

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

**ESTUDIO COMPARATIVO, PROSPECTIVO Y RANDOMIZADO
DE TRES PREPARACIONES PARA EL ESTUDIO DEL COLON
MEDIANTE CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE COLON**

TESIS DOCTORAL

Victoria Alejandra Jiménez García

DICIEMBRE 2016

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

**ESTUDIO COMPARATIVO, PROSPECTIVO Y RANDOMIZADO
DE TRES PREPARACIONES PARA EL ESTUDIO DEL COLON
MEDIANTE CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE COLON**

TESIS DOCTORAL

Victoria Alejandra Jiménez García

Directores

Dr. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez

Dr. Federico Argüelles Arias

DICIEMBRE 2016

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

Prof. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y el Dr. Federico Argüelles Arias, Doctor en Medicina y Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla

Certifican:

Que el presente trabajo de investigación titulado "**Estudio comparativo, prospectivo y randomizado de tres preparaciones para el estudio del colon mediante Cápsula Endoscópica de Colon**" ha sido desarrollado bajo nuestra dirección por Dña. Victoria Alejandra Jiménez García, a fin de obtener el grado de Doctor.

La doctoranda reúne, a nuestro juicio, preparación y capacidad investigadora suficiente para su lectura y defensa ante el Tribunal, así como para obtener el mencionado título.

En Sevilla, 2 de Diciembre de 2016

*“A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar
sería menos si le faltara una gota”
S. Teresa de Calcuta*

*A Dios, por darme una nueva oportunidad cada día,
A mis *padres* y *hermanos*, por su apoyo incondicional, por ser un ejemplo de vida
y por motivarme siempre para seguir adelante
A mis *maestros*, por enseñarme más allá de la ciencia.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Manuel Herrerías, mi *maestro*, por haber sido el vínculo entre la relación México-España, por transmitirme sus conocimientos y experiencias, por ayudarme a crecer como profesional y persona aún en la adversidad.

A Loli por estar siempre ahí, por sus consejos siempre acertados y por su apoyo en todo momento, haciendo que me sintiera como si estuviera en casa a pesar de la distancia.

Al Dr. Federico Argüelles Arias, por siempre mi *tutor*, por estar presente en los momentos más importantes de mi formación profesional, por su paciencia e ideas, por dedicar parte de su valioso tiempo en la elaboración de este trabajo y por sus palabras de aliento en los momentos más difíciles.

Al Dr. Rafael Romero Castro, por sus consejos y constantes refuerzos positivos así como su incondicional apoyo al inicio de mi ejercicio profesional.

Al Dr. Ángel Vilches Arenas, por su infinita paciencia, disposición y por dedicar su tiempo colaborando en la redacción y el análisis de este estudio; sin su valiosa ayuda, haciendo fácil lo difícil, no hubiera sido posible finalizar este trabajo.

Al Dr. Ángel Caunedo, por su tiempo, paciencia, ideas, colaboración y consejos en la elaboración del proyecto inicial, desarrollo y redacción de este estudio.

A todo el personal que conforma la Unidad de Aparato Digestivo, médicos, residentes, enfermeras/os, auxiliares, celadoras y administrativos por ser siempre un apoyo incondicional, por sus palabras de aliento y por hacer el trabajo más alegre.

A los Dres. Takahisa Matsuda, Yutaka Saito y Yamada Masayoshi por su colaboración en la recolección de información para elaborar el marco teórico de este trabajo así como por su apoyo moral y consejos aún en la distancia.

Al Dr. Federico Roesch Dietlen, mi *tutor* y *maestro*, por haber sido el enlace con España, por haber confiado y haberme dado la oportunidad desde el inicio y por haberme guiado en el camino de mi formación como estudiante y Médico.

Al Dr. Arturo Gutiérrez Wong y al Dr. Roberto Juárez Baizabal, mis *amigos* y *maestros*, por enseñarme que con esfuerzo y dedicación los sueños se pueden cumplir y las metas se pueden alcanzar.

A los Dres. Javier Romero, Belén Maldonado, Patricia Cordero, María Luisa Morales, Alba Belda y Mileidis San Juan, así como a mis *amigas* y compañeras de residencia María Jesús Carrillo y Fernanda Guerra por su apoyo moral, comprensión y continua motivación.

AA	Ácido Ascórbico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINEs	Antiinflamatorios No Esteroideos
AJCC	<i>American Joint Cancer Committee</i>
APC	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
CEST	Terminología Estructurada para Cápsula Endoscópica
CCR	Cáncer Colorrectal
CRC	<i>Colorectal Cancer</i>
CCE	Cápsula Endoscópica de Colon
CCD	Dispositivos de Carga acoplada
CE	Cápsula Endoscópica
CMOS	Semiconductor Complementario de Óxido Metálico
DR3	Data Recorder o grabadora
DDW	<i>Digestive Disease Week</i>
EBDC	Enema con Bario de Doble Contraste
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>
ESO®	Cápsula endoscópica de esófago
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPC	<i>Good Clinical Practice</i>
gSOH	Test de Sangre Oculta en Heces
HDOO	Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBD	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>
ICCE	<i>International Conference on Capsule Endoscopy</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IECAs	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
LED	Diodos Emisores de Luz blanca
M2A®	<i>Mouth to anus</i>
NaP	Fosfato de sodio
PEG	Polietilenglicol
PEG/AA	Polietilenglicol más Ácido Áscórbico
PSE	<i>Polyp Size Estimation</i>

SB®	Cápsula de intestino delgado
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SF	Sigmoidoscopia Flexible
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TT	Tiempos de Tránsito
TIF	Test Inmunohistoquímico Fecal
UEGW	<i>United European Gastroenterology Week</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
US	<i>United States of North America</i>

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1. Cápsula Endoscópica	
1.1.1. Historia de la cápsula endoscópica	
1.1.2. Tipos de cápsula endoscópica	
1.1.3. Indicaciones, contraindicaciones y limitaciones de la cápsula endoscópica de intestino delgado	
1.1.4. Procedimiento para la ingestión de la cápsula endoscópica	
1.2. Cápsula Endoscópica de Colon (PillCam® Colon)	
1.2.1. Procedimiento	
1.2.2. Papel de la PillCam® Colon en el cribado de CCR	
1.2.2.1. Cáncer colorrectal: epidemiología y prevención	
1.2.2.2. PillCam® Colon y detección de lesiones colónicas	
1.2.3. Importancia de la preparación en la colonoscopia convencional	
1.2.3.1. Tipos de preparación colónica	
1.2.3.2. Escalas de valoración de limpieza colónica	
1.2.4. Preparación colónica para PillCam® Colon	
1.2.4.1. Tipos de preparación	
1.2.5. Panendoscopia con PillCam® Colon	
II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	61
III. OBJETIVOS.....	64
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	66
4.1. Material	
4.1.1. Plataforma de la cápsula endoscópica PillCam® Colon	
4.1.1.1. PillCam® Colon 2	
4.1.1.2. Sensores PillCam®	
4.1.1.3. Grabadora o <i>Data Recorder</i> (DR 3)	
4.1.1.4. Estación de trabajo (<i>software</i> RAPID®)	
4.1.2. Preparación para la limpieza colónica y procedimiento	
4.1.3. Lectura de PillCam® Colon 2	
4.2. Métodos	
4.2.1. Tipo de estudio	

- 4.2.2. **Ámbito de estudio**
- 4.2.3. **Periodo de estudio**
- 4.2.4. **Sujetos incluidos en el análisis**
- 4.2.5. **Criterios de inclusión**
- 4.2.6. **Criterios de exclusión**
- 4.2.7. **Intervención**
- 4.2.8. **Variables incluidas en el estudio**
 - 4.2.8.1. **Datos demográficos y antecedentes personales**
 - 4.2.8.2. **Indicaciones**
 - 4.2.8.3. **Limpieza colónica**
 - 4.2.8.4. **Propulsión, exploraciones completas, excreción de la cápsula y último segmento visualizado**
 - 4.2.8.5. **Tiempos de tránsito intestinal**
 - 4.2.8.6. **Hallazgos colónicos y extracolónicos**
 - 4.2.8.7. **Hallazgos extracolónicos relevantes y no relevantes**
 - 4.2.8.8. **Hallazgos colónicos relevantes y no relevantes**
 - 4.2.8.9. **Efectos adversos**

4.3. Criterios éticos

- 4.3.1. **Comité Ético de Investigación Clínica**
- 4.3.2. **Consentimiento e información al paciente**
- 4.3.3. **Confidencialidad**

4.4. Análisis estadístico

V. RESULTADOS.....90

5.1. Población de estudio

5.2. Características demográficas de los pacientes

5.3. Grado de limpieza

- 5.3.1. **Grupo A (PEG/AA 2 Litros + NaP)**
- 5.3.2. **Grupo B (PEG 4 Litros + NaP)**
- 5.3.3. **Grupo C (PEG/AA 2 Litros + PEG/AA 2 Litros)**

5.4. Propulsión, exploraciones completas y excreción de la cápsula

5.5. Tiempos de tránsito intestinal

5.6. Hallazgos extracolónicos y colónicos

- 5.6.1. **Hallazgos extracolónicos**

5.6.2. Hallazgos colónicos	
5.7. Relación entre hallazgos colónicos relevantes y limpieza por segmentos	
5.8. Relación entre factores demográficos y grado de limpieza colónica	
5.9. Grado de acuerdo entre lectores respecto a la limpieza	
5.10. Efectos adversos	
VI. DISCUSIÓN.....	115
6.1 Limpieza colónica	
6.2. Propulsión de la PillCam® Colon (tiempos de tránsito intestinal y exploraciones completas)	
6.3. Hallazgos colónicos y extracolónicos	
6.4. Relación entre limpieza global y hallazgos colónicos relevantes	
6.5. Relación entre factores demográficos y limpieza del colon	
6.6. Diferencias interobservador	
6.7. Limitaciones	
VII. CONCLUSIONES.....	130
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	132
IX. ANEXOS.....	142
8.1. Aprobación del comité de ética del Hospital Virgen Macarena	
8.2. Hoja de información para los pacientes y consentimiento informado de participación en el estudio	
8.3. Consentimiento informado de PillCam® Colon 2	
8.4. Hoja de preparación para los pacientes	
X. ÍNDICE DE FIGURAS.....	153
XI. ÍNDICE DE TABLAS.....	156
XII. ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS.....	159

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Cápsula Endoscópica

1.1.1. Historia de la cápsula endoscópica

La historia de la cápsula endoscópica se remonta a la década de los 80's, tiempo en el que el estudio del intestino delgado suponía un verdadero reto para los gastroenterólogos debido a que los métodos diagnósticos disponibles en ese tiempo no eran lo suficientemente útiles en la detección de lesiones localizadas en intestino medio.

Fue en 1981 cuando Gavriel Iddan (ingeniero militar israelí) conoció durante su año sabático en Boston, Estados Unidos (EEUU) al gastroenterólogo israelí Eitan Scapa que era su vecino en el mismo barrio (Brookline, Massachusetts, EEUU). Durante sus encuentros hablaban de estudios y proyectos que principalmente eran sobre la tecnología de los fibroendoscopios que en esos años apenas comenzaba y coincidían en la dificultad que tenían para estudiar el intestino delgado, así que juntos decidieron inventar “algo” para resolver ese problema. Sin embargo, tras su primer encuentro en E.E.U.U. no lograron desarrollar algún material que les ayudara a estudiar y visualizar el intestino delgado.

Pasaron diez años y en 1991 volvieron a encontrarse, esta vez en Rochester, NY, E.E.U.U. Discutieron nuevamente sobre la problemática para el estudio de intestino delgado. Gavriel Iddan sugirió que podía intentar separar y aislar las imágenes desde la punta del endoscopio gracias una nueva tecnología de imagen basada en dispositivos de carga acoplada (CCD) y enviarla o transmitirla a un monitor. Con estas bases un año después en Ramat Hasharon, Israel en la Clínica del Dr. Scapa, ambos crearon el concepto de una “videocapsula” para estudio del intestino delgado, sin embargo el dispositivo tenía como primer problema que sólo funcionaba unos minutos. Esto lo resolvieron mediante un semiconductor complementario de óxido metálico (CMOS) que requería niveles de potencia muy bajos en comparación con los anteriores CCD, aumentando con ello la vida útil de la cápsula.

En 1993 y después de muchos intentos, lograron crear el primer prototipo experimental de cápsula endoscópica (CE) inalámbrica (Figura 1).



Figura 1. Prototipo inicial de la cápsula endoscópica (1)

Paralelamente y de forma independiente en Londres, el Dr. Paul Swain trabajaba en un proyecto similar con cápsula inalámbrica que en 1994 presentó en Los Ángeles, E.E.U.U. en la *Digestive Disease Week* (DDW) y que se publicó en la revista *Gut* (2).

En 1997 la patente del prototipo inicial de la CE fue aprobada en EEUU; tras ello Gavriel Iddan presentó este proyecto al empresario Gravriel Meron para comercializar el producto. En ese mismo año, en la *United European Gastroenterology Week* (UEGW) en Birmingham, Inglaterra, Meron conoció a Paul Swain y decidieron trabajar juntos en el mismo proyecto. En enero de 1998 Gravriel Meron y Gavriel Iddan decidieron fundar Given Imaging® (GastroIntestinal Video ENdoscropy) para perfeccionar y comercializar la CE, para ello también se pusieron en contacto con Paul Swain y trabajaron juntos en Israel.

Los primeros estudios preclínicos con animales (cerdos) fueron realizados por Eitan Scapa en el Centro Médico “Assaf Harofeh”, Israel hasta desarrollar finalmente en enero de 1999 un prototipo para la ingestión en humanos. En Octubre de 1999 en la clínica del Dr. Scapa en Ramat-Hasharon, Israel, el Dr. Swain fue el primer voluntario sano en que se probó la CE y así se obtuvieron las primeras imágenes en directo del intestino delgado. Un año después se realizó el primer estudio en humanos, nuevamente en el Centro Médico “Assaf Harofeh”, Israel.

En la DDW de 2000 en San Diego, E.E.U.U. se presentaron las primeras imágenes obtenidas con la CE del intestino delgado; el primer estudio en donde

participaron voluntarios sanos y pacientes fue publicado en las revistas *Nature* (3) y *Gastrointestinal Endoscopy* (4). Gracias a ello, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en el año 2001 la CE con el nombre de M2A® (*mouth to anus*) Given Imaging® (Ltd, Yoqneam, Israel) (Figura 2).

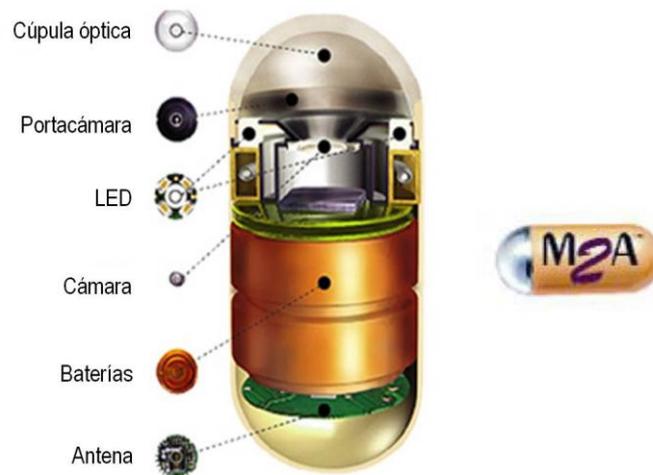


Figura 2. Cápsula Endoscópica M2A®

La cápsula M2A® medía 26x11mm y pesaba 3.7gr, estaba formada por una video cámara, una fuente de iluminación con cuatro diodos emisores de luz blanca (LED), un transmisor de imágenes, una pequeña batería y una antena (5). Capturaba 2 imágenes/seg con una batería de 6 horas y el ángulo de visión era de 140° con zoom 1:8; también contaba con una grabadora externa que recibía las señales emitidas por la cápsula y las almacenaba en forma de video para ser descargada en una estación de trabajo que contaba con un ordenador equipado con un *software* específico: RAPID® (actualmente v8.3) para leer los videos de la CE (6).

1.1.2. Tipos de cápsula endoscópica

Unos años después se realizaron mejoras en la cápsula M2A® surgiendo así la cápsula de *esófago* ESO1® y ESO2®, y de *intestino delgado* SB1®, SB2® y SB3®, esta última con menor peso (3 gr), mejor resolución, batería de 11 horas y captura de 2 a 6 imágenes/seg. En 2006 se comercializó

la cápsula de *colon* (CCE 1 y 2), que también se conoce como PillCam® Colon y de la cual se hablará en detalle más adelante.

A lo largo de estos años además de las cápsulas esofágicas, de intestino delgado y de colon de Given Imaging® (Ltd, Yoqneam, Israel ahora Medtronic, Inc, Dublin, Ireland), otras casas comerciales también han desarrollado cápsulas para el estudio del intestino delgado: EndoCapsule® (Olympus Optical Co, Tokyo, Japan) (7), MiroCam® (Intromedic, Seoul, Korea) (8) y OMOM® (Jinshan Science and Technology Group Chongqing, China) (9). Así mismo, ha salido al mercado una nueva cápsula: Capsocam® (CapsoVision, Cupertino, California, E.E.U.U.) (10) que tiene una visión de 360° y no transmite en tiempo real las imágenes, por tanto el paciente debe recuperarla después de expulsarla para hacer la descarga de las imágenes desde el dispositivo. Más recientemente se ha desarrollado un sistema de cápsula endoscópica controlada magnéticamente de forma externa mediante rotaciones para el estudio de la cavidad gástrica denominada NavyCam® MCE System (Ankon Technologies Co, Ltd, Wuhan, Shanghai, China) (11), funciona de forma similar que las otras cápsulas a diferencia del control externo y captura 2 imágenes/seg; después de la exploración de cavidad gástrica controlada externamente, la cápsula prosigue su recorrido de la forma habitual en el intestino delgado; este sistema, aunque es prometedor, por el momento sólo está disponible en Oriente.

En general, y con excepción de Capsocam®, el sistema de CE está formado por una videocámara, un conjunto de sensores más un registrador de datos que se coloca en un cinturón y una estación de trabajo que consiste en un ordenador de escritorio con un *software* para cargar y descargar los datos.

Como ya se ha comentado, cada videocápsula contiene baterías, un transmisor con antena y un set de LEDs acoplados a una cámara, todo ello dentro de una cápsula de plástico biocompatible. Las imágenes son capturadas mediante tecnología CCD o CMOS, dependiendo la casa comercial. Las cápsulas se proporcionan listas para la ingestión en una caja cerrada herméticamente; un imán en la caja mantiene un interruptor magnético abierto que mantiene la CE inactiva y una vez que la CE se retira de la caja se activa e inicia la captura de imágenes. A continuación la CE se ingiere mientras continua capturando imágenes a medida que viaja a lo largo del tubo digestivo.

La mayoría de las cápsulas capturan imágenes a frecuencias variables: PillCam ESO2® 18 imágenes/seg, SB2® captura 2 imágenes/seg, EndoCapsule® 2 imágenes/seg y Mirocam® 3 imágenes/seg. Algunas cápsulas tienen integrada una tecnología para captura variable: OMOM® puede ser controlada externamente y captura 1-2 imágenes/seg, mientras que SB3® y CCE2 tienen un sistema automático adaptativo de captura entre 2-6 imágenes/seg y 4-35 imágenes/seg, respectivamente.

En la mayoría de los sistemas de CE las imágenes se transmiten desde la misma cápsula a los sensores a través de señales de radiofrecuencia. Tras la adquisición de la imagen, el chip integrado transmite la imagen a través de la antena de radiofrecuencia a la grabadora de datos que se coloca al paciente mediante un cinturón.

Mirocam® utiliza una tecnología diferente para la transmisión de datos: *Human Body Communication*, que es diferente a la telemetría por radiofrecuencia de la PillCam®, EndoCapsule® y OMOM®. Esta tecnología utiliza el cuerpo humano como medio de conducción para la transmisión de datos de la CE hacia los electrodos colocados en el cuerpo del paciente. Esto reduce el consumo de potencia comparado con los dispositivos que utilizan tecnología de transmisión por radiofrecuencia. Como resultado, este sistema gasta menos energía para la transmisión de datos, aporta un mayor tiempo de operación y proporciona imágenes de alta resolución (320x320 píxeles a 3 imágenes/seg) (8).

El registrador de datos es una unidad de recepción y grabación que recibe y almacena las imágenes transmitidas por la cápsula. Es una unidad portátil que se coloca al paciente en la cintura mediante un cinturón que sostiene la grabadora durante el tiempo que dure el estudio. Se colocan también unos pequeños sensores sobre el cuerpo del paciente, o dentro del cinturón (*Sensor Belt-Given Imaging*®, Endocapsule®, OMOM2®, Mirocam®) o dentro de un chaleco (OMOM®, Navicam®) y sirven para recibir las imágenes transmitidas por la CE así como estimar su localización mediante el *software* instalado en la estación de trabajo. Antes de colocar la grabadora al paciente es necesario introducir desde la estación de trabajo los datos del paciente, asegurarse que tiene la batería completamente cargada y que los sensores están conectados (Figura 3 y 4).

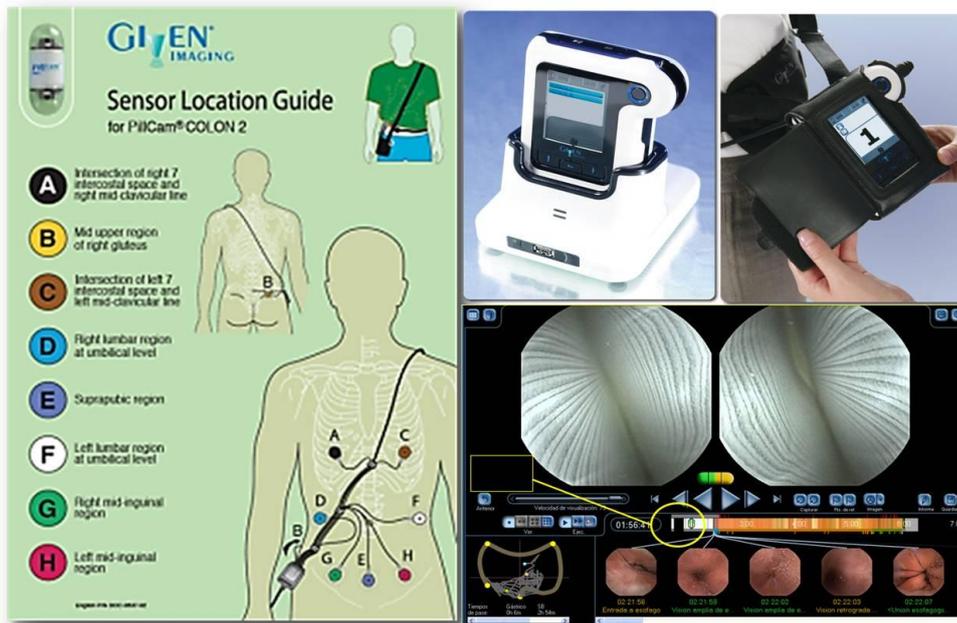


Figura 3. Material PillCam®



Figura 4. Material EndoCapsule® y Mirocam®

La estación de trabajo consiste en un ordenador de escritorio con un *software* instalado que permite procesar, almacenar las imágenes adquiridas por la cápsula y con ello generar vídeos para después poder visualizarlos. El *software* está diseñado para coordinar todos los pasos de un estudio con CE: identificación del paciente e inicialización de la grabadora registradora de datos antes del examen, control externo de la cápsula (Mirocam®, OMOM®, Endocapsule®, NavyCam®) (Figura 5), descarga de datos de la grabadora, recopilación de datos, visualización y análisis del video y finalmente elaboración del reporte final.

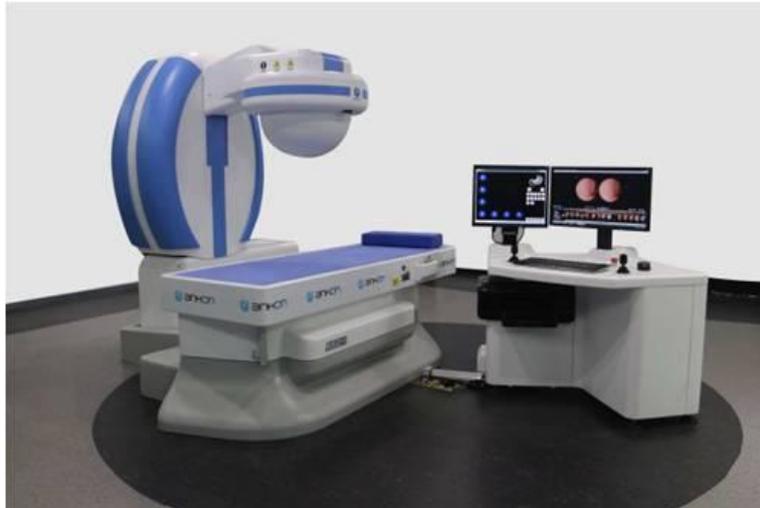


Figura 5. Sistema de control magnético externo de NavyCam®

En la Tabla 1 se detallan las especificaciones técnicas de las cápsulas endoscópicas disponibles (12-15).

Cápsula	PillCam®			EndoCapsule®	Mirocam®	OMOM2®	Capsocam®
	ES02®	SB3®	CCE2®				
							
Tamaño (mm)	11x26	11.4x26.2	11.6x32.3	11x26	11x24.5	11x25.4	11x31
Peso (g)	2.9	3.0	2.9	3.5	3.4	4.5	4.0
FPS	18	2-6	4-35	2	3	1-2	20max
Tiempo mínimo de grabación	33min	11hr	10hr	8hr	11hr	10hr	15hr
Cámaras	2	1	2	1	1	1	4
Campo de visión	169°	156°	172°	145°	170°	140°	360°
Transmisión	RF	RF	RF	RF	PCE	RF	USB
FDA	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Sensor de imagen	CMOS	CMOS	CMOS	CCD	CMOS	CCD	LEDs
Mejoras ópticas	NA	FICE		Contraste de imágenes	NA	NA	NA

FPS: fotogramas por segundo; RF: radiofrecuencia; PCE: propagación del campo eléctrico; USB: *universal serial bus*; FDA: Food and Drug Administration; CMOS: semiconductor complementario de óxido metálico; CCD: dispositivos de carga acoplada; LED: diodos emisores de luz blanca; FICE: Fujinon Intelligent ChromoEndoscopy; NA: no aplicable

Tabla 1. Especificaciones técnicas de las cápsulas endoscópicas disponibles

1.1.3. Indicaciones, contraindicaciones y limitaciones de la CE de intestino delgado

Las indicaciones aceptadas para el estudio de intestino delgado con CE son (16, 17): hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO), anemia por deficiencia de hierro, sospecha y extensión de Enfermedad de Crohn en ausencia de síntomas obstructivos o estenosis, tumores o sospecha de tumor de intestino delgado en ausencia de síntomas obstructivos y síndromes polipósicos hereditarios. Otras indicaciones, en algunos casos controversiales son: sospecha, extensión o refractariedad de enfermedad celiaca, evaluación de intestino delgado tras uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), dolor abdominal crónico y trastornos de malabsorción. Así mismo, recientemente se ha propuesto la utilidad de la CE en el seguimiento de pacientes con poliposis adenomatosa familiar tras colectomía con buenos resultados (18).

Las contraindicaciones de la CE son (19): pacientes con disfagia o trastornos en la deglución, antecedentes de cirugía abdominal del tracto gastrointestinal en que se sospechen cuadros obstructivos, estenosis o fístulas y pacientes en que se vaya a realizar una resonancia magnética en los siguientes siete días a la ingestión de la cápsula. Aunque por ahora no hay suficiente evidencia científica, por regla general la CE está contraindicada en mujeres embarazadas. Finalmente, la evidencia reciente sugiere que no existe contraindicación respecto al uso de CE en pacientes con marcapasos (20, 21).

La principal complicación tras la ingestión de la CE es la retención que se define como la permanencia de la CE en el interior del cuerpo del paciente durante más de 15 días sin síntomas obstructivos, tiempo definido por expertos en la *International Conference on Capsule Endoscopy (ICCE) for Capsule Retention* del 2005 (22). Debido a que los pacientes no suelen comprobar de forma cuidadosa la excreción de la cápsula, es obligatorio comprobarlo mediante radiografía simple o ecografía en los pacientes que exista sospecha o riesgo de retención. Esta complicación tiene una incidencia global del 1-2% en los pacientes en que se realiza CE (23), aunque las tasas reportadas varían entre el 0% y el 21% dependiendo de la indicación para el procedimiento con CE (24).

Afortunadamente la mitad de ellos excretan la cápsula de forma espontánea sin necesidad de intervención quirúrgica, endoscópica o farmacológica. De forma excepcional, se ha reportado algún caso de obstrucción intestinal aguda o posible perforación debido a la retención y ruptura de la CE (25).

La mayoría de los datos sobre retención de CE provienen de estudios realizados con cápsulas de 11x26mm de tamaño. Es importante tener esto en cuenta dado que en el mercado existen cápsulas de mayor (11x31mm) y menor tamaño (11x24mm). Por otro lado, como es de esperar, tienen mayor riesgo de retención de la CE los pacientes con consumo crónico de AINEs, enfermedad de Crohn extensa, cirugía abdominal previa, resección de intestino delgado o enteritis por radiación (Tabla 2).

Indicación de Cápsula Endoscópica	Tasa de retención
Voluntarios sanos	0%
Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro	1-2%
Sospecha de Enfermedad de Crohn	1-2%
Enfermedad de Crohn conocida	5-13%
Tumores de intestino delgado	10-25%
Sospecha de obstrucción de intestino delgado	20%
Total	1-2%

Tabla 2. Tasa de retención de la cápsula endoscópica de acuerdo a su indicación (26, 27)

Recientemente se realizó un estudio multicéntrico y retrospectivo en España que incluyó 5428 pacientes (28). Entre otras variables se analizó la incidencia de afectos adversos tras la ingestión de la CE y se observó que esta fue del 1.9% (2% para SB®, 0.9% para ESO® y 0.5% para PillCam® Colon); así mismo reportaron que la incidencia de retención de la CE fue significativamente mayor que la broncoaspiración de la misma y también que el sitio de retención más frecuente fue el intestino delgado (88.2%). El 97% de los

pacientes no presentaron síntomas o éstos fueron mínimos y fueron manejados de forma conservadora (64.4%).

En la búsqueda de una solución para reducir el riesgo de retención de la CE, se creó la cápsula Agile Patency® (29) (Given Imaging Ltd, Yoqneam, Israel ahora Medtronic, Inc, Dublin, Ireland). Esta cápsula mide 11x23mm, valora la permeabilidad intestinal y no captura imágenes. Tiene un cuerpo de lactosa con una pequeña cantidad de bario y en el centro una barra detectable por radiofrecuencia (Figura 6).

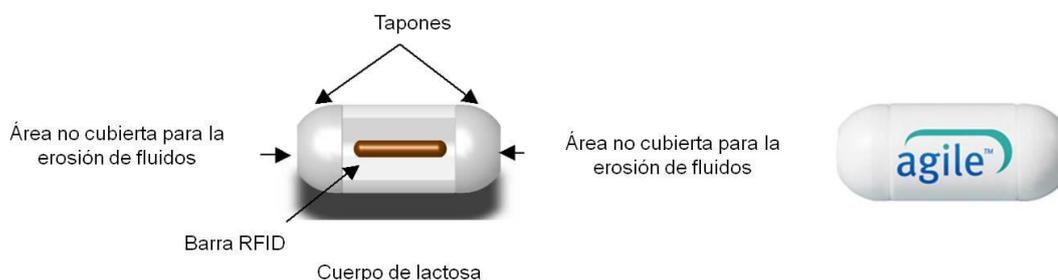


Figura 6. Capsula Agile Patency®

La cápsula está recubierta con una resina impermeable con excepción de los laterales que son permeables a las secreciones enzimáticas del intestino delgado que penetran dentro de la cápsula y lentamente la van desintegrando a partir de las 30-40 horas de la ingestión de la misma. De manera que si durante el recorrido la cápsula no puede progresar por existir una estenosis, iniciará su desintegración a partir de las 30-40 horas. Si la cápsula se excreta de forma intacta y no existe dolor abdominal es *prácticamente* seguro realizar un estudio con CE convencional (30).

Otra complicación de la CE es la aspiración del dispositivo en la vía aérea. Afortunadamente esto es poco frecuente y aunque en algunos casos es asintomático o se resuelve con la expectoración voluntaria del paciente (31), en otros requiere extracción inmediata. Tienen mayor riesgo de broncoaspiración personas con trastornos de la deglución, ancianos y pacientes con trastornos psiquiátricos. Se ha visto que un 2% de los pacientes con trastornos de la deglución (32) y un 20-25% de los niños requieren colocación endoscópica de la CE mediante un dispositivo diseñado para evitar el riesgo de aspiración (Figura 7) (33).

Las limitaciones de la CE consisten en que ésta es por ahora un dispositivo puramente diagnóstico y por tanto no tiene capacidad para tomar biopsias, insuflar aire ni lavar con agua o aspirar residuos. Además, aún no es posible en la práctica clínica manejarla desde el exterior (aunque existen algunos modelos con dispositivos externos para manejarla mientras está en cavidad gástrica) (11) y no ofrece posibilidades terapéuticas; no obstante se está trabajando en nuevos modelos que en un futuro puedan permitir todas estas posibilidades (34).



Figura 7. AdvanCE Delivery Device® (US Endoscopy) (35)

1.1.4. Procedimiento para la ingestión de la cápsula endoscópica

Con el fin de obtener un examen con CE satisfactorio, el procedimiento debe seguir ciertas normas relativas a una correcta preparación, administración, monitorización y descarga. Es importante recordar que la CE es un dispositivo de imagen que permite la captura de imágenes durante su recorrido, pero no tiene capacidad para aspirar o lavar las secreciones o residuos que pudieran existir en el intestino.

Actualmente no hay acuerdo sobre la preparación ideal en los pacientes que recibirán la CE de intestino delgado. Algunos estudios sugieren la utilidad de la preparación intestinal con Polietilenglicol (PEG) (36), Fosfato de Sodio (NaP), PEG más ácido ascórbico (PEG/AA) o NaP más citrato de magnesio (37). Otros estudios concluyen que ninguna de las preparaciones ofrece más ventajas en la detección de lesiones que el ayuno de 12 horas (38). Nuestro grupo de trabajo en la práctica clínica no recomienda la preparación intestinal para la CE de intestino delgado; por ello únicamente recomendamos al paciente permanecer en ayunas las 12 horas previas al estudio.

La técnica se realiza sin sedación y generalmente en régimen ambulatorio, lo que permite al paciente realizar vida normal durante el tiempo que dura la exploración. El día del procedimiento se recomienda a los pacientes que lleven ropa cómoda y holgada de dos piezas. Una vez que el paciente llegue a la consulta o al hospital, se procede a la inicialización del sistema e introducción de datos desde el ordenador que tiene instalado el *software* RAPID® v8.3. Posteriormente se colocan los sensores adheridos al abdomen del paciente o incluidos en un cinturón a través de los cuales se transmitirán las imágenes capturadas desde la cápsula a la grabadora, que actúa de receptor y guarda todas las imágenes emitidas por la CE desde el interior del paciente para después generar un vídeo.

Una vez finalizada la batería de la CE o cuando la CE es expulsada, el paciente debe regresar al centro hospitalario para que se realice la descarga de datos desde la grabadora en la estación de trabajo y finalmente corresponde al médico la lectura e informe del procedimiento.

1.2. Cápsula Endoscópica de Colon (PillCam® Colon)

En Octubre de 2006 surgió en el mercado la cápsula endoscópica de colon (CCE) (Given Imaging, Ltd, Israel ahora Medtronic, Inc, Dublin, Ireland); un dispositivo de 11.4x31.4mm con una cámara en cada extremo, captura de cuatro imágenes/seg (dos por cada polo de la cápsula), un ángulo de 156° y batería de diez horas de duración (39, 40).

Tras mejorar el sistema operativo, en 2009 apareció en el mercado la segunda generación de la CCE, que mide 11.6x32.3mm y captura automáticamente entre cuatro imágenes/seg cuando está estacionada y 35 imágenes/seg cuando está en movimiento, lo que permite optimizar el consumo de batería. Mientras el dispositivo está en el estómago tiene una frecuencia de 14 imágenes/min y cuando identifica el paso a intestino delgado, se pone en marcha el sistema de control automático de captura de imágenes.

La segunda generación de CCE tiene un ángulo de visión más amplio (172°) permitiendo así visualizar prácticamente los 360° de la luz del colon (Figura 8).

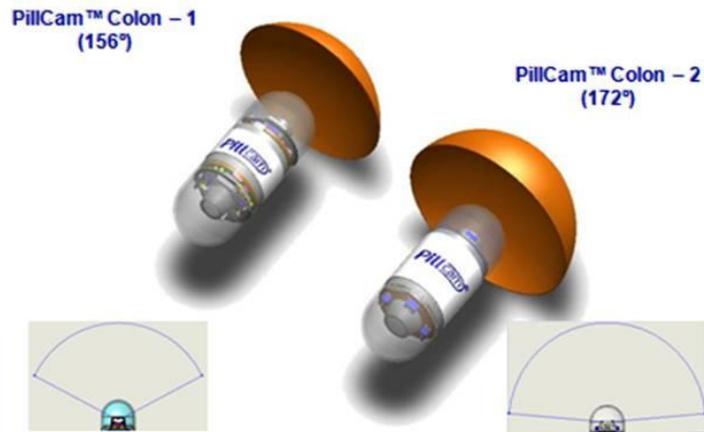


Figura 8. PillCam® Colon 1 y 2 (41)

Además la grabadora o *data recorder* (DR 3) “interactúa” con el paciente mediante señales acústicas, vibratorias e instrucciones escritas en la pantalla sobre los pasos a seguir durante el procedimiento. Otra de las mejoras consiste en que es posible visualizar la localización de la CCE en la pantalla de la grabadora al activar el *real time*, así como estimar la medida de los pólipos con una nueva herramienta del *software* (Figura 9).



Figura 9. Grabadora de PillCam® Colon 2 con *real time*

La CCE constituye una forma no invasiva y *prácticamente* segura (39) de visualizar todo el colon, con una muy baja tasa de fallos técnicos (3%) y una tasa de excreción alrededor del 90% (42), por lo que supone una alternativa a la colonoscopia convencional, considerada el patrón de oro en el cribado de cáncer colorrectal (CCR) y detección de lesiones colónicas.

La principal indicación de la CCE es la colonoscopia incompleta (43), lo que ocurre hasta en el 14% de todas las colonoscopias, o que esta se encuentre contraindicada. Otras posibles indicaciones serían: cribado de CCR en población de riesgo medio, evaluación de la actividad y extensión de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) colónica (44, 45), contraindicación para la sedación o anestesia o por negativa del paciente a someterse a la colonoscopia.

Las contraindicaciones para la CCE son similares a las de intestino delgado. La principal contraindicación es en pacientes con alto riesgo de retención de la CE (pacientes con enfermedad de Crohn, tumores de intestino delgado, enteritis actínica, consumo crónico de AINEs o anastomosis quirúrgica). Otras contraindicaciones son disfagia, trastornos de la deglución, embarazo (46) (24) y contraindicación para realizar la preparación colónica. En contraste con la cápsula SB y aunque existen algunas publicaciones, no hay por el momento suficiente evidencia científica sobre la seguridad de la CCE en pacientes pediátricos.(47)

1.2.1. Procedimiento

El procedimiento para administrar la CCE es prácticamente el mismo que la CE de intestino delgado, se realiza sin sedación y generalmente en régimen ambulatorio. A diferencia de la CE de intestino delgado, la CCE requiere una preparación y limpieza exhaustiva para la correcta visualización de la mucosa colónica como se detallará más adelante. El paciente debe acudir a la consulta o al hospital para que se realice el procedimiento. A su llegada se introducen los datos en el ordenador con el programa RAPID® v8.3, se comprueba el estado de la batería y se colocan los sensores sobre la piel del abdomen del paciente o en su defecto se coloca el cinturón que lleva los sensores integrados (Figura 10) y posteriormente se debe conectar a la grabadora.

Es importante la comprobación de la correcta colocación de los sensores, pues ellos serán los encargados de transmitir las imágenes a la grabadora o DR 3, colocada en un cinturón externo, que actúa de receptor y recoge toda la información emitida por la CE desde el interior del tracto

digestivo. Tras ello se ingiere la cápsula. Nuestro grupo de trabajo recomienda que se administre si es posible en decúbito lateral derecho, pues de esta manera es posible visualizar en la mayoría de los casos la Línea Z (48).



Figura 10. *Sensor Belt* para PillCam®

Como se ha mencionado previamente una de las mejoras de la 2ª generación de la CCE es que existe en todo momento una comunicación bidireccional entre la cápsula y la grabadora que emite señales acústicas, vibratorias e instrucciones escritas en su pantalla que guiarán al médico y al paciente a lo largo del procedimiento. Gracias a esta comunicación bidireccional, la DR3 “informa” al paciente el momento del paso de la CE a intestino delgado y del régimen de preparación a seguir, previamente establecido por el médico. Al mismo tiempo es posible visualizar en la pantalla de la grabadora la localización de la CCE gracias a la activación del *real time* que lleva incorporado (49).

