitudes on the detection and management of gastric

pre-malignant conditions: results of a nationwide survey in Spain. *Eur J Cancer Prev.* Dec 23(Publish Ahead of Print).

97. Bornschein J, Tran-Nguyen T, Fernandez-Esparrach G, Ash S, Balaguer F, Bird-Lieberman E, Córdova H, Dzerve Z, Fassan M, Leja M, Lyutakov I, Middelburg T, Moreira L, Nakov R, Nieuwenburg SAV, O'Connor A, Realdon S, DeSchepper H, Smet A, Spaander MCW, Tolma KJ. Biopsy sampling in upper gastrointestinal endoscopy - a survey from ten tertiary referral centres across Europe. *Dig Dis.* Epub ahead.
98. Robles-Medranda C, Valero M, Puga-Tejada M, Oleas R, Baquerizo-Burgos J, Soria-Alcívar M, et al. High-definition optical magnification with digital chromoendoscopy detects gastric mucosal changes in dyspeptic-patients. *World J Gastrointest Endosc.* 2020;12(1):23–32.
99. Matrakool L, Tongtawee T, Bartpho T, Dechsukhum C, Loyd RA, Kaewpitoon SJ, et al. Improved Detection of Helicobacter pylori Infection and Premalignant Gastric Mucosa Using Conventional White Light Source Gastroscopy. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet].* 2016;17(4):2099—2103. Available from: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.4.2099>
100. Lee JY, Kim N. Diagnosis of Helicobacter pylori by invasive test: Histology. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):1–8.
101. Yuan C, Lin XM, Ou Y, Cai L, Cheng Q, Zhou P, et al. Association between regular arrangement of collecting venules and Helicobacter pylori status in routine endoscopy. *BMC Gastroenterol [Internet].* 2021;21(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01960-w>
102. Fiuza F, Maluf-Filho F, Ide E, Furuya CK, Fylyk SN, Ruas JN, et al. Association between mucosal surface pattern under near focus technology and Helicobacter pylori infection. *World J Gastrointest Endosc [Internet].* 2021;13(10):518—528. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC8546563>
103. Ebigbo A, Marienhagen J, Messmann H. Regular arrangement of collecting venules and the Kimura-Takemoto classification for the endoscopic diagnosis of Helicobacter pylori infection: Evaluation in a Western setting. *Dig Endosc.* 2021;33(4):587–91.
104. Glover B, Teare J, Patel N. Assessment of Helicobacter pylori status by examination of gastric mucosal patterns: Diagnostic accuracy of white-light endoscopy and narrow-band imaging. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1).

Declaración de código ético y buenas prácticas

Los estudios se realizan siguiendo los principios expresados en la declaración de Helsinki y han sido aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamento del Hospital Clínic. Todos los datos referentes a pacientes permanecieron en el anonimato y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

DECLARACIÓN DEL DOCTORANDO

EL DOCTORANDO, RODRIGO VICENTE GARCÉS DURÁN,

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título "Diagnóstico endoscópico de *Helicobacter pylori* basado en el patrón de vénulas colectoras gástricas", para optar al grado de Doctor en Medicina, no contiene plagio. Conozco y consiento que la tesis podrá ser sometida a procedimiento para comprobar su originalidad.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona a 16 de marzo de 2022.



Dr. Rodrigo Vicente Garcés Durán

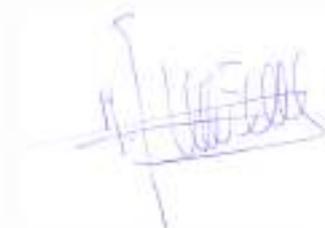
DECLARACIÓN DE LA DIRECTORA Y TUTORA DE LA TESIS

LA DRA. MARÍA GLORIA FERNÁNDEZ ESPARRACH, INVESTIGADORA SENIOR DEL INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (IDIBAPS) DE BARCELONA,

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título "Diagnóstico endoscópico de *Helicobacter pylori* basado en el patrón de vénulas colectoras gástricas", presentada por Rodrigo Vicente Garcés Durán para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección y tutela, cumpliendo los códigos éticos y de buenas prácticas, y sin conocimiento de que se haya producido ningún plagio.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona a 16 de marzo de 2022.



Dra. María Glòria Fernández Esparrach

DECLARACIÓN DEL DIRECTOR Y TUTOR DE LA TESIS

EL DR. HENRY NELSON CÓRDOVA GUEVARA, INVESTIGADOR SENIOR DEL INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (IDIBAPS) DE BARCELONA,

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título "Diagnóstico endoscópico de *Helicobacter pylori* basado en el patrón de vénulas colectoras gástricas", presentada por Rodrigo Vicente Garcés Durán para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección y tutela, cumpliendo los códigos éticos y de buenas prácticas, y sin conocimiento de que se haya producido ningún plagio.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Barcelona a 16 de marzo de 2022.



Dr. Henry Nelson Córdova Guevara