Una vez finalizado el recorrido de la CCE, tras eliminarla por vía rectal o tras agotar la batería, el paciente acude de nuevo al centro hospitalario en donde entrega el equipo y se descarga la información grabada en la DR3 en la estación de trabajo, utilizando el *software* RAPID® v8.3, para después generar un vídeo que será analizado e informado por el médico asignado al caso.

A diferencia de la colonoscopia convencional la CCE tiene como principal ventaja el ser una técnica no invasiva y segura (Tabla 3) perfilándose así como una nueva herramienta útil en el cribado de CCR. Por este motivo se han realizado algunos estudios prometedores en cuanto a sensibilidad y valor

predictivo negativo en la detección de lesiones colónicas mediante CCE (50), como se detallará más adelante.

Requerimientos	Colonoscopia	PillCam® Colon
Tiempo que debe permanecer la limpieza del colon	~ 2 horas	~ 8 horas
Medio que utiliza la técnica para una mejor visualización	Aire ("insuflación")	Fluidos ("natural")
Agentes procinéticos	No	Sí
Capacidad de movimiento	Sí	No
Capacidad de aspirar restos	Sí	No
Capacidad terapéutica	Sí	No
Procedimiento invasivo	Sí	No
Requiere sedación o anestesia	Sí (en la mayoría de los casos)	No

Tabla 3. Comparación entre colonoscopia convencional y PillCam® Colon

1.2.2. Papel de la PillCam® Colon en el cribado de cáncer colorrectal

1.2.2.1. Cáncer colorrectal: Epidemiología y Prevención

Globalmente el CCR es el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres (51), representando en conjunto el 10% de todos los tumores a nivel mundial.

Existe una amplia variación geográfica en la incidencia en todo el mundo; las tasas estandarizadas por edad más altas están en Australia/Nueva Zelanda (44.8 y 32.2/100.000 hab en hombres y mujeres respectivamente), y las más bajas en África occidental (4.5 y 3.8/100.000 hab). Con 608.000 muertes estimadas cada año, el CCR ocupa la cuarta causa relacionada con muerte por cáncer en el mundo (52-54). (Figuras 11, 12 y 13).

De acuerdo a la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en 2012 en España, el cáncer con mayor incidencia por ambos sexos fue el CCR (Tabla 4) con una estimación de 32.2/100.000 hab (15%) y una tasa mortalidad de 14.7/100.000 hab (14.3%), siendo superado únicamente por el de pulmón con una tasa de mortalidad de 21.1/100.000 hab (20.6%) (Figura 14).

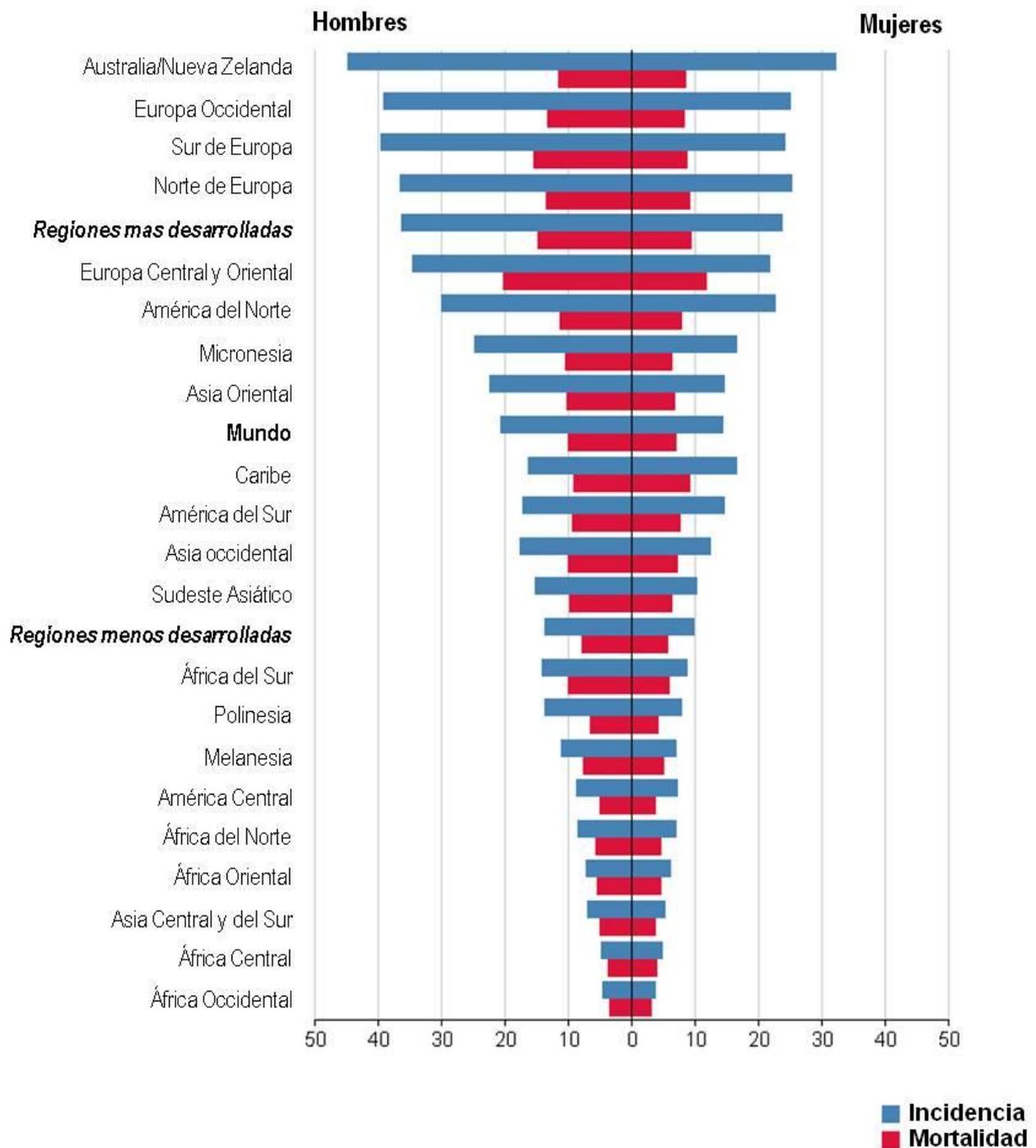


Figura 11. Estimación de tasas de mortalidad e incidencia del cáncer colorrectal en todo el mundo, ajustadas por edad/100.000 habitantes. GLOBOCAN (IARC 2013)

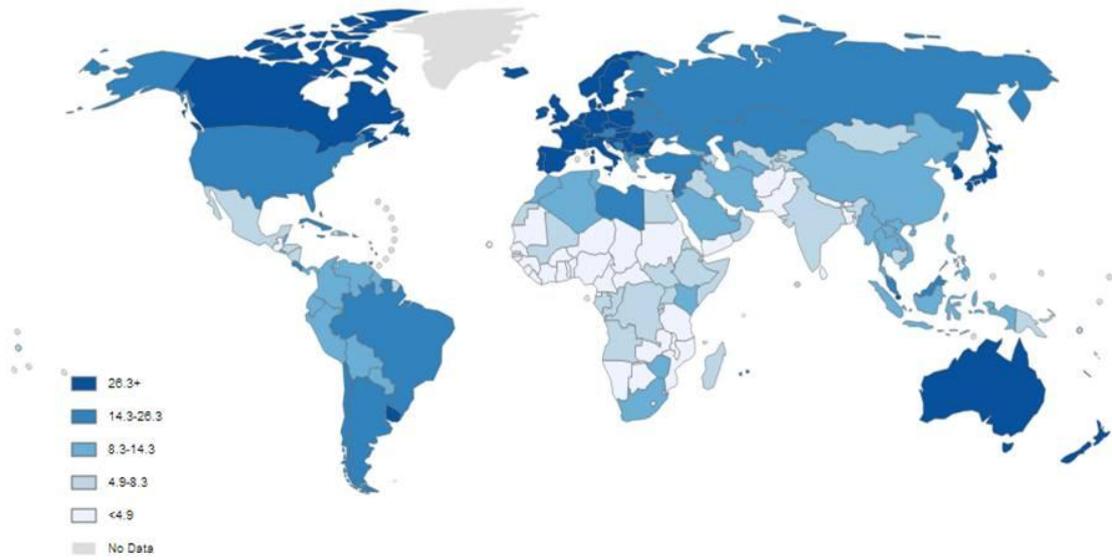


Figura 12. Estimación de la incidencia del cáncer colorrectal en ambos sexos a nivel mundial en 2012. GLOBOCAN (IARC 2013)

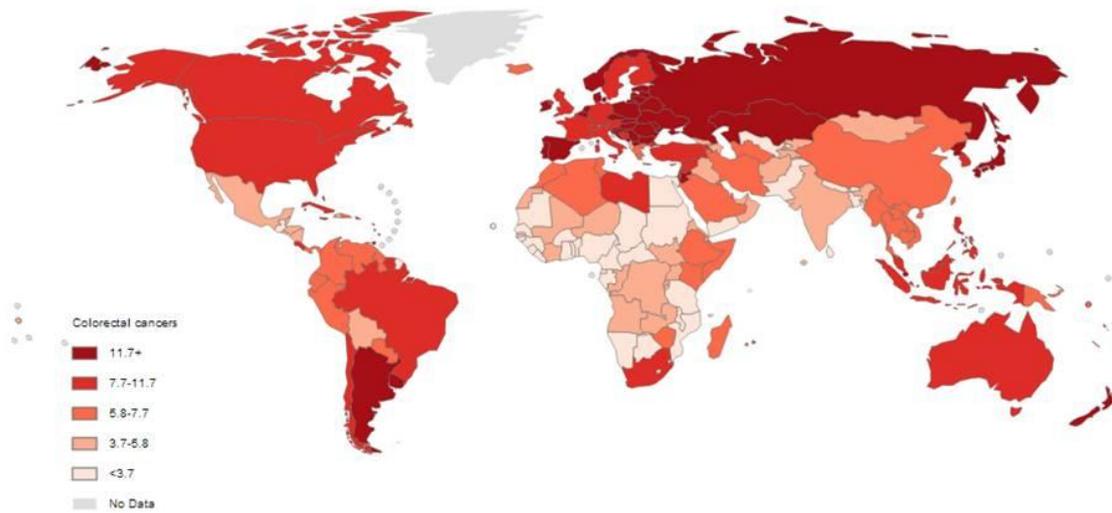


Figura 13. Estimación de la mortalidad del cáncer colorrectal en ambos sexos a nivel mundial en 2012. GLOBOCAN (IARC 2013)

	Hombre	Mujer	Ambos sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

Tabla 4. Cinco localizaciones de cáncer más frecuentes en España, SEOM 2012
(según total de nº de casos siguiendo orden decreciente)

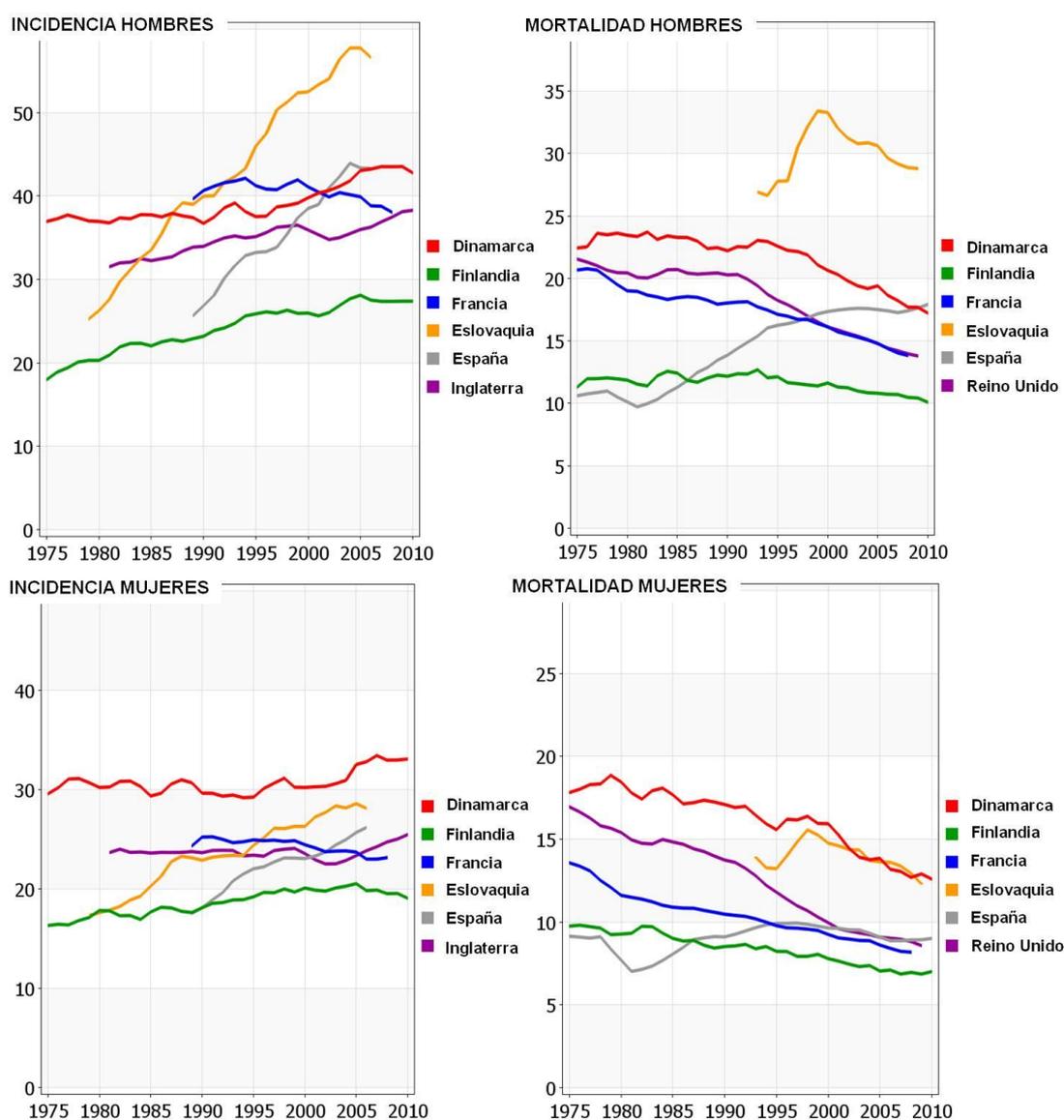


Figura 14. Tendencias en la incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal
(tasa ajustada por edad/100.000 hombres y mujeres, respectivamente).

GLOBOCAN (IARC 2013)

Se sabe que la mayoría de los tumores malignos del colon se desarrollan a partir de pólipos adenomatosos que crecen a través de las glándulas epiteliales del intestino. A grandes rasgos esto ocurre inicialmente por una mutación somática del gen supresor de tumores APC (*Adenomatous Polyposis Coli*), adicionalmente otras alteraciones genéticas de oncogenes y genes supresores de tumores así como inestabilidad cromosómica están implicados en este proceso que puede tardar años (55), en el que cambia de mucosa intestinal normal a adenoma, después a displasia de bajo/alto grado y finalmente a carcinoma (Figura 15).

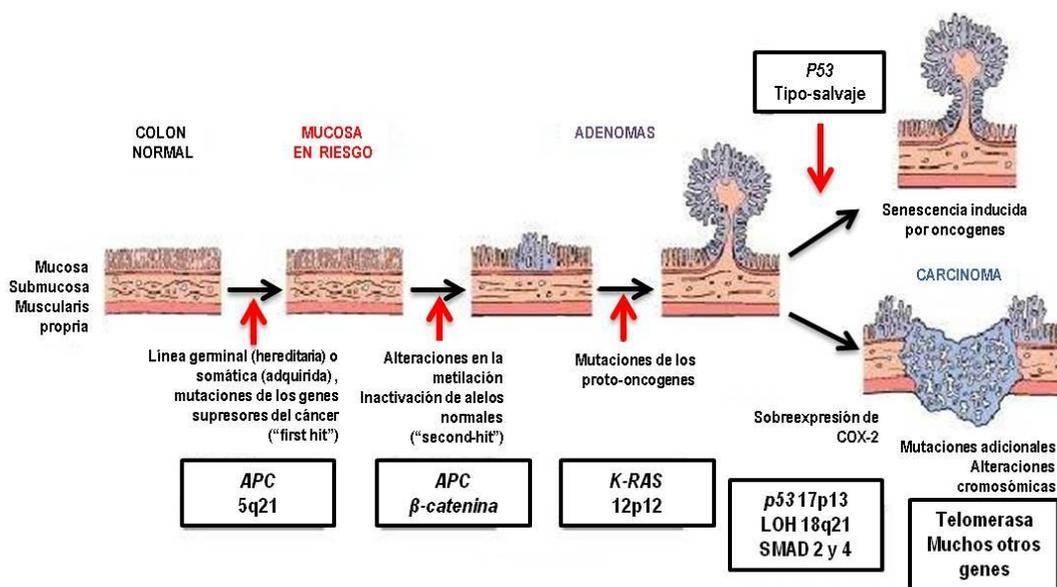


Figura 15. Evolución del cáncer colorrectal a través de la secuencia adenoma-carcinoma

Menos frecuentemente, el CCR puede surgir de lesiones no polipoideas y lesiones deprimidas, que se asocian principalmente a displasia de alto grado, con un comportamiento más agresivo y de crecimiento más rápido que las lesiones polipoideas de tamaño similar (56).

Generalmente cuando aparecen los síntomas del CCR es porque la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado y se asocia a un peor pronóstico. Estos síntomas no son específicos del CCR y pueden variar dependiendo la localización del tumor siendo los más frecuentes: cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal, pérdida de peso, debilidad y anemia

ferropénica, entre otros, éste último es más frecuentemente si afecta colon ascendente (57).

En el 2.5% de los casos, el CCR puede presentarse de forma sincrónica, con patrones histológicos de desarrollo idénticos o diferentes. La evidencia demuestra que los pacientes con tumores primarios *sincrónicos* tienen el mismo pronóstico que los pacientes con CCR en una sola localización. Hasta en un 3% de los casos pueden identificarse tumores primarios *metacrónicos* durante 5 años después de la cirugía o resección y la incidencia aumenta hasta en un 9% después de varias décadas en los supervivientes a largo plazo (52).

El *gold standard* para el diagnóstico de CCR establecido por todas las guías es la colonoscopia convencional (58), que tiene como principales ventajas la capacidad de determinar exactamente la localización del tumor, la toma de biopsias, la detección de tumores *sincrónicos* y la capacidad de reseca pólipos o lesiones precancerosas previniendo de esta manera el desarrollo de tumores *metacrónicos*.

Siguiendo las directrices internacionales, el estadiaje se realiza de acuerdo con el *American Joint Cancer Committee (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) TNM classification*, 7^o edición. En esta clásica herramienta de estadiaje intervienen 3 factores, que son el tamaño (N), número de ganglios con afectación tumoral (N) y la presencia de enfermedad a distancia (M) (Tablas 5 y 6) (59). La supervivencia del CCR depende del estadio en que se diagnostique la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

La prevención del CCR es posible gracias a que éste se desarrolla sobre lesiones premalignas. Está basada en la detección y resección endoscópica de los pólipos adenomatosos del colon, los cuales se detectan en el 11-40% de la población de riesgo estándar por encima de los 50 años, cuando se les explora el colon (60). La resección oportuna de estas lesiones ha demostrado la disminución en la tasa de incidencia de CCR (61).

La *prevención primaria* se define como el conjunto de medidas aplicadas sobre aquellas personas que aún no padecen una enfermedad, para evitar su aparición. Entre las estrategias de prevención primaria del CCR se han publicado estudios en relación a la predisposición genética, así como a la modificación de factores dietéticos y estilos de vida. La forma de CCR más frecuente es el tipo esporádico (90%), por lo que tiene sentido dirigir las

actividades de prevención primaria a la población general, además de los grupos de riesgo familiar.

Tumor primario (T)	
TX	El tumor primario no puede ser valorado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial o invasión de la lámina propia
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade a través de la muscular propia hasta tejidos peri-colorectales
T4a	El tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral
T4b	El tumor directamente invade o se ha adherido a otros órganos o estructuras
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existen metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en uno de los tres ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en en dos de tres ganglios linfáticos regionales
N1c	Tumor satélite depositado en la subserosa o en tejidos no peritonealizados
N2	Metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales (a:4-6, b: ≥ 7)
Metástasis (M)	
M0	No existe afectación a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio
M1b	Metástasis en mas de un órgano/sitio o el peritoneo

Estadio	T	N	M	Dukes
0	Tis	N0	M0	-
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	A
IIA	T3	N0	M0	B
IIB	T4a	N0	M0	B
IIC	T4b	N0	M0	B
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C
	T1	N2a	M0	C
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C
	T2-T3	N2a	M0	C
	T1-T2	N2b	M0	C
IIIC	T4a	N2a	M0	C
	T3-T4a	N2b	M0	C
	T4b	N1-N2	M0	C
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	

Tablas 5 y 6. Estadificación del cáncer colorrectal (Clasificación TMN)

Los objetivos de la *prevención secundaria* del CCR son disminuir la prevalencia de la enfermedad, disminuir las tasas de mortalidad y mejorar el pronóstico. Los *test* actualmente disponibles para el cribado de CCR se pueden dividir en dos tipos (62): *test* radiológicos o endoscópicos y *test* basados en heces. Los *test* basados en heces incluyen sangre oculta, *test* inmunohistoquímico fecal y *test* de detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) fecal. Los *test* endoscópicos y radiológicos incluyen colonoscopia convencional, sigmoidoscopia flexible, enema con bario de doble contraste, colonoscopia virtual o colonografía por tomografía axial computarizada (TAC) y la cápsula endoscópica de colon.

El *test* de sangre oculta en heces (gSOH) detecta presencia de sangre en las heces mediante una reacción química dependiente de la actividad de la peroxidasa. Tiene la ventaja de que es una prueba de bajo coste. El *test* de gSOH anual o bienal ha demostrado disminuir las tasas de mortalidad de CCR entre un 15-33% (63). Tiene la desventaja de que requiere 3 muestras de heces, lo que da como resultado una baja adherencia y además puede dar resultados falsos positivos si el paciente ingiere productos animales o vegetales antes de la prueba o si consume anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (64), y por otro lado existe riesgo de falsos negativos si está en tratamiento con ácido ascórbico o antioxidantes (65).

El *test* inmunohistoquímico fecal (TIF) es un *test* basado en anticuerpos que detecta y se une al componente globina de la hemoglobina; en comparación con el gSOH es más fácil de recoger y no es necesaria restricción en la dieta o medicación previa al *test*. La precisión global del TIF para detección de CCR es del 95% con una sensibilidad del 79% y especificidad del 94% (66). También se ha demostrado que el TIF tiene mayor sensibilidad en la detección de adenomas avanzados y CCR que el *test* de gSOH (67). La desventaja de este *test* es que es más caro que el de gSOH y su sensibilidad disminuye con el retraso en el envío o procesamiento de la muestra.

El *test* de detección de ADN fecal requiere una sola muestra de heces y no es necesaria restricción de la dieta o medicación previamente. Se ha reportado que el *test* de ADN fecal tiene una sensibilidad más alta que el TIF para la detección de CCR (92% vs 74%), adenomas con displasia de alto grado (69% vs 46%) y pólipos serrados sésiles (42% vs 5%), sin embargo la

especificidad del test de ADN fecal fue menor en comparación con el TIF (87-90% vs 95-96%) (68). La principal desventaja de este test es su alto coste, en comparación con los descritos previamente y por otra parte, similar a otras pruebas no invasivas, si el test es positivo, se necesita una colonoscopia de confirmación.

El enema con bario de doble contraste (EBDC) es una prueba radiológica no invasiva que proporciona una evaluación completa del colon con una sensibilidad y especificidad para la detección de pólipos de cualquier tamaño del 38% y 86% respectivamente (61). En la mayoría de los países desarrollados, las pruebas descritas previamente han sustituido en gran medida al EBDC en el cribado de CCR.

La colonoscopia convencional permite la visualización directa de la mucosa del colon. La insuflación de aire o CO₂, irrigación de agua y aspiración de fluidos facilitan la inspección detallada de la mucosa, haciendo posible la detección y extirpación de lesiones detectadas en el mismo acto. En algunos lugares se realiza bajo sedación profunda y otros bajo sedación superficial, incluso en algunos países la sedación se utiliza de forma esporádica. Esta técnica es operador-dependiente, requiere una preparación con soluciones de limpieza colónica, dieta baja en residuos y líquidos claros en los días previos como se describirá más adelante. Los protocolos con dosis partida (*split-dose*), en los que el paciente ingiere la mitad de la preparación el día del procedimiento, pueden mejorar el cumplimiento y actualmente se recomiendan para una mejor preparación (69). El riesgo de complicaciones mayores se ha reportado en un 2.8 por 1000 procedimientos (70) e incluyen complicaciones cardiopulmonares (debido a la sedación), la no visualización de lesiones, sangrado y una tasa del 0,08% de perforación que por lo general se asocia a polipectomía (71). Aunque tradicionalmente la colonoscopia se considera patrón de oro para el cribado de CCR, se ha reportado una tasa de adenomas ≥ 1 cm no detectados del 6% (72) en donde probablemente influyan varios factores, entre ellos la limpieza intestinal.

Por otro lado, la sigmoidoscopia flexible (SF) permite visualizar el colon izquierdo y recto en donde aproximadamente se desarrollan el 60% de los CCR. Comparada con la colonoscopia, la SF es segura, más rápida y mejor tolerada. No requiere sedación y la limpieza suele realizarse con enemas (73).

La desventaja es que la SF requiere colonoscopia de seguimiento dado que aproximadamente el 3-5% de los pacientes con CCR tendrán también lesiones en el colon proximal (50%). Por ello, la colonoscopia ha sustituido en la mayoría de los países a la SF en el cribado de CCR.

La colonoscopia virtual o colonografía por TAC (CTC) es una prueba radiográfica en la que es posible visualizar el colon y recto con imágenes bi o tridimensionales. Requiere una preparación intestinal que incluye dieta sin fibra, así como administración de un laxante y medio de contraste antes de la prueba. Después, mediante un catéter rectal se insufla CO₂ en el colon y posteriormente se realiza el estudio radiológico en dos posiciones: decúbito supino y prono. Posteriormente se deben interpretar las imágenes obtenidas. La colonoscopia está indicada para lesiones $\geq 10\text{mm}$ o más de 3 lesiones $>5\text{mm}$ (74). Se ha visto que esta técnica tiene un 69% de sensibilidad y 91% de especificidad en la detección de pólipos $>6\text{mm}$ (75).

Finalmente, como se ha comentado la cápsula endoscópica de colon (CCE) es una técnica no invasiva que permite la exploración de la totalidad del colon con un alto perfil de seguridad. Su principal indicación es la colonoscopia incompleta. En base a un estudio prospectivo y multicéntrico con CCE-2 seguida de colonoscopia en el que se incluyeron 884 pacientes, se había reportado una sensibilidad del 88% y una especificidad del 82% en la detección de adenomas $\geq 6\text{mm}$ en la población de riesgo medio de cribado de CCR (76). Recientemente se ha publicado un meta-análisis (77) en el que se incluyeron 14 estudios con 2420 pacientes (1128 para CCE-1 y 1292 para CCE-2). En él se observó que la CCE-2 tenía una sensibilidad del 86% para detectar pólipos $\geq 6\text{mm}$ y una especificidad del 85.7%. Con una sensibilidad $>85\%$ la CCE-2 puede considerarse clínicamente adecuada como test diagnóstico no invasivo o de *screening*, siendo superior a la colonoscopia virtual (78).

Con estos resultados, las técnicas no invasivas se perfilan como técnicas útiles y podrían suponer una alternativa a la colonoscopia, considerada patrón de oro en el cribado de CCR.

1.2.2.2. PillCam® Colon y detección de lesiones colónicas

Una de las principales ventajas de la CCE es que permite una visualización directa de la mucosa intestinal colónica de forma no invasiva sin necesidad de sedación, radiación ni insuflación de aire, siendo por tanto una alternativa a la colonoscopia en el cribado del CCR. En este aspecto se han realizado diferentes estudios con CCE para su validación como herramienta en el cribado en los que se evalúa su precisión en la detección de lesiones y se compara con la colonoscopia (79, 80). Además, como con la CCE no se puede obtener un diagnóstico histológico, se aceptan criterios morfológicos (un pólipo ≥ 6 mm o ≥ 3 pólipos) como marcadores indirectos de neoplasia avanzada (displasia de alto grado, componente vellosa o malignidad) (39, 40).

En la Tabla 7 se muestran algunos de los estudios más relevantes realizados con la CCE-1 y 2, que analizan la sensibilidad y especificidad de la CCE para detectar pólipos de cualquier tamaño y su precisión diagnóstica.

Autor, año	Pacientes con hallazgos significativos n, (%)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Eliakim, 2006 ³⁹	16 (19)	50%	82%	40%	88%
Schoofs, 2006 ⁴⁰	13 (36)	77%	70%	59%	84%
Van Gossum, 2009 ⁸¹	87 (27)	64%	84%	60%	86%
Gay, 2010 ⁸²	67 (53)	76%	76%	78%	74%
Sacher-Huvelin, 2010 ⁸¹	112 (21)	39%	88%	47%	85%
Pilz, 2010 ⁸⁴	6 (10)	50%	75%	19%	93%
Herrerías, 2011 ⁸⁵	60 (41)	84%	62%	78%	71%
Spada, 2011 ⁸⁶	13 (33)	62%	85%	67%	82%
Spada, 2011 ⁸⁷	7 (15)	100%	95%	78%	100%
Eliakim, 2009 ⁴⁹	18 (19)	89%	76%	46%	97%
Spada, 2011 ⁷⁹	45 (41)	84%	64%	62%	85%
Todos los estudios	384 (20)	63%	83%	57%	86%
Estudios con CCE-1	321 (19)	58%	85%	57%	86%
Estudios con CCE-2	63 (30)	86%	71%	56%	92%

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo

Tabla 7. Precisión diagnóstica de la cápsula endoscópica de colon para hallazgos significativos (pólipos ≥ 6 mm de tamaño, o ≥ 3 pólipos) (80)

En ellos se observó que en promedio, la sensibilidad de la CCE-1 para hallazgos significativos (pólipos ≥ 6 mm o ≥ 3 pólipos independientemente del tamaño) fue del 58% (39, 40, 49, 79, 81-87) lo que mejoró sustancialmente al 86% con la CCE-2. Estas tasas son más altas que el punto de corte para sensibilidad del 50% que la *American Cancer Society* ha adoptado para definir que un *test* es aceptable para realizar cribado (88).

Tal como refiere Spada (80) en las guías más recientes de la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), la aparente baja especificidad mostrada por la CCE-1 en algunos de los estudios previamente mencionados, está relacionada con la desigualdad técnica entre la PillCam® Colon y la colonoscopia, resultando una sobreestimación del tamaño de los pólipos por la cápsula para las lesiones diminutas (49, 79, 89, 90) y aunque los pólipos diminutos no son el objetivo principal de los *test* de imagen no invasivos, hay que destacar que su detección puede estar asociada a la prevención del CCR, por lo que esta baja especificidad no debería ser considerada como un obstáculo para la implementación de la CCE como herramienta de cribado.

Por otro lado, se realizó un análisis coste-efectivo comparando la CCE-1 con la colonoscopia como herramienta de cribado de CCR (91) en población de riesgo medio. En él se observó que aunque la PillCam® Colon no era una alternativa coste-efectiva cuando se asumía una aceptación similar a la de la colonoscopia, sí fue una opción eficiente cuando se supuso que la cápsula podría tener una adherencia un 30% mayor que la colonoscopia para el cribado de CCR, una premisa que aún no ha sido demostrada.

Se ha descrito que pacientes sin síntomas de alarma no parecen estar en mayor riesgo de neoplasias colorrectales (92). En este contexto, los *test* no invasivos podrían ser una alternativa a la colonoscopia, siendo preferidas las pruebas de imagen no invasivas como la CCE, debido a su capacidad para detectar otras lesiones no neoplásicas (malformaciones vasculares, cambios inflamatorios en la mucosa, etc). Sin embargo, en los pacientes con síntomas de alarma (rectorragia, anemia, pérdida de peso, cuadros de suboclusión intestinal), *test* de gSOH positivo o alto riesgo de CCR se deben preferir los *test* con alta sensibilidad como la colonoscopia (93) como primera opción.

Como se muestra en la Tabla 8 la sensibilidad de la CCE-2 para la detección de CCR es mejor que con la CCE-1; además como se mencionó

antes, recientemente se ha publicado un meta-análisis (77) en el que se observó que la CCE-2 tenía una sensibilidad del 86% y especificidad del 85.7% para detectar pólipos $\geq 6\text{mm}$, con una tasa de detección del 100% de CCR. Con estos resultados la CCE-2 puede considerarse clínicamente adecuada como test diagnóstico no invasivo o de *screening*.

Autor, año	Pacientes con cáncer, n	Verdaderos positivos	Falsos negativos
Estudios con CCE-1			
Eliakim, 2006 ³⁹	0	0	0
Schoofs, 2006 ⁴⁰	0	0	0
Van Gossum, 2009 ⁸¹	19	14	5
Sieg, 2009 ⁹⁰	1	1	0
Gay, 2010 ⁸²	0	0	0
Sacher-Huvelin, 2010 ⁸¹	5	3	2
Pilz, 2010 ⁸⁴	0	0	0
Spada, 2011 ⁸⁶	1	1	0
Spada, 2011 ⁸⁷	1	1	0
Estudios con CCE-2			
Eliakim, 2009 ⁴⁹	1	1	0
Spada, 2011 ⁷⁹	3	3	0

Tabla 8. Verdaderos positivos y falsos negativos de CCR (histológicamente confirmado) reportados con CCE (80)

La tasa de intubación cecal en la colonoscopia convencional es de un 60-90% (94, 95). Debido al riesgo de “pérdida” de lesiones en los tramos de colon no explorados y en función de los factores de riesgo de cada paciente (pólipos en colon derecho, historia familiar, indicación, etc.) podría ser aconsejable repetir la colonoscopia utilizando otros endoscopios (pediátrico, de rigidez variable o enteroscopia asistido con balón) o realizando la exploración mediante anestesia general y en caso de ser necesario recurrir a pruebas adicionales como EBDC, CTC (96) o CCE.

Las causas más frecuentes de colonoscopia incompleta incluyen angulaciones en colon izquierdo causadas por enfermedad diverticular o adherencias post-quirúrgicas, formación de bucles extensos o CCR estenosante (97).

Por tanto, se puede concluir que aunque aún no se ha podido demostrar que la CCE alcance la precisión diagnóstica de la colonoscopia convencional, ésta podría ser una alternativa razonable, con una sensibilidad y especificidad aceptables, para examinar la mucosa colónica en población de riesgo medio para cribado de CCR. Así mismo, la CCE tiene un lugar en la colonoscopia incompleta, en los pacientes en los que ésta esté contraindicada o en aquellos que se nieguen a realizarse colonoscopia convencional. Así mismo, es muy probable que el uso de la CCE incremente la adherencia de los pacientes en los programas de cribado de CCR.

Finalmente, es importante mencionar que el informe de CCE debe proporcionar información estandarizada sobre la calidad de preparación, detalles técnicos de la exploración y si ésta fue completa, así como los hallazgos significativos. En particular, la ESGE (80) recomienda que la morfología, tamaño y localización de cada pólipo se describan por separado. Así mismo los hallazgos extracolónicos se deben reportar cuando sean clínicamente significativos. Si los pacientes presentan un pólipo $\geq 6\text{mm}$ o ≥ 3 pólipos independientemente del tamaño, deberían ser enviados a colonoscopia tras CCE para polipectomía. Los pacientes sin hallazgos significativos en la CCE, deberían repetir la CCE u otro test de *screening* diferente después de 5 años a menos que la preparación colónica haya sido insuficiente o que la exploración haya sido incompleta.

1.2.3. Importancia de la preparación en la colonoscopia convencional

La eficacia diagnóstica de la colonoscopia depende entre otros factores de la limpieza colónica, pues es necesaria una visualización óptima para reconocer lesiones, resecarlas si es posible y recuperarlas.

En los últimos años se han descrito las características que definen la calidad de la colonoscopia (Tabla 9). Entre ellas se encuentra la limpieza colónica, por tanto de forma “arbitraria” es posible deducir que la calidad de la

colonoscopia es directamente proporcional, entre otros factores, al grado de limpieza que se detecte; aunado a ello se ha descrito que si ésta es deficiente disminuye la tasa de detección de adenomas (98), se prolonga el tiempo de la exploración e incrementa el riesgo de complicaciones.

Indicador	Tipo de indicador	Nivel aceptable
Tasa de detección de adenomas	Indicador de calidad	> 20%
Tasa de detección de adenomas tras sangre oculta en heces +	Indicador de calidad	> 40%
Tiempo de retirada del endoscopio	Indicador de calidad	> 6 minutos
Experiencia del endoscopista	Indicador de calidad	Previas 400. Anuales 200
Tasa de intubación cecal	Indicador de calidad	> 95%
Espera entre sangre oculta en heces + y colonoscopia	Indicador de calidad	< 6 semanas
Uso de sedación	Auditable	> 90%
Preparación adecuada	Auditable	> 90%
Tasa de perforación	Indicador de calidad	<1/1000 colonoscopias
Tasa de sangrado postpolipectomía	Indicador de calidad	<1/200 polipectomias
Descripción de las características de los pólipos	Auditable	100%
Personal, infraestructura y equipamiento de la unidad	Auditable	Al menos 2 endoscopistas de la unidad cumplen los requisitos
Programa de endoscopia independiente para el cribado	Auditable	100%
Registro de complicaciones	Auditable	100%
Resección de pólipos pediculados y sésiles/planos de hasta 2cm	Auditable	Intento 100%. Extirpación >95%
Tasa de pólipos extirpados recuperados	Auditable	> 95% pólipos >10mm. > 80% pólipos <10mm
Información y consentimiento informado	Indicador de calidad	100%
Acontecimientos adversos relacionados con falta de evaluación previa	Auditable	<10%
Indicadores de descontaminación	Indicador de calidad	Cada 3 meses
Existencia de programa de mejora continua de la calidad	Auditable	Cada 1-2 años

Tabla 9. Indicadores de calidad y resultados auditables en la monitorización de la calidad en la colonoscopia de cribado de CCR (99)

No existe consenso actualmente sobre cuál es el método ideal de limpieza colónica, pero ésta debe ser segura y conseguir una limpieza adecuada, rápida, sin provocar alteraciones mucosas macroscópicas y con una buena tolerancia de los pacientes sin causar malestar ni alteraciones hidroelectrolíticas. Al no existir un acuerdo general sobre cuál es el mejor método de limpieza, la preparación colónica se debe individualizar en cada paciente tomando en cuenta si existen antecedentes personales que contraindiquen alguna preparación en particular y no olvidando que además de la preparación con productos de limpieza es necesaria una restricción dietética al menos 48-72 horas antes de la colonoscopia.

Una revisión sistemática de 82 estudios demostró que ningún producto de limpieza colónica es superior sobre los otros disponibles en el mercado

(100). Paralelamente se ha reportado que la limpieza es inadecuada en un 21-25% de las colonoscopias realizadas (98, 101) siendo esto responsable de un tercio de las colonoscopias incompletas (102), aumento el tiempo de exploración y la necesidad de repetir el procedimiento o acortar el tiempo de vigilancia.

Por otro lado, el hecho de que la colonoscopia disminuya la incidencia global de CCR hasta 14 años después de su realización sin que reduzca el riesgo de cáncer de colon proximal más allá de 4 años, parece indicar que la capacidad de la colonoscopia en la prevención de cáncer de colon derecho es menor. En este aspecto juega un papel importante la frecuente mala preparación en esta parte del colon, que dificulta la identificación del verdadero ciego, así como la detección de lesiones planas en el colon proximal (103).

Se recomienda que para mejorar la adherencia de los pacientes a la preparación colónica, se informe detalladamente y por escrito el protocolo a seguir asegurándose que el paciente comprende cada paso y además proporcionales un teléfono de contacto para que puedan consultar cualquier duda que surja durante la preparación (104).

Respecto a la dieta, tres días antes de la colonoscopia puede tomar: caldo, pasta, huevo, carne y pescado hervido o a la plancha, quesos duros, pan tostado (no integral), agua, zumos colados, infusiones, café y bebidas sin gas. Tres días antes de la prueba evitar preparados de fibra, ensaladas, verduras, legumbres, patatas, arroz, frutas, carnes o pescados en salsa, embutidos, leche, grasas ni pasteles. Veinticuatro horas antes de la colonoscopia solo tomará líquidos "claros": agua, caldos filtrados, zumos colados (manzana, pomelo, limonada, etc), infusiones, café y bebidas sin burbujas, helados, gelatinas. Se recomienda evitar leche y sus derivados y líquidos de color rojo que pueden confundir con sangre y ocultar detalles de la mucosa. Se ha demostrado que siguiendo las recomendaciones dietéticas (mas una adecuada preparación con soluciones de limpieza) se obtiene una mejor limpieza colónica (105).

1.2.3.1. Tipos de preparación colónica

Los métodos más comúnmente empleados en nuestro medio se pueden clasificar en dos grupos: agentes osmóticos y agentes estimulantes (Tabla 10) (106-108).

Agentes Osmóticos				Agentes estimulantes
PEG (Macrogol 4000)	PEG (Macrogol 3350)	PEG + Ácido Ascórbico	Fosfatos	Picosulfato + Magnesio
PEG 4000 Bicarbonato sódico Cloruro sódico y potásico Sulfato sódico anhidro Bifosfato sódico	PEG 3350 Bicarbonato de sodio Cloruro de potasio Sulfato de sodio anhidro	PEG 3350 Sulfato sódico Ácido ascórbico	Fosfato disódico dodecahidratado Fosfato monosódico dihidratado	Picosulfato sódico Óxido de Magnesio Ácido cítrico anhidro
Evacuante Bohm® Evacuante Lainco® Casenglicol®	Kleanprep®	Moviprep®	Fosfosoda® Foslainco® Fosfoevac®	Citrafleet® Picoprep®
<ul style="list-style-type: none"> PEG: polímero macrogol + solución de electrolitos diluida. Acción osmótica: aumenta la retención de agua en el colon. Pueden ser administrados grandes volúmenes sin cambios significativos en el balance hidroelectrolítico del organismo. Solución isotónica e isosmótica con el colon. 			Acción osmótica: incrementando el transporte de líquido extracelular al lumen del intestino delgado que produce su distensión y peristaltismo.	Picosulfato sódico: Catártico estimulante a nivel del colon
		Ácido ascórbico: sinérgico al PEG		Óxido de Mg: Laxante osmótico
4 Litros	4 Litros	2 Litros	45mL + 120mL 45mL + 120mL	2 x 250mL
No requiere líquidos adicionales		+ 2 Litros de agua	+ > 2 Litros de agua	+ > 2 Litros de agua

Tabla 10. Diferentes agentes de preparación para la limpieza colónica disponibles en España

Agentes osmóticos

Son sustancias no absorbibles inertes metabólicamente como el Polietilenglicol (PEG) o sales hiperosmolares (Fosfato de sodio [NaP], citrato de magnesio, lactulosa, manitol). Ejercen su acción al aumentar la retención del agua en el colon o bien al estimular su secreción (109).

Preparaciones con Polietilenglicol. Las preparaciones con PEG (Solución evacuante Bohm®, Casenglicol®, Evacuante Lainco®, Kleanprep®, entre otros) que es un polímero isotónico no absorbible (110), son mejor toleradas, más rápidas y más seguras que el resto de los agentes osmóticos (111). Por

ello en la actualidad esta es la forma más frecuente de preparación oral para la limpieza colónica previa a la colonoscopia en los países occidentales.

La dosis estándar de PEG requiere la ingesta de cuatro litros de agua en un periodo de tres o cuatro horas, que es la principal desventaja: la cantidad de volumen que los pacientes necesitan ingerir y su sabor salado debido al sulfato sódico. Se recomienda la ingesta de 250mL cada 15 minutos hasta completar los cuatro litros o hasta que expulse líquidos claros a través del recto. Durante la limpieza se produce un mínimo intercambio de fluidos y electrólitos; con esta preparación en el 85-95% de los casos se alcanza una buena limpieza del colon (112).

No altera la mucosa colónica ni su histología y puede ser utilizado en pacientes con sospecha de EII. Es seguro en pacientes con trastornos hidroelectrolíticos (insuficiencia renal, cardíaca o hepática con ascitis), es más seguro (113) que los laxantes osmóticos (fosfato sódico, citrato magnésico y manitol) en los pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de los receptores de angiotensina II, diuréticos o AINEs y es el método de elección en los niños. Los principales efectos secundarios son náuseas, distensión abdominal y vómitos, y son secundarios al volumen ingerido.

No se ha demostrado que la administración de enemas, bisacodilo o metoclopramida como complementos a la dosis estándar de PEG mejoren ni la limpieza del colon ni la tolerancia del paciente por lo que no se recomiendan (114).

Otro tipo de preparaciones con PEG de bajo volumen están compuestas por PEG mas ácido ascórbico (PEG/AA) (Moviprep®). Moviprep® es una solución hipertónica que consigue la misma eficacia con un menor volumen (2 Litros) debido a que el ácido ascórbico ejerce una acción osmótica sinérgica al PEG y además inhibe la reproducción bacteriana y la generación de gas siendo por tanto mejor tolerado por los pacientes con igual eficacia y mayor adherencia (115-117).

Soluciones osmóticas hiperosmolares. Principalmente son laxantes osmóticos basados en NaP (Fosfosoda® y Fleet®, entre otros) que es un laxante salino que tiene como ventaja su bajo coste y el poco volumen necesario, dos dosis de 45mL separadas por 10-12 horas ingiriéndose la última

toma a menos de 6 horas de la colonoscopia, para conseguir una limpieza de colon adecuada, siendo igual de efectivo y probablemente mejor tolerado por el menor volumen que la solución PEG (118). Actúa extrayendo agua del plasma hacia el lumen intestinal, por ello pueden ocurrir cambios significativos en el volumen y electrolitos. Para prevenir la deshidratación del paciente cada toma debería acompañarse al menos de la ingesta de 750-1000mL de líquidos.

Los efectos secundarios consisten en trastornos electrolíticos (hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hiperosmolaridad plasmática, hiponatremia e hipernatremia) (119). Por ello se desaconseja su uso en pacientes ancianos, con deterioro de la función renal, deshidratación, hipercalcemia o hipertensión arterial que requieran IECAs ya que pueden desarrollar nefropatía por fosfatos, relacionada con la edad y dosis administrada del fármaco (120, 121). Por otro lado se han descrito lesiones aftoides en el colon tras su administración por lo que no es recomendable su uso en los pacientes con EII.

Además de la formulación acuosa, otra forma de tomar NaP aunque mucho más cara y no disponible en nuestro medio, es en comprimidos (Visicol®, Osmoprep®), tiene mejor sabor pero no mejor tolerancia (122).

Agentes estimulantes

Los productos catárticos o estimulantes producen una contracción de la pared del colon que estimula la evacuación del mismo. Se dispone de una combinación de picosulfato sódico con óxido de magnesio y ácido cítrico (Citrafleet®, Picoprep®) (123, 124). Su eficacia se sitúa en el 75-90% de los pacientes, aunque se puede acompañar de problemas electrolíticos y deshidratación en ancianos debido a su carácter de laxante osmótico de bajo volumen, aunque no tan frecuentes como los encontrados con NaP (111).

El picosulfato sódico actúa a nivel local como agente estimulante tras la biotransformación por las bacterias colónicas en un compuesto activo, mientras que el óxido de magnesio lo hace como laxante osmótico, reteniendo fluidos en el colon. Dado que el magnesio se elimina de forma exclusiva por el riñón, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal. La preparación con Citrafleet® o Picoprep® se realiza administrando dos sobres disueltos en

250mL de agua cada uno, junto con una ingesta hídrica posterior no inferior a dos litros.

En términos generales, la combinación de citrato magnésico y picosulfato sódico muestra una eficacia similar a los preparados tradicionales de PEG y de fosfato sódico con una mejor tolerancia (125). Se realizó un estudio en donde se comparó PEG/AA con la combinación de citrato magnésico y picosulfato sódico, con ligera superioridad en la limpieza obtenida en el colon derecho para PEG y mejor tolerabilidad para citrato magnésico, en especial en sujetos en los que ya se les había realizado previamente otra colonoscopia (126). Otro estudio publicado recientemente en donde compara ambas preparaciones encontró mayor tolerancia para la combinación de citrato magnésico y picosulfato sódico sin diferencia significativa en la limpieza colónica (127).

Independientemente del tipo de preparación utilizada, la evidencia indica que dividir la toma de la preparación entre el día anterior a la prueba y el mismo día de la exploración (*split-dose*) si esta es por la mañana, es la forma más efectiva de optimizar la limpieza del colon, permitiendo la detección de más pólipos y mejorando la tolerancia y la seguridad (128). Por tanto, lo realmente importante es que el tiempo que transcurre entre la toma de la última dosis y el inicio de la exploración sea menor de 6 y mayor de 2 horas (129, 130). En el caso de las preparaciones con PEG significaría tomar 2-3 litros la noche antes de la prueba y 1-2 litros la mañana del procedimiento y, en el caso del NaP, una dosis la tarde antes de la prueba y otra la mañana de la exploración. Si el paciente se realiza la colonoscopia por la tarde, lo más recomendable sería que se tomara toda la preparación el mismo día de la prueba por la mañana.

Por otro lado, el riesgo de broncoaspiración durante la anestesia es bajo (1 de cada 8.671 pacientes) (131) y no se ha asociado a la toma de la preparación colónica en dosis divididas. Las guías de la Asociación Americana de Anestesia indican que es segura la toma de líquidos “claros” y, por tanto, de las preparaciones para la limpieza colónica, hasta 2 horas antes de la anestesia en pacientes sanos (132).

Los factores que pueden predecir una mala preparación del colon son, entre otros: edad avanzada (> 60 años), sexo masculino, nivel educativo,

pacientes ingresados en instituciones sanitarias, poca movilidad, accidentes cerebrovasculares previos, demencia, cirrosis hepática, diabetes *mellitus*, horario y tipo de preparación, tabaquismo, sobrepeso, estreñimiento, toma de antidepresivos tricíclicos, antagonistas del calcio, o narcóticos y cirugías abdominales previas (101, 104, 133).

Una mala preparación reduce la capacidad de detección de pólipos, alarga el tiempo del procedimiento y empeora la relación entre coste y eficacia al inducir una disminución en el intervalo entre las exploraciones. Se puede considerar que la limpieza del colon es inadecuada cuando no permite explorar más del 90% de la mucosa colónica. Para ello es básico insistir en que se aspiren las heces líquidas durante la exploración. Si el colon está muy sucio es recomendable suspender la colonoscopia, dada la poca rentabilidad de la prueba. Además, si se utiliza el electrocauterio o el argón plasma en un colon mal preparado, existe la remota posibilidad de provocar una explosión de los gases intestinales. Se considera una preparación buena o muy buena aquella en la que se tenga la impresión de haber podido observar, con precisión aceptable, la existencia de pólipos de tamaño igual o mayor de 5 mm.

1.2.3.2. Escalas de valoración de limpieza colónica

En el informe endoscópico debe constar el grado de limpieza colónico conseguido, para lo que se puede utilizar una de las 3 clasificaciones ya validadas: Aronchick, Ottawa-Rostom y Boston.

La escala de Aronchick (134) es la más sencilla y más antigua de las tres, consiste en un baremo de puntuación (1 a 5 puntos) sobre la totalidad del colon, por lo que existe una gran variabilidad interobservador:

- Excelente (1 punto): pequeña cantidad de líquido claro o >95% visualizado.
- Buena (2 puntos): gran cantidad de líquido (5-25%) o >90% visualizado.
- Regular (3 puntos): algunos restos fecales semisólidos aspirables/lavables para explorar el 90%
- Pobre (4 puntos): heces semisólidas no aspirables o <90% visualizado
- Inadecuada (5 puntos): restos sólidos que impiden la visión.

La escala de Ottawa-Rostom (135) fue desarrollada permitir una evaluación del colon por segmentos. Es un baremo de puntuación de 0 a 14 puntos y se tienen en cuenta dos aspectos: grado de limpieza por segmento de colon (descendente, transversal y derecho) y cantidad de líquido en todo el colon. Puntuación de 0 a 4 puntos por segmento:

- Excelente (0 puntos): mucosa claramente visible. Mínimos restos líquidos.
- Buena (1 punto): algunos restos líquidos. No es necesario aspirar.
- Regular (2 puntos): restos líquidos o semisólidos, se pueden aspirar sin limpiar. Visión razonable de la mucosa.
- Mala (3 puntos): restos semisólidos que es necesario aspirar/lavar. Escasa visión de la mucosa.
- Inadecuada (4 puntos): restos sólidos imposibles de aspirar/lavar que impiden la visión.

Cantidad de líquido en todo el colon, de 0 a 2 puntos:

- Escaso (0 puntos)
- Moderado (1 punto)
- Mucho (2 puntos)

La escala de Boston (136) podría convertirse en una herramienta estándar internacional para la limpieza de colon índice durante la colonoscopia. Tres segmentos del colon (izquierdo, transversal, derecho) son calificados en base a su limpieza con resultado global de 0 a 9 puntos:

- 0 puntos: restos sólidos que impiden explorar toda la mucosa y no es posible aspirarlos.
- 1 punto: áreas del segmento del colon no vistas por presencia de contenido fecal líquido y semisólido.
- 2 puntos: escaso contenido fecal líquido que permite una buena visualización de la mucosa.
- 3 puntos: excelente visualización de la mucosa, sin presencia de restos líquidos.

1.2.4. Preparación colónica para PillCam® Colon

1.2.4.1. Tipos de preparación

La preparación intestinal para CCE tiene como objetivo lograr una adecuada limpieza del colon, disminuir las burbujas de aire y facilitar la propulsión de la CCE a través del tracto gastrointestinal para que ésta alcance el margen anal durante la vida de la batería; por ello, la mayoría de los protocolos de preparación requieren soluciones de lavado, procinéticos y dosis de refuerzo o *boosters*.

Debido a la incapacidad de la CCE para insuflar aire, lavar o aspirar, la preparación intestinal es fundamental para lograr visualizar la mucosa colónica. Esto quedó claramente demostrado en un estudio en que se observó que la sensibilidad de la CCE-1 para detectar pólipos $\geq 6\text{mm}$ se incrementaba del 42% (limpieza regular a mala) al 75% (limpieza buena a excelente) (81). Otro estudio también con CCE-1 demostró que la sensibilidad y especificidad para detectar pólipos $\geq 6\text{mm}$ aumentó de un 54% y 78% respectivamente (limpieza regular a mala) 100% y 95% (limpieza buena a excelente) (86). La calidad de la preparación intestinal y la interpretación de los resultados parecen ser los dos factores más importantes que afectan el rendimiento de la CCE-2 (137) sobre la que se ha reportado una sensibilidad del 86% y especificidad del 85.7% para detectar pólipos $\geq 6\text{mm}$, con una tasa de detección del 100% de CCR (77).

La ESGE (80) recomienda realizar la preparación para CCE de la siguiente manera: dieta líquida el día previo al estudio con PillCam® Colon y limpieza con PEG 4 Litros en *split-dose* (2 Litros + 2 Litros). Recomienda que si la CCE permanece más de una hora en estómago se utilicen procinéticos (domperidona) y como *booster* recomienda NaP en dosis bajas (30mL + 15mL). Utilizando esta preparación se obtiene una buena preparación en el 80% de los pacientes (138). Basados en las recomendaciones de la ESGE, se han propuesto algunos protocolos de preparación catártica, siendo los más relevantes evaluados mediante una escala de 4 puntos (mala, regular, buena o excelente) o mediante la escala de Leighton (139) (Figura 16).

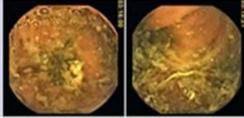
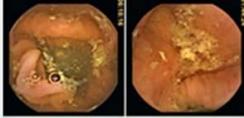
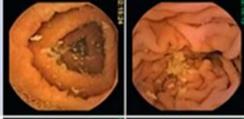
	Nivel		Descripción
Escala del nivel de limpieza	Pobre		Inadecuada. Gran cantidad de residuos fecales que impide una exploración completa
	Regular		Inadecuada. Abundantes heces o líquido que impiden exploración fiable, pero permiten una exploración completa.
	Buena		Adecuada. Pequeñas cantidades de heces o líquido oscuro que no interfieren con la exploración
	Excelente		Adecuada. Nada o solo pequeños trozos de heces adheridas
Escala del efecto de las burbujas	Significante	Burbujas que interfieren con la examinación. Más del 10% de la superficie "oscurecida" por las burbujas.	
	Insignificante	No hay burbujas o estas no interfieren con la exploración. Menos del 10% de la superficie "oscurecida" por las burbujas.	

Figura 16. Escala de Leighton

Las preparaciones más ampliamente utilizadas en los principales estudios publicados incluyen senósidos en las 48 horas previas, PEG (4 Litros o 2 Litros) como solución de limpieza, domperidona como procinético, NaP como *booster* y bisacodilo 2 horas después del segundo *booster* si es necesario (Tablas 11, 12 y 13) (140).

Dieta. Al igual que en la colonoscopia convencional, además de una preparación con soluciones de limpieza se ha recomendado realizar una dieta baja en fibra los días previos a la exploración, con el objetivo reducir la cantidad de heces sólidas alcanzando con ella unos niveles de limpieza adecuados del 88% (39), sin embargo otros estudios realizados alcanzaron niveles de limpieza comparables sin haber realizado previamente dieta baja en residuos (82). Por tanto, aunque la mayoría de los protocolos de preparación incluyen una dieta baja en fibra, actualmente la ESGE sólo recomienda dieta de líquidos claros el día previo a la exploración.

	Horario	Ingesta
Día -2	Todo el día	Dieta baja en fibra *
	Al acostarse	Senósidos 4 tabletas (48mg)
Día -1	Todo el día	Dieta líquida
	19:00-21:00hrs	2 Litros de Polietilenglicol**
Día de la exploración	07:00-09:00hrs	2 Litros de Polietilenglicol**
	10:00hrs	Ingestión de la cápsula ⁺
	Al confirmar el paso al intestino delgado	Primer <i>booster</i> : 30mL de Fosfato sódico + 1 Litro de agua**
	3 horas después	Segundo <i>booster</i> ; 15mL de Fosfato sódico + 500mL de agua**
	2 horas después	Supositorio de bisacodilo**
<p>* No está demostrado que mejore las tasas de limpieza</p> <p>** Recomendado por la ESGE</p> <p>⁺ Procinéticos (Domperidona si la CCE no pasa a intestino delgado en 1 hora)</p> <p>⁺⁺ Sólo si la CCE no se ha excretado</p>		

Tabla 11. Preparación colónica estándar para PillCam® Colon

Autor	n	Día -2	Día -1	Día 0	Procinético	Refuerzo	BSC	LIMP (%)	EXCR (%)	S %	E %
Eliakim 2006 (39)	84	DBF	PEG 2L	PEG 1L	Tegaserod 6mg	1: NaP 30mL (1L agua) + Tegaserod 6mg 2: NaP 15mL (500mL agua)	Si	84.4	74	50	83
Schoofs 2006 (40)	36	-	PEG 3L	PEG 1L	Domperidona 20mg	1: NaP 45mL (1L agua) 2: NaP 30mL (1L agua)	Si	88	84	77	70
Sieg 2009 (90)	36	-	PEG 3L	PEG 0.5L	Domperidona 20mg	1: NaP 22mL (500mL agua) 2: NaP 22mL (500mL agua)	No	N/A	84	N/A	N/A
Van Gossuin 2009 (81)	328	-	PEG 3L	PEG 1L	Domperidona 20mg	1: Nap 45mL (1L agua) 2: Nap 30mL (1L agua)	Si	72	92.8	64	84
Gay 2010 (82)	126	-	PEG 3L	PEG 1L	Domperidona 20mg	1: Nap 45mL (1L agua) 2: Nap 30mL (1L agua)	Si	81.7	90.5	87.5	75.8
Spada 2011 (86)	40	-	PEG 3L	PEG 1L	Domperidona 20mg	1: Nap 45mL (1L agua) 2: Nap 30mL (1L agua)	Si	35	100	55	100
Spada 2011 (87)	46	* DBF * Sen 48mg	PEG 2L	PEG 1L	Domperidona 20mg	1: 0.5L PEG (500mL agua) 2: 0.5L PEG (500mL agua)	Si	53	75	80	80
Herrerias 2011 (85)	144	DBF	PEG 3L	PEG 1L	Domperidona 20mg	1: Nap 30mL (1L agua) 2: Nap 15mL (500mL agua)	Si	78	83	100	95
Kakugawa 2012 (145)	60	-	* DBF * Sen 24mg	* 100mL Agua (Pronase 1g + Bicarbonato de Sodio 2.5g) * PEG 2L * Dimeticona 400mg * Adicional: PEG 300mL máximo 600mL	Mosaprida 15mg	1: Citrato de Magnesio 50g (900mL agua) 2: Citrato de Magnesio 50g (900mL agua) + Mosaprida 5mg	No	94	71	N/A	N/A
Hartmann 2012 (143)	45	-	* DBF * Sen 24mg * PEG 2L	* 100mL Agua (Pronase 1g + Bicarbonato de Sodio 2.5g) * PEG 1L * Dimeticona 400mg. * Adicional: PEG 300mL máximo 600mL	Mosaprida 15mg	1: Citrato de Magnesio 50g (900mL agua) 2: Citrato de Magnesio 50g (900mL agua) + Mosaprida 5mg	No	86	55	N/A	N/A
Ramos 2014 (150)	40	-	* DBF * BSC 15mg	PEG/AA 1L	Domperidona 20mg	1: PEG/AA 0.50 L 2: PEG/AA 0.25 L	Si	83	83.6	91	94
		-	PEG/AA 1L	PEG/AA 1L	Domperidona 20mg	1: PEG/AA 0.50 L 2: PEG/AA 0.25 L	Si	82	91.8	N/A	N/A
		-	* DBF * BSC 15mg	PEG 3L	Domperidona 20mg	1: NaP 30mL (1L agua) 2: NaP 15mL (500mL agua)	Si	94	80	N/A	N/A
		-	PEG 3L	PEG 1L	Domperidona 20mg	1: NaP 30mL (1L agua) 2: NaP 15mL (500mL agua)	Si	80	75	N/A	N/A

BSC: Bisacodilo; LIMP: Limpieza; EXCR: Excreción; S: Sensibilidad; E: Especificidad (S y E para pólipos >6mm); DBF: Dieta baja en fibra; PEG: Polietilenglicol; NaP: Fosfato de Sodio; N/A: No aplica; Sen: Senósidos; PEG/AA: Polietilenglicol+Ácido Ascórbico

Tabla 12. Diferentes métodos de preparación publicados (PillCam® Colon 1)

Autor	n	Día -2	Día -1	Día 0	Procinético	Refuerzo	BSC	LIMP (%)	EXCR (%)	S %	E %
Eliakim 2009 (49)	98	-	PEG 2L	PEG 2L	Metoclopramida 10mg i.v.**	1: NaP 30mL (1L agua) 2: NaP 15mL (500mL agua)	Si	78	81	89	76
Spada 2011 (79)	109	Sen 48mg	PEG 2L	PEG 2L	Domperidona 20mg**	1: NaP 30mL (1L agua) 2: NaP 25mL (500L agua)	Si	81	88	84	64
Argitelles 2014 (144)	28	Sen 48mg	PEG/AA 1L	PEG/AA 1L	Domperidona 20mg	1: NaP 30mL (1L agua) 2: NaP 30mL (1L agua)	Si	78	93	N/A	N/A
	58	Sen 48mg	PEG 2L	PEG 2L	Domperidona 20mg	1: NaP 30mL (1L agua) 2: NaP 30mL (1L agua)	Si	64	70	N/A	N/A
Holleran 2014 (148)	16	Sen 48mg	PEG 2L	PEG 2L	-	1: NaP (N/A) 2: NaP (N/A)	Si	-	88	N/A	N/A
	62	Sen 48mg	PEG 2L	PEG 2L	-	1: Picosulfato de sodio (N/A) 2: Picosulfato de sodio (N/A)	Si	92	70	N/A	N/A
Spada 2015 (149)	100	Sen 48mg	PEG 2L	PEG 2L	Domperidona 20mg**	1: NaP 40mL (1L agua + GSTG 50mL) 2: NaP 25mL (500mL agua + GSTG 25mL)	Si	83	93	N/A	N/A
Rex 2015 (76)	689	Sen 48mg	PEG 2L	PEG 2L	Metoclopramida 10mg**	1. SuP 177mL (1L agua) 2. SuP 88mL (1L agua)	Si	80	92	87	94
Togashi 2015 (146)	29	-	* DBF + * PEG/AA 1L + * Picosulfato de sodio 10mL (200mL agua)	PEG/AA 1L	Metoclopramida 30mL + Mosaprida 10mg	1: Citrato de Magnesio 900mL + Mosaprida 10mg + GSTG 50mL 2: Citrato de Magnesio 900mL+GSTG 50mL	Si	90	97	N/A	N/A
Saito 2015 (147)	66	-	* DBF + * Citrato de Magnesio 50g/180mL + * Sen x 2 T	* PEG 1,5L + * 100mL Agua (Pronase 40.000 U + Bicarbonato de Sodio 2g) + * Dimeticona 2mL (2%) * Adicional: PEG 500mL	Metoclopramida 10mg + Mosaprida 20mg**	1: Citrato de magnesio 50g (900mL agua) + PEG 1L + Mosaprida 20mg 2: Citrato de magnesio 34g (600mL agua) + PEG 1L	Si	93.9	87.9	94	N/A

BSC: Bisacodilo; LIMP: Limpieza; EXCR: Excreción; S: Sensibilidad; E: Especificidad (S y E para pólipos >6mm); DBF: Dieta baja en fibra; PEG: Polietilenglicol; NaP: Fosfato de Sodio; N/A: No aplica; Sen: Senósidos; PEG/AA: Polietilenglicol+Ácido Ascórbico; SuP: Sulfato de Sodio, Potasio y Magnesio;** sólo si la cápsula permanecía mas de una hora en el estómago; GSTG: Gastrografin

Tabla 13. Diferentes métodos de preparación publicados (PillCam® Colon 2)

Horario. Respecto al mejor horario de ingestión de la CCE, nuestro grupo de trabajo realizó el único estudio que hasta ahora que compara la limpieza y excreción al administrar la CCE por la mañana o por la tarde (141) observando tasas de excreción y limpieza aceptables sin encontrar diferencias significativas, por tanto, es posible realizar la exploración de forma matutina o vespertina sin que esto influya en los resultados. Recientemente se ha publicado un estudio en que se administra la CCE por la noche y por la mañana se realizan los pacientes colonoscopia, y observaron que administrando la CCE por la noche la tasa de excreción fue aceptable pero obtuvo una tasa de limpieza adecuada tan solo del 45%, sin embargo se utilizaron 4 protocolos de limpieza distintos, por tanto es difícil evaluar si las bajas tasas de limpieza se deben al tránsito intestinal nocturno o a las diferentes preparaciones colónicas (142).

Soluciones de limpieza. Como se mencionó antes, la preparación recomendada actualmente es PEG 4 Litros, que se puede fraccionar (*split-dose*) para incrementar la tolerancia y el cumplimiento en la preparación, bien 3 litros + 1 litro (3 litros el día previo + 1 litro el día de la exploración) o 2 litros + 2 litros (2 litros el día previo y 2 litros el día de la exploración) alcanzando en cualquiera de las dos combinaciones niveles de limpieza similares.

Actualmente se busca reducir la dosis de PEG debido a que la gran cantidad de líquido ingerido puede ser un inconveniente en la preparación y reducir la adherencia de los pacientes a seguir correctamente el protocolo de limpieza.

Hasta ahora se han publicado sólo dos estudios que utilicen PEG/AA en dosis reducida. Hartmann *et al* (143), comparó la dosis reducida de PEG/AA en *split-dose* (PEG/AA 1 litro + PEG/AA 0.75 litros vs PEG/AA 1 litro + PEG/AA 1 litro) y utilizó como *booster* PEG/AA alcanzando una limpieza adecuada del 83% y del 82% respectivamente. Sin embargo, en el ciego y el colon derecho la limpieza fue sólo el 52% y 61% respectivamente.

Argüelles *et al* (144), realizó el único estudio hasta ahora publicado que compara la preparación de bajo volumen con la tradicional de 4 litros. En este estudio se comparó PEG/AA 2 litros en *split-dose* vs PEG 4 litros en *split-dose*, en ambos se utilizó NaP como *booster*, obteniendo con ello unas tasas de limpieza del 78% y 64% respectivamente.

Otros tres estudios han utilizado también dosis reducida de PEG pero combinado con otras sustancias. Kakugawa *et al* (145), comparó dieta baja en fibra + senósidos el día previo y el día de la exploración Pronase® + bicarbonato de sodio (en 100mL de agua) + PEG 2 litros + dimeticona vs PEG 3 litros en *split-dose* + las demás sustancias mencionadas previamente; como *booster* se utilizó en ambos citrato de magnesio alcanzando con ello una limpieza buena del 94% vs 86% respectivamente.

Togashi *et al* (146), utilizó la dosis reducida de PEG/AA 1 litro + picosulfato de sodio el día previo a la exploración y PEG/AA 1 litro el día del procedimiento, como *booster* utilizó citrato de magnesio, mosaprida y gastrografín, con ello obtuvo una limpieza del 90%.

Saito *et al* (147), utilizó citrato de magnesio + senósidos + dieta baja en fibra el día previo a la exploración y Pronase® + bicarbonato de sodio (en 100mL de agua) + PEG 1.5 litros + dimeticona el día del procedimiento, como *booster* utilizó citrato de magnesio + PEG, con ello obtuvo una limpieza del 93.9%. Con las tres últimas preparaciones referidas, se alcanzan unas altas tasas de limpieza, sin embargo, la complejidad de los protocolos podría disminuir la adherencia, al menos en nuestro medio, no obstante es una opción a considerar puesto que la limpieza es fundamental para el rendimiento de la CCE.

Boosters. La preparación de la CCE no sólo está diseñada para la limpieza del colon, sino también para promover su propulsión a través del tracto gastrointestinal y su excreción antes de finalizar la batería de la CCE. Para ello existen propulsores, refuerzos o *booster*. Los estudios hasta ahora publicados han utilizado principalmente NaP como refuerzo, sin embargo se han reportado buenos resultados utilizando PEG/AA, citrato de magnesio, picosulfato de sodio, sulfato de sodio/potasio/magnesio y gastrografín).

El NaP es el agente que habitualmente se emplea en los protocolos de preparación por su eficacia y alta tasa de excreción, y es el que recomienda actualmente la ESGE en ausencia de contraindicaciones. En un estudio se demostró que el tiempo de tránsito colónico se incrementó de una media de 4.5hrs a 8.25hrs cuando no se administró NaP (90). Se suelen administrar en 2 intervalos de tiempo. El primero se debe ingerir cuando la CCE entra en intestino delgado y el segundo 3-4 horas después del primer *booster*.

Diferentes dosis de NaP se han estudiado para el primer refuerzo (45mL, 30mL y 22mL) y el segundo suele ser en menor dosis que el primero. Como se mencionó previamente, el uso de NaP debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal u otras enfermedades renales, ascitis, hipovolemia, hipertensión arterial no controlada, colitis activa y se debe evitar en ancianos y niños (80); por lo tanto en pacientes en los que está contraindicado el uso de NaP, se deben considerar otros agentes de refuerzo. Por este motivo se han realizado estudios en los que se sustituye NaP por otro agente que a continuación se comentan.

Spada *et al* (86), comparó el protocolo estándar de PEG 4 litros como solución de limpieza y NaP como *booster* vs PEG 4 litros como solución de limpieza y PEG también como *booster*; el estudio demostró que con NaP se alcanzaban tasas de excreción del 100% en menos de 10 horas comparado con el 75% cuando no se usaba NaP, así mismo se observó que la media de tiempo de tránsito colónico se incrementó el doble cuando no se utilizaba NaP como *booster*.

Kakugawa *et al* (145), utilizó citrato de magnesio como *booster* con la finalidad de reducir el volumen total de la preparación para CCE. Administrando dieta baja en fibra + senósidos el día previo y el día de la exploración Pronase® + bicarbonato de sodio (en 100mL de agua) + PEG 2 Litros + dimeticona y citrato de magnesio como *booster* obtuvo una tasa de excreción del 71%.

Hartmann *et al* (143), utilizó una dosis reducida de PEG+AA 2 litros como solución de limpieza y PEG+AA como *booster*, con ello obtuvo una tasa de excreción del 91.8%.

Holleran *et al* (148), administrando 4 litros de PEG como solución de limpieza en *split-dose*, comparó NaP vs picosulfato de sodio como *booster* obteniendo una tasa de excreción del 88% con NaP y 70% con picosulfato de sodio.

Rex *et al* (76), administrando la dosis tradicional de 4 litros de PEG en *split-dose* como agente de limpieza y sulfato de sodio, potasio y magnesio como *booster*, obtuvo una tasa de excreción del 92%.

Recientemente se está utilizando incluso la combinación de diferentes agentes en un mismo *booster* para obtener mayores tasas de limpieza y excreción. Spada *et al* (149), utilizando NaP y gastrografín como *booster*

obtuvo una tasa de excreción del 93%. Saito *et al* (147), como *booster* utilizó citrato de magnesio + PEG 1litro en cada refuerzo y con ello obtuvo una tasa de excreción del 87.9%. Finalmente Togashi *et al* (146), con citrato de magnesio + mosaprida y gastrografín obtuvo una tasa de excreción del 97%, la mayor de todas las tasas de excreción reportadas con CCE-2.

Procinéticos. El uso de procinéticos se recomienda únicamente cuando la CCE permanece en el estómago durante más de una hora y no pasa al intestino delgado, con la finalidad de favorecer su progresión en el tracto gastrointestinal superior. Sin embargo, en la mayoría de los protocolos se suele administrar 15 minutos antes de la ingestión de la CCE, sin que existan hasta el momento estudios que demuestren su utilidad en el uso rutinario. El más ampliamente utilizado ha sido la domperidona, fármaco antidopaminérgico sin que su beneficio esté del todo claro. Otros utilizados recientemente son la mosaprida, prucaloprida y cinitaprida. También se ha incluido el uso de bisacodilo en los protocolos de limpieza. Ramos *et al* (150) comparó *split-dose* de PEG 4 litros y NaP como *booster* vs bisacodilo el día previo mas PEG 3 litros el día de la exploración y NaP como *booster* obteniendo tasas de limpieza del 80% y 94% respectivamente y de exploraciones completas del 75% y 80%, respectivamente. En cualquier caso, lo habitual es administrar el bisacodilo dos horas después del segundo refuerzo para la expulsión de la CCE, si es que ésta no se ha excretado.

Hasta el momento no se han publicado estudios que evalúen los factores predictores independientes de mala preparación colónica en pacientes que se realizan CCE, aunque ya se ha empezado un estudio multicéntrico español que busca evaluar este aspecto.

1.2.5. Panendoscopia con PillCam® Colon

En la primera generación de PillCam® Colon existía un periodo de inactivación tras su ingestión para reactivarse automáticamente previo a la exploración colónica. De esta manera, la cápsula entraba en un periodo de reposo a los tres minutos de su activación inicial y se reactivaba de forma automática una hora y cuarenta y cinco minutos después para proseguir capturando imágenes; esto permitía al dispositivo “ahorrar” batería para

finalizar el estudio; el problema de este “*sleep mode*” era que durante una hora y cuarenta y cinco minutos la cápsula seguía avanzando a través del intestino delgado y de existir alguna lesión durante este tiempo, no era visualizada.

Por tanto surgió la siguiente pregunta: *¿Por qué no ver todo el intestino desde la boca al ano, sin perder las imágenes del “sleep mode”?*, y por ello nuestro grupo de trabajo ideó la manera de “saltar” este paso para poder hacer Panendoscopia con PillCam® Colon. La estrategia era la siguiente: una hora y cuarenta y cinco minutos antes de que el paciente ingiriera la cápsula, se activaba el dispositivo y se guardaba en un sobre blanco en donde se iniciaba y terminaba el *sleep mode*; pasado ese tiempo, la cápsula “despertaba”, se administraba al paciente y a partir de ese momento grababa de forma ininterrumpida hasta la finalización de la batería.

Con este método el problema parecía resuelto, pero entonces, surgió la segunda generación de PillCam® Colon. A grandes rasgos y como se mencionó previamente, en la segunda generación de la PillCam® Colon la grabadora “interactúa” con el paciente mediante señales acústicas, vibratorias e instrucciones escritas en la pantalla sobre los pasos a seguir durante el procedimiento. En esta nueva versión el dispositivo entra también en un periodo de reposo a los tres minutos de su activación inicial pero sigue capturando imágenes a una velocidad de 14 imágenes/min; la grabadora reconoce de forma automática el paso al intestino delgado y reinicia la captura de imágenes a una velocidad mayor (35 imágenes/seg).

La estrategia para modificar la grabadora y para mantener así una velocidad constante de grabación incluso en el modo de reposo es la siguiente: se presionan seguidamente los botones central, izquierdo, derecho y nuevamente derecho de forma continua hasta que suene la alarma de reactivación; tras ello se prosigue con el protocolo habitual de propulsión.

De esta manera y con las estrategias antes mencionadas es posible la Panendoscopia con cápsula endoscópica, que sólo debe considerarse cuando se visualiza desde esófago hasta la excreción del dispositivo o en su defecto la visualización del plexo hemorroidal.

Con este concepto, nuestro grupo de trabajo realizó el único estudio que se ha realizado hasta el momento sobre Panendoscopia con PillCam® Colon (151). En este estudio se incluyeron 165 pacientes y el objetivo

primario era valorar la incidencia y relevancia de patología extracolónica en pacientes que se sometían a PillCam® Colon por diversas indicaciones y determinar el porcentaje de casos con grabación completa del tracto digestivo (desde esófago a plexo hemorroidal). La cápsula detectó hallazgos en esófago, estómago e intestino delgado en el 52.11%, 45.45% y 70.73% de los casos, siendo considerados relevantes en el 4.85%, 9.70%, y 22.56% respectivamente. Se grabó el tracto digestivo completo en 142 pacientes (86.06%). Con ese estudio concluimos que la Panendoscopia con PillCam® Colon es técnicamente posible, con algunas limitaciones principalmente para visualizar cavidad gástrica, pero con un futuro prometedor puesto que como se ha demostrado, con la CCE se puede lograr la grabación de prácticamente la totalidad del tracto digestivo en la mayoría de los pacientes, posibilitando así encontrar patología relevante en otros tramos extracolónicos, especialmente en intestino delgado.

Así mismo, se propone que las posibles indicaciones de la Panendoscopia con PillCam® Colon son la evaluación de la actividad y extensión de la EII, cribado de Barrett y adenocarcinoma esofágico en cribado de CCR, hemorragia digestiva de origen oscuro en pacientes con colonoscopia incompleta, hemorragia digestiva (melenas) tras gastroscopia negativa y deseo expreso del paciente.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El cáncer colorrectal es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en los países occidentales. La colonoscopia convencional es la técnica *gold standard* para el desarrollo de los programas de cribado, pero es una prueba invasiva y dolorosa para el paciente. Por otro lado, la cápsula endoscópica PillCam® Colon (CCE, Given Imaging Ltd, Yoqneam, Israel ahora Medtronic, Inc, Dublin, Ireland) es una herramienta endoscópica nueva, segura y no invasiva, que permite la exploración del colon sin sedación y puede ser una alternativa a la colonoscopia convencional. Se ha desarrollado recientemente una segunda generación de CCE que proporciona un mayor número de imágenes por segundo y un ángulo de visión más amplio, logrando mejores resultados en la detección de lesiones colónicas que la anterior cápsula.

En ese aspecto, la limpieza colónica juega un papel importante debido a que la CCE no puede insuflar, aspirar líquidos o lavar la superficie mucosa del intestino, por lo que la preparación debe ser más exhaustiva para el estudio con CCE que para la colonoscopia convencional.

La preparación del colon para el estudio con CCE tiene dos objetivos: en primer lugar debe proporcionar un colon limpio para obtener imágenes claras, y en segundo lugar, debe promover la propulsión de la CCE primero a través del intestino delgado y luego a través del colon hasta su excreción. La preparación de la colonoscopia estándar no es suficiente para conseguir estos dos objetivos por lo que se han diseñado protocolos de limpieza específicos para CCE.

Sin embargo, los métodos actuales de preparación proporcionan tasas discordantes sobre el nivel de limpieza adecuado o sobre la excreción de CCE. Actualmente, el protocolo que recomiendan las guías europeas (80) y por ende el que más se utiliza, incluye 4 litros de Polietilenglicol (PEG) más dos dosis de Fosfato Sódico (NaP) como dosis de refuerzo o *booster* que sirve para impulsar la CCE a través del intestino. Esta preparación ha sido evaluada en algunos estudios y se han obtenido resultados discordantes, variando las tasas de limpieza adecuada (buena-excelente) entre un 92% (148) y un 64% (144), por tanto, esto podría significar que en promedio de 1 de cada 4 pacientes tienen un nivel insuficiente de limpieza del colon.

Como se ha señalado previamente, el protocolo convencional de preparación para la CCE incluye 4 litros de PEG más dos dosis de refuerzo de

NaP, que sirve para impulsar la CCE a través del intestino. Se sabe que esta cantidad de líquidos puede inducir intolerancia del paciente y un pobre cumplimiento dando lugar a una deficiente limpieza colónica (117). Además, los fosfatos como *booster*, pueden ocasionar efectos adversos principalmente basados en alteraciones hidroelectrolíticas (119).

Un protocolo de limpieza que utilice menos volumen de PEG y otra sustancia como *booster* distinta al NaP podría conseguir mejor tolerancia, menos efectos adversos y mejores tasas de limpieza adecuada.

En este sentido, recientemente se ha publicado que empleando PEG + ácido ascórbico y 0,75L de PEG + ácido ascórbico como *booster*, se obtuvo un nivel de limpieza adecuada en el 83% de los pacientes, una tasa de excreción del 83.6% y una buena precisión para la detección de pólipos (143). Por ello, este protocolo de limpieza puede ser considerado como una alternativa, en particular para pacientes en los que están contraindicadas las preparaciones con fosfato sódico.

En base a estas premisas, a que no hay protocolo que consiga mayores niveles de satisfacción en la preparación y a los resultados discordantes respecto al nivel de limpieza colónica, se realizó el diseño del presente estudio para comparar el grado de limpieza del colon con tres regímenes diferentes para el uso de PillCam® Colon 2.

HIPÓTESIS

- El protocolo de limpieza colónica de bajo volumen con Polietilenglicol + Ácido Ascórbico 2 litros es al menos tan efectivo como el protocolo de limpieza convencional de mayor volumen con Polietilenglicol 4 litros en los pacientes que van a realizarse colonoscopia con cápsula.
- La utilización de Polietilenglicol + Ácido Ascórbico como *booster* resulta más segura y al menos igual de eficaz que el fosfato sódico en los pacientes que van a realizarse colonoscopia con cápsula.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

- ✓ Comparar el grado de limpieza global y por segmentos del colon **con tres regímenes diferentes para el uso de PillCam® Colon 2**
- ✓ Comparar la tasa de exploraciones completas y excreción con tres regímenes diferentes para el uso de PillCam® Colon 2

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ✓ Analizar y comparar el tiempo de tránsito intestinal con tres regímenes diferentes para el uso de PillCam® Colon 2
- ✓ Analizar los hallazgos colónicos y extracolónicos observados durante la exploración con CCE con tres regímenes diferentes para el uso de PillCam® Colon 2
- ✓ Analizar la relación entre la limpieza global y los hallazgos colónicos relevantes observados durante la exploración con CCE con tres regímenes diferentes para el uso de PillCam® Colon 2
- ✓ Analizar la relación entre la limpieza global y los factores demográficos con tres regímenes diferentes para el uso de PillCam® Colon 2
- ✓ Analizar las diferencias interobservador en la evaluación de la limpieza intestinal con tres regímenes diferentes para el uso de PillCam® Colon 2

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1. Plataforma de la Cápsula Endoscópica PillCam® Colon

Para realizar el presente estudio, se utilizó la plataforma de la cápsula endoscópica de colon compuesta por: PillCam® Colon 2, Sensores PillCam®, grabadora o *data recorder* (DR 3) y estación de trabajo que incluye el *software* RAPID® (actualmente v8.3.)

4.1.1.1. PillCam® Colon 2

La PillCam® Colon 2 (Given Imaging, Ltd, Israel ahora Medtronic, Inc, Dublin, Ireland) surgió en el mercado en 2009 y mide 11.6x32.3mm.

Esta nueva generación de CCE captura entre 4 y 35 imágenes/seg, regulándose de forma automática en función de la velocidad a la que se desplaza la cápsula dentro del intestino. Inicialmente, durante los 3 primeros minutos (ingestión) captura 4 imágenes/seg y posteriormente disminuye a 14 imágenes/min. Cuando la CCE detecta de forma automática el paso a intestino delgado se activa el sistema de control automático de captura de imágenes (*Adaptative Frame Rate*), lo que permite optimizar el consumo de batería.

Tiene un ángulo de visión de 172° en cada cabeza, permitiendo visualizar prácticamente los 360° de la luz del colon. Otra característica que tiene la segunda generación de la PillCam® Colon es que permite medir el tamaño de los pólipos colónicos con una herramienta incluida en el *software* (Figura 17). Las especificaciones técnicas se detallan en la Tabla 14.



Figura 17. Segunda generación de PillCam® Colon

PillCam® Colon 2	
Propiedades físicas	
Dimensiones	Longitud: 32.3mm+ 0.5mm, Diámetro: 11.6mm
Peso	2.9g + 0.1g
Material	Plástico biocompatible
Propiedades ópticas	
Número de cabezas	2
Iluminación	4 Diodos emisores de luz en cada polo
Campo de visión	172°
Visibilidad efectiva	Distancia: 3cm
Objeto detectable mínimo	Al menos 0.1mm
Propiedades Operativas	
Tiempo operativo	Mínimo 10 horas
Seguridad	Resistente a la disolución de pH=2 a pH=8
Tipo de batería	Baterías de óxido de plata
Temperatura para funcionamiento	20-40°C
Temperatura de almacenamiento	0-25°C
Comunicación <i>uplink</i>	
Frecuencia operativa	434.1 MHz
Fotos por segundo	4-35 imágenes por segundo
Tipo de modulación	MSK/ datos digitales
Potencia radiada efectiva	-44.56 dBm
Comunicación de enlace <i>downlink</i>	
Frecuencia operativa	13.6 MHz
Ancho de banda del receptor	+/- 150 kHz

Tabla 14. Especificaciones técnicas de la PillCam® Colon 2

4.1.1.2. Sensores PillCam®

Los sensores Pillcam® son receptores físicos que reciben los datos de transmisión de la cápsula mediante señales de radiofrecuencia y los transfiere a la grabadora (DR3). Se colocan en el paciente mediante una antena que en su extremo distal tiene 8 electrodos que se adhieren a la piel del abdomen del paciente (Figura 18) o mediante un cinturón que tiene los sensores ya integrados que se coloca en la cintura del paciente (Figura 19). El extremo proximal se conecta a la grabadora y no debe desconectarse mientras dure la exploración. Las especificaciones técnicas se detallan en las Tablas 15 y 16.

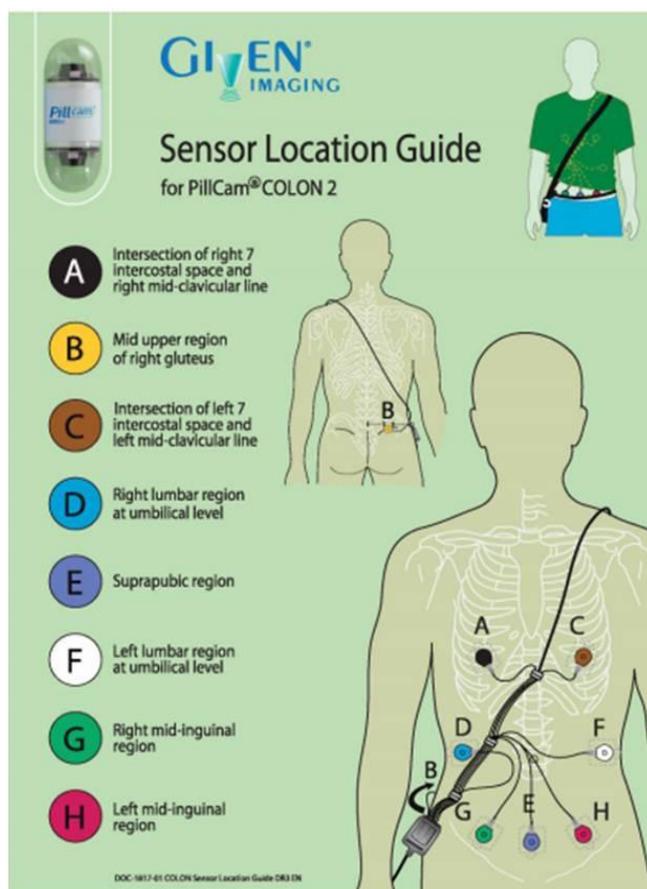


Figura 18. Guía para la colocación de electrodos de PillCam® Colon 2

Cinturón con sensores PillCam®	
Sensores frontales	
Dimensiones	470mm x 100 x 12 mm
Número de sensores	4
Método de limpieza	Limpiar con "toallitas con alcohol"
Sensores dorsales	
Dimensiones	254 mm x 178 x 12 mm
Número de sensores	2
Método de limpieza	Limpiar con "toallitas con alcohol"
Circuito de descarga	
Longitud	1900 +/- 3mm
Método de limpieza	Limpiar con "toallitas con alcohol"

Tabla 15. Especificaciones técnicas del cinturón con sensores PillCam®



Figura 19. *Sensor Belt* para PillCam®

Antena con sensores PillCam®	
Recepción de antena	
Número de sensores	8
Tamaño	Diámetro: 40mm
Material	Poliuretano, Teflón
Material de las antenas	Alambre coaxial
Transmisión de antena	
Tamaño	1.9 m
Color	Negro
Material	Poliuretano, Teflón

Tabla 16. Especificaciones técnicas de la antena con sensores PillCam®

4.1.1.3. Grabadora o *Data Recorder* (DR 3)

La grabadora o “*Data Recorder*” es un dispositivo externo compacto al que se conectan los sensores y que el paciente deberá llevar consigo durante todo el tiempo que dure la exploración (Figura 20). Consta de un receptor, un emisor, una batería y una tarjeta SD con capacidad de 16 Gb.

La DR 3 tiene la función de recibir y almacenar los datos de imagen emitidos por la cápsula durante su paso por el tracto gastrointestinal, que es posible visualizar en tiempo real a través de una pantalla que posee en la región frontal. “Interactúa” con el paciente emitiendo instrucciones escritas en la pantalla con los pasos a seguir durante todo el procedimiento mediante alarmas y vibraciones.

En este trabajo, se ha realizado Panendoscopia en todos los pacientes, por ello, fue modificado el sistema de la grabadora obviando con ello los

mensajes y alarmas posteriores a la ingestión de la cápsula. Las especificaciones técnicas se detallan en la Tabla 17.



Figura 20. Data Recorder (DR 3)

Grabadora (DR 3) PillCam®	
Propiedades físicas	
Software	Firmware patentada
Capacidad de grabación	Más de 15 horas @LCD OFF
Peso	500g, incluida la batería
Poder operativo	3.5-4.2 V DC, 0.15-0.5 A
Tipo de batería	Interna Li-Ion, 3.8 V 8800 mAh
Temperatura operativa	0-40° C
Temperatura de almacenamiento	0-55° C
Humedad de almacenamiento operativa	Más de 85%
Presión de almacenamiento operativa	790-520 mmHg
Receptor (Rx)	
Frecuencia operativa	434.1 MHz
Transmisor	
Frecuencia operativa	13.6 MHz
Banda de frecuencia	ISM
Tipo de señal modulada	Datos digitales
Potencia radiada efectiva	-27.4 dBm

Tabla 17. Especificaciones técnicas de la grabadora (DR 3)

4.1.1.4. Estación de trabajo (software RAPID®)

La estación de trabajo de PillCam® está formada por un ordenador convencional con Windows® integrado y el software RAPID® (Figura 21).

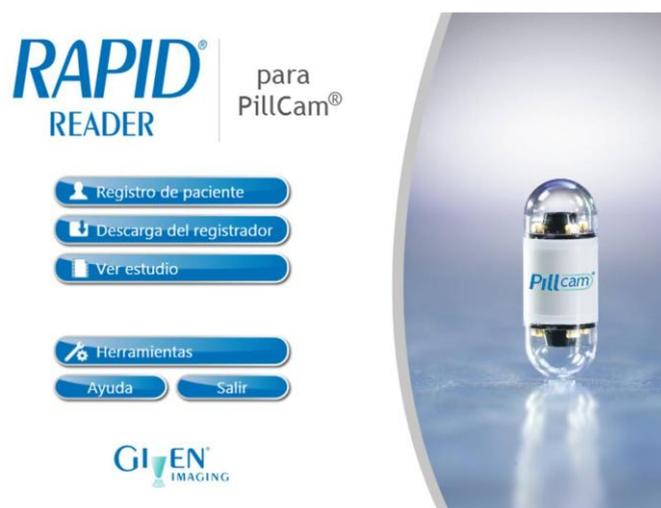


Figura 21. Programa RAPID® para PillCam®

Con este programa se inicializa la grabadora en la que se introducen los datos del paciente; cuando haya finalizado la exploración se descarga la grabadora con las imágenes almacenadas, se crea el vídeo y se realiza la lectura con el reporte final. Esta nueva versión tiene una herramienta que permite una estimación automática del tamaño de los pólipos colónicos (mm). Las especificaciones técnicas del programa se detallan en la Tabla 18.

RAPID® v.8 para PillCam®	
Programa	RAPID™ software, versión 8
Idiomas	Inglés, Francés, Alemán, Italiano, Español, Portugués, Holandés, Suizo, Finlandés, Danés, Chino mandarín, Coreano, Ruso, Griego
Exportación de datos	JPEG imágenes (MPEG), Video clips, archivos gml (propiedad de Given®), reportes en PDF, formato genérico XML para reportes
Despliegue de datos	Imágenes individuales y múltiples, barra de tiempo, barra de colores, detección de regiones y colores específicos, y otra información diagnóstica.
Marcador de eventos	Miniaturas con anotaciones
Velocidad de visualización	5-80 imágenes/segundo
Modalidad de visualización	Único, Doble, Cuádruple, Mosaico, Collage, visión con doble cabeza (ESO y COLON)
Modalidad de ejecución	View, Automatic, Quickview, SBI

Tabla 18. Especificaciones técnicas del software RAPID®

4.1.2. Preparación para limpieza colónica y procedimiento.

Por orden de llegada se incluyeron en el estudio 90 pacientes en tres grupos de estudio (Tabla 19):

- Grupo A: 2 litros de polietilenglicol (PEG) + ácido ascórbico (AA) con fosfato sódico (NaP) como *booster* (Tabla 20).
- Grupo B: 4 litros de PEG/AA con NaP como *booster* (Tabla 21).
- Grupo C: 2 litros de PEG/AA con PEG/AA como *booster* (Tabla 22).

Día	Hora			
-3	Todo el día	Dieta baja en fibra		
-2	Todo el día 22.00-23.00hrs	Dieta baja en fibra 48 mg senósidos		
-1	Todo el día	Sólo líquidos claros		
	19.00-21.00 hrs	Grupo A 2Litros PEG/AA	Grupo B 4 Litros PEG	Grupo C 2 Litros PEG/AA
Día de la exploración	07.00-08.00hrs			
	08.45hrs	20mg domperidona (con un vaso de agua)		
	09.00hrs	Ingestión de PillCam Colon® 2		
	Cuando la cápsula pase a duodeno	1º booster	1º booster	1º booster
	3 horas después del 1º booster	2º booster*	2º booster*	2º booster*
	2 horas después del 2º booster	10mg bisacodilo (supositorio rectal)*		

PEG: polietilenglicol; AA: ácido ascórbico; NaP: fosfato sódico
 *** Si aún no ha sido excretada la cápsula

Tabla 19. Protocolo de preparación colónica por grupos

Día	Hora	
-3	Todo el día	Dieta baja en fibra
-2	Todo el día 22.00-23.00hrs	Dieta baja en fibra 48 mg senósidos
-1	Todo el día	Sólo líquidos claros
	19.00-21.00 hrs	Grupo A 1 Litro PEG/AA
Día de la exploración	07.00-08.00hrs	1 Litro PEG/AA
	08.45hrs	20mg domperidona (con un vaso de agua)
	09.00hrs	Ingestión de PillCam Colon® 2
	Cuando la cápsula pase a duodeno	1º booster: 30mL NaP, seguido de al menos 1 Litro de agua en la siguiente hora
	3 horas después del 1º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	2º booster: 25mL NaP, seguido de al menos 1 Litro de agua en la siguiente hora
	2 horas después del 2º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	10mg bisacodilo (supositorio rectal)

PEG: polietilenglicol; AA: ácido ascórbico; NaP: fosfato sódico

Tabla 20. Protocolo de preparación colónica del Grupo A

Día	Hora	
-3	Todo el día	Dieta baja en fibra
-2	Todo el día 22.00-23.00hrs	Dieta baja en fibra 48 mg senósidos
-1	Todo el día	Sólo líquidos claros
	19.00-21.00 hrs	Grupo B 2 Litros PEG
Día de la exploración	07.00-08.00hrs	2 Litros PEG
	08.45hrs	20mg domperidona (con un vaso de agua)
	09.00hrs	Ingestión de PillCam Colon® 2
	Cuando la cápsula pase a duodeno	1º booster: 30mL NaP, seguido de al menos 1 Litro de agua en la siguiente hora
	3 horas después del 1º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	2º booster: 25mL NaP, seguido de al menos 1 Litro de agua en la siguiente hora
	2 horas después del 2º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	10mg bisacodilo (supositorio rectal)

PEG: polietilenglicol; NaP: fosfato sódico

Tabla 21. Protocolo de preparación colónica del Grupo B

Día	Hora	
-3	Todo el día	Dieta baja en fibra
-2	Todo el día 22.00-23.00hrs	Dieta baja en fibra 48 mg senósidos
-1	Todo el día	Sólo líquidos claros
	19.00-21.00 hrs	Grupo C 1 Litro PEG/AA
Día de la exploración	07.00-08.00hrs	1 Litro PEG/AA
	08.45hrs	20mg domperidona (con un vaso de agua)
	09.00hrs	Ingestión de PillCam Colon® 2
	Cuando la cápsula pase a duodeno	1º booster: 500mL PEG/AA
	3 horas después del 1º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	2º booster: 500mL PEG/AA
	2 horas después del 2º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	10mg bisacodilo (supositorio rectal)

PEG: polietilenglicol; AA: ácido ascórbico; NaP: fosfato sódico

Tabla 22. Protocolo de preparación colónica del Grupo C

A todos los pacientes se les entregaron por escrito las instrucciones detalladas del procedimiento (Anexo 4). Independientemente del grupo al que hubieran sido asignados los pacientes se recomendó que los 7 días previos a la exploración no consumieran suplementos de hierro v.o. Todos los pacientes se realizaron la exploración en régimen ambulatorio. Tres días antes al procedimiento los pacientes hicieron una dieta baja en fibra. Dos días antes de la prueba continuaron con dieta baja en fibra y tomaron por la noche senósidos (48mg). El día previo a la exploración realizaron dieta de líquidos claros y entre

las 19.00 y 21.00hrs ingirieron 1 litro de PEG/AA (Grupo A y grupo C) o 2 litros de PEG.

El día de la exploración entre las 07.00hrs y las 08.00hrs bebieron 1 litro de PEG/AA (Grupo A y C) y 2 litros de PEG (Grupo B). A las 08.30hrs, acudieron a la Unidad de Endoscopia, a su llegada, una vez comprobado que habían realizado correctamente el protocolo de limpieza colónica y que el Consentimiento Informado estuviera correctamente firmado se procedió a inicializar el sistema e introducir los datos del paciente con el programa RAPID® en la grabadora, se comprobó el estado de la batería de la grabadora y se colocaron los sensores sobre la piel del abdomen del paciente (Figura 3) o en su defecto se colocó el cinturón que lleva los sensores integrados (Figura 4) que posteriormente se conectó a la grabadora.

A las 08.45hrs se administró por v.o. 20mg de domperidona y a las 09.00hrs ingirieron la PillCam® Colon 2 con un vaso de agua con el tiempo real de la grabadora activado. A los 3 minutos de su activación se procedió a modificar el sistema de la grabadora para realizar Panendoscopia presionando seguidamente los botones central, izquierdo, derecho y nuevamente derecho de forma continua hasta escuchar el sonido de la alarma de reactivación, obviando con ello el sistema de alarmas posteriores y comunicación “bidireccional” de la cápsula con el paciente. Se le pidió a los pacientes que permanecieran en el área hospitalaria evitando el reposo y cada 15 minutos volvían a la Unidad de Endoscopia para comprobar mediante el tiempo real, si la cápsula había abandonado el estómago.

Una vez comprobado el paso a duodeno bebieron el primer *booster* que consistía en 30mL de NaP seguido de al menos 1 litro de agua en la siguiente hora (Grupo A y B) o 500mL de PEG/AA (Grupo C); tres horas después del primer *booster* y si la cápsula aún no había sido excretada, los pacientes bebían el segundo *booster* que consistía en 25mL de NaP seguido de al menos 1 litro de agua en la siguiente hora (Grupo A y B) o 500mL de PEG/AA (Grupo C). Una hora después del segundo *booster*, podían ingerir de forma opcional un *snack* ligero (bajo en fibra). Dos horas después del segundo *booster* y si la cápsula aún no había sido excretada los pacientes debían colocarse vía rectal un supositorio de 10mg de bisacodilo. Una vez finalizado el recorrido de la PillCam® Colon, tras eliminarla por vía rectal o 10 horas después de su

ingestión cuando presumiblemente se había agotado la batería, los pacientes acudieron nuevamente al Hospital en donde se les retiraron las antenas o cinturón con sensores y grabadora. Posteriormente se conectó la grabadora a la estación de trabajo para iniciar la descarga de la información recopilada, utilizando el *software* RAPID® y generar el vídeo de cada caso.

Se hizo seguimiento de los pacientes en las siguientes dos semanas a la ingestión para comprobar mediante visión directa por parte del paciente la excreción de la cápsula, si había duda de su excreción se realizó radiografía simple de abdomen para comprobarlo.

4.1.3. Lectura de PillCam® Colon 2

La lectura de los vídeos la realizaron por separado dos expertos en cápsula endoscópica de colon (JMHG y VAJG) a no más de 15 imágenes/seg. Se utilizó el *software* RAPID® v.8 (actualmente v8.3).

La lectura se realizó de la forma habitual en tres fases: *preview*, *review* y *report*. En la primera fase, *preview*, se revisaron a una alta velocidad (>25 imágenes/seg) las imágenes capturadas por la PillCam® y se seleccionaron las referencias anatómicas establecidas (primera esofágica, gástrica, duodenal, válvula ileocecal, primera imagen cecal, flexura hepática, flexura esplénica y margen anal) (Figura 22). En la segunda fase, *review*, se realizó la lectura detallada del vídeo a no más de 15 imágenes/seg. Se visualizó primero el polo verde de la CCE y se capturaron las imágenes sugerentes de patología o que generaran duda diagnóstica; posteriormente se analizó el polo amarillo y se seleccionaron las imágenes sugerentes de patología o que generasen duda diagnóstica. Finalmente en la fase *report*, se analizaron todas las imágenes seleccionadas previamente y se tomaron decisiones respecto a las dudas diagnósticas generadas previamente. Los pólipos colónicos fueron medidos con una herramienta específica incluida en el *software* (*Polyp Size Estimation*, PSE), la localización se estableció de acuerdo a las características anatómicas en que se localizara el pólipo y a la herramienta de localización incluida en el programa (Figura 23). En esta fase también se realizó la valoración de la limpieza colónica en base a la Escala de Leighton que se detallará más adelante. Finalmente se elaboró un informe con la descripción de los hallazgos

visualizados con la CCE y recomendaciones específicas; en este sentido ambos lectores utilizaron la terminología estructurada para cápsula endoscópica (CEST).



Figura 22. Lectura de PillCam® con RAPID® v.8



Figura 23. Herramienta para estimación del tamaño de los pólipos

4.2. Métodos

4.2.1. Tipo de estudio

Estudio unicéntrico, prospectivo y aleatorizado para comparar el grado de limpieza colónica con tres diferentes preparaciones mediante cápsula endoscópica de colon.

4.2.2. Ámbito de estudio

Se realizó en pacientes pertenecientes al área hospitalaria del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España.

4.2.3. Periodo de estudio

Se incluyeron los pacientes entre el 1 de diciembre de 2012 y el 31 de mayo de 2013.

4.2.4. Sujetos incluidos en el análisis

Las indicaciones que se consideraron para el estudio con PillCam® Colon en este estudio fueron:

- Cribado de cáncer colorrectal en pacientes que rechazaran colonoscopia convencional o que tuvieran colonoscopia incompleta.
- Sospecha o seguimiento de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Las siguientes indicaciones también se incluyeron en el estudio, teniendo en cuenta que son indicaciones para cápsula endoscópica de *intestino delgado* pero que se invitaron a participar puesto que uno de los objetivos era analizar los hallazgos extracolónicos mediante Panendoscopia; de esta manera además fue posible alcanzar una mayor población de estudio:

- Hemorragia digestiva de origen oculto, que se definió como melenas visualizadas directamente o *test* de sangre oculta en heces positivo, con gastroscopia y colonoscopia normales.
- Anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro v.o. al menos 4 meses, que se definió como Hb <13g/dL en varones y <12g/dL en mujeres, ferritina <12-15µg y/o VCM <70 con gastroscopia y colonoscopia normales.
- Diarrea crónica, que se definió como diarrea de ≥3 meses de evolución no controlada con tratamiento médico, con gastroscopia y colonoscopia normales, habiendo descartado previamente cuadros infecciosos o malabsortivos.

- Sospecha o control de Enfermedad Celiaca.
- Dolor abdominal crónico, que se definió como dolor abdominal de ≥ 3 meses de evolución no controlado con tratamiento médico, con estudios de imagen (ecografía abdominal y/o TAC), gastroscopia y colonoscopia normales.

4.2.5. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad que tuvieran indicación para estudio del tracto gastrointestinal como se detalla en el apartado 4.2.4.

4.2.6. Criterios de exclusión

Se tomaron en cuenta los siguientes criterios de exclusión antes de invitar a participar a los pacientes en este estudio:

- Menores de 18 años de edad.
- Pacientes con disfagia o trastornos en la deglución.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- Antecedentes de cirugía abdominal del tracto gastrointestinal en que se sospecharan cuadros obstructivos, estenosis o fístulas.
- Antecedentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal mal controlada o con actividad (clínica-analítica) al momento del estudio.
- Pacientes con obstrucción intestinal o en quienes tuvieran mayor riesgo (Enfermedad de Crohn evolucionada, tumores intestinales, radiación abdominal previa, consumo crónico de AINEs).
- Pacientes con marcapasos cardiaco o cardiodesfibriladores, que pudieran interferir con el sistema de transmisión de imágenes de la cápsula.
- Pacientes en los que se planeara realizar una resonancia magnética en los siguientes 7 días a la ingestión de la cápsula.
- Pacientes con enfermedades mentales o de la conducta que impidan realizar adecuadamente el protocolo de limpieza colónica.
- Pacientes con alergia o reacciones adversas previas a los fármacos utilizados en los diferentes protocolos de limpieza colónica.

- Pacientes con riesgo aumentado de toxicidad por fosfato sódico (hipovolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial mal controlada, insuficiencia hepática, enfermedad renal severa, tratamiento con IECAs).
- Pacientes con alguna patología que el investigador considerara de riesgo vital.
- Pacientes que estuvieran participando de forma paralela en otro estudio o ensayo clínico.

4.2.7. Intervención

La selección de pacientes para participar en el estudio se realizó desde las Consultas Externas de Digestivo.

Se seleccionó a quienes cumplían con los criterios de inclusión y que no presentaban ninguno de los criterios de exclusión descritos en los apartados 4.2.5 y 4.2.6, y se les invitó a participar. Para ello se les explicó detenidamente el motivo del estudio y sus objetivos.

A los que aceptaron participar, se les incluyó por orden de llegada (1:1:1) en los diferentes grupos de estudio, se les explicó paso a paso cómo sería su participación y cómo tenían que realizar la preparación para limpieza colónica; para asegurar la correcta comprensión de los pacientes, se les pidió que repitieran ellos mismos paso a paso el protocolo de preparación.

Todos los pacientes que aceptaron participar recibieron una hoja de información, firmaron de forma voluntaria los Consentimientos Informados (Anexo 2 y 3) y posteriormente se les entregaron por escrito las instrucciones del procedimiento (Anexo 4).

Finalmente, en esa primera visita se les indicó el día en que se realizarían la exploración con cápsula y la hora, así mismo se les facilitó un teléfono de contacto para resolver dudas.

Llegado el día de la exploración con cápsula, los pacientes acudieron a la Unidad de Endoscopia por la mañana y tras comprobaba la correcta realización del protocolo de preparación colónica se administró la PillCam® Colon tal y como se describe con detalle en el apartado 4.1.2.

Se hizo seguimiento de los pacientes en las siguientes dos semanas a la ingestión para comprobar mediante visión directa por parte del paciente la excreción de la cápsula y si había duda de su excreción se realizó radiografía simple de abdomen para comprobarlo (Figura 24).

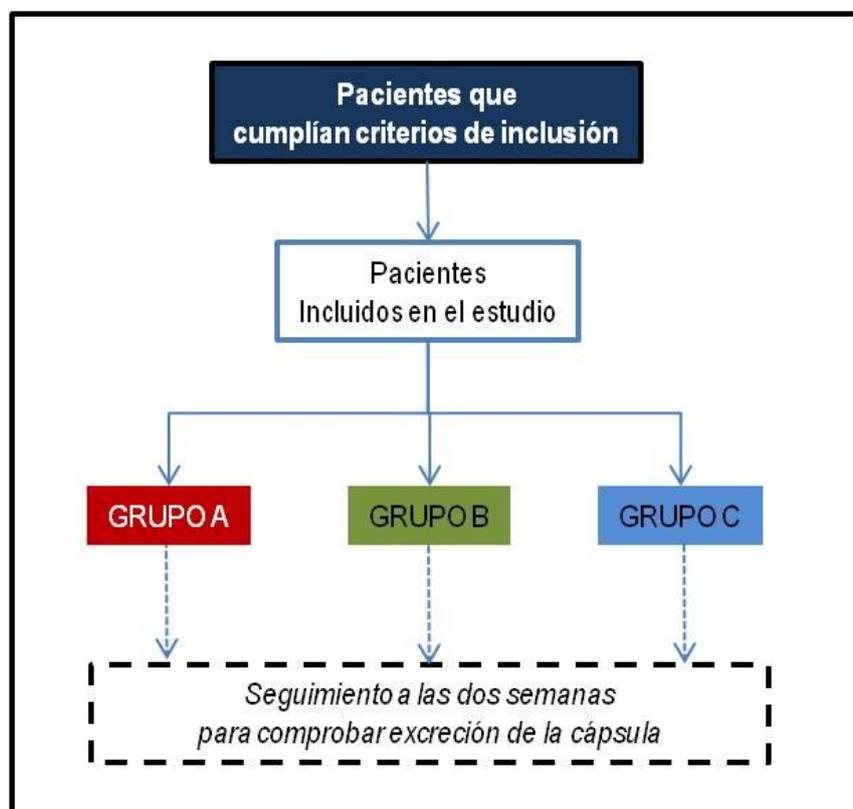


Figura 24. Diagrama de flujo de los pacientes

4.2.8. Variables incluidas en el estudio

4.2.8.1. Datos demográficos y antecedentes personales

Se analizaron sexo, edad, índice de masa corporal y los siguientes antecedentes personales:

- Estreñimiento, que se definió como dificultad persistente para defecar o sensación de evacuación incompleta (<3 deposiciones a la semana) en ausencia de síntomas de alarma o causas secundarias.
- Cirugía abdominal
- Accidente Vascular Cerebral previo, isquémico o hemorrágico.
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal

- Cirrosis hepática
- Consumo de mórnicos, a cualquier dosis más de dos veces por semana.

4.2.8.2. Indicaciones

Se analizaron las indicaciones para el estudio con PillCam® Colon:

- Cribado de cáncer colorrectal en pacientes que rechazaran colonoscopia convencional o que tuvieran colonoscopia incompleta.
- Sospecha o seguimiento de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Hemorragia digestiva de origen oculto, que se definió como melenas visualizadas directamente o *test* de sangre oculta en heces positivo, con gastroscopia y colonoscopia normales.
- Anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro v.o. al menos 4 meses, que se definió como Hb <13g/dL en varones y <12g/dL en mujeres, ferritina <12-15µg y/o VCM <70 con gastroscopia y colonoscopia normales.
- Diarrea crónica, que se definió como diarrea de ≥3 meses de evolución no controlada con tratamiento médico, con gastroscopia y colonoscopia normales, habiendo descartado previamente cuadros infecciosos o malabsortivos.
- Sospecha o control de Enfermedad Celiaca.
- Dolor abdominal crónico, que se definió como dolor abdominal de ≥3 meses de evolución no controlado con tratamiento médico, con estudios de imagen (ecografía abdominal y/o TAC), gastroscopia y colonoscopia normales.

4.2.8.3. Limpieza colónica

El grado de limpieza colónica fue evaluado en base a la Escala de Leighton (Figura 25). En esta escala se clasifica a limpieza colónica en 4 puntos:

- Pobre: Inadecuada. Gran cantidad de residuos fecales que impide una exploración completa.

- Regular: Inadecuada. Abundantes heces o líquido que impiden exploración fiable, pero permiten una exploración completa.
- Buena: Adecuada. Pequeñas cantidades de heces o líquido oscuro que no interfieren con la exploración
- Excelente: Adecuada. Nada o solo pequeños trozos de heces adheridas

En la escala de Leighton también se toman en cuenta las burbujas, se clasifican como significantes cuando interfieren sustancialmente con la visibilidad oscureciendo más de 10% de la mucosa del colon o como insignificantes cuando no interfieren sustancialmente con el examen, oscureciendo menos de 10% de la mucosa del colon.

En este estudio, primero se evaluaron el nivel de limpieza y burbujas en los 5 segmentos del colon por separado (ciego, ascendente, transverso, colon descendente y recto). Después se hizo una evaluación global, y se clasificó cada exploración como adecuada (buena/excelente) o inadecuada (regular/mala).

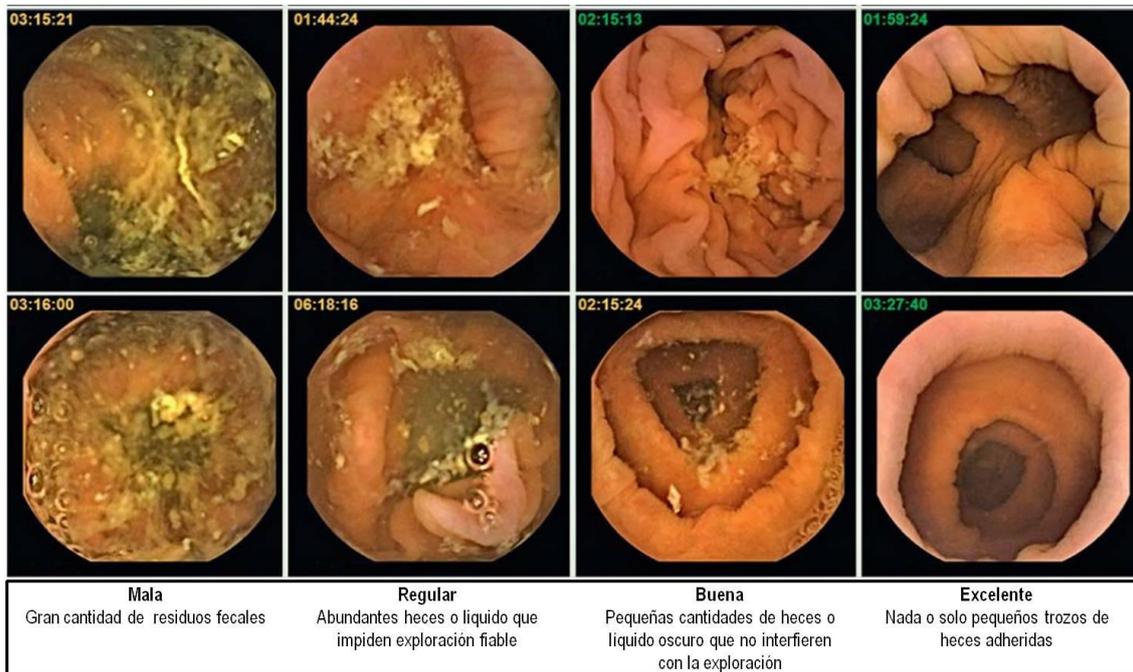


Figura 25. Escala de Leighton

4.2.8.4. Propulsión, exploraciones completas, excreción de la cápsula y último segmento visualizado

Se evaluó la propulsión de la PillCam® Colon mediante el número de refuerzos que requirió cada paciente por grupo así como si fue necesaria la aplicación de bisacodilo rectal.

Así mismo se analizaron el número de exploraciones completas, número de cápsulas excretadas y último segmento visualizado con la cápsula que se definen a continuación:

- Exploración completa: visualización del plexo hemorroidal antes de que finalice la batería de la cápsula independientemente de si ésta se excreta o no.
- Excreción de la cápsula: evidencia de la expulsión de la cápsula a través del recto antes de que finalice la batería de la PillCam® Colon.
- Último segmento: último segmento visualizado con la cápsula antes de que finalice la batería y se definió de acuerdo a su localización anatómica.

4.2.8.5. Tiempos de tránsito intestinal

Se analizaron los tiempos de tránsito (TT) intestinal en minutos, como se definen a continuación:

- TT hasta el colon (esófago, estómago y duodeno): tiempo desde que inicia la grabación de la cápsula hasta que se visualiza la primera imagen cecal.
- TT colónico: tiempo desde que se visualiza la primera imagen cecal hasta que se expulsa la cápsula a través del recto o finaliza la batería. A su vez, el TT colónico fue analizado por segmentos (TT del ciego al ángulo hepático, TT del ángulo hepático al ángulo esplénico, TT del ángulo esplénico hasta que se expulsa la cápsula o finaliza la batería de la misma)
- TT total: tiempo desde que inicia la grabación de la cápsula hasta que se expulsa por el recto o finaliza la batería de la misma.

4.2.8.6. Hallazgos colónicos y extracolónicos

En todos los casos se realizó Panendoscopia con cápsula, de esta manera fue posible detectar hallazgos colónicos y extracolónicos, que se clasificaron como relevantes (modificación en la actitud diagnóstica o terapéutica) o no relevantes.

En los pacientes en que se encontraron hallazgos relevantes se realizaron pruebas complementarias (gastroscopia, colonoscopia, enteroscopia con monobalón o estudios radiológicos) cuando fue necesario confirmar el diagnóstico o ampliar el estudio.

Respecto a las angiodisplasias, para determinar si eran relevantes o no se tomó en consideración el tamaño ($>$ o $<$ de 5mm) y el potencial de sangrado ($P0 < P1 < P2$) (152).

Respecto a los pólipos a nivel gástrico se consideraron relevantes aquellos de *aspecto* macroscópico adenomatoso de cualquier tamaño o ≥ 6 mm, a nivel de intestino delgado se consideraron todos los pólipos de cualquier tamaño como relevantes y a nivel colónico se consideraron relevantes los ≥ 6 mm o ≥ 3 pólipos de cualquier tamaño.

4.2.8.7. Hallazgos extracolónicos relevantes y no relevantes

Se analizaron los hallazgos esofágicos, gástricos y de intestino delgado, que se clasificaron como relevantes o no relevantes:

- Esófago (relevantes): sospecha de metaplasia intestinal (Barrett), varices esofágicas y neoformaciones.
- Esófago (no relevantes): hernia hiatal, esofagitis por reflujo, anillo de Schatzki y divertículo esofágico.
- Estómago (relevantes): sangrado activo, pólipos de “aspecto macroscópico adenomatoso” de cualquier tamaño, enfermedad úlcero-péptica, gastropatía de la hipertensión portal y neoformaciones.
- Estómago (no relevantes): pólipos de “aspecto macroscópico no adenomatoso” o maligno, angiodisplasias < 5 mm o bajo riesgo de sangrado (P0), gastritis crónica superficial, divertículo gástrico.

- Intestino delgado (relevantes): enteropatía erosiva, sugerente de enfermedad celiaca (atrofia de vellosidades, festoneado de pliegues), pólipos de cualquier tamaño, estenosis y neoformaciones.
- Intestino delgado (no relevantes): linfangiectasias, angiodisplasias <5mm o bajo riesgo de sangrado (P0), hiperplasia nodular linfoide, xantomas, hiperplasia de glándulas de Brunner.

4.2.8.8. Hallazgos colónicos relevantes y no relevantes

Se analizaron los hallazgos colónicos por segmentos (ciego, colon ascendente, transverso, descendente y recto/sigma) que se clasificaron como relevantes o no relevantes:

- Relevantes: Pólipos ≥ 6 mm, angiodisplasias > 5 mm o alto riesgo de sangrado (P1 y P2), sugerente de enfermedad inflamatoria intestinal (erosiones, úlceras, eritema, pseudopólipos) y neoformaciones.
- No relevantes: Pólipos < 6 mm, angiodisplasias < 5 mm o bajo riesgo de sangrado (P0), divertículos y *melanosis coli*.

4.2.8.9. Efectos adversos

Se consideraron efectos adversos graves aquellos que resultaran en: hospitalización, deterioro de la salud, daño permanente, afectación de la función de algún órgano o fallecimiento del paciente.

4.3. Criterios Éticos

4.3.1. Comité Ético de Investigación Clínica

El estudio se realizó en pacientes del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del mismo hospital, según *International Conference on Harmonisation* (ICH), *Good Clinical Practice* (GCP), así como las leyes, normativas y organizaciones locales.

4.3.2. Consentimiento e información al paciente

Se proporcionó un formulario de Consentimiento Informado y de información del estudio a todos los pacientes que previamente fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen Macarena. La aprobación del Comité Ético (Anexo 1), el Consentimiento Informado de participación en el estudio (Anexo 2) con la Hoja de información para los pacientes y el Consentimiento Informado del estudio con PillCam® Colon (Anexo 3 y 4) fueron guardados en los archivos del estudio. El proceso de obtención del Consentimiento Informado cumplió con los requisitos normativos aplicables, cumplió las normas de GPC y los principios éticos originados en la Declaración de Helsinki.

La firma del Consentimiento Informado de cada paciente se obtuvo de forma voluntaria antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio. Los documentos firmados con la fecha del Consentimiento Informado se conservaron adecuadamente en los archivos de cada paciente.

4.3.3. Confidencialidad

Todos los registros identificativos de cada paciente se mantienen confidenciales y no se harán accesibles al público, hasta el punto permitido por las leyes y/o normas aplicables.

Sólo se registró el número y las iniciales del paciente en el cuaderno de recogida de datos. Se guardó una lista de los pacientes para permitir que se identificaran los registros de los pacientes en caso de que fuera necesario.

Los hallazgos del estudio almacenados en la estación de trabajo se guardaron según las leyes locales de protección de datos.

4.4. Análisis Estadístico

Este proyecto se diseñó como un estudio de equivalencia entre las tres preparaciones a comparar. El cálculo del tamaño muestral se realizó con la aplicación GRANMO® (versión 7.12, Abril 2012).

Para dicho cálculo se aceptó un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 (potencia estadística del 80%) en un contraste unilateral. Se decidió que una diferencia en la escala de limpieza igual o superior del 10% entre las preparaciones sería aceptable para demostrar la superioridad de alguna de las preparaciones. En la bibliografía consultada, la tasa de limpieza adecuada con las distintas preparaciones se sitúa entre 64% y 93.9% (Tabla 13), por lo que se asumió una proporción del 0.8 (80%), como referencia en el cálculo. Igualmente se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%. Aceptando las citadas condiciones, se calculó que precisarían al menos 88 sujetos para detectar una diferencia igual o superior a 0.1 unidades (10%).

Análisis exploratorio de datos. En primer lugar se realizó una *exploración* de los datos, generando estadísticos de resumen y representaciones gráficas para todos los casos y de forma separada, para grupos de casos (grupos de preparación, hallazgos relevantes, hallazgos colónicos). Este procedimiento se ha utilizado para identificar valores atípicos y caracterizar diferencias entre subpoblaciones (grupos de casos).

Para analizar el grado de concordancia del nivel de limpieza del colon entre dos observadores, se ha aplicado el coeficiente Kappa de Cohen para tablas con el mismo nº de categorías en las columnas que en las filas. Un valor igual a 1 indica una concordancia perfecta mientras que un valor igual a 0 indica que la misma no es mejor que la que se obtendría por azar.

Análisis descriptivo. Las variables numéricas (edad, índice de masa corporal, tiempo de tránsito intestinal hasta el ciego, tiempo de tránsito colónico global y por segmentos y tiempo de tránsito total) se resumen con medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones muy asimétricas, medianas y percentiles (P_{25} y P_{75}), mientras que las variables no numéricas (sexo, indicaciones, antecedentes personales, grado de limpieza colónica global y por segmentos, *booster*, exploraciones completas, hallazgos y complicaciones) con tablas de frecuencias y porcentajes. Estas medidas se calcularon globalmente y para grupos de casos. La descripción de la muestra se completa con distintas representaciones gráficas según el tipo de información (cualitativa/cuantitativa). Se obtuvieron estimadores puntuales e intervalos de confianza al 95% para las diferentes variables estudiadas.

Análisis Inferencial. Para valorar la relación entre dos variables de tipo cualitativo (sexo, indicaciones, entre otras), se han realizado tablas de contingencias y aplicado el test de la Chi-cuadrado de Pearson, Chi-cuadrado con corrección de continuidad o test exacto de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas). Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementarán con intervalos de confianza al 95% para diferencias de proporciones.

Para analizar la relación entre una variable cualitativa dicotómica (grado de limpieza adecuada, exploraciones completas) y una cuantitativa como tiempos de tránsito, entre otros se aplicó la prueba de la t de Student para muestras independientes, una vez validado los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. En el caso de no cumplirse el requisito de igualdad de varianza (test de Levene) se realizó la t de Student con la corrección de Welch. En caso de no cumplirse el requisito de normalidad (prueba de Shapiro-Wilks), la prueba U- Mann Withney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se determinaron intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantifiquen dichas diferencias.

Para la comparación de variables numéricas entre más de dos grupos (grupos de preparación), una vez comprobados los supuestos de aleatoriedad, independencia de las observaciones, homocedasticidad y normalidad de las distribuciones, se realizó la prueba ANOVA (análisis de la varianza) o en su defecto Kruskal-Wallis. En caso de encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos comparados se efectuaran pruebas de comparación "*a posteriori*" (prueba de Bonferroni o U de Mann-Withney según criterios de aplicación) con el nivel de significación corregido.

Para todos los contrastes de hipótesis realizados se ha considerado un nivel de significación estadística del 0,05.

El análisis de los datos se ha realizado con el paquete estadístico SPSS 23.0 para Windows.

V. RESULTADOS

5.1. Población de estudio

Entre el 1 de diciembre de 2012 y el 31 de mayo de 2013 se realizó este estudio prospectivo, unicéntrico y aleatorizado en pacientes del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España. Todos los pacientes cumplían con los criterios de inclusión, recibieron una hoja de información y firmaron de forma voluntaria el Consentimiento Informado.

Inicialmente 90 pacientes se invitaron a participar, pero se excluyeron cuatro debido a que uno de los pacientes tuvo dificultad para tragar la cápsula y retiró su consentimiento para participar en el estudio, y tres pacientes no realizaron rigurosamente el protocolo de limpieza como estaba indicado. Por tanto, se incluyeron 86 pacientes en el análisis final (Figura 26).

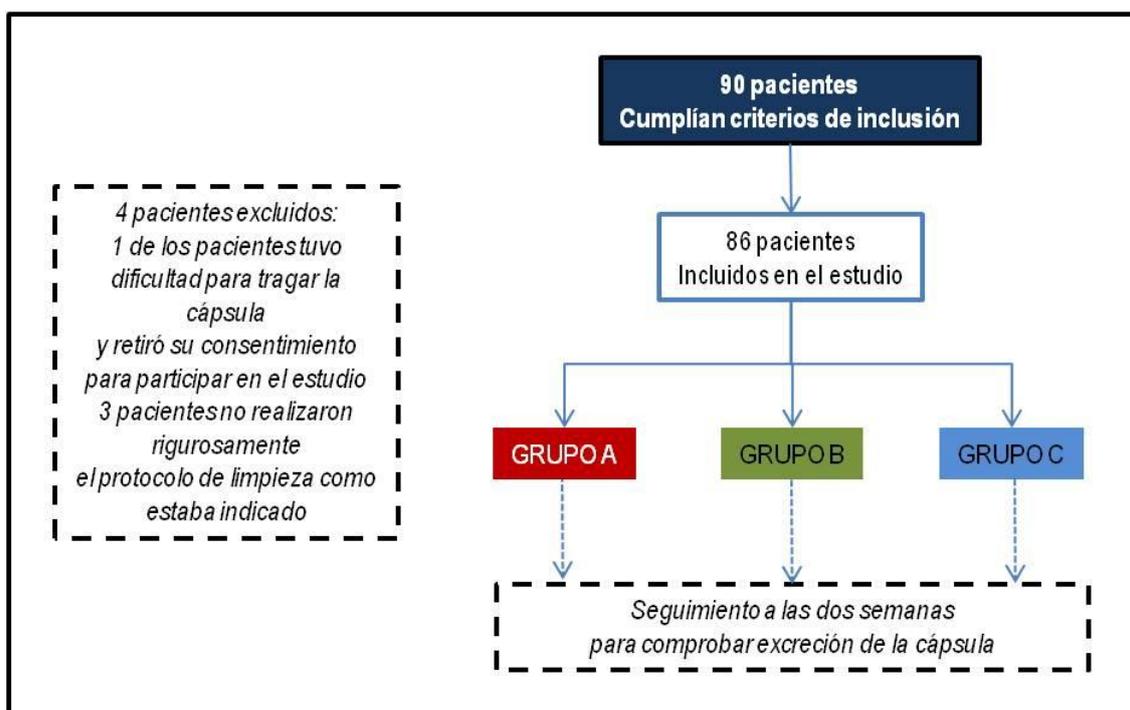


Figura 26. Diagrama de flujo de los pacientes

5.2. Características demográficas de los pacientes

41 mujeres y 45 varones (53.1 ± 15.8 años) se incluyeron en el estudio. La principal indicación para realizar la exploración con PillCam® Colon fue Cribado de CCR (52.3%) en pacientes que rechazaban colonoscopia

convencional o tenían colonoscopia incompleta. Todos los pacientes se realizaron la exploración con CCE en régimen ambulatorio y tenían un IMC promedio de 25.1, el 23.2% refería estreñimiento crónico y 17.4% tenía cirugía abdominal previa. Las características demográficas de la población e indicaciones se detallan en la Tabla 23.

		n (%)	IC (95%)
Sexo	Mujeres	41 (47,7)	36,5;58,8
	Hombres	45 (52,3)	41,2;63,4
Indicaciones	Cribado de cáncer colorrectal	45 (52,3)	41,2;63,4
	Sospecha o seguimiento de EEI	29 (33,7)	23,1;44,3
	Hemorragia digestiva de origen oculto	3 (3,5)	0,7;9,8
	Anemia ferropénica	2 (2,3)	0,3;8,1
	Diarrea crónica	4 (4,6)	1,3;11,4
	Seguimiento de Enfermedad Celíaca	2 (2,3)	0,3;8,1
	Dolor abdominal crónico	1 (1,2)	0,1;6,2
Antecedentes personales	Estreñimiento	20 (23,2)	13,7;32,7
	Cirugía Abdominal	15 (17,4)	8,8;26,0
	Mórficos	2 (2,3)	0,3;8,1
	AVC previo	1 (1,2)	0,1;6,2
Grupos	A (PEG/AA + NaP)	27 (31,4)	21,0;41,8
	B (PEG + NaP)	30 (34,9)	24,2;45,5
	C (PEG/AA + PEG/AA)	29 (33,7)	23,1;44,3

Tabla 23. Características demográficas de la población de estudio

Los pacientes fueron aleatorizados por orden de llegada en 3 grupos de estudio:

- Grupo A: 27 pacientes (31.4%), 12 mujeres y 15 varones (55.9±17.5 años), tenían un IMC promedio de 25 y la principal indicación fue cribado de CCR (63%).
- Grupo B: 30 pacientes (34.9%), 14 mujeres y 16 varones (55.0±16.5 años), tenían un IMC promedio de 25.4 y en el 53.3% la indicación fue sospecha o control de EII (p 0.008).
- Grupo C: 29 pacientes (33.7%), 15 mujeres y 14 varones (51.8±13.2 años), tenían un IMC promedio de 25.2 y la principal indicación fue cribado de CCR (51.7%).

En las Tablas 24 y 25 se detallan las características demográficas por grupos.

	A (PEG/AA+Nap)		B (PEG+NaP)		C (PEG/AA+PEG/AA)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Mujeres	12 (44,4)	23,8;65,0	14 (46,7)	27,1;66,2	15 (51,7)	31,8;71,6	0,854
Hombres	15 (55,6)	35,0;76,2	16 (53,3)	33,8;72,8	14 (48,3)	28,4;68,2	
Cribado CCR	17 (63)	42,9;83,0	13 (43,3)	24,0;62,7	15 (51,7)	31,8;71,6	0,333
Sospecha o control de EII	4 (14,8)	3,9;31,7	16 (53,3)	33,8;72,9	9 (31,0)	12,5;49,6	0,008
Estreñimiento	7 (28,0)	6,8;41,4	4 (13,3)	3,7;30,8	9 (31)	12,5;49,6	0,236
Cirugía Abdominal	7 (28,0)	6,8;41,4	3 (10,0)	2,1;26,6	5 (17,2)	5,8;35,8	0,253

Tabla 24. Principales indicaciones y características demográficas por grupos

		A (PEG/AA+NaP)	B (PEG+NaP)	C (PEG/AA+PEG/AA)	p
Edad	Mínimo	19	29	20	0,274
	Máximo	88	82	69	
	Media (DE)	55,9 (17,5)	55,0 (16,5)	51,58 (13,20)	
	IC 95%	48,9;62,9	48,20;61,8	46,2;56,9	
	P50 (25-75)	56,50 (41,5-69,7)	58,0 (39,5-71,5)	52,5 (44,5-63,2)	
IMC	Mínimo	10,01	16,8	19,5	0,949
	Máximo	36,73	33,0	31,6	
	Media (DE)	25,0 (5,3)	25,4 (3,7)	25,2 (3,0)	
	IC 95%	22,9;27,2	23,8;27,0	23,9;26,3	
	P50 (25-75)	25,0 (23,4-26,7)	25,2 (23,1-27,6)	25,2 (23,2-27,1)	

Tabla 25. Edad e índice de masa corporal por grupos

5.3. Grado de limpieza

5.3.1. Grupo A (PEG/AA 2 Litros + NaP)

La limpieza global fue adecuada en el 80.8% de los casos (IC 95% 57.7; 91.4). En ciego, colon ascendente y transversal se obtuvo una limpieza adecuada del 81.5% (IC 95% 62.0; 93.7) siendo la mejor de los 3 grupos a esos niveles, mientras que en colon descendente la limpieza fue adecuada en el 74.1% (IC 95% 55.6; 92.5) y en el recto fue del 73.1% (IC 95% 51.3; 89.4).

5.3.2. Grupo B (PEG 4 Litros + NaP)

En el grupo B la limpieza global fue adecuada en el 66.7% de los casos (IC 95% 48.1; 85.2). En ciego y transversal en el 53.3% (IC 95% 33.8; 72.9), en colon ascendente en el 66.7% (IC 95% 48.1; 85.2), mientras que en colon descendente fue adecuada en el 80.8% (IC 95% 51.9; 88.1) y en el recto en el 76% (IC 95% 59.9; 93.5).

5.3.3. Grupo C (PEG/AA 2 Litros + PEG/AA)

La limpieza global fue adecuada en el 75.9% de los casos (IC 95% 58.6; 93.2). En el ciego la limpieza fue adecuada en el 48.3% (IC 95% 28.4; 68.2), en colon ascendente en el 79.3% (60.3; 92.0) y en el transversal en el 65.5% (46.5; 84.5). En colon descendente y recto la limpieza fue la mejor de los 3 grupos a esos niveles con un 82.8% (IC 95% 64.2; 94.2) y 86.2% (IC 95% 68.3; 96.1), respectivamente sin alcanzar significación estadística.

Se objetivó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.024$) en la limpieza a nivel del ciego comparado entre los 3 grupos (81.5% vs 53.3% vs 48.3%) siendo mejor en el grupo A y peor en el grupo C.

A nivel global las tasas de limpieza adecuada más altas se observaron en el grupo A (80.8%) y las tasas más bajas en el grupo B (66.7%), sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa.

Respecto a la interferencia de las burbujas con la exploración de acuerdo a la escala de Leighton, a nivel global no se observó significación estadística entre los 3 grupos. Por segmentos, en el ciego se observó que en el grupo A la presencia de burbujas con interferencia en la exploración fue del 14,8%, en el grupo B del 13,3% y en el grupo C del 41,4%, con diferencia estadísticamente significativa (p 0,018).

En la Tabla 26 y Figura 27 se detallan los resultados de la comparación respecto a la limpieza global por grupos. En la Tabla 27 se detallan los resultados de la interferencia de las burbujas por grupos. En la Figura 28 se observan algunos ejemplos de limpieza colónica.

	A (PEG/AA+NaP)		B (PEG+NaP)		C (PEG/AA+PEG/AA)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Limpieza adecuada							
Ciego	22 (81,5)	62,0;93,7	16 (53,3)	33,8;72,9	14 (48,3)	28,4;68,2	0,024
Ascendente	22 (81,5)	62,0;93,7	20 (66,7)	48,1;85,2	23 (79,3)	60,3;92,0	0,364
Transverso	22 (81,5)	62,0;93,7	16 (53,3)	33,8;72,8	19 (65,5)	46,5;84,5	0,198
Descendente	20 (74,1)	55,6;92,5	21 (80,8)	51,9;88,1	24 (82,8)	64,2;94,2	0,707
Recto	19 (73,1)	51,3;89,4	23 (76,0)	59,9;93,5	25 (86,2)	68,3;96,1	0,354
Global	21 (80,8)	57,7;91,4	20 (66,7)	48,1;85,2	22 (75,9)	58,6;93,2	0,569

Tabla 26. Limpieza colónica global y por segmentos

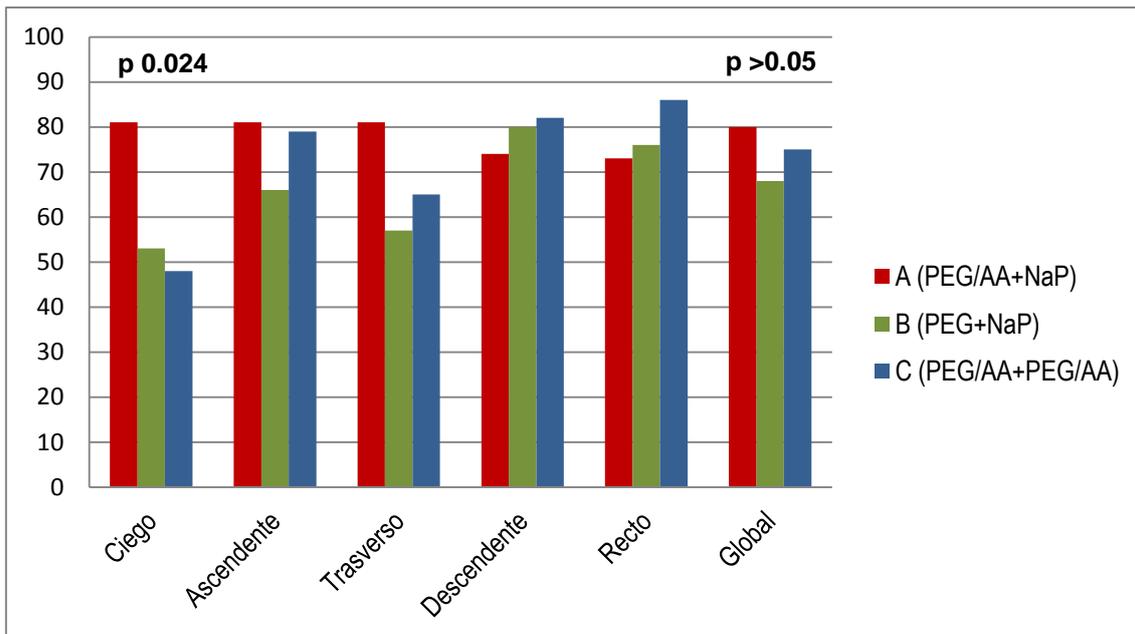


Figura 27. Limpieza colónica adecuada por segmentos

	A (PEG/AA+NaP)		B (PEG+NaP)		C (PEG/AA+PEG/AA)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Efecto de las burbujas							
Ciego	4 (14,8)	4,2;33,8	4 (13,3)	3,7;30,7	12 (41,4)	21,7;61,0	0,018
Ascendente	3 (11,1)	2,3;29,1	3 (10,0)	2,1;26,5	2 (6,9)	0,8;22,8	0,631
Transverso	5 (18,5)	6,3;38,1	7 (25,0)	6,5;40,1	8 (27,6)	9,6;45,6	0,717
Descendente	6 (22,2)	8,6;42,3	6 (23,1)	7,7;38,6	11 (37,9)	18,5;57,3	0,337
Recto	4 (15,4)	4,3;34,9	4 (16,0)	4,5;36,0	7 (24,1)	6,8;41,4	0,647

Tabla 27. Interferencia de las burbujas a nivel colónico

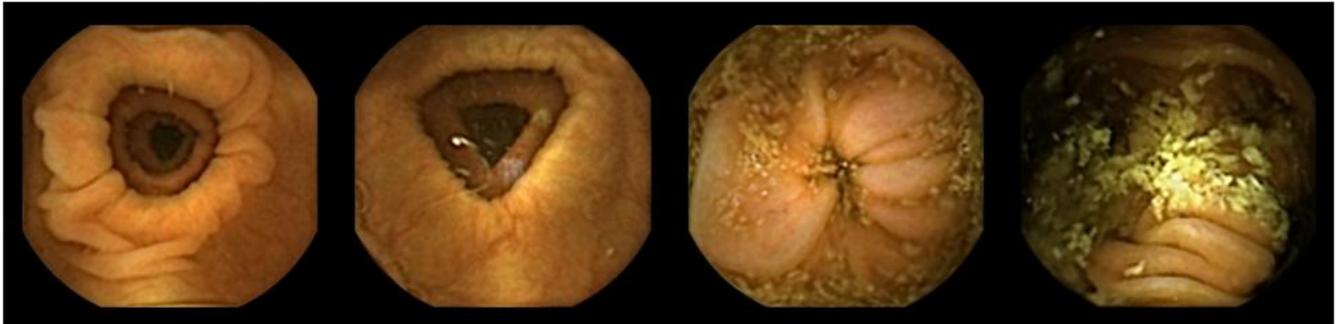


Figura 28. Ejemplos de limpieza colónica adecuada e inadecuada

5.4. Propulsión, exploraciones completas y excreción de la cápsula

En el grupo A con sólo un *booster* el 22.2% (IC 95% 6.3; 38.1) de los pacientes excretó la cápsula, en el grupo B un 20% (IC 95% 7.71; 38.6) mientras que en el grupo C el 31% (IC 95% 12.5; 49.6) de los pacientes la excretó sin necesidad de un segundo refuerzo o bisacodilo. Las exploraciones fueron completas en el 96.3% para el grupo A (IC 95% 81.0; 99.9), 70% para el grupo B (IC 95% 52.0; 88.1) y 89.7% para el grupo C (IC 95% 72.6; 97.8). Entre los grupos de bajo volumen (Grupo A y Grupo C) no hubo diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, al comparar el grupo de mayor volumen (Grupo B) con los de bajo volumen (Grupo A y C), si se observó diferencia estadísticamente significativa (p 0,009*)

La tasa de excreción fue del 88.9% (IC 95% 70,8; 97,6) en el Grupo A, del 63.3% (IC 95% 44.4; 82.2) en el grupo B y del 82.8% (IC 95% 64.2; 94.1) en el grupo C. Todas las cápsulas fueron excretadas antes de dos semanas tras el procedimiento. En la Tabla 28 se detallan los resultados del número de refuerzos necesarios y exploraciones completas de la cápsula por grupos. Los últimos segmentos visualizados por la cápsula se detallan en la Figura 29.

	A (PEG/AA+Nap)		B (PEG+NaP)		C (PEG/AA+PEG/AA)		p
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Limpieza Global Adecuada	21 (80,8)	(57,7;91,4)	20 (66,7)	(48,1;85,2)	22 (75,9)	(58,6;93,2)	0,569
1º Booster	6 (22,2)	(6,3;38,1)	6 (20,0)	(7,71;38,6)	9 (31,0)	(12,5;49,6)	0,584
2º Booster	21 (77,8)	(51,3;89,4)	24 (80)	(61,4;92,3)	20 (69)	(50,4;87,5)	
Bisacodilo	8 (29,6)	(8,6;42,3)	13 (43,3)	(24,0;62,7)	10 (34,5)	(15,5;53,5)	0,548
Exploraciones completas	26 (96,3)	(81,0;99,9)	21 (70)	(52,0;88,1)	26 (89,7)	(72,6;97,8)	0,009*

Tabla 28. Limpieza global, *booster* y exploraciones completas por grupos

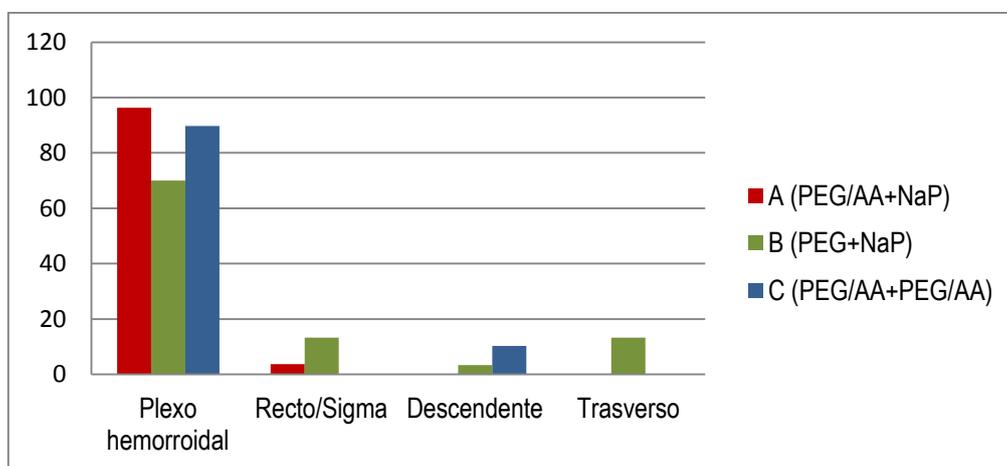


Figura 29. Último segmento intestinal visto por la cápsula

5.5. Tiempos de tránsito intestinal

El tiempo de tránsito *hasta el ciego* fue menor en el grupo B, con una media de 180 ± 57.9 min y mayor en el grupo C con una media de 226.6 ± 84.4 min ($p = 0.049$). Respecto al tiempo de tránsito por segmentos cabe destacar que en *transverso*, el tiempo de tránsito fue menor en el grupo A, con una media de 3.5 ± 3.2 min y mayor en el grupo C con una media de 14.8 ± 21.4 ($p = 0.026$).

El tiempo de tránsito *colónico* fue menor en el grupo A con 163.3 ± 169.6 min y mayor en el grupo B con una media de 177.1 ± 106.7 min. En la Tabla 29 se detallan los tiempos de tránsito de los 3 grupos y en la Figura 30 los intervalos del tiempo total de exploración por grupos.

		A (PEG/AA+NaP)	B (PEG+NaP)	C (PEG/AA+PEG/AA)	p
TT hasta el ciego	Mínimo	64,4	108	128,3	0,049
	Máximo	419,5	310	470,4	
	Media (DE)	220,6 (91,9)	180 (57,9)	226,6 (84,4)	
	IC 95%	184,2;257	158,3;201,6	194,5;258,7	
	P50 (25-75)	197 (154,3-259,8)	168,6 (130,9-213,4)	198,3 (162,8-274,9)	
TT ciego- hepático	Mínimo	1,57	0,05	0,12	0,647
	Máximo	103,9	385,8	250,2	
	Media (DE)	33,9 (29,7)	51,6 (77,8)	36,6 (57,8)	
	IC 95%	22,1;45,7	22,5;80,6	14,25;59,09	
	P50 (25-75)	25,7 (9-41,3)	23,1 (8-65,3)	15,5 (9-37,4)	
TT transverso	Mínimo	0,03	0,50	0,33	0,026
	Máximo	12	25,2	85,9	
	Media (DE)	3.5 (3.2)	7,2 (8,3)	14,8 (21,4)	
	IC 95%	2,2;4,7	3,83;10,6	6,5;23,1	

	P50 (25-75)	3,0 (0,7-4,3)	3,2 (1,8-19,2)	7,1 (2,2-18,9)	
TT esplénico- fin	Mínimo	10,1	1,70	6,2	0,538
	Máximo	741,3	417,1	331,0	
	Media (DE)	125,8 (160,4)	123,9 (94,9)	110,9	
	IC 95%	62,3;189,3	85,6;162,3	75,2;146,7	
	P50 (25-75)	53,1 (32,3-139,4)	136,4 (35,1-196)	90,5 (47,1-177,5)	
TT colónico	Mínimo	30,7	4,4	13,7	0,488
	Máximo	845,0	430,8	584,9	
	Media (DE)	163,3 (169,6)	177 (106,7)	173,3 (148,2)	
	IC 95%	96,2;230,4	137,1;216,8	116,9;229,7	
	P50 (25-75)	109,5 (58,9-172,9)	171,0 (83,7-226,8)	134,8 (65,7-263,2)	
TT Total	Mínimo	192,8	164,1	203,3	0,987
	Máximo	952,2	601,9	819,3	
	Media (DE)	383,9 (175,6)	357 (119,2)	399,9 (187,6)	
	IC 95%	314,5;453,4	312,5;401,5	328,6;471,3	
	P50 (25-75)	314,9(268,3-450,2)	336,4 (267,3-451,1)	324,3(261,4-487,5)	

Tabla 29. Tiempos de tránsito intestinal por grupos

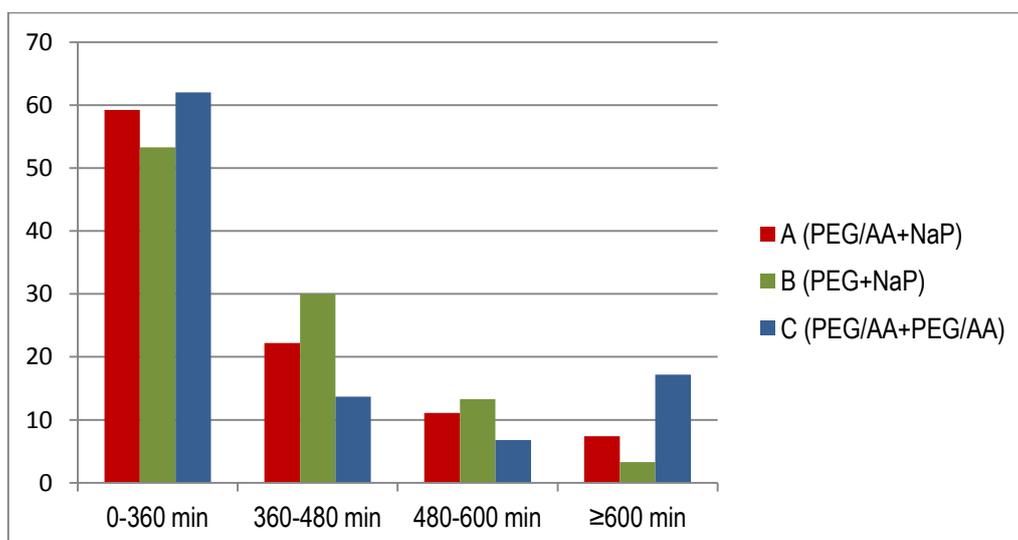


Figura 30. Intervalos del tiempo total de exploración por grupos

5.6. Hallazgos extracolónicos y colónicos

En este trabajo se realizó panendoscopia con PillCam® Colon (Figura 31) y se analizaron los hallazgos colónicos y los extracolónicos, que a su vez se clasificaron en *relevantes* o *no relevantes*.

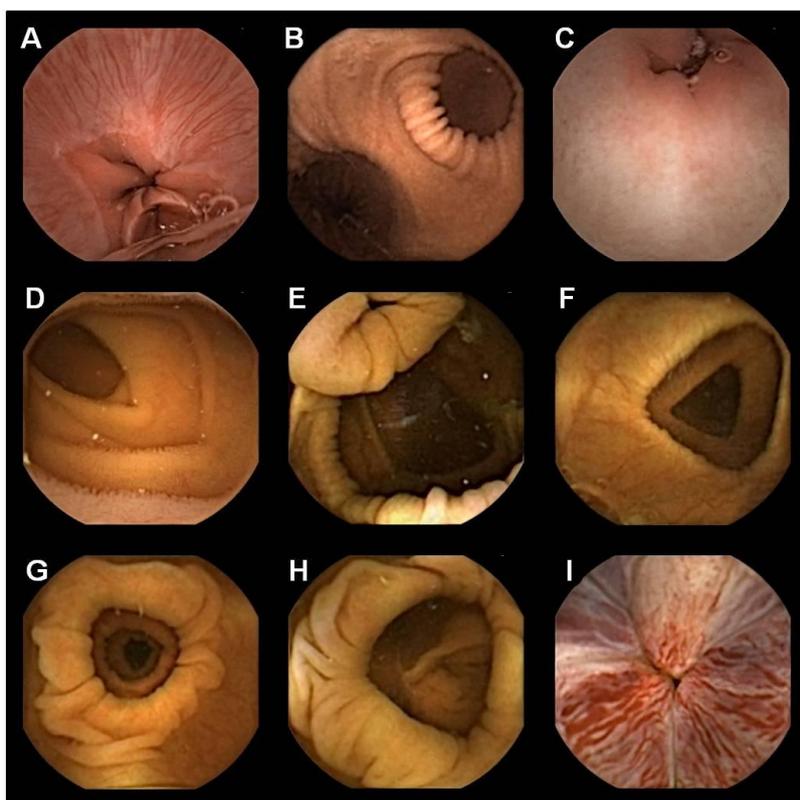


Figura 31. Panendoscopia con CCE (A: esófago; B y C: estómago; D: intestino delgado; E-H: colon; I: Plexo hemorroidal.

Se detectaron en total 82 hallazgos *relevantes* en donde el 49.8% eran extracolónicos y de ellos el 87% correspondían a pacientes que tenían indicación de cribado de CCR o sospecha/seguimiento de EII.

Así como se encontraron hallazgos *extracolónicos* relevantes en pacientes que tenían indicación “puramente” del trayecto colónico, también se observaron hallazgos *colónicos* relevantes en 8 pacientes que tenían indicación “puramente” de estudio de intestino delgado; de ellos cuatro eran pólipos ≥ 6 mm, dos pacientes tenían angiodisplasias > 5 mm y dos tenían lesiones sugerentes de EII en los que sólo uno se confirmó histológicamente. La relación entre la indicación de CCE y hallazgos relevantes se detalla en la Tabla 30.

Indicación	Hallazgos relevantes	n (%)
Cribado de CCR	Sospecha de esófago de Barrett	4 (4,9)
	Varices esofágicas	1 (1,2)
	Neoformación esofágica	1 (1,2)
	Sangrado activo gástrico	1 (1,2)
	Pólipos gástricos de aspecto adenomatoso	2 (2,4)
	Enfermedad úlcero-péptica	5 (6,0)
	Gastropatía de la hipertensión portal	1 (1,2)
	Neoformación gástrica	1 (1,2)
	Enteropatía erosiva	1 (1,2)
	Sugerente enfermedad celiaca	6 (6,0)
	Pólipos de intestinales cualquier tamaño	1 (1,2)
	Neoformación de intestino delgado	1 (1,2)
	Pólipos colónicos $\geq 6\text{mm}$	15 (18,3)
	Angiodisplasias colónicas $\geq 5\text{mm}$	1 (1,2)
	Sugerente de EII colónica	1 (1,2)
	Neoformaciones colónicas	4 (4,9)
Sospecha o seguimiento de EEI	Enfermedad úlcero-péptica	2 (2,4)
	Enteropatía erosiva	6 (6,0)
	Sugerente enfermedad celiaca	1 (1,2)
	Estenosis de intestino delgado	2 (2,4)
	Pólipos colónicos $\geq 6\text{mm}$	4 (4,9)
	Sugerente de EII colónica	7 (8,5)
	Neoformaciones colónicas	1 (1,2)
HDOO	Pólipos colónicos $\geq 6\text{mm}$	4 (4,9)
	Angiodisplasias colónicas $\geq 5\text{mm}$, P1 o P2	2 (2,4)
Anemia ferropénica	Ningún hallazgo relevante	0

Diarrea crónica	Enfermedad úlcero-péptica	1 (1,2)
	Sugerente de EII colónica	1 (1,2)
Seguimiento de Enfermedad Celiaca	Enteropatía erosiva	1 (1,2)
	Sugerente enfermedad celiaca	1 (1,2)
	Estenosis de intestino delgado	1 (1,2)
	Sugerente de EII colónica	1 (1,2)
Dolor abdominal crónico	Sospecha de esófago de Barrett	1 (1,2)

Tabla 30. Relación entre indicaciones de PillCam® y hallazgos relevantes

5.6.1. Hallazgos extracolónicos

El hallazgo *no relevante* más frecuente fueron las linfangiectasias intestinales y los hallazgos *relevantes* más frecuentes fueron enfermedad úlcero-péptica, enteropatía erosiva y cambios sugerentes de enfermedad celiaca. Se detectaron tres neoformaciones fuera del colon (una en esófago, una en estómago y una en intestino delgado); los tres pacientes tenían indicación por cribado de cáncer colorrectal y rechazaban colonoscopia convencional. La esofágica se confirmó histológicamente como adenocarcinoma y la gástrica como GIST. En la neoformación de intestino delgado se realizaron estudios de imagen y enteroscopia, las imágenes de CCE sugerían origen submucoso, pero no se llegó a confirmar el diagnóstico, siendo la impresión diagnóstica final de compresión extrínseca (Figura 32).

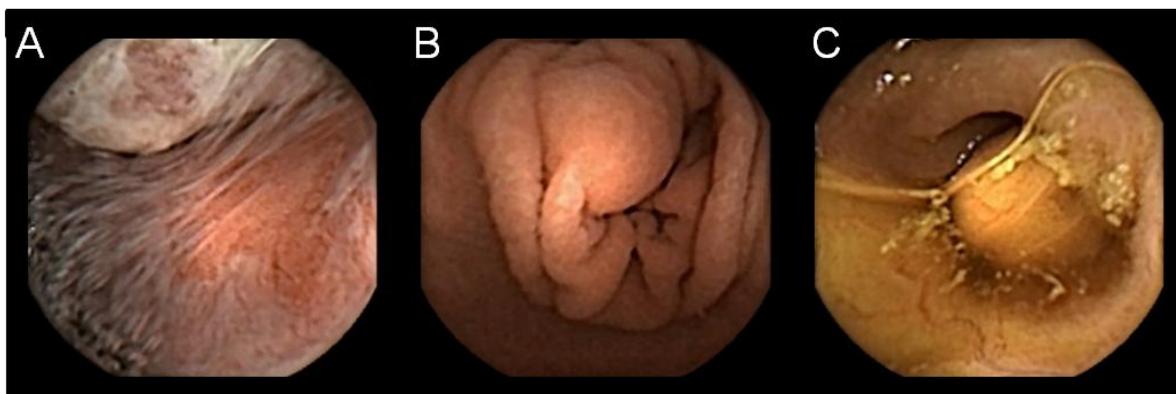


Figura 32. Neoformaciones extracolónicas
(A: esófago; B: estómago; C: intestino delgado)

Aunque los hallazgos extracolónicos *relevantes* se detallan en la Tabla 31 y Figura 33, y los *no relevantes* en la Figura 34, cabe destacar lo siguiente:

- En un paciente con indicación de cribado de CCR se observaron varices esofágicas y gastropatía de la hipertensión portal, sin que se sospechara previamente hepatopatía; tras los hallazgos con CCE se derivó a las consultas de hepatología en donde fue diagnosticado de cirrosis hepática de origen enólico.

Esófago	n (%)
Sospecha de esófago de Barrett	5 (5.8)
Varices	1 (1.2)
Neoformaciones	1 (1.2)
Estómago	
Sangrado activo	1 (1.2)
Pólipos de aspecto adenomatoso	2 (2.3)
Enfermedad úlcero-péptica	8 (9.3)
Gastropatía de la hipertensión portal	1 (1.2)
Neoformaciones	1 (1.2)
Intestino Delgado	
Enteropatía erosiva	8 (9.3)
Sugerente enfermedad celiaca	8(9.3)
Pólipos de cualquier tamaño	1 (1.2)
Estenosis	3 (3.5)
Neoformaciones	1 (1.2)

Tabla 31. Hallazgos extracolónicos relevantes

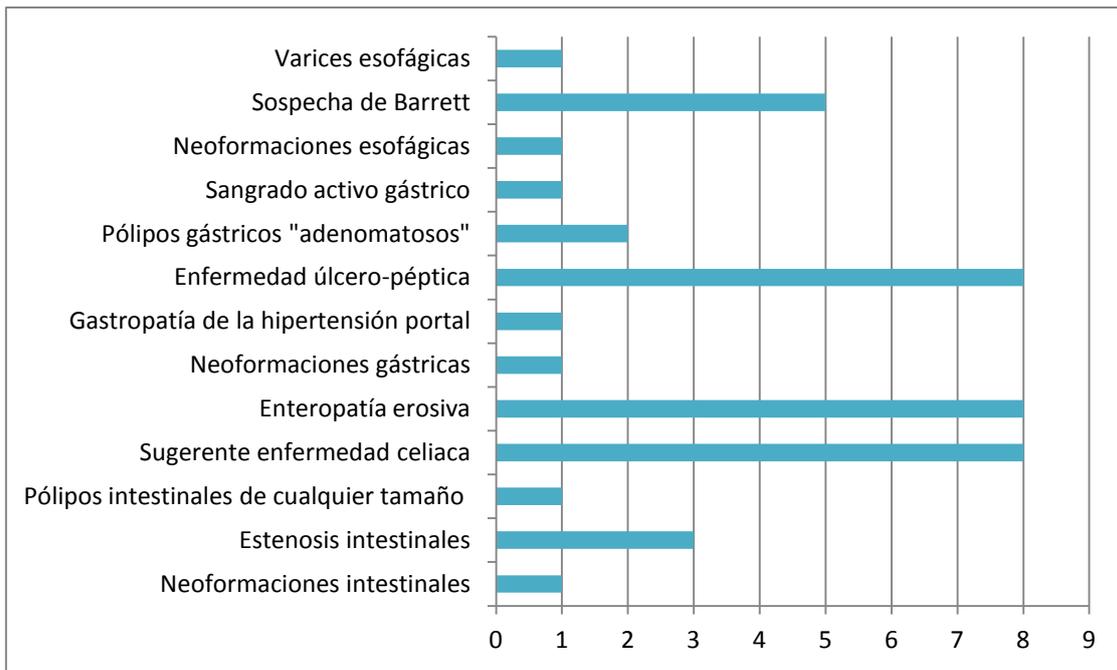


Figura 33. Hallazgos extracolónicos relevantes

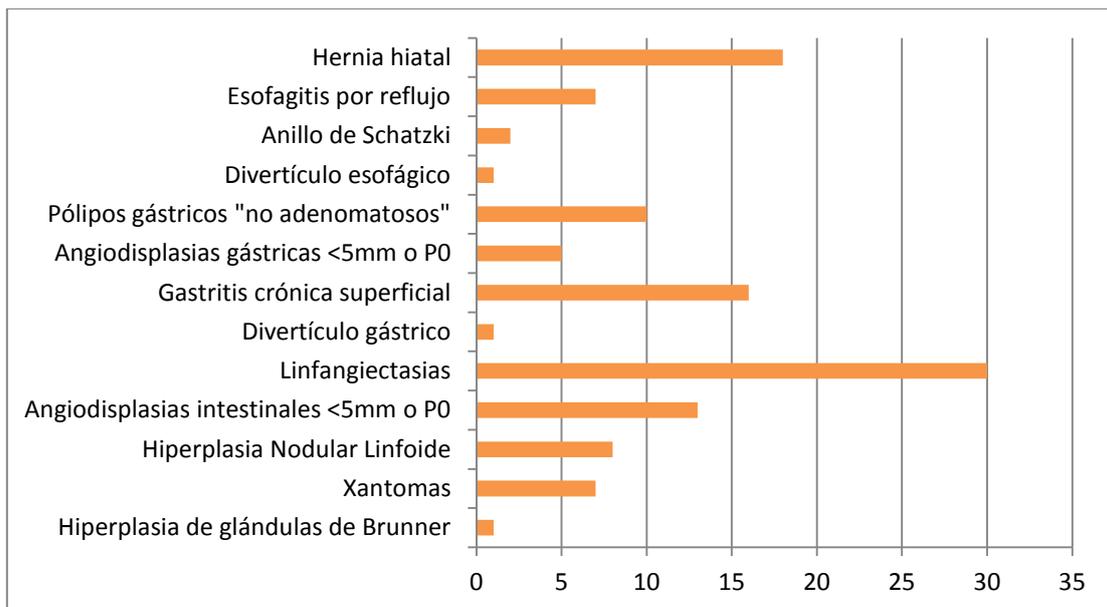


Figura 34. Hallazgos extracolónicos no relevantes

- En cinco pacientes se observaron cambios esofágicos sugerentes de metaplasia intestinal, cuatro de ellos tenían indicación de cribado de CCR y otro por dolor abdominal crónico, pero sólo en dos de ellos se confirmó histológicamente Esófago de Barrett.
- En una paciente se observaron pólipos gástricos de aspecto adenomatoso con leve sangrado activo, tenía indicación de CCE por

cribado de CCR; tras los hallazgos la paciente decidió realizarse tratamiento y seguimiento en otro centro hospitalario.

- En ocho pacientes se observaron cambios sugerentes de enfermedad celiaca (atrofia de vellosidades y festoneado de pliegues de intestino delgado), seis de ellos tenían indicación de CCE por cribado de CCR, otro por seguimiento de EEI y el otro tenía enfermedad celiaca confirmada previamente. Los siete casos sin diagnóstico pero con sospecha de enfermedad celiaca se estudiaron de forma ambulatoria y se realizó el diagnóstico histológico solo en tres de ellos. (Figura 35)

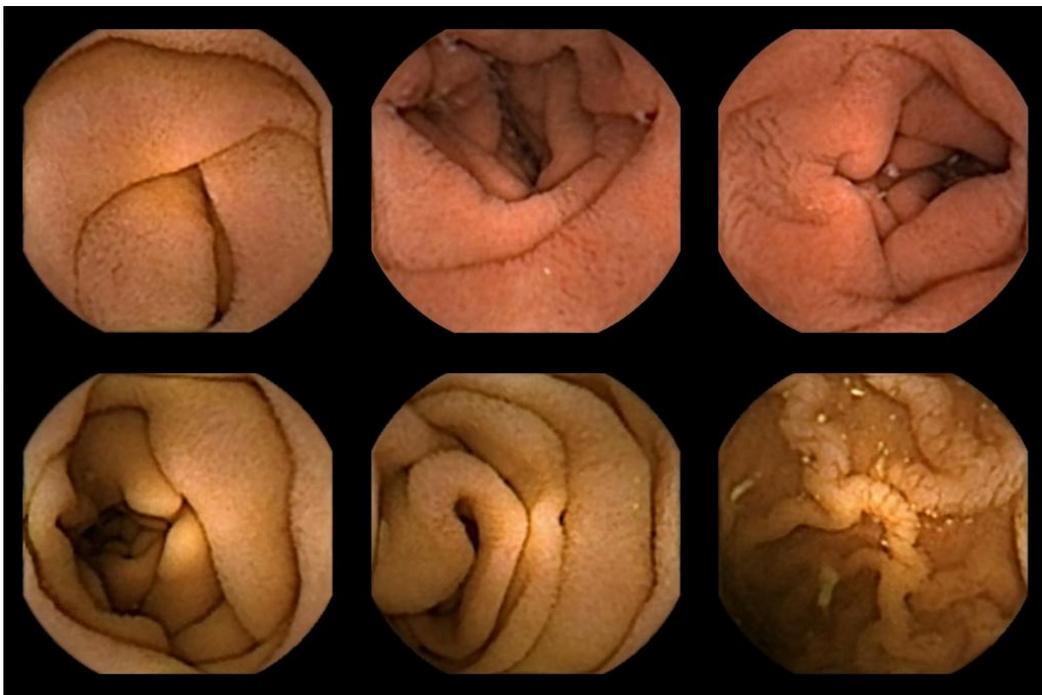


Figura 35. Atrofia de vellosidades y festoneado de pliegues, cambios sugerentes de enfermedad celiaca

- En tres pacientes se observaron estenosis en intestino delgado, dos de ellos tenían indicación de CCE por sospecha de EII y otra paciente por seguimiento de enfermedad celiaca, cabe destacar que esta última paciente también tenía lesiones sugerentes de EII con afectación colónica que finalmente se confirmó histológicamente; ninguna de las cápsulas se quedó retenida y pasaron al colon sin incidencias. (Figura 36).

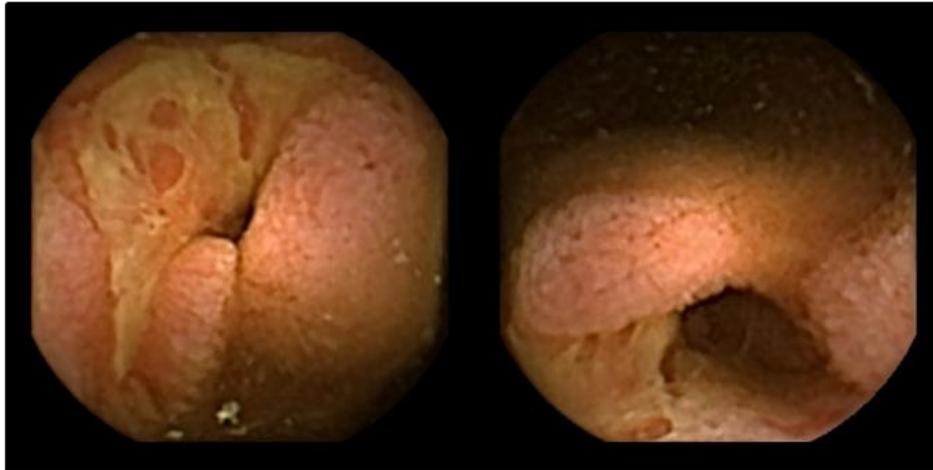


Figura 36. Estenosis de intestino delgado

- Dos pacientes tenían indicación por anemia crónica, en ninguno de ellos se observaron hallazgos relevantes, pero sí angiodisplasias en los dos que al ser ≤ 5 mm se consideraron como no relevantes.
- En ocho pacientes se observaron lesiones sugerentes de enteropatía erosiva, seis tenían indicación de CCE por sospecha o seguimiento de EII, uno por seguimiento de enfermedad celiaca y otro por cribado de CCR.

5.6.2. Hallazgos colónicos

El hallazgo *no relevante* más frecuente fue la diverticulosis y el hallazgo *relevante* más frecuente fueron pólipos colónicos ≥ 6 mm y cambios sugerentes de EII.

Se detectaron en total cinco neoformaciones colónicas (una en ciego, una en colon ascendente y tres en recto). En la neoformación de ciego no se confirmó histológicamente malignidad (adenoma con displasia de bajo grado) por lo que se realizó resección mucosa, este paciente se había realizado CCE por colonoscopia incompleta. La neoformación de colon ascendente se observó en un paciente con sospecha de EII y se confirmó histológicamente como adenocarcinoma. Las tres neoformaciones de recto se confirmaron histológicamente como adenocarcinoma y las tres tenían indicación de cribado de CCR con PillCam® por rechazo a colonoscopia convencional. (Figura 37)

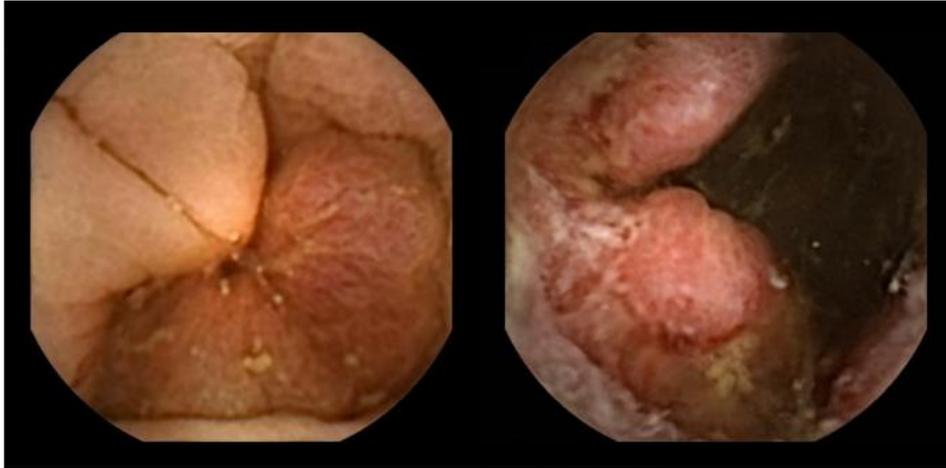


Figura 37. Neoformaciones colónicas

Aunque los hallazgos colónicos *relevantes* se detallan en la Tabla 32 y Figura 38, y los *no relevantes* en la Figura 39, cabe destacar lo siguiente:

Ciego	n (%)
Pólipos $\geq 6\text{mm}$	3 (3.5)
Angiodisplasias $\geq 5\text{mm}$	1 (1.2)
Sugere de enfermedad inflamatoria intestinal	6 (7)
Neoformaciones	1 (1.2)
Ascendente	
Pólipos $\geq 6\text{mm}$	5 (5.8)
Angiodisplasias $\geq 5\text{mm}$, P1 o P2	1 (1.2)
Sugere de enfermedad inflamatoria intestinal	3 (3.5)
Neoformaciones	1 (1.2)
Trasverso	
Pólipos $\geq 6\text{mm}$	5 (5.8)
Angiodisplasias $\geq 5\text{mm}$, P1 o P2	1 (1.2)
Sugere de enfermedad inflamatoria intestinal	4 (4.7)
Descendente	
Pólipos $> 6\text{mm}$	4 (4.7)

Sugere de enfermedad inflamatoria intestinal	6 (7)
Recto	
Pólipos >6mm	6 (7)
Sugere de enfermedad inflamatoria intestinal	5 (5.8)
Neoformaciones	3 (3.5)

Tabla 32. Hallazgos colónicos relevantes

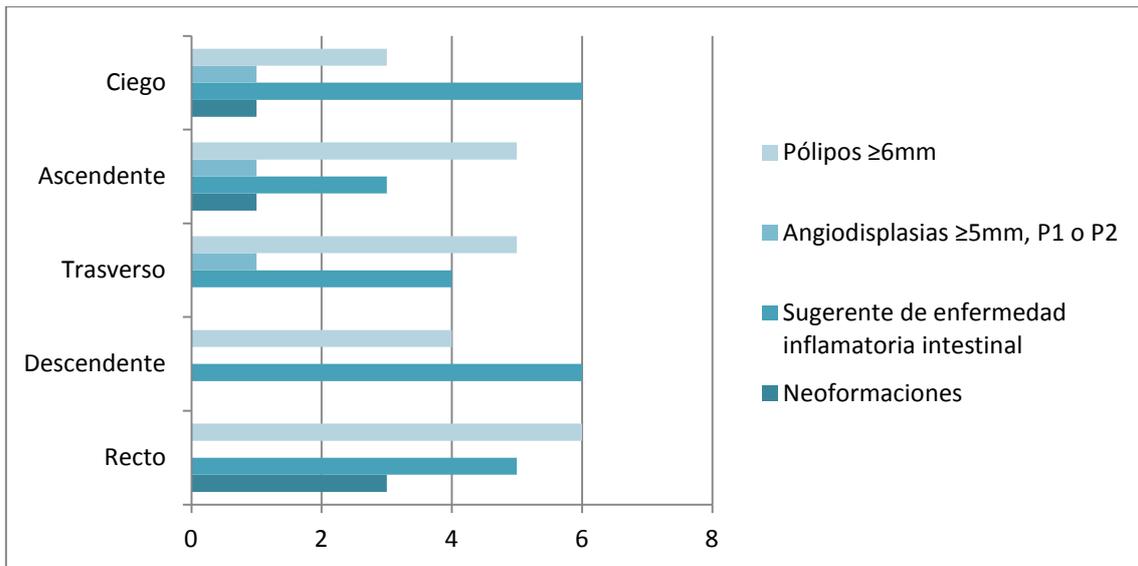


Figura 38. Hallazgos colónicos relevantes

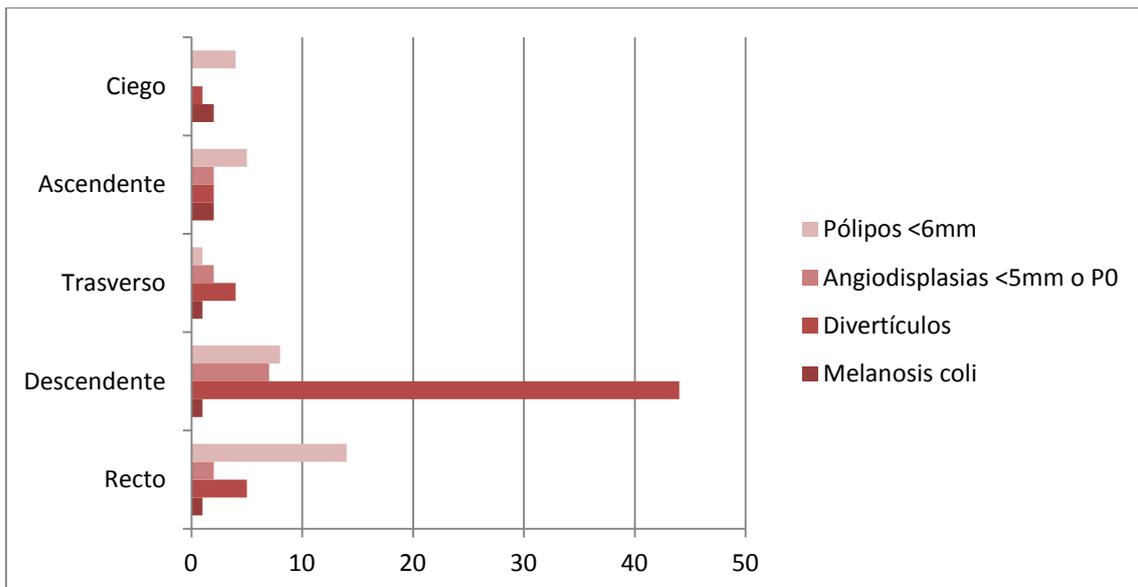


Figura 39. Hallazgos colónicos no relevantes

- En total se observaron 55 pólipos colónicos de cualquier tamaño, de los cuales 23 eran relevantes ($\geq 6\text{mm}$), repartidos en 15 pacientes. De los 23 pólipos relevantes, 15 se observaron en pacientes con indicación de CCE por cribado de CCR, 4 en pacientes con sospecha o seguimiento de EII y 4 en pacientes con HDOO; cabe mencionar que los 3 pacientes que tenían HDOO, se habían realizado una colonoscopia previamente en la que no se habían reportado pólipos (Figura 40).
- De forma global el segmento en donde se observaron más pólipos de cualquier tamaño fue el recto y en el que menos se observaron fue en el transverso. Se detectaron 6 pacientes (7%) que tenían ≥ 3 pólipos colónicos de cualquier tamaño, por ello se acordó realizarles colonoscopia posteriormente.

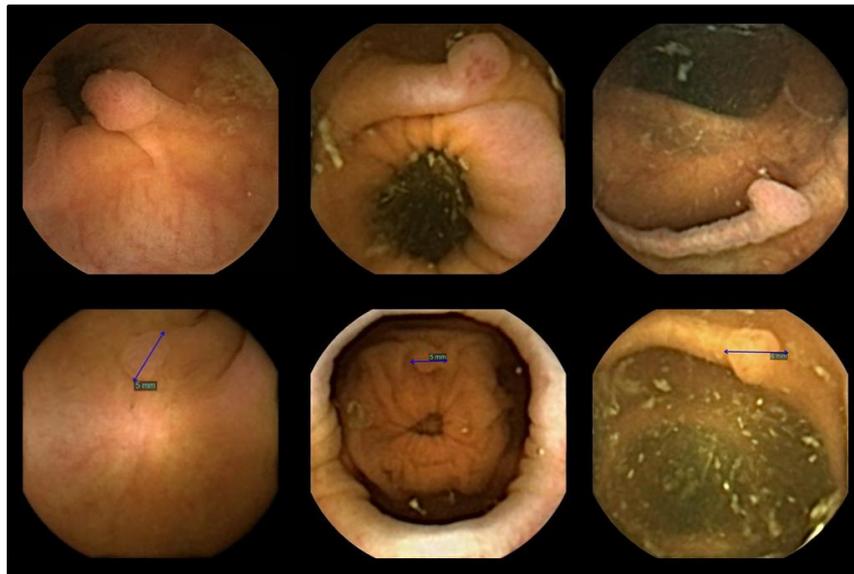


Figura 40. Pólipos colónicos

- Se observaron 24 segmentos colónicos con lesiones sugerentes de EII (eritema, erosiones, úlceras y/o pseudopólipos) repartidos en 10 pacientes, de los cuáles cinco tenían indicación por seguimiento de EII, dos por sospecha de EII, uno por cribado de CCR, uno por diarrea crónica y uno por seguimiento de enfermedad celiaca. Los dos pacientes con sospecha de EII y la paciente en seguimiento por enfermedad celiaca se confirmaron posteriormente con histología. (Figura 41).



Figura 41. Eritema, erosiones, úlceras y pseudopólipos, cambios sugerentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

- Finalmente, en dos pacientes se observaron tres angiodisplasias colónicas >5 mm, una de ellas en un paciente con indicación de CCR y dos en un paciente con indicación por HDOO que tenía colonoscopia previa y en la que no se habían reportado lesiones.

5.7. Relación entre hallazgos colónicos relevantes y limpieza por segmentos colónicos

Se observó que en los pacientes que tenían una limpieza colónica global adecuada, la detección de pólipos fue mayor que en aquellos que tenían una tasa de limpieza colónica inadecuada, sin que esto alcanzara significación estadística. En la Tabla 33 se detalla la relación entre pacientes con hallazgos colónicos relevantes y el grado de limpieza colónica.

Hallazgos colónicos relevantes	Limpieza colónica adecuada		Limpieza colónica inadecuada		p
	n (%)	IC95%	n (%)	IC 95%	
Pólipos ≥6mm	12 (20,0)	(9,0;31)	3 (15,0)	3,2;37,9	0,750
Sugerente de EII	9 (13,3)	3,9;22,8	1 (5,0)	0,1;24,8	0,437
Angiodisplasias ≥5mm	2 (3,3)	(0,4;11,5)	0	0	0,999
Neoformaciones	3 (5,0)	1,0;13,9	1 (5,0)	0,1;24,8	0,999

Tabla 33. Relación entre pacientes con hallazgos colónicos relevantes y grado de limpieza colónica

5.8. Relación entre factores demográficos y grado de limpieza colónica

No se observó asociación estadísticamente significativa entre una limpieza adecuada del colon con el sexo, antecedentes personales (estreñimiento, cirugía abdominal, consumo de morfínicos y AVC previo), IMC o edad. En la Tabla 34 se detalla la relación entre el sexo y los principales antecedentes personales con el grado de limpieza colónica.

	Limpieza colónica adecuada		Limpieza colónica inadecuada		p
	n (%)	IC95%	n (%)	IC 95%	
Mujeres	29 (48,3)	34,9;61,8	8 (40,0)	19,1;63,9	0,609
Hombres	31 (51,7)	38,2;65,1	12 (60)	36,0;80,9	
Estreñimiento	15 (25,4)	13,5;37,4	5 (26,3)	9,1;51,1	0,999
Cirugía Abdominal	11 (18,6)	7,9;29,4	3 (15,0)	3,2;37,8	0,999

Tabla 34. Relación entre sexo, antecedentes personales y grado de limpieza colónica

5.9. Grado de acuerdo entre lectores respecto a la limpieza

La evaluación de la limpieza colónica fue realizada por dos expertos en lectura de cápsula de colon. No se registraron problemas técnicos durante la descarga y lectura de los vídeos.

Utilizando la Escala de Leighton, el lector 1 (JMHG) evaluó el nivel de limpieza como pobre/regular en 116 segmentos (27.7%) y como buena/excelente en 302 (72.2%). El lector 2 (VAJG) evaluó el nivel de limpieza como pobre/regular en 117 segmentos (27.9%) y como buena/excelente en 301 (71.9%) (Tabla 35).

	Investigador	Pobre n(%)	Regular n(%)	Buena n(%)	Excelente n(%)
418 Segmentos	JMHG	18 (4.30%)	98 (23.44%)	171 (40.90%)	131 (31.33%)
	VAJG	20 (4.78%)	97 (23.20%)	170 (40.66%)	131 (31.33%)

Tabla 35. Acuerdos interobservador por segmentos

Agrupando los segmentos, la concordancia interobservador para una escala de 2 puntos (adecuada/inadecuada) respecto a la limpieza global fue del 100%.

5.10. Efectos adversos

No se registraron efectos adversos inmediatos ni a las dos semanas con los procedimientos de cápsula endoscópica ni con los diferentes métodos de preparación para limpieza colónica.

VI. DISCUSIÓN

El CCR es el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres, representando en conjunto el 10% de todos los tumores a nivel mundial (51). De acuerdo a la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en 2012 el cáncer con mayor incidencia por ambos sexos fue el CCR con una estimación de 32.2/100.000 hab (15%) y una tasa mortalidad de 14.7/100.000 hab (14.3%), siendo superado únicamente por el cáncer de pulmón con una tasa de mortalidad de 21.1/100.000 hab (20.6%) (52, 54).

La prevención del CCR es posible gracias a que éste se desarrolla sobre lesiones premalignas. Está basada en la detección y resección endoscópica de los pólipos adenomatosos del colon, los cuales se detectan en el 11-40% de la población de riesgo medio por encima de los 50 años (60). La resección oportuna de estas lesiones ha demostrado la disminución en la tasa de incidencia de CCR (61).

El *gold standard* para el diagnóstico de CCR establecido por todas las guías es la colonoscopia convencional que permite la visualización directa de la mucosa del colon y tiene como principales ventajas la capacidad de insuflación de aire o CO₂, irrigación de agua y aspiración de fluidos para facilitar la inspección detallada de la mucosa, haciendo posible la detección y extirpación de lesiones detectadas en el mismo acto (58). Sin embargo tiene algunas desventajas, es una técnica operador-dependiente, invasiva, dolorosa en algunos casos y con una tasa de complicaciones mayores en un 2.8 por 1000 procedimientos (70).

El surgimiento de la PillCam® Colon en el año 2006, abrió un camino de posibilidades para el estudio del colon al ser una técnica no invasiva y con un alto perfil de seguridad. Sin embargo, los primeros estudios realizados no mostraron resultados alentadores que sugirieran que la cápsula de colon podía jugar un papel significativo en la detección de lesiones colónicas ≥ 6 mm al ser comparada con el *gold standard* que es la colonoscopia (39, 40).

Tras mejoras técnicas al dispositivo de primera generación, se comercializó la PillCam® Colon 2 en 2009 y los estudios recientes han demostrado su utilidad con una sensibilidad del 86% para la detección de pólipos ≥ 6 mm y del 87% para la detección de pólipos ≥ 10 mm (77).

Si se toma en cuenta que una prueba de cribado no invasiva es aceptable al tener una sensibilidad >85%, podemos deducir que la CCE puede tener un papel en los programas de cribado de CCR en la población de riesgo medio, teniendo en cuenta además que los valores reportados con la cápsula de colon son similares o mejores a los reportados previamente con la colonoscopia virtual (78).

Tras la aprobación de la CCE en 2013 por la PMDA en Japón y en 2014 por la FDA en Estados Unidos, se espera que se incremente aún más el número de estudios que demuestran la utilidad de la PillCam® Colon y avalen los resultados ya obtenidos acerca de su capacidad diagnóstica.

Por otro lado, para que la cápsula sea capaz de detectar lesiones milimétricas es necesario que la limpieza colónica sea más exhaustiva que con la colonoscopia convencional, pues la CCE no tiene capacidad actualmente para aspirar fluidos o lavar residuos remanentes en el colon.

Actualmente no existen guías de calidad de colonoscopia con *cápsula*, no obstante, en las guías de calidad de la colonoscopia *convencional de cribado* se establece que debe obtenerse una limpieza adecuada en más del 90% de los procedimientos (99). Es por ello que una vez demostrada la utilidad de la cápsula de colon, algunos grupos de trabajo se han centrado en la búsqueda de la “preparación colónica ideal” utilizando diferentes protocolos y métodos de limpieza obteniendo resultados prometedores, pero no siempre reproducibles.

No existe consenso actualmente sobre cuál es el método ideal de limpieza colónica, pero ésta debe ser segura y conseguir una limpieza adecuada, rápida, sin provocar alteraciones mucosas macroscópicas y con una buena tolerancia de los pacientes, sin causar malestar ni alteraciones hidroelectrolíticas. Al no existir un acuerdo general sobre cuál es el mejor método de limpieza, la preparación colónica se debe individualizar en cada paciente tomando en cuenta si existen antecedentes personales que contraindiquen alguna preparación en particular.

En este trabajo, se presentan los resultados del primer estudio que compara de forma prospectiva tres protocolos de preparación colónica distintos para evaluar la limpieza del colon mediante PillCam® Colon; se ha comparado la eficacia de las preparaciones de bajo volumen (2 litros) vs las de mayor

volumen (4 litros) y también se ha comparado el uso de NaP como *booster* vs PEG/AA. Creemos que este estudio tiene relevancia clínica al ser el primer comparativo que valora ambos aspectos, tanto el volumen como la propulsión con un *booster* diferente al NaP.

6.1. Limpieza colónica

Como ya se ha mencionado previamente, la limpieza colónica para el estudio con CCE es indispensable para incrementar su capacidad diagnóstica. Tradicionalmente el método que se ha empleado consiste en PEG 4 litros en *split-dose* (3+1 o 2+2). Sin embargo se ha observado que grandes volúmenes de PEG no son bien tolerados por los pacientes y disminuyen la adherencia a los protocolos de preparación colónica.

Con la finalidad de reducir la cantidad de PEG, en 2012 Hartman *et al* (143), publicó el primer estudio en el que se utilizó una preparación de bajo volumen con 2 Litros de PEG/AA obteniendo una tasa de limpieza del 82%, resultados similares a los reportados con la preparación de 4 litros de PEG. Por otro lado, el único estudio publicado hasta ahora que compara la preparación de 4 Litros de PEG con 2 Litros de PEG/AA, fue realizado en 2014 por Argüelles *et al* (144); en él se observó que las mejores tasas de limpieza se obtuvieron con la preparación de bajo volumen (78% y 64%, respectivamente).

Otros estudios han utilizado también dosis reducida de PEG pero combinado con otras sustancias como Pronase® + bicarbonato de sodio (en 100mL de agua) y dimeticona (145) (147) o picosulfato de sodio (146), obteniendo con ello unas altas tasas de limpieza adecuada. Sin embargo, la complejidad de estos protocolos podría disminuir la adherencia al menos en nuestro medio, no obstante es una opción a considerar puesto que la limpieza es fundamental para el rendimiento de la CCE.

En nuestro estudio, hemos confirmado lo observado previamente, obteniendo mejores tasas de limpieza global y por segmentos en los grupos de bajo volumen.

De los tres grupos analizados, la preparación de bajo volumen de 2 litros de PEG/AA con NaP como *booster* (Grupo A) obtuvo las mejores tasas de limpieza colónica global y la mejor tasa de limpieza por segmentos en lo que podrían considerarse segmentos “problema” como el ciego, colon ascendente y

transverso, pues se ha reportado que en colon derecho es donde existe la mayor tasa de pérdida de pólipos; de manera que, entre mayor sea la limpieza a ese nivel menor será la posibilidad de pérdida de lesiones, dando con ello relevancia clínica a este resultado (103, 153); así mismo, se sabe que en el colon transverso la PillCam® Colon adquiere una mayor velocidad y propulsión, por ello, una mejor limpieza en esa zona es importante porque permite una mejor valoración teniendo en cuenta que la cápsula endoscópica permanece menos tiempo a ese nivel.

Con la tradicional preparación de mayor volumen de 4 litros de PEG con NaP como *booster* (Grupo B) los resultados no fueron satisfactorios al no alcanzar los porcentajes óptimos reportados en otros estudios. Con esta preparación se obtuvo la tasa más baja de limpieza de los tres grupos (66,7%). Si bien no alcanza significación estadística, sí existe una diferencia de al menos el 10% respecto al grupo de bajo volumen de PEG/AA mas NaP (Grupo A), **suficiente para demostrar superioridad en la preparación del grupo A.** Aunque en este estudio no se ha evaluado la tolerancia de los pacientes, en base a lo reportado previamente (117) podríamos suponer que la mala tolerancia a grandes volúmenes en poco tiempo puede ser un factor que influya en la adherencia a los protocolos de preparación y sea la causa de estos resultados.

Finalmente, respecto a la preparación de bajo volumen de 2 litros de PEG/AA que suprime NaP y usa como alternativa PEG/AA como *booster* (Grupo C), los resultados son prometedores observando una limpieza global adecuada del 76%. A nivel de colon descendente y recto las tasas de limpieza fueron las mejores de los tres grupos, sin embargo en el ciego estos niveles no fueron aceptables, **observando además en ese segmento la mayor interferencia de burbujas con diferencia estadísticamente significativa.** Si comparamos esto con la limpieza obtenida en ciego en el otro grupo de bajo volumen de 2 litros de PEG/AA (Grupo A), podemos observar que la limpieza del ciego fue mejor en el grupo A con significación estadística, y la única diferencia entre ellos fue el *booster* con NaP. El NaP además de utilizarse como *booster* para CCE, también se utiliza como agente de limpieza para la colonoscopia convencional, por tanto habría que considerar que en el grupo que se utilizó NaP como

booster la limpieza fue mejor probablemente por la influencia del NaP en la limpieza además de la propulsión, como se discutirá en el siguiente apartado.

En este aspecto, cabe hacer mención que Hartmann *et al* (143), aunque obtuvo una tasa de limpieza global del 82% utilizando una preparación similar a la del Grupo C de nuestro estudio, también reportó que en ciego y colon derecho la limpieza no fue aceptable.

Finalmente, aunque se han publicado resultados de estudios que demuestran la utilidad del uso de preparaciones de bajo volumen de PEG en la colonoscopia convencional al ser igual de efectivas y mejor toleradas, la preparación recomendada para la limpieza del colon por las guías para el uso de PillCam® Colon sigue siendo PEG 4 Litros (80). Sin embargo, creemos que con los resultados de nuestro estudio anteriormente expuestos, es posible en la actualidad recomendar el uso de preparaciones de bajo volumen de PEG para PillCam® Colon.

6.2. Propulsión de la PillCam® Colon (tiempos de tránsito intestinal y exploraciones completas)

Previamente se mencionó que la limpieza del colon para el estudio con CCE de forma habitual se ha realizado con PEG 4 litros y que la tendencia actualmente es utilizar preparaciones de bajo volumen como PEG/AA 2 Litros. Pero además de la limpieza colónica, la CCE requiere propulsión para poder alcanzar el plexo hemorroidal o ser excretada en el tiempo de vida de la batería. Para ello, tradicionalmente se ha utilizado NaP a diferentes dosis (45, 30 o 22mL en el 1º *booster* y 30, 25, 22 o 15mL en el 2º *booster*) (39, 40, 79, 87, 90), observando tasas de excreción entre el 70 y el 100%. Sin embargo, se sabe que el uso de NaP puede ocasionar alteraciones en la función renal y que además no debería ser utilizado en pacientes con alteraciones renales, hepáticas y cardíacas de base, por ello se busca actualmente sustituirlo por otro fármaco propulsor.

Es por este motivo que se han realizado estudios con otros propulsores como PEG (86), PEG/AA (143), citrato de magnesio (145-147), picosulfato de sodio (148), NaP + Gastrografín (149), citrato de magnesio + Gastrografín (146) y SuP [sulfato de sodio, potasio y magnesio] (76), obteniendo resultados variables y algunos prometedores. En ese sentido, el único trabajo publicado

hasta ahora que compara dos *booster* distintos en un mismo estudio, fue realizado en 2011 por Spada *et al* (86) en el que comparó NaP vs PEG y obtuvo una tasa de excreción del 100 % con NaP y del 75% con PEG.

Nuestro trabajo es el primero que se ha realizado hasta el momento que compara NaP vs PEG/AA, en él se valoró la propulsión de la cápsula utilizando dos parámetros: tiempos de tránsito colónico (TTC) y tasa de exploraciones completas.

El NaP se comparó en 2 grupos, uno con bajo volumen de 2 Litros de PEG/AA (Grupo A) y en el otro grupo se utilizó un mayor volumen con 4 Litros de PEG (Grupo B). Se observó que la propulsión fue mejor en el grupo de bajo volumen (Grupo A) puesto que este grupo obtuvo la mejor tasa de exploraciones completas (96.3%) con diferencia estadísticamente significativa y el menor tiempo de tránsito colónico ($163,3\pm 169,6$ min). Llama la atención que utilizando el mismo *booster* de NaP pero con 4 Litros de PEG (Grupo B) las exploraciones completas fueran solo de un 70%, siendo la única diferencia entre estos dos grupos el volumen y la composición del PEG; aunque hasta el momento no hay publicaciones sobre este aspecto, posiblemente la explicación sea que el AA al ejercer una acción osmótica sinérgica al PEG añade propulsión adicional al NaP (115) y por ello los resultados sean mejores, otra explicación radica en lo anteriormente expuesto en relación a la baja adherencia con un mayor volumen de PEG.

Así mismo se comparó NaP vs PEG/AA como *booster* en ambos grupos de bajo volumen de 2 Litros de PEG/AA (Grupo A vs Grupo C), en los que la única diferencia fue el *booster*. Ningún estudio previamente había comparado NaP vs PEG/AA y los resultados son interesantes. Se observaron tasas de exploraciones completas entre un 96.3% en el grupo A y un 90% en el grupo C; cabe destacar que en ambos grupos las exploraciones incompletas alcanzaron el recto/sigma y el colon descendente. Respecto a los tiempos de tránsito colónico, la media en el grupo A fue de 163.3 ± 169.6 min y en grupo C fue de 173.3 ± 148.2 min. Aunque en esta comparación de NaP vs PEG/AA, los mejores resultados son para el *booster* con NaP la diferencia entre ambos no es significativa estadísticamente y los resultados obtenidos con PEG/AA son aceptables teniendo en cuenta que se busca sustituir al NaP por sus efectos adversos y contraindicaciones.

Tal como se ha mencionado previamente, las guías de calidad de la colonoscopia de cribado establecen que debe obtenerse una limpieza adecuada en >90% y una tasa de intubación cecal >95% de los procedimientos (99); sin embargo actualmente no existen guías que establezcan cifras concretas para la CCE, por tanto haciendo una similitud a las guías de calidad de la colonoscopia la PillCam® Colon debería tener una tasa de exploraciones completas >95% y de limpieza adecuada >90%.

La evidencia disponible con CCE hasta el momento es muy variable respecto a agentes de limpieza y dosis, y refleja que en la mayoría de los estudios publicados las tasas de limpieza no alcanzan el 90%, aunque las tasas de exploraciones completas sí se acercan a lo establecido por las guías mencionadas previamente. Probablemente las tasas de limpieza adecuada no se alcancen debido a que con la colonoscopia es posible lavar y aspirar residuos mientras que con la CCE no es posible esta opción, por ello alcanzar una limpieza >90% en una colonoscopia con CCE de cribado es un reto y habría que valorar si modificando las dosis del primer *booster* con NaP o PEG/AA se pueden alcanzar mejores tasas de limpieza y excreción.

Finalmente y para concluir este apartado, con los resultados de nuestro estudio respecto a la propulsión, es posible afirmar que con las preparaciones de bajo volumen mas NaP o PEG/AA como *booster* se obtienen las mejores tasas de exploraciones completas con diferencia estadísticamente significativa.

6.3. Hallazgos colónicos y extracolónicos

Nuestro grupo recientemente ha publicado el único estudio hasta el momento en que se propone la panendoscopia con PillCam® Colon (151). En él se demuestra la utilidad de visualizar todo el tracto gastrointestinal con la cápsula de colon, con la principal ventaja de que se trata de un procedimiento no invasivo y por tanto *seguro*.

Otros tres estudios publicados recientemente aportan resultados que demuestran la utilidad de la cápsula de colon en diferentes situaciones. En uno de ellos Carvalho *et al* (154) hace referencia a la utilidad de la CCE-2 en el estudio de intestino delgado y colon en los pacientes con Enfermedad de Crohn; en el otro estudio realizado por nuestro grupo en colaboración con un grupo de trabajo en México, Remes-Troche *et al* (155) hace referencia a la

utilidad de analizar con dos cámaras todo el tracto gastrointestinal, pues de esta manera es posible detectar mas anormalidades que con una sola cámara, una conclusión esperable pero no antes demostrada. Recientemente se ha publicado un tercer estudio por Takamaru, *et al* (156) en donde confirma nuestro reporte al observar que con las dos cámaras de la cápsula endoscópica de colon se incrementa la detección de lesiones colónicas.

Como se ha mencionado, realizando panendoscopia es posible visualizar con detalle el intestino delgado y colon, no así el esófago y estómago; para tratar de resolver esta situación se recomienda colocar al paciente en decúbito lateral derecho mientras ingiere la cápsula, pues de esta forma se ha visto que es posible una mejor exploración del esófago (48). Sin embargo en cavidad gástrica por el momento la visualización es aún parcial, no obstante se está trabajando en dispositivos externos que permiten movilizar la CCE desde el exterior para poder examinar con detalle el estómago (11). Así mismo, es importante recordar que aún con las ventajas que supone realizar panendoscopia con PillCam® Colon, la colonoscopia convencional sigue siendo considerado el patrón de oro para el cribado de CCR.

En este trabajo se realizó panendoscopia con PillCam® Colon y se analizaron los hallazgos colónicos y los extracolónicos. Los resultados son interesantes pues se detectaron en total 83 hallazgos relevantes en donde el 49.4% eran extracolónicos y de ellos 87.8% correspondían a pacientes que tenían indicación de cribado de CCR y sospecha o seguimiento de EII. Así como se encontraron hallazgos *extracolónicos* relevantes en pacientes que tenían indicación “puramente” del trayecto colónico, también se observaron hallazgos *colónicos* relevantes en 8 pacientes que tenían indicación “puramente” de estudio del intestino delgado; de ellos cuatro eran pólipos ≥ 6 mm, dos pacientes tenían angiodisplasias >5 mm y dos tenían lesiones colónicas sugerentes de EII en los que sólo uno se confirmó histológicamente.

Se detectaron en total ocho neoformaciones, en seis de ellas se confirmó histológicamente malignidad. Lo más importante a nuestro punto de vista es que de ellas tres eran *extracolónicas* en pacientes que tenían indicación por cribado de CCR y rechazaban colonoscopia convencional. De las tres neoformaciones, se confirmaron sólo dos histológicamente (adenocarcinoma de esófago y GIST gástrico), la tercera no se confirmó con

otras pruebas complementarias por lo que el diagnóstico final fue de compresión ileal extrínseca. Estos hallazgos reflejan la utilidad de la CCE en el estudio de todo el tracto gastrointestinal, pues el diagnóstico de los dos tumores detectados probablemente no hubiera sido posible si no se hubiera realizado panendoscopia.

Por todo lo anterior expuesto, consideramos que realizar panendoscopia con PillCam® Colon es una opción a tener cuenta siempre que sea posible, pues no conlleva ningún riesgo adicional para el paciente, no pone en riesgo el procedimiento y en cambio puede aportar beneficios adicionales observando la totalidad de la mucosa intestinal al detectar hallazgos a nivel extracolónico que pueden ser relevantes, es decir, que pueden modificar la actitud diagnóstico-terapéutica.

6.4. Relación entre limpieza global y hallazgos colónicos relevantes

Tal como se ha mencionado previamente, debido a la incapacidad de la CCE para insuflar aire, lavar o aspirar, la preparación intestinal es fundamental para lograr visualizar la mucosa colónica. Esto quedó claramente demostrado en un estudio en que se observó que la sensibilidad de la CCE-1 para detectar pólipos $\geq 6\text{mm}$ se incrementaba del 42% (limpieza regular a mala) al 75% (limpieza buena a excelente) (81). Otro estudio también con CCE-1 demostró que la sensibilidad y especificidad para detectar pólipos $\geq 6\text{mm}$ aumentó de un 54% y 78% respectivamente (limpieza regular a mala) al 100% y 95% (limpieza buena a excelente) (86).

En nuestro estudio se ha confirmado lo reportado previamente; se observó que en los pacientes que tenían una limpieza colónica global adecuada, la detección de hallazgos colónicos relevantes fue mayor aunque no se alcanzara significación estadística, **probablemente por el tamaño de la población de estudio.**

Por tanto en base a nuestros resultados podríamos concluir que la detección de lesiones es directamente proporcional al grado de limpieza colónica y por ello es importante obtener una preparación adecuada.

6.5. Relación entre factores demográficos y limpieza del colon

Aunque se han descrito factores que influyen en la limpieza colónica para la colonoscopia (101) , no existe hasta el momento algún estudio sobre los factores que pueden influir en la obtención de una mejor o peor preparación colónica de la CCE. Actualmente está en marcha en España un estudio que busca determinar los predictores de mala calidad de limpieza colónica en pacientes preparados para PillCam® Colon, pero aún no se dispone de datos preliminares.

En este trabajo se han analizado de forma retrospectiva antecedentes personales (estreñimiento, cirugía abdominal, consumo de morfínicos y AVC previo) y factores demográficos (sexo, IMC o edad) de los pacientes que pudieran influir en el grado de limpieza colónica. Se observó que una limpieza adecuada del colon no se asoció significativamente con el sexo, antecedentes personales o factores demográficos, probablemente por el tamaño de la población de estudio; sin embargo, aunque no se hayan obtenido resultados significativos es esperable que los factores antes mencionados puedan tener relación con una mejor o peor limpieza, siendo necesario esperar evidencia científica que lo confirme.

6.6. Diferencias interobservador

La valoración de la limpieza colónica en los estudios con CCE tradicionalmente se ha realizado con escalas de 4 puntos (mala, regular, buena o excelente) o recientemente con la Escala de Leighton (139). Estas escalas tienen la desventaja de que se basan en la opinión “subjetiva” del explorador y por tanto es posible que exista variabilidad en los resultados.

Para intentar resolver esta situación se han publicado algunos trabajos con cápsula endoscópica de intestino delgado en los cuales se propone elaborar una barra de colores, mediante un *software* instalado en la estación de trabajo, en donde los píxeles de esta barra sean obtenidos de un número determinado de fotogramas del vídeo en cuestión, entendiéndose que a mayor tonalidad de colores, la preparación será peor (157, 158). Los resultados son prometedores pero aún hacen falta más estudios y no está disponible en la práctica clínica.

Por tanto mientras no se disponga de otras herramientas para la evaluación de la limpieza colónica, la forma de asegurar la objetividad en la

valoración de la limpieza es haciendo además un análisis de variabilidad interobservador y obteniendo un grado de acuerdo, tal como se ha realizado en el estudio que hemos presentado, en donde además el grado de acuerdo interobservador entre los dos lectores fue excelente.

6.7. Consideraciones sobre coste-efectividad

Hasta la fecha la bibliografía existente sobre la evaluación de la CCE en términos de coste-eficacia son escasos y se han centrado fundamentalmente en su comparación con la estrategia de gSOH + colonoscopia en el cribado poblacional de CCR.

Nuestro estudio incluyó pacientes en cribado de CCR pero que rechazaban la colonoscopia o en los que ésta había sido incompleta, por lo que no se trata de la población analizada en los trabajos mencionados.

En cualquier caso, habida cuenta de la trascendencia de este aspecto, y no habiendo hasta la fecha datos propios de nuestro medio, podrían hacerse las siguientes consideraciones:

- Hassan *et al* (91), realizó un análisis coste-efectivo utilizando un modelo matemático (Markov), en el que comparó la PillCam® Colon con la colonoscopia como herramienta de cribado de CCR en población de riesgo medio. En él se observó que aunque la PillCam® Colon no era una alternativa coste-efectiva cuando se asumía una aceptación similar a la de la colonoscopia, sí fue una opción eficaz y rentable cuando se supuso que la cápsula podría tener una adherencia un 30% mayor que la colonoscopia para el cribado de CCR. Así mismo, se observó que un incluso una adherencia de un 20% mayor fue suficiente cuando se asumió una mayor precisión de la PillCam® Colon para pólipos. Estas conclusiones se basan en unos costes asumidos de colonoscopia de 877\$ y de CCE de 950\$ (es decir una relación de 1.08)
- Para el precio en nuestro medio de dichas exploraciones, se ha realizado la media aritmética de tres centros privados de nuestra ciudad (Tabla 36), obteniéndose valores de 550€ para la colonoscopia y de 1.200€ para la CCE. Esto supone una relación de 2.18

	Estimación costes directos	
	Sevilla (ámbito privado) €	Hassan <i>et al</i> / EEUU \$
Colonoscopia	550	877
PillCam® Colon	1200	950

Tabla 36. Estimación de costes directos de colonoscopia y PillCam® Colon

- Teniendo en cuenta que para una relación en el coste de ambos procedimientos de 1.08, Hassan considera que es preciso un incremento en la adherencia del 20% para que la CCE sea coste efectiva, podría decirse que con una relación del 2.18, el incremento en la adherencia sobre la estrategia estándar (gSOH + Colonoscopia) para que la alternativa (CCE) fuera coste-efectiva debería ser un 40.37% superior.
- Los datos de adherencia en nuestro medio al programa de cribado poblacional de CCR pueden extraerse de los resultados de la experiencia piloto iniciada en 2013 en Mairena del Aljarafe. Sobre una población diana de 3.922 personas de entre 50 y 69 años, se obtuvo una adherencia al programa de cribado del 43.5%.
- Así pues, asumiendo los cálculos antes expuestos, la CCE sería coste-efectiva si lograra en nuestro medio una adherencia de un 40.37% superior a la obtenida del 43.5%, es decir, por encima del 62.42%.

6.8. Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones que se discuten a continuación. Primero, como se detalla en el apartado de Material y Métodos se calculó una n de al menos 88 sujetos para alcanzar una potencia estadística del 80%; en este estudio se invitó a participar inicialmente 90 pacientes, aunque en el análisis final se incluyeron 86. La muestra se calculó decidiendo que una diferencia en la escala de limpieza igual o superior del 10% entre las preparaciones sería aceptable para demostrar la superioridad de alguna de las preparaciones, sin embargo no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa respecto a la limpieza global y tasa de exploraciones completas. Así mismo, la relación entre hallazgos colónicos relevantes y limpieza, y factores demográficos y limpieza

tampoco tuvo significación estadística; probablemente si se incrementase la población de estudio sería posible alcanzar una mayor significación estadística en los parámetros antes mencionados.

Segundo, podría considerarse que las indicaciones son una limitación. Si bien es cierto que la principal indicación fue el Cribado de CCR (52,3%) en pacientes que rechazaban colonoscopia convencional o que tenían colonoscopia incompleta previa y en el 33,7% la indicación fue seguimiento o sospecha de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, es cierto también que en el 14% restante las indicaciones correspondían más bien a estudio del intestino delgado y no de colon (hemorragia digestiva de origen oculto, anemia ferropénica y diarrea crónica); respecto a ello, mencionar que nuestro grupo de trabajo promueve la Panendoscopia con PillCam® Colon en donde además de observar el colon es posible explorar los demás segmentos de tracto gastrointestinal con el mismo dispositivo y sin generar incomodidad en el paciente, por este motivo decidimos realizar Panendoscopia en el 14% restante e incluirlos para alcanzar así también una mayor población de estudio.

Tercero, los grupos de trabajo en general eran homogéneos, la única diferencia significativa fue en la distribución de las indicaciones, observando que en el grupo de mayor volumen de PEG (Grupo B) la principal indicación fue EII y no cribado de CCR; pudiera atribuirse que los malos resultados obtenidos en este grupo de trabajo estuvieran influenciados por la patología de base de los pacientes, situación poco probable pues si bien es cierto que los pacientes no eran una población sana basalmente, es cierto que todos estaban asintomáticos al momento de realizar la exploración.

Cuarto, realizamos un estudio comparando tres protocolos de preparación colónica para evaluar cual obtenía mejores niveles de limpieza; se observó que la preparación con uno de los grupos de bajo volumen de PEG/AA (2 Litros) + NaP obtenía mejores tasas de limpieza global, aunque no con una diferencia que alcanzara la significación estadística respecto a las otras dos preparaciones. Por otro lado se observó que la preparación con el grupo de mayor volumen de PEG (4 Litros) + NaP, obtuvo la tasa de limpieza más baja; una explicación puede ser que la tolerancia de los pacientes a un mayor volumen de líquido en un corto periodo de tiempo haya disminuido la adherencia y por tanto a incumplimiento. Sin embargo, no se evaluó la

tolerancia a las preparaciones ni la opinión del paciente y por ello no podemos demostrar con evidencia en este estudio que la mala tolerancia puede incrementar las tasas de incumplimiento y por tanto de mala limpieza del colon. Esto supone sin duda una limitación del estudio, ya que como se ha comentado anteriormente la preparación colónica ideal debería no solo obtener tasas de limpieza adecuada sino tener una buena tolerancia por parte de los pacientes para incrementar la adherencia.

Quinto, en este estudio se realizó exploración del tracto gastrointestinal con PillCam® Colon 2, tras ello no se realizó inmediatamente colonoscopia que es considerada el *gold standard*, para obtener una segunda valoración tanto de limpieza como de los hallazgos encontrados y determinar la rentabilidad de la PillCam® mediante sensibilidad, especificidad o valores predictivos. Es importante aclarar que no se consideró realizar colonoscopia debido a que el objetivo principal de este estudio era comparar tres protocolos de preparación colónica para evaluar con cual se obtenían mejores niveles de limpieza, por ello si se realizaba colonoscopia tras la cápsula de colon, hubieran pasado al menos 8 horas o más desde el inicio de la preparación y por tanto no hubiera sido comparable el resultado de ambas exploraciones respecto a la limpieza. También cabe mencionar que con la colonoscopia se puede insuflar aire, aspirar o lavar residuos y esto pudiera haber generado una evaluación no homogénea con ambos métodos.

Para concluir, en base a lo anterior expuesto y a los resultados obtenidos en este trabajo es posible afirmar que la cápsula endoscópica de colon es útil en la detección de lesiones colónicas y que podría ser incluida como herramienta de cribado en población seleccionada. Así mismo, requiere de una limpieza colónica adecuada para facilitar la visualización de toda la mucosa intestinal. La evidencia científica y los resultados obtenidos en este estudio demuestran que el uso de PEG mas ácido ascórbico como solución de limpieza y NaP o PEG mas ácido ascórbico como *booster* son ideales para lograr una mejor exploración aunque aún pueden obtenerse mejores resultados. Finalmente, aconsejamos realizar siempre que sea posible panendoscopia con cápsula, ya que se ha demostrado en estudios previos y en éste, que es un procedimiento rentable y seguro en la exploración de todo el

tubo digestivo, principalmente en intestino delgado aunque con algunas limitaciones aún en cavidad gástrica.

El futuro de la cápsula endoscópica es prometedor pues se está trabajando en nuevos dispositivos que permitirán controlar la cápsula desde el exterior, con una mayor capacidad de visualización para la determinación de lesiones y con posibilidad de realizar terapéutica que sin duda facilitarán el diagnóstico y tratamiento de las patologías del tracto gastrointestinal.

VII. CONCLUSIONES

1. La preparación de bajo volumen (2 Litros) de PEG mas ácido ascórbico es recomendable para la exploración con CCE.
2. Como *booster*, es recomendable el uso de fosfosoda o PEG mas ácido ascórbico en los casos en que la fosfosoda esté contraindicada.
3. Es aconsejable la realización de Panendoscopia con PillCam® Colon a los pacientes que se realicen colonoscopia con cápsula debido a que en algunos casos, podrían encontrarse hallazgos gastrointestinales extracolónicos relevantes.
4. A pesar de no contar con una escala validada que permita evaluar la limpieza colónica con cápsula de colon de forma *objetiva*, es posible asumir que la Escala de Leighton es aceptable para determinar el grado de limpieza colónica en pacientes sometidos a cápsula de colon.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Iddan G SP. History and development of capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2004;14(1):1-9.
2. Gong F SP, Mills T. An endorobot for gastrointestinal endoscopy. *Gut.* 1994;35:S52.
3. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature.* 2000;405(6785):417.
4. Gong F, Swain P, Mills T. Wireless endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(6):725-9.
5. Gerber J, Bergwerk A, Fleischer D. A capsule endoscopy guide for the practicing clinician: technology and troubleshooting. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(6):1188-95.
6. Eliakim R. Video capsule endoscopy of the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(2):129-33.
7. Gheorghe C, Iacob R, Bancila I. Olympus capsule endoscopy for small bowel examination. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16(3):309-13.
8. Bang S, Park JY, Jeong S, Kim YH, Shim HB, Kim TS, et al. First clinical trial of the "MiRo" capsule endoscope by using a novel transmission technology: electric-field propagation. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(2):253-9.
9. Liao Z, Gao R, Li F, Xu C, Zhou Y, Wang JS, et al. Fields of applications, diagnostic yields and findings of OMOM capsule endoscopy in 2400 Chinese patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(21):2669-76.
10. Friedrich K, Gehrke S, Stremmel W, Sieg A. First clinical trial of a newly developed capsule endoscope with panoramic side view for small bowel: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(9):1496-501.
11. Liao Z, Hou X, Lin-Hu EQ, Sheng JQ, Ge ZZ, Jiang B, et al. Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared With Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(9):1266-73.e1.
12. Kwack WG, Lim YJ. Current Status and Research into Overcoming Limitations of Capsule Endoscopy. *Clin Endosc.* 2016;49(1):8-15.
13. Van de Bruaene C, De Looze D, Hindryckx P. Small bowel capsule endoscopy: Where are we after almost 15 years of use? *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(1):13-36.
14. Pinho R MM. Description of the different capsule endoscopes. In: *Soluciones SDD*, editor. *Atlas of Capsule Endoscopy 2.* Sevilla, España2011. p. 5-12.
15. Kurniawan N KM. Technology. In: Heidelberg S-VB, editor. *Video Capsule Endoscopy.* Berlin2014. p. 15-20.
16. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology.* 2002;123(4):999-1005.
17. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2015;47(4):352-76.
18. Matsumoto M, Nakajima T, Kakugawa Y, Sakamoto T, Kuribayashi S, Otake Y, et al. Surveillance using capsule endoscopy is safe in post-colectomy patients with familial adenomatous polyposis: a prospective Japanese study. *Fam Cancer.* 2016;15(1):75-83.
19. Goenka MK, Majumder S, Goenka U. Capsule endoscopy: Present status and future expectation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):10024-37.
20. Bandorski D, Keuchel M, Brück M, Hoeltgen R, Wiczorek M, Jakobs R. Capsule endoscopy in patients with cardiac pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and left heart devices: a review of the current literature. *Diagn Ther Endosc.* 2011;2011:376053.
21. Cuschieri JR, Osman MN, Wong RC, Chak A, Isenberg GA. Small bowel capsule endoscopy in patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: Outcome analysis using telemetry review. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(3):87-93.

22. Cave D, Legnani P, de Franchis R, Lewis BS, ICCE. ICCE consensus for capsule retention. *Endoscopy*. 2005;37(10):1065-7.
23. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(2):280-6.
24. Ladas SD, Triantafyllou K, Spada C, Riccioni ME, Rey JF, Niv Y, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use of video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy*. 2010;42(3):220-7.
25. Dam G, Nielsen MJ, Christensen LA. Intestinal obstruction and bacteremia - complications of capsule endoscopy. *Endoscopy*. 2008;40 Suppl 2:E155-6.
26. Rondonotti E dFR. Contraindications, complications and special situations. In: Soluciones SDD, editor. *Atlas of Capsule Endoscopy 2*. Sevilla, España 2011. p. 94-9.
27. Rondonotti E dFR. Special circumstances. In: Incorporated S, editor. *Capsule Endoscopy Simplified*. Thorofare, New Jersey 2010. p. 75-90.
28. Fernández-Urién I, Carretero C, González B, Pons V, Caunedo Á, Valle J, et al. Incidence, clinical outcomes, and therapeutic approaches of capsule endoscopy-related adverse events in a large study population. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(12):745-52.
29. Herreras JM, Leighton JA, Costamagna G, Infantolino A, Eliakim R, Fischer D, et al. Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(6):902-9.
30. Caunedo-Alvarez A, Romero-Vazquez J, Herreras-Gutierrez JM. Patency and Agile capsules. *World J Gastroenterol*. 2008;14(34):5269-73.
31. Tabib S, Fuller C, Daniels J, Lo SK. Asymptomatic aspiration of a capsule endoscope. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(5):845-8.
32. Almeida N, Figueiredo P, Lopes S, Freire P, Lérias C, Gouveia H, et al. Capsule endoscopy assisted by traditional upper endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100(12):758-63.
33. Uko V, Atay O, Mahajan L, Kay M, Hupertz V, Wyllie R. Endoscopic deployment of the wireless capsule using a capsule delivery device in pediatric patients: a case series. *Endoscopy*. 2009;41(4):380-2.
34. Koulaouzidis A, Iakovidis DK, Karargyris A, Rondonotti E. Wireless endoscopy in 2020: Will it still be a capsule? *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5119-30.
35. Prabakaran P GN, Thomas J, Heise C, Gopal D. Clinical approach to obscure GI bleeding-Diagnostic testing and management. *J Dig Endosc*. 2013;4(3):61-70.
36. Magalhães-Costa P, Carmo J, Bispo M, Santos S, Chagas C. Superiority of the Split-dose PEG Regimen for Small-Bowel Capsule Endoscopy: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(7):e65-70.
37. Rayner-Hartley E, Alshafi M, Cramer P, Chatur N, Donnellan F. Low volume polyethylene glycol with ascorbic acid, sodium picosulfate-magnesium citrate, and clear liquid diet alone prior to small bowel capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(11):433-8.
38. Catalano C, Companioni RA, Khankhanian P, Vyas N, Patel I, Bansal R, et al. Video capsule endoscopy: is bowel preparation necessary? *J Investig Med*. 2016;64(6):1114-7.
39. Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, Yassin K, Waterman M, Kopelman Y, et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy*. 2006;38(10):963-70.
40. Schoofs N, Devière J, Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy*. 2006;38(10):971-7.
41. Adler SN, Bjarnason I. What we have learned and what to expect from capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(10):448-52.

42. Spada C, Hassan C, Marmo R, Petruzzello L, Riccioni ME, Zullo A, et al. Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(6):516-22.
43. Spada C, Riccioni ME, Petruzzello L, Marchese M, Urgesi R, Costamagna G. The new PillCam Colon capsule: difficult colonoscopy? No longer a problem? *Gastrointest Endosc.* 2008;68(4):807-8.
44. San Juan-Acosta M, Caunedo-Álvarez A, Argüelles-Arias F, Castro-Laria L, Gómez-Rodríguez B, Romero-Vázquez J, et al. Colon capsule endoscopy is a safe and useful tool to assess disease parameters in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(8):894-901.
45. Sung J, Ho KY, Chiu HM, Ching J, Travis S, Peled R. The use of Pillcam Colon in assessing mucosal inflammation in ulcerative colitis: a multicenter study. *Endoscopy.* 2012;44(8):754-8.
46. González-Suárez B, Llach J. [The new generation of the Pillcam Colon Capsule: a non-invasive alternative in colorectal cancer screening?]. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(5):346-51.
47. Oliva S, Di Nardo G, Hassan C, Spada C, Aloï M, Ferrari F, et al. Second-generation colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in pediatric ulcerative colitis: a pilot study. *Endoscopy.* 2014;46(6):485-92.
48. Gralnek IM, Adler SN, Yassin K, Koslowsky B, Metzger Y, Eliakim R. Detecting esophageal disease with second-generation capsule endoscopy: initial evaluation of the PillCam ESO 2. *Endoscopy.* 2008;40(4):275-9.
49. Eliakim R, Yassin K, Niv Y, Metzger Y, Lachter J, Gal E, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy.* 2009;41(12):1026-31.
50. Spada C, Hassan C, Sturniolo GC, Marmo R, Riccioni ME, de Franchis R, et al. Literature review and recommendations for clinical application of Colon Capsule Endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2011;43(4):251-8.
51. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
52. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi64-72.
53. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. In: Lyon FIAfRoC, editor. GLOBOCAN 2012 v10, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No 11 [Internet]: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet].
54. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-45.
55. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61(5):759-67.
56. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA.* 2008;299(9):1027-35.
57. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E, Milne BJ, Price AB. Prognosis in relation to symptom duration in colon cancer. *Br J Surg.* 1981;68(12):846-9.
58. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med.* 2000;342(24):1766-72.
59. Edge S BD, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York 2010.

60. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angós R, Macías E, Súbtil JC, et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2648-54.
61. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1977-81.
62. El Zoghbi M, Cummings LC. New era of colorectal cancer screening. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(5):252-8.
63. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328(19):1365-71.
64. Clarke P, Jack F, Carey FA, Steele RJ. Medications with anticoagulant properties increase the likelihood of a negative colonoscopy in faecal occult blood test population screening. *Colorectal Dis*. 2006;8(5):389-92.
65. Jaffe RM, Kasten B, Young DS, MacLowry JD. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med*. 1975;83(6):824-6.
66. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):171.
67. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut Liver*. 2014;8(2):117-30.
68. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;371(2):187-8.
69. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014;147(4):903-24.
70. Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(4):745-52.
71. Arora G, Mannalithara A, Singh G, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: a large population-based study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):654-64.
72. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*. 1997;112(1):24-8.
73. Atkin WS, Cook CF, Cuzick J, Edwards R, Northover JM, Wardle J, et al. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1291-300.
74. Gandon Y. Screening for colorectal cancer: the role of CT colonography. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(5):467-74.
75. Heresbach D, Djabbari M, Riou F, Marcus C, Le Sidaner A, Pierredon-Foulogne MA, et al. Accuracy of computed tomographic colonography in a nationwide multicentre trial, and its relation to radiologist expertise. *Gut*. 2011;60(5):658-65.
76. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC, Carretero C, Chowers Y, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology*. 2015;148(5):948-57.e2.
77. Spada C, Pasha SF, Gross SA, Leighton JA, Schnoll-Sussman F, Correale L, et al. Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016.
78. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21(8):1747-63.

79. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P, et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(3):581-9.e1.
80. Spada C, Hassan C, Galliche JP, Neuhaus H, Dumonceau JM, Adler S, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2012;44(5):527-36.
81. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(3):264-70.
82. Gay G, Delvaux M, Frederic M, Fassler I. Could the colonic capsule PillCam Colon be clinically useful for selecting patients who deserve a complete colonoscopy?: results of clinical comparison with colonoscopy in the perspective of colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1076-86.
83. Sacher-Huvelin S, Coron E, Gaudric M, Planche L, Benamouzig R, Maunoury V, et al. Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1145-53.
84. Pilz JB, Portmann S, Peter S, Beglinger C, Degen L. Colon Capsule Endoscopy compared to Conventional Colonoscopy under routine screening conditions. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:66.
85. Herrerias-Gutierrez JM, Arguelles-Arias F, Caunedo-Alvarez A, San-Juan-Acosta M, Romero-Vazquez J, Garcia-Montes JM, et al. PillCamColon Capsule for the study of colonic pathology in clinical practice. Study of agreement with colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103(2):69-75.
86. Spada C, Riccioni ME, Hassan C, Petruzzello L, Cesaro P, Costamagna G. PillCam colon capsule endoscopy: a prospective, randomized trial comparing two regimens of preparation. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(2):119-24.
87. Spada C, Hassan C, Ingrosso M, Repici A, Riccioni ME, Pennazio M, et al. A new regimen of bowel preparation for PillCam colon capsule endoscopy: a pilot study. *Dig Liver Dis.* 2011;43(4):300-4.
88. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1570-95.
89. Spada C, Hassan C, Riccioni ME, Costamagna G. False positive at colon capsule endoscopy or false negative at conventional colonoscopy? *Endoscopy.* 2010;42(5):427-8; author reply 8.
90. Sieg A, Friedrich K, Sieg U. Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in a community gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):848-54.
91. Hassan C, Zullo A, Winn S, Morini S. Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy.* 2008;40(5):414-21.
92. Rex DK, Mark D, Clarke B, Lappas JC, Lehman GA. Flexible sigmoidoscopy plus air-contrast barium enema versus colonoscopy for evaluation of symptomatic patients without evidence of bleeding. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(2):132-8.
93. Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(6):831-7.
94. Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut.* 2004;53(2):277-83.

95. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med.* 2000;343(3):162-8.
96. Rex DK. Achieving cecal intubation in the very difficult colon. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(6):938-44.
97. Hanson ME, Pickhardt PJ, Kim DH, Pfau PR. Anatomic factors predictive of incomplete colonoscopy based on findings at CT colonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(4):774-9.
98. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(3):378-84.
99. Jover Martínez R. Guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado del cáncer colorrectal. Grupo de trabajo AEG-SEED2011.
100. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(4):373-84.
101. Ness RM, Manam R, Hoen H, Chalasani N. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(6):1797-802.
102. Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR, Bratcher LL. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1696-700.
103. Lakoff J, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(10):1117-21; quiz 064.
104. Nguyen DL, Wieland M. Risk factors predictive of poor quality preparation during average risk colonoscopy screening: the importance of health literacy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010;19(4):369-72.
105. Reilly T, Walker G. Reasons for poor colonic preparation with inpatients. *Gastroenterol Nurs.* 2004;27(3):115-7.
106. Lichtenstein G. Bowel preparations for colonoscopy: a review. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):27-37.
107. Occhipinti KE, Di Palma JA. How to choose the best preparation for colonoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(5):279-86.
108. Lorenzo-Zúñiga V, Moreno-de-Vega V, Boix J. [Preparation for colonoscopy: types of scales and cleaning products]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104(8):426-31.
109. Kim HN, Raju GS. Bowel preparation and colonoscopy technique to detect non-polypoid colorectal neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2010;20(3):437-48.
110. Keeffe EB. Colonoscopy preps: what's best? *Gastrointest Endosc.* 1996;43(5):524-8.
111. Nyberg C, Hendel J, Nielsen OH. The safety of osmotically acting cathartics in colonic cleansing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(10):557-64.
112. Juluri R, Eckert G, Imperiale TF. Meta-analysis: randomized controlled trials of 4-L polyethylene glycol and sodium phosphate solution as bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):171-81.
113. Marschall HU, Bartels F. Life-threatening complications of nasogastric administration of polyethylene glycol-electrolyte solutions (Golytely) for bowel cleansing. *Gastrointest Endosc.* 1998;47(5):408-10.
114. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc.* 2006;63(7):894-909.
115. Corporaal S, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(11):1380-6.

116. Ell C, Fischbach W, Bronisch HJ, Dertinger S, Layer P, Rünzi M, et al. Randomized trial of low-volume PEG solution versus standard PEG + electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):883-93.
117. Valiante F, Pontone S, Hassan C, Bellumat A, De Bona M, Zullo A, et al. A randomized controlled trial evaluating a new 2-L PEG solution plus ascorbic acid vs 4-L PEG for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44(3):224-7.
118. Schanz S, Kruis W, Mickisch O, Küppers B, Berg P, Frick B, et al. Bowel Preparation for Colonoscopy with Sodium Phosphate Solution versus Polyethylene Glycol-Based Lavage: A Multicenter Trial. *Diagn Ther Endosc*. 2008;2008:713521.
119. Shawki S, Wexner SD. How safe is bowel preparation with oral sodium phosphate solution? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(9):482-3.
120. Yakut M, Cinar K, Seven G, Cetinkaya H, Bahar K. The efficacy and safety of colonoscopy preparation with oral sodium phosphate in elderly patients. *Turk J Gastroenterol*. 2010;21(2):140-5.
121. Aasebø W, Scott H, Ganss R. Kidney biopsies taken before and after oral sodium phosphate bowel cleansing. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):920-2.
122. Khashab M, Rex DK. Efficacy and tolerability of a new formulation of sodium phosphate tablets (INKP-101), and a reduced sodium phosphate dose, in colon cleansing: a single-center open-label pilot trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(4):465-8.
123. Renaut AJ, Raniga S, Frizelle FA, Perry RE, Guilford L. A randomized controlled trial comparing the efficacy and acceptability of phospo-soda buffered saline (Fleet) with sodium picosulphate/magnesium citrate (Picoprep) in the preparation of patients for colonoscopy. *Colorectal Dis*. 2008;10(5):503-5.
124. Choi YS, Suh JP, Kim JK, Lee IT, Youk EG, Lee DS, et al. Magnesium citrate with a single dose of sodium phosphate for colonoscopy bowel preparation. *World J Gastroenterol*. 2011;17(2):242-8.
125. Love J, Bernard EJ, Cockeram A, Cohen L, Fishman M, Gray J, et al. A multicentre, observational study of sodium picosulfate and magnesium citrate as a precolonoscopy bowel preparation. *Can J Gastroenterol*. 2009;23(10):706-10.
126. Worthington J, Thyssen M, Chapman G, Chapman R, Geraint M. A randomised controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol solution versus sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):481-8.
127. Sahebally SM, Burke JP, Chu S, Mabadeje O, Geoghegan J. A randomized controlled trial comparing polyethylene glycol + ascorbic acid with sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Ir J Med Sci*. 2015;184(4):819-23.
128. Parra-Blanco A, Nicolas-Perez D, Gimeno-Garcia A, Grosso B, Jimenez A, Ortega J, et al. The timing of bowel preparation before colonoscopy determines the quality of cleansing, and is a significant factor contributing to the detection of flat lesions: a randomized study. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6161-6.
129. Church JM. Effectiveness of polyethylene glycol antegrade gut lavage bowel preparation for colonoscopy--timing is the key! *Dis Colon Rectum*. 1998;41(10):1223-5.
130. Bucci C, Rotondano G, Hassan C, Rea M, Bianco MA, Cipolletta L, et al. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(4):566-76.e2.
131. Neelakanta G, Chikyarappa A. A review of patients with pulmonary aspiration of gastric contents during anesthesia reported to the Departmental Quality Assurance Committee. *J Clin Anesth*. 2006;18(2):102-7.
132. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology*. 1999;90(3):896-905.

133. Hassan C, Fuccio L, Bruno M, Pagano N, Spada C, Carrara S, et al. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(5):501-6.
134. Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH. Validation of an instrument to assess colon cleansing [abstract]. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2667-.
135. Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(4):482-6.
136. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):620-5.
137. Sieg A. Colon capsule endoscopy compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal neoplasms. *Expert Rev Med Devices*. 2011;8(2):257-61.
138. Spada C, Hassan C, Costamagna G. Colon capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25(2):387-401.
139. Leighton JA, Rex DK. A grading scale to evaluate colon cleansing for the PillCam COLON capsule: a reliability study. *Endoscopy*. 2011;43(2):123-7.
140. Singhal S, Nigar S, Paleti V, Lane D, Duddempudi S. Bowel preparation regimens for colon capsule endoscopy: a review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014;7(3):115-22.
141. Jimenez-Garcia VA, Caunedo-Alvarez A, Garcia-montes JM, Juan-Acosta MES, Belda-Cuesta A, Romero-Vazquez J, et al. Su1127 Assessment of a Preparation Protocol for the Ingestion of Colonic Capsule in the Afternoon. *Gastroenterology*.144(5):S-405-S-6.
142. Brechmann T, Schmiegel W, Klute L, Rosch T, Pox C. Feasibility of a colon capsule overnight procedure followed by colonoscopy. *Z Gastroenterol*. 2016;54(2):146-51.
143. Hartmann D, Keuchel M, Philipper M, Gralnek IM, Jakobs R, Hagenmuller F, et al. A pilot study evaluating a new low-volume colon cleansing procedure for capsule colonoscopy. *Endoscopy*. 2012;44(5):482-6.
144. Arguelles-Arias F, San-Juan-Acosta M, Belda A, Garcia-Montes JM, Pellicer F, Polo J, et al. Preparations for colon capsule endoscopy. Prospective and randomized comparative study between two preparations for colon capsule endoscopy: PEG 2 liters + ascorbic acid versus PEG 4 liters. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(5):312-7.
145. Kakugawa Y, Saito Y, Saito S, Watanabe K, Ohmiya N, Murano M, et al. New reduced volume preparation regimen in colon capsule endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2012;18(17):2092-8.
146. Togashi K, Fujita T, Utano K, Waga E, Katsuki S, Isohata N, et al. Gastrografin as an alternative booster to sodium phosphate in colon capsule endoscopy: safety and efficacy pilot study. *Endosc Int Open*. 2015;3(6):E659-61.
147. Saito Y, Saito S, Oka S, Kakugawa Y, Matsumoto M, Aihara H, et al. Evaluation of the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of lesions of the colon: prospective, multicenter, open study. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(5):861-9.
148. Holleran G, Leen R, O'Morain C, McNamara D. Colon capsule endoscopy as possible filter test for colonoscopy selection in a screening population with positive fecal immunology. *Endoscopy*. 2014;46(6):473-8.
149. Spada C, Hassan C, Barbaro B, Iafrate F, Cesaro P, Petruzzello L, et al. Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. *Gut*. 2015;64(2):272-81.
150. Ramos L, Alarcon O, Adrian Z, Gimeno-Garcia AZ, Nicolas-Perez D, Jimenez-Sosa A, et al. One-day versus two-day cleansing for colon capsule endoscopy: a prospective randomized pilot study. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(3):101-6.
151. Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez Á, Belda-Cuesta A, Jiménez-García VA, Pellicer-Bautista F, Herréras-Gutiérrez JM. Extracolonic findings with the PillCam Colon: is panendoscopy with capsule endoscopy closer? *Endosc Int Open*. (EFirst).

152. Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K, et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy*. 2003;35(7):576-84.
153. Hewett DG, Rex DK. Miss rate of right-sided colon examination during colonoscopy defined by retroflexion: an observational study. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(2):246-52.
154. Boal Carvalho P, Rosa B, Dias de Castro F, Moreira MJ, Cotter J. PillCam COLON 2 in Crohn's disease: A new concept of pan-enteric mucosal healing assessment. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7233-41.
155. Remes-Troche JM, Jimenez-Garcia VA, Garcia-Montes JM, Hergueta-Delgado P, Roesch-Dietlen F, Herrerias-Gutierrez JM. Application of colon capsule endoscopy (CCE) to evaluate the whole gastrointestinal tract: a comparative study of single-camera and dual-camera analysis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:185-92.
156. Takamaru H, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Saito Y, Kakugawa Y, et al. Dual camera colon capsule endoscopy increases detection of colorectal lesions. *Scand J Gastroenterol*. 2016:1-2.
157. Van Weyenberg SJ, De Leest HT, Mulder CJ. Description of a novel grading system to assess the quality of bowel preparation in video capsule endoscopy. *Endoscopy*. 2011;43(5):406-11.
158. Klein A, Gizbar M, Bourke MJ, Ahlenstiel G. Validated computed cleansing score for video capsule endoscopy. *Dig Endosc*. 2016;28(5):564-9.

IX. ANEXOS

ANEXO 1. Aprobación de Comité de Ética del Hospital Virgen Macarena



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.E. 1851

07 de septiembre de 2012

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CENTRO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Dr. Víctor Sánchez Margalet, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena en su reunión del día 27/07/2012, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Estudio comparativo, prospectivo y randomizado de tres preparaciones para el estudio del colon mediante Cápsula Endoscópica de Colon.

Código Interno: 1851

Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena

Juan Herrerías Gutiérrez
(Digestivo) Hospital Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 07 de septiembre de 2012

Fdo:

NOMBRE SANCHEZ MARGALET VICTOR
MANUEL - NIF 28691159Q
Firmado digitalmente por NOMBRE SANCHEZ MARGALET VICTOR MANUEL - NIF 28691159Q
Fecha: 2012.09.07 10:04:02 +0200

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Secretario del CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena

Hospital Virgen Macarena

Avda. Dr. Pestierri, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta - Sevilla - 41071 - Sevilla - España

Página 1 de 1

Tel. 955 00 80 74 - Fax. 955 00 80 15 - Correo electrónico: administracion.ceic.hvm.japa@juntadeandalucia.es

ANEXO 2. Hoja de Información para los pacientes y consentimiento Informado de participación en el estudio

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Estudio Titulado:

"Estudio comparativo, prospectivo y randomizado de tres preparaciones para el estudio del colon mediante Cápsula Endoscópica de Colon"

Este estudio se está realizando en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, y ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de centro (CEI). La participación en el estudio es completamente **voluntaria**. Vd. puede decidir no participar, o si decide participar, puede retirar su consentimiento en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación. Puede estar seguro de que su decisión de participar o no en el mismo no va a afectar a la relación con su médico ni a la asistencia médica que va a recibir.

¿Cuál es el propósito del estudio?

La Cápsula de Colon es una nueva técnica endoscópica no invasiva que permite observar la mucosa del colon. Para que dicha visión sea óptima, la preparación con laxantes que usted debe tomarse debe ser muy exhaustiva. En la actualidad no hay una preparación considerada óptima y en este sentido este estudio trata de valorar cuál, de entre las que estamos probando, es la mejor.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Porque usted tiene indicación de estudio del tracto gastrointestinal y la Cápsula de Colon es una prueba no invasiva.

¿En qué consiste mi participación?

Usted va a realizarse una Cápsula de Colon y para que se pueda hacer en las mejores condiciones debe tomarse una preparación con laxantes que nosotros le vamos a indicar.

¿Qué riesgos tiene este estudio?

Los riesgos son mínimos y estos son los propios de la preparación (algunos pacientes refieren náuseas o vómitos) y de la Cápsula de Colon (se le entregará también un consentimiento de la Cápsula).

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento de sus datos se hará con arreglo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal.

¿CÓMO APARECERÁN SUS DATOS?:

Ningún dato de cualquier documento del estudio que se maneje permitirá a los analistas identificarle. A su nombre se le asigna un código que permita identificar al médico, y al centro, y un código del paciente. Sin embargo la conexión entre el código del paciente y su identidad o su historia clínica sólo será conocida por su médico/colaboradores del estudio. Este mecanismo permite mantener el anonimato de los pacientes, a la vez que, en caso de que haya un dato erróneo, sólo el médico del paciente, puede acceder al dato correcto.

¿POR QUÉ SE RECOGEN ESTOS DATOS?:

Su información sanitaria aparecerá en informes del estudio o en comunicaciones científicas.

Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial salvo excepciones por requerimiento legal y serán, en cualquier caso, tratados de forma anónima. Después de que este estudio haya finalizado, es posible que la información relativa a su salud pueda utilizarse para investigaciones futuras.

¿QUIÉN TENDRÁ ACCESO A ESTOS DATOS?:

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio y sus colaboradores, Comité Ético de Investigación y a los auditores y/o inspectores de las Autoridades Sanitarias si así se requiriera para comprobar los datos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

DERECHOS SOBRE SUS DATOS Y POSIBILIDAD DE RETIRAR SU PERMISO PARA USAR O REVELAR SUS DATOS:

De conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos, usted consiente expresamente a la inclusión de los datos de su historia clínica en el estudio en un fichero de datos personales bajo la responsabilidad del centro.

Usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de datos, para lo cual deberá dirigirse al Centro donde se desarrolla el estudio.

Si usted retira su permiso de uso o revelación de la información recogida, la información recogida hasta su retirada podrá seguir siendo utilizada hasta donde permita la legislación vigente. No se recogerán datos nuevos y posteriores a su retirada del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Accedo a que mi información sanitaria pueda utilizarse para la investigación descrita en este documento.

Sí NO

Nombre del paciente (letra de imprenta) Nombre del médico (letra de imprenta)

Firma y fecha Firma y fecha

ANEXO 3. Consentimiento informado de PillCam® Colon 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE CAPSULOENDOSCOPIA DIGESTIVA

Yo, D/Dº _____,
como paciente (o D/Dº _____, como
su representante), en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente,
DECLARO QUE HE SIDO DEBIDAMENTE INFORMADO/A, en virtud de los
derechos que marca la LEY GENERAL DE SANIDAD, y, en consecuencia,
AUTORIZO al Dr/Dra _____ para
que me sea realizado el procedimiento diagnóstico denominado:
CAPSULOENDOSCOPIA.

No se me ha dado garantía que con esta exploración se puedan
conseguir los objetivos previstos.

He comprendido la naturaleza y propósito de la exploración.

He tenido la oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con
el Dr/Dra _____.

Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado y por
ello DOY MI CONSENTIMIENTO, para que se me practique
CAPSULOENDOSCOPIA.

Entiendo que este documento puede ser REVOCADO por mí en
cualquier momento, antes de la realización del procedimiento.

Y, para que así conste, firmo el presente original, después de leído.

_____, a ____ de _____ de 20____

Nombre del paciente (DNI)

Nombre del médico (Nº colegiado)

Firma y fecha

Firma y fecha

ANEXO 4. Hoja de preparación para los pacientes

HOJA DE PREPARACIÓN PARA LOS PACIENTES

Estudio Titulado:

"Estudio comparativo, prospectivo y randomizado de tres preparaciones para el estudio del colon mediante Cápsula Endoscópica de Colon"

El fiel cumplimiento de estas instrucciones le asegurará una preparación exitosa de su examen.

Importante

- Asegúrese de completar los diagramas de evolución en este folleto.
- Traiga este folleto con usted el día del examen.
- Durante el período de preparación, no ingiera suplementos de hierro ni vitaminas que contengan hierro.
- Si toma anticoagulantes (Sintrom®, Aspirina®, etc.), medicación para la diabetes o antibióticos como tratamiento preventivo para cardiopatías, consúltenos.
- Vista ropa holgada de dos piezas.
- Si lo desea, puede traer material de lectura, un ordenador portátil u otro pasatiempo personal. Durante el examen, se permite utilizar dispositivos electrónicos.

Personas de contacto para más consultas:

Nombre: _____ Nombre: _____

Tel.: _____ Tel.: _____

Cód. del paciente						
-------------------	--	--	--	--	--	--

Fecha del examen: _____ Hora: _____

GRUPO A:

Día	Hora	
-3	Todo el día	Dieta baja en fibra
-2	Todo el día 22.00-23.00hrs	Dieta baja en fibra 48 mg senósidos
-1	Todo el día	Sólo líquidos claros
	19.00-21.00 hrs	Grupo A 1 Litro PEG/AA
Día de la exploración	07.00-08.00hrs	1 Litro PEG/AA
	08.45hrs	20mg domperidona (con un vaso de agua)
	09.00hrs	Ingestión de PillCam Colon® 2
	Cuando la cápsula pase a duodeno	1º booster: 30mL NaP, seguido de al menos 1 Litro de agua en la siguiente hora
	3 horas después del 1º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	2º booster: 25mL NaP, seguido de al menos 1 Litro de agua en la siguiente hora
	2 horas después del 2º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	10mg bisacodilo (supositorio rectal)

PEG: polietilenglicol; AA: ácido ascórbico; NaP: fosfato sódico

Dieta baja en fibra

Prohibidos	Permitidos
<ul style="list-style-type: none"> ✗ Frutas y verduras (frescas o cocinadas). ✗ Pan (negro, de trigo integral, de maíz, integral de centeno). ✗ Patatas con piel, arroz integral o arroz natural. ✗ Carne de ternera y carnes duras y fibrosas. ✗ Nueces, semillas, frutos secos, coco, palomitas de maíz. ✗ Alubias, guisantes, lentejas. ✗ Mermelada, confitura. ✗ Pepinillos, aceitunas. 	<ul style="list-style-type: none"> ☑ Pan blanco, galletas y croissant. ☑ Arroz blanco, fideos, pasta, macarrones y patatas peladas y cocinadas. ☑ Leche, yogur, queso, helado. ☑ Carne de pollo, pescado. ☑ Huevos. ☑ Mantequilla, margarina, aceites, y mayonesa. ☑ Azúcar, gelatina transparente, miel. ☑ Caldo, consomé y sopas con verduras.

Dieta de líquidos transparentes

Si vierte un líquido en un vaso transparente y puede ver a través de él, puede beberlo. Una dieta de líquidos transparentes puede incluir:

- ☑ Agua
- ☑ Zumos de manzana, uvas blancas y arándanos.
- ☑ Té o café negro (sin leche ni nata)
- ☑ Líquidos carbonatados o energizantes transparentes
- ☑ Helado de hielo o gelatina (cualquier color salvo rojo o violeta)
- ☑ Goma de mascar y caramelos duros (sabores a limón o menta)

Evitar: zumos con pulpa, leche, nata, sopa o caldo, bebidas alcohólicas y cualquier alimento sólido.

GRUPO B:

Día	Hora	
-3	Todo el día	Dieta baja en fibra
-2	Todo el día 22.00-23.00hrs	Dieta baja en fibra 48 mg senósidos
-1	Todo el día	Sólo líquidos claros
	19.00-21.00 hrs	Grupo B 2 Litros PEG
Día de la exploración	07.00-08.00hrs	2 Litros PEG
	08.45hrs	20mg domperidona (con un vaso de agua)
	09.00hrs	Ingestión de PillCam Colon® 2
	Cuando la cápsula pase a duodeno	1º booster: 30mL NaP, seguido de al menos 1 Litro de agua en la siguiente hora
	3 horas después del 1º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	2º booster: 25mL NaP, seguido de al menos 1 Litro de agua en la siguiente hora
	2 horas después del 2º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	10mg bisacodilo (supositorio rectal)

PEG: polietilenglicol; NaP: fosfato sódico

Dieta baja en fibra

Prohibidos	Permitidos
<ul style="list-style-type: none"> ✗ Frutas y verduras (frescas o cocinadas). ✗ Pan (negro, de trigo integral, de maíz, integral de centeno). ✗ Patatas con piel, arroz integral o arroz natural. ✗ Carne de ternera y carnes duras y fibrosas. ✗ Nueces, semillas, frutos secos, coco, palomitas de maíz. ✗ Alubias, guisantes, lentejas. ✗ Mermelada, confitura. ✗ Pepinillos, aceitunas. 	<ul style="list-style-type: none"> ☑ Pan blanco, galletas y croissant. ☑ Arroz blanco, fideos, pasta, macarrones y patatas peladas y cocinadas. ☑ Leche, yogur, queso, helado. ☑ Carne de pollo, pescado. ☑ Huevos. ☑ Mantequilla, margarina, aceites, y mayonesa. ☑ Azúcar, gelatina transparente, miel. ☑ Caldo, consomé y sopas con verduras.

Dieta de líquidos transparentes

Si vierte un líquido en un vaso transparente y puede ver a través de él, puede beberlo. Una dieta de líquidos transparentes puede incluir:

- ☑ Agua
- ☑ Zumos de manzana, uvas blancas y arándanos.
- ☑ Té o café negro (sin leche ni nata)
- ☑ Líquidos carbonatados o energizantes transparentes
- ☑ Helado de hielo o gelatina (cualquier color salvo rojo o violeta)
- ☑ Goma de mascar y caramelos duros (sabores a limón o menta)

Evitar: zumos con pulpa, leche, nata, sopa o caldo, bebidas alcohólicas y cualquier alimento sólido.

GRUPO C:

Día	Hora	
-3	Todo el día	Dieta baja en fibra
-2	Todo el día 22.00-23.00hrs	Dieta baja en fibra 48 mg senósidos
-1	Todo el día	Sólo líquidos claros
	19.00-21.00 hrs	Grupo C 1 Litro PEG/AA
Día de la exploración	07.00-08.00hrs	1 Litro PEG/AA
	08.45hrs	20mg domperidona (con un vaso de agua)
	09.00hrs	Ingestión de PillCam Colon® 2
	Cuando la cápsula pase a duodeno	1º booster: 500mL PEG/AA
	3 horas después del 1º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	2º booster: 500mL PEG/AA
	2 horas después del 2º booster y si aún no ha sido excretada la cápsula	10mg bisacodilo (supositorio rectal)

PEG: polietilenglicol; AA: ácido ascórbico; NaP: fosfato sódico

Dieta baja en fibra

Prohibidos	Permitidos
<ul style="list-style-type: none"> ✗ Frutas y verduras (frescas o cocinadas). ✗ Pan (negro, de trigo integral, de maíz, integral de centeno). ✗ Patatas con piel, arroz integral o arroz natural. ✗ Carne de ternera y carnes duras y fibrosas. ✗ Nueces, semillas, frutos secos, coco, palomitas de maíz. ✗ Alubias, guisantes, lentejas. ✗ Mermelada, confitura. ✗ Pepinillos, aceitunas. 	<ul style="list-style-type: none"> ☑ Pan blanco, galletas y croissant. ☑ Arroz blanco, fideos, pasta, macarrones y patatas peladas y cocinadas. ☑ Leche, yogur, queso, helado. ☑ Carne de pollo, pescado. ☑ Huevos. ☑ Mantequilla, margarina, aceites, y mayonesa. ☑ Azúcar, gelatina transparente, miel. ☑ Caldo, consomé y sopas con verduras.

Dieta de líquidos transparentes

Si vierte un líquido en un vaso transparente y puede ver a través de él, puede beberlo. Una dieta de líquidos transparentes puede incluir:

- ☑ Agua
- ☑ Zumos de manzana, uvas blancas y arándanos.
- ☑ Té o café negro (sin leche ni nata)
- ☑ Líquidos carbonatados o energizantes transparentes
- ☑ Helado de hielo o gelatina (cualquier color salvo rojo o violeta)
- ☑ Goma de mascar y caramelos duros (sabores a limón o menta)

Evitar: zumos con pulpa, leche, nata, sopa o caldo, bebidas alcohólicas y cualquier alimento sólido.

TRAS LA FINALIZACIÓN DE LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA

- Una vez que haya finalizado la exploración (cuando haya excretado la cápsula o a las 10 horas de la ingestión de la cápsula) deberá acudir a la Unidad de Endoscopia del Hospital Virgen Macarena, en donde se le retirará el equipo (grabadora y sensores o cinturón). Si no le es posible acudir ese mismo día a que se le retire el equipo, entonces puede retirarlo usted mismo y guárdelo en una bolsa de plástico hasta la mañana del día siguiente, en que lo llevará a la Unidad de Endoscopia.
- Sea cuidadoso con el equipo, no los exponga a golpes, líquidos, vibraciones o luz solar directa ya que pueden provocar pérdidas de información.
- En las siguientes dos semanas al procedimiento con PillCam® será contactado por su médico para asegurarse de que ha excretado la cápsula, de no ser así, se le realizará una radiografía de abdomen para localizarla.

X. ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Prototipo inicial de la cápsula endoscópica
- Figura 2. Cápsula Endoscópica M2A®
- Figura 3. Material PillCam®
- Figura 4. Material EndoCapsule® y Mirocam®
- Figura 5. Sistema de control magnético externo de NavyCam®
- Figura 6. Capsula Agile Patency®
- Figura 7. AdvanCE Delivery Device® (US Endoscopy)
- Figura 8. PillCam® Colon 1 y 2
- Figura 9. Grabadora de PillCam® Colon 2 con *real time*
- Figura 10. *Sensor Belt* para PillCam®
- Figura 11. Estimación de tasas de mortalidad e incidencia ajustadas por edad/100.000 habitantes del cáncer colorrectal en todo el mundo. GLOBOCAN (IARC 2013)
- Figura 12. Estimación de la incidencia del cáncer colorrectal en ambos sexos a nivel mundial en 2012. GLOBOCAN (IARC 2013)
- Figura 13. Estimación de la mortalidad del cáncer colorrectal en ambos sexos a nivel mundial en 2012. GLOBOCAN (IARC 2013)
- Figura 14. Tendencias en la incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal (tasa ajustada por edad/100.000 hombres y mujeres, respectivamente). GLOBOCAN (IARC 2013)
- Figura 15. Evolución del cáncer colorrectal a través de la secuencia adenoma-carcinoma
- Figura 16. Escala de Leighton
- Figura 17. Segunda generación de PillCam® Colon
- Figura 18. Guía para la colocación de electrodos de PillCam® Colon 2
- Figura 19. *Sensor Belt* para PillCam®
- Figura 20. *Data Recorder* (DR 3)
- Figura 21. Programa RAPID® para PillCam®
- Figura 22. Lectura de PillCam® con RAPID® v.8
- Figura 23. Herramienta para estimación del tamaño de los pólipos
- Figura 24. Diagrama de flujo de los pacientes
- Figura 25. Escala de Leighton
- Figura 26. Diagrama de flujo de los pacientes
- Figura 27. Limpieza colónica adecuada por segmentos

- Figura 28. Ejemplos de limpieza colónica adecuada e inadecuada
- Figura 29. Último segmento intestinal visto por la cápsula
- Figura 30. Intervalos del tiempo total de exploración por grupos
- Figura 31. Panendoscopia con CCE (A: esófago; B y C: estómago; D: intestino delgado; E-H: colon; I: Plexo hemorroidal)
- Figura 32. Neoformaciones extracolónicas (A: esófago; B: estómago; C: intestino delgado)
- Figura 33. Hallazgos extracolónicos relevantes
- Figura 34. Hallazgos extracolónicos no relevantes
- Figura 35. Atrofia de vellosidades y festoneado de pliegues, cambios sugerentes de enfermedad celiaca
- Figura 36. Estenosis de intestino delgado
- Figura 37. Neoformaciones colónicas
- Figura 38. Hallazgos colónicos relevantes
- Figura 39. Hallazgos colónicos no relevantes
- Figura 40. Pólipos colónicos
- Figura 41. Eritema, erosiones, úlceras y pseudopólipos, cambios sugerentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

XI. ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Especificaciones técnicas de las cápsulas endoscópicas disponibles
- Tabla 2. Tasa de retención de la cápsula endoscópica de acuerdo a su indicación
- Tabla 3. Comparación entre colonoscopia convencional y PillCam® Colon
- Tabla 4. Cinco localizaciones de cáncer más frecuentes en España, SEOM 2012 (según total de nº de casos siguiendo orden decreciente)
- Tablas 5 y 6. Estadificación del cáncer colorrectal (Clasificación TMN)
- Tabla 7. Precisión diagnóstica de la cápsula endoscópica de colon para hallazgos significativos (pólipos ≥ 6 mm de tamaño, o ≥ 3 pólipos)
- Tabla 8. Verdaderos positivos y falsos negativos de CCR (histológicamente confirmado) reportados con CCE
- Tabla 9. Indicadores de calidad y resultados auditables en la monitorización de la calidad en la colonoscopia de cribado de CCR
- Tabla 10. Diferentes agentes de preparación para la limpieza colónica disponibles en España
- Tabla 11. Preparación colónica estándar para PillCam® Colon
- Tabla 12. Diferentes métodos de preparación publicados (PillCam® Colon 1)
- Tabla 13. Diferentes métodos de preparación publicados (PillCam® Colon 2)
- Tabla 14. Especificaciones técnicas de la PillCam® Colon 2
- Tabla 15. Especificaciones técnicas del cinturón con sensores PillCam®
- Tabla 16. Especificaciones técnicas de la antena con sensores PillCam®
- Tabla 17. Especificaciones técnicas de la grabadora (DR 3)
- Tabla 18. Especificaciones técnicas del *software* RAPID®
- Tabla 19. Protocolo de preparación colónica por grupos
- Tabla 20. Protocolo de preparación colónica del Grupo A
- Tabla 21. Protocolo de preparación colónica del Grupo B
- Tabla 22. Protocolo de preparación colónica del Grupo C
- Tabla 23. Características demográficas de la población de estudio
- Tabla 24. Principales indicaciones y características demográficas por grupos
- Tabla 25. Edad e índice de masa corporal por grupos
- Tabla 26. Limpieza colónica global y por segmentos

Tabla 27. Interferencia de las burbujas a nivel del colon

Tabla 28. Limpieza global, *booster*, exploraciones completas y excreción por grupos

Tabla 29. Tiempos de tránsito intestinal por grupos

Tabla 30. Relación entre indicaciones de PillCam® y hallazgos relevantes

Tabla 31. Hallazgos extracolónicos relevantes

Tabla 32. Hallazgos colónicos relevantes

Tabla 33. Relación entre pacientes con hallazgos colónicos relevantes y grado de limpieza colónica

Tabla 34. Relación entre sexo, antecedentes personales y grado de limpieza colónica

Tabla 35. Acuerdos interobservador por segmentos

Tabla 36. Estimación de costes directos de colonoscopia y PillCam® Colon

XII. ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS

PUBLICACIONES

- Remes-Troche JM, *Jiménez-García VA*, García-Montes JM, Hergueta-Delgado P, Roesch-Dietlen F, Herrerías-Gutiérrez JM. Application of colon capsule endoscopy (CCE) to evaluate the whole gastrointestinal tract: a comparative study of single-camera and dual-camera analysis. *Clin Experiment Gastroenterol* 2013; 6:185-192
- *Jiménez-García VA*, Caunedo Álvarez A, García Montes JM, San Juan Acosta M, Belda Cuesta A, Romero Vázquez J, *et al.* Assessment of a preparation protocol for the ingestion of colonic capsule in the afternoon. *Gastroenterology* 2013; 144 (5): S-405-S-406
- *Jiménez-García VA*, Argüelles-Arias F, Romero-Vázquez J, Caunedo-Alvarez A, Pellicer-Bautista F, Argüelles-Martin F, *et al.* Nuevo modelo de preparación para estudio capsuloendoscópico con PEG + ácido ascórbico como único agente de preparación y refuerzo. *Rev Mex Gastroenterol* 2013; 78: S78
- *Jiménez-García VA*, Argüelles-Arias F, Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez A, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. Comparative Study of Three Protocol to Cathartic Preparation for the Study of Colon by PillCam Colon. *Gastroenterology* 2014; 146 (5): S-771
- Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez Á, Belda-Cuesta A, *Jiménez-García VA*, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. Extracolonic findings with the PillCam Colon: is panendoscopy with capsule endoscopy closer? *Endosc Int Open (EFirst)*

COMUNICACIONES A CONGRESOS

- *Jiménez García VA*, Caunedo Álvarez A, García Montes JM, San Juan Acosta M, Belda Cuesta A, Romero Vázquez J, Pellicer Bautista F, Herrerías Gutiérrez JM. “Valoración de un protocolo de preparación para la ingestión vespertina de cápsula colónica” IX Reunión Ibérica de Cápsula Endoscópica, Valencia, España del 11 al 13 de enero de 2013.
- Romero-Vázquez J, Belda-Cuesta A, *Jiménez García-VA*, Caunedo-Álvarez A, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. “Hallazgos

extracolónicos con PillCam Colon: ¿aproximándonos a la panendoscopia con cápsula endoscópica?” IX Reunión Ibérica de Cápsula Endoscópica, Valencia, España del 11 al 13 de enero de 2013

- *Jiménez García VA*, Caunedo Álvarez A, García Montes JM, San Juan Acosta M, Belda Cuesta A, Romero Vázquez J, Pellicer Bautista F, Herrerías Gutiérrez JM. “Assessment of a preparation protocol for the ingestion of colonic capsule in the afternoon” Digestive Disease Week (DDW), Orlando, Florida del 18 al 21 de mayo de 2013.
- *Jiménez García VA*, Caunedo Álvarez A, García Montes JM, San Juan Acosta M, Belda Cuesta A, Romero Vázquez J, Pellicer Bautista F, Herrerías Gutiérrez JM. “Valoración de un protocolo de preparación para la ingestión vespertina de cápsula colónica” Semana de las Enfermedades Digestivas 2013 Murcia, España del 1 al 4 de junio de 2013
- *Jiménez-García VA*, Remes-Troche JM, García-Montes JM, Hergueta-Delgado P, Roesch-Dietlen F, Argüelles-Arias F, Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez A, Herrerías-Gutiérrez JM. “Aplicación de la cápsula endoscópica de colon (CCE) para evaluar el tracto gastrointestinal en su totalidad: estudio comparativo entre el análisis de una sola cámara vs doble cámara” Congreso Andaluz de Patología Digestiva Sevilla, España del 24 al 26 de octubre de 2013.
- *Jiménez-García VA*, Argüelles-Arias F, Romero-Vázquez J, Caunedo-Alvarez A, Pellicer-Bautista F, Argüelles-Martin F, Herrerías-Gutiérrez JM. “Nuevo modelo de preparación para estudio capsuloendoscópico con PEG + ácido ascórbico como único agente de preparación y refuerzo”. Congreso Andaluz de Patología Digestiva Sevilla, España del 24 al 26 de octubre de 2013.
- *Jiménez-García VA*, Argüelles-Arias F, Romero-Vázquez J, Pellicer-Bautista F, Caunedo-Álvarez A, Herrerías-Gutiérrez JM. “Nuevo modelo de preparación para estudio capsuloendoscópico con PEG + Ácido Ascórbico como único agente de preparación y refuerzo”. Semana Nacional de Gastroenterología 2013 Veracruz, México del 16 al 20 de noviembre de 2013

- *Jiménez-García VA, Argüelles-Arias F, Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez A, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. “Estudio comparativo de tres protocolos de preparación catártica para el estudio del colon mediante PillCam Colon” X Reunión Ibérica de Cápsula Endoscópica Lisboa, Portugal el 10 y 11 de enero de 2014*
- *Jiménez-García VA, Argüelles-Arias F, Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez A, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. “Comparative study of three protocols to cathartic preparation for the study of colon by Pillcam Colon” Digestive Disease Week Chicago del 3 al 6 de mayo de 2014 en Chicago, Illinois, Estados Unidos*
- *Jiménez-García VA, Argüelles-Arias F, Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez A, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. “Estudio comparativo de tres protocolos de preparación catártica para el estudio del colon mediante PillCam Colon” Semana Nacional de las Enfermedades Digestivas Valencia, España del 14-16 de Junio de 2014*

RESUMEN

Introducción y objetivos. El CCR representa en conjunto el 10% de todos los tumores a nivel mundial. El *gold standard* para el diagnóstico de CCR es la colonoscopia convencional que tiene como principales desventajas ser una técnica invasiva, dolorosa en algunos casos y con una tasa de complicaciones mayores de 2.8/1000 procedimientos. La CCE es una herramienta endoscópica no invasiva que permite la exploración del colon sin sedación y puede ser una alternativa a la endoscopia convencional. En ese aspecto, la limpieza colónica juega un papel importante debido a que la CCE no puede insuflar, aspirar líquidos o lavar la superficie mucosa del intestino, por lo que la preparación debe ser más exhaustiva para el estudio con CCE que para la colonoscopia convencional. Los objetivos principales de este estudio fueron comparar mediante CCE el grado de limpieza global y la tasa de exploraciones completas con tres regímenes de preparación diferentes.

Material y Métodos. Estudio unicéntrico, prospectivo y aleatorizado que se realizó en pacientes del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España entre el 1 de diciembre de 2012 y el 31 de mayo de 2013. Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos de estudio Grupo A (PEG/AA + NaP), Grupo B (PEG + NaP) y Grupo C (PEG/AA + PEG/AA). Todos los pacientes se realizaron PillCam® Colon 2. Las principales variables analizadas fueron grado de limpieza global mediante la Escala de Leighton y tasa de exploraciones completas.

Resultados. 41 mujeres y 45 varones (53.1 ± 15.8 años) se incluyeron en el estudio. La principal indicación para realizar CCE fue Cribado de CCR (52.3%) en pacientes que rechazaban colonoscopia convencional o tenían colonoscopia incompleta. Las tasas más altas de limpieza adecuada global se obtuvieron en el grupo A (80.8%) sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos ($p = 0.569$). Las exploraciones fueron completas en el 96.3% para el grupo A, 70% para el grupo B y 89.7% para el grupo C; al comparar el grupo de mayor volumen (Grupo B) con los de bajo volumen (Grupo A y C), se observó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.009$).

Conclusiones. La preparación de bajo volumen de PEG/AA es recomendable para la exploración con CCE. Así mismo, el uso de PEG/AA como *booster* se recomienda en caso de que NaP esté contraindicada. Finalmente, es aconsejable la realización de Panendoscopia con PillCam®

Colon a los pacientes que se realicen colonoscopia con cápsula debido a que en algunos casos, podrían encontrarse hallazgos gastrointestinales extracolónicos relevantes.

VI. DISCUSSION

CRC is the third most common diagnosed tumor in men and the second in women, both representing 10% of all tumors worldwide and occupies the fourth leading cause cancer-related death in the world (51). According to the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), in 2012 the cancer with the highest incidence for both genders was the CRC with an estimate of 32.2/100,000 (15%) and a mortality rate of 14.7/100,000 population (14.3%), surpassed only by lung cancer with a mortality rate of 21.1/100,000 population (20.6%) (52, 54).

CRC prevention is possible because it develops on premalignant lesions. It is based on the detection and endoscopic resection of adenomatous colon polyps, which are found in 11-40% of the population average risk above 50 years (60). Timely resection of these lesions has shown a decrease in the incidence of CRC (61).

The gold standard for diagnosis of CRC established by all guides is conventional colonoscopy that allows direct visualization of the colonic mucosa and its main advantages the ability to insufflation of air or CO₂, water irrigation and aspiration of fluids to facilitate the detailed inspection of the mucosa, making possible the detection and removal of lesions detected in the same act (58). However it has some disadvantages, it is an operator-dependent technique, invasive, painful in some cases and it has a rate of major complications of 2.8 per 1000 procedures (70).

The development of PillCam® Colon in 2006 opened a way of possibilities for the study of the colon being a non-invasive technique and with a high safety profile. However, the first studies did not show promising results to suggest that the colon capsule could play a significant role in the detection of colonic lesions ≥ 6 mm when was compared to the colonoscopy (39, 40).

However, in 2009 with the development of the second generation of PillCam® Colon and technical improvements, studies and recent results it has proved that the PillCam® Colon is useful with a sensitivity of 86% for detecting polyps > 6 mm and 87% for detecting polyps > 10 mm (77).

If one takes into account that a screening test non-invasive is acceptable to have a sensitivity $> 85\%$, we can deduce that the CCE may have a role in screening programs for CRC in the population average risk, taking into account

that the reported values with colon capsule are similar or better than those reported previously with virtual colonoscopy (78).

Following approval of the CCE in 2013 by the PMDA (Japan) and in 2014 by the FDA (US), it is expected to increase the number of studies that demonstrating the usefulness of PillCam® Colon and endorse the results already obtained about its diagnostic capacity.

On the other hand, for the capsule to be able to detect millimetric lesions it's necessary that colonic cleaning more exhaustive than conventional colonoscopy, because the capsule has no capacity to aspirate fluids or washing residual waste in the colon. Also, currently there is no quality guidelines capsule colonoscopy, however in the quality guidelines conventional colonoscopy screening is established that adequate cleaning must be obtained in over 90% of procedures (99). That is why once demonstrated the usefulness of colon capsule, some working groups have focused on finding the "ideal colonic preparation" using different protocols and cleanup methods with promising results, but not always reproducible.

There is actually no consensus about which one is the ideal method of colonic cleansing, but it should be safe, get an adequate and quick cleaning without causing macroscopic mucosal changes and with a good patient tolerance without causing discomfort or electrolyte disturbances. In the absence a general agreement on what is the best method of cleaning, the colonic preparation should be individualized for each patient taking into account whether there is a history that contraindicate any particular preparation.

In this study, are presented the results of the first study comparing prospectively three different protocols of colonic preparation to evaluate colon cleansing by PillCam® Colon; it has been compared the effectiveness of low volume preparations (2 Liters) vs larger volume preparations (4 Liters) and it has also been compared using of NaP as booster vs PEG/AA. We believe this study has clinical relevance, to be the first comparative study assessing both aspects: the volume and propulsion with a different booster to NaP

6.1. Colonic cleaning

As previously mentioned, colonic cleansing for CCE study is essential to increase diagnostic capacity. Traditionally the method that has been used is PEG 4 liters in split dose (3+1 or 2+2). However it has been observed that large amounts of PEG are not well tolerated by patients and decrease adherence to colonic preparation protocols.

In order to reduce the amount of PEG, in 2012 Hartman *et al* (143), published the first study in which a preparation of low volume with 2 liters of PEG/AA was used obtaining a cleaning rate of 82%, results similar to those reported with the preparation of 4 liters of PEG.

On the other hand, the only published study until now comparing the preparation of 4 liters of PEG with 2 liters of PEG/AA, was conducted in 2014 by Argüelles *et al* (144); it was observed that the best cleaning rates were obtained with the preparation of low volume (78% and 64%, respectively).

Other studies have also used reduced dose of PEG but combined with other substances such as Pronase® + sodium bicarbonate (in 100 mL of water) and dimethicone (145) (147) or sodium picosulfate (146), obtaining high rates of adequate cleaning. However, the complexity of these protocols could reduce adhesion at least in our area; nevertheless it is an option to consider because cleanliness is essential to the performance of the CCE.

In our study, we confirmed the previously observed, obtaining better rates of overall cleanliness and segment in the groups with low volume.

Of the three groups analyzed, the preparation of low volume with 2 liters of PEG/AA with NaP as booster (Group A) received the best rates overall colonic cleansing and the best segment cleaning rate in where they could be considered segments "problem " as the cecum, ascending and transverse colon, since it has been reported that in the right colon is where the highest rate of loss of polyps; therefore, the greater the cleaning at that level, less chance of lesions loss, thus giving clinical relevance to this result (103, 151); likewise, it is known that in the transverse colon the PillCam® Colon acquires greater speed and propulsion, therefore better cleaning in that area is important because it allows a better assessment considering that capsule endoscopy remains less time at that level.

With the traditional preparation of larger volume of 4 liters of PEG with NaP as booster (Group B) the results were not satisfactory to not achieve optimal percentages reported in other studies. With this preparation the lowest rate of cleaning of the three groups was obtained. Although it not evaluated the tolerance of patients in this study, based on those reported previously (117) we might assume that poor tolerance to large volumes in a short time can be a factor influencing adherence to protocols preparation and the cause of these results.

Regarding the preparation of low volume of 2 liters of PEG/AA suppressing NaP and used as an alternative PEG/AA as booster (Group C), the results are promising observing an adequate overall cleanliness of 76%. A level of descending colon and rectum cleaning rates were the best of the three groups, however in the cecum these levels were not acceptable. If we compare this with cleaning obtained in the cecum in the other group of low volume of 2 liters of PEG/AA (Group A), we can see that cecal cleaning was better with group A and the only difference between them was the booster with NaP. The NaP besides used as a booster for CCE, is also used as a cleaning agent for conventional colonoscopy, therefore should be considered that in the group NaP was used as a booster cleaning was better probably to influence also in colonic cleansing as well as to propulsion.

In this regard, worth mentioning that Hartmann *et al* (143), Although obtained a rate of overall cleanliness of 82% using a similar preparation the group C of our study, also it was reported that in the cecum and right colon cleansing was not acceptable.

Finally, although published results of studies demonstrating the utility of using preparations of low volume of PEG in conventional colonoscopy to be as effective and better tolerated, preparation recommended for cleaning the colon by the guidelines for the use of PillCam® Colon still is PEG 4 liters (80). However, we believe that with the results of our study discussed above, it is now possible to recommend the use of low volume preparations of PEG/AA for PillCam® Colon (80).

6.2. Propulsion PillCam® Colon (intestinal transit time and complete explorations)

Previously it was mentioned that colon cleansing for CCE study regularly has performed with PEG 4 liters and that the trend is currently using low volume preparations as PEG/AA 2 liters. But besides the colonic cleansing, CCE required propulsion to reach the hemorrhoidal plexus or be excreted in the lifetime of the battery. For this purpose, traditionally it has been used at different doses NaP (45, 30 o 22mL in a 1^o booster and 30, 25, 22 o 15mL in a 2^o booster) (39, 40, 79, 87, 90), observing excretion rates between 70 and 100%. However, it is known that the use of NaP may cause alterations in renal function and also should not be used in patients with renal, hepatic and cardiac disorders base, therefore it is currently looking for substitute another booster.

It is for this reason that studies have been conducted with other booster such as PEG (86), PEG/AA (143), Magnesium Citrate (145-147), Sodium Picosulphate (148), NaP + Gastrografin (149), Citrate Magnesium + Gastrografin (146) and SuP [sulfate sodium, potassium and magnesium]] (76), getting variable results and some promising. At that point, the only publication so far that compares two different booster in one study, was conducted in 2011 by Spada *et al* (86) in comparing NaP vs PEG and obtained an excretion rate of 100% with NaP and 75% PEG.

So far, our work is the first that has been done comparing NaP vs PEG/AA, it propulsion of the capsule was evaluated using two parameters: colonic transit time and rate of complete explorations.

The NaP was compared in two groups, one with low volume of 2 liters of PEG/AA (Group A) and the other group a larger volume with 4 liters of PEG (Group B) was used. It was observed that the propulsion was better in the low volume group (Group A) being as this group got the highest rate of complete explorations (96.3%) with statistically significant difference and lower colonic transit time (163.3 ± 169.6 min). It is noteworthy that using the same NaP booster but with 4 liters of PEG (Group B) complete explorations were only 70%, being the only difference between these two groups the volume and composition of PEG; although so far no publications on this aspect, possibly the explanation is that the AA to perform a synergistic osmotic action to PEG add additional

propulsion to NaP (115) and therefore the results are better, another explanation is related to the low adhesion with a larger volume of PEG.

Likewise NaP vs PEG/AA was compared as booster in both groups with low volume of 2 liters PEG/AA (Group A vs Group C), in which the only difference was the booster. No studies had previously compared NaP vs. PEG/AA and the results are interesting. Complete explorations rates between 96.3% in group A and 90% in group C were observed; should be noted that in both groups incomplete explorations reached the rectum / sigmoid and descending colon. Regarding colonic transit times, the average in group A was 163.3 ± 169.6 min and group C was 173.3 ± 148.2 min. Although this comparison of NaP vs PEG/AA, the best results are for the booster with NaP the difference is not statistically significant and the results obtained with PEG / AA are acceptable considering that seeks to replace the NaP for its effects adverse and contraindications.

As previously mentioned, the quality guidelines screening colonoscopy established that adequate cleaning must be obtained in >90% and a rate of cecal intubation >95% of procedures (99); however at the present time there are no guidelines that establish specific concrete numbers for CCE, thus making a similitude to the quality guidelines of colonoscopy, the PillCam® Colon should have a complete explorations rate >95% and adequate cleaning >90%.

The available evidence with CCE so far is quite variable with respect to cleaning agents and doses, and reflects that in most published studies cleaning rates do not reach 90%, although rates of complete explorations approach established by the guidelines mentioned above. Probably adequate cleaning rates are not achieved because with colonoscopy is possible to wash and aspirate residues while the CCE is not possible this option, thus achieving cleaning >90% in a screening colonoscopy with CCE is a challenge and would have to assess whether modifying the first booster dose of NaP or PEG/AA can achieve better cleaning and complete rates.

Finally and to conclude this section, with the results of our study about propulsion, it can be said that with the low volume preparations plus NaP or PEG/AA as a booster, the best rates of complete explorations are obtained with statistically significant difference.

6.3. Colonic and Extracolonic findings

Our group has recently published the only study so far in which panendoscopy with PillCam® Colon (150) is proposed (150). In that study was shown the utility of visualize the entire gastrointestinal tract with the capsule colon, with the main advantage that is a non-invasive procedure and thus *safe*.

Other three studies published recently provide results that demonstrate the usefulness of colon capsule in different situations. In one of them Carvalho *et al* (152) refers to the usefulness of the CCE-2 in the study of small intestine and colon in patients with Crohn's disease; in another study conducted by our group in collaboration with a working group in Mexico, Remes-Troche *et al* (153) makes reference to the usefulness of analyzing with two cameras entire gastrointestinal tract, because this way it is possible to detect more abnormalities than with a single camera, an expected conclusion but not before demonstrated. It has recently been published a third study conducted by Takamaru, *et al* (154) where confirms our report, noting that with the two cameras of colon capsule endoscopy increases detection of colorectal lesions.

As mentioned, performing panendoscopy is possible to visualize in detail the small intestine and colon, but it is not possible to observe in detail the esophagus and stomach; to try to resolve this situation is recommended to place the patient in right lateral decubitus while swallow the capsule, because this way it has been found that it is possible a better exploration of the esophagus (48). However in gastric cavity for the moment visualization is still partial, nevertheless it is working on external devices that allow control of the capsule from the exterior to examine in detail the stomach (11). It is also important to remember that even with the advantages to perform panendoscopy with PillCam® Colon, conventional colonoscopy is still considered the gold standard for CRC screening.

In this study panendoscopy was performed with PillCam® Colon and were analyzed the colonic and extracolonic findings. The results are interesting because 83 relevant findings were detected in total of which 49.4% were extracolonic and of them 87.8% were patients who had indication of CRC screening or monitoring/suspected of inflammatory bowel disease (IBD). Well as *extracolonic* relevant findings were found in patients who had indication "purely" colonic tract, *colonic* relevant findings were also observed in 8 patients

with "purely" indication of study of the small intestine; of them four were polyps ≥ 6 mm, two patients had angiodysplasias > 5 mm and two had colonic lesions suggestive of IBD in which only one was confirmed histologically.

Were detected in a total eight neoformations, six of them histologically confirmed malignancy. The most important thing in our view is that these, three were *extracolonic* in patients who had indication for CRC screening and refuse conventional colonoscopy. Of the three neoformations only two were confirmed histologically (esophageal adenocarcinoma and gastric GIST), the third was not confirmed with other complementary tests so the final diagnostic was ileal extrinsic compression. These findings reflect the usefulness of the CCE in the study of the entire gastrointestinal tract, because the diagnosis of the two tumors detected probably would not have been possible if they had not performed panendoscopy.

For all the above reasons, we consider that perform panendoscopy with PillCam® Colon is an option to be considered whenever possible, because it carries no additional risk to the patient, does not compromise the procedure and instead can bring additional benefits by observing the entire intestinal mucosa by detecting extracolonic level findings that may be relevant, that is, that can modify the diagnostic and therapeutic approach.

6.4. Relation between overall cleanliness and relevant colonic findings

As mentioned previously, due to the inability of the CCE for insufflate air, wash or aspire, bowel preparation is essential to achieve visualize the colonic mucosa. This was clearly demonstrated in a study in which it was observed that the sensitivity of the CCE-1 for polyps > 6 mm was increased from 42% (fair to poor cleaning) to 75% (good to excellent cleanliness) (81). Another study also with CCE-1 showed that the sensitivity and specificity for detecting polyps > 6 mm increased from 54% and 78% respectively (fair to poor cleaning) at 100% and 95% (good to excellent cleaning) (86).

In our study it confirmed previously reported; It found that in patients who had adequate overall colonic cleansing, colonic detection of relevant findings was higher although not reach statistical significance, probably because of the size of the study population. Therefore based on our results we can conclude

that the detection of lesions is directly proportional to the degree of colonic cleansing and therefore it is important to get adequate preparation.

6.5. Relation between demographic factors and colon cleansing

Although described factors influencing colonic cleansing for colonoscopy (101), so far does not exist some study about factors that can influence getting better or worse colonic preparation of CCE. Currently in Spain is in progress a study that aims to determine the predictors of poor quality of colonic cleaning preparations for PillCam® Colon patients, but not yet available preliminary data.

In this study we have analyzed retrospectively personal history (constipation, abdominal surgery, morphic consumption, previous stroke) and demographic factors (sex, BMI or age) patients that may influence the degree of colonic cleansing. It was noted that an adequate colon cleansing was not significantly associated with sex, personal history or demographic factors, probably by the size of the study population; however, although have not achieved significant results is expected that the aforementioned factors may be related to cleaning better or worse, being necessary to wait for scientific evidence to confirm it.

6.6. Interobserver variability

The assessment of colonic cleansing in studies with CCE has traditionally been performed with 4-point scale (poor, fair, good or excellent) or recently with Leighton Scale (139). These scales have the disadvantage that they are based on the opinion "subjective" the reader and therefore there may be variability in the results.

To try to resolve this situation have been published some studies with small bowel capsule endoscopy in which it is proposed to develop a color bar, using software installed on the workstation, in which the pixels of this bar are obtained from a specified number of frames of the video in question, being understood that the greater the color tone, the preparation will be worse (155, 156). The results are promising but more studies are still needed and is not available in clinical practice.

Therefore while not available other tools for evaluating other colonic cleansing, a way to ensure objectivity in assessing cleaning it is also perform an

analysis of interobserver variability and obtaining a degree of agreement, such has been done in the study we have presented, wherein the degree of interobserver agreement between the two readers was excellent.

6.7. Cost-effectiveness considerations

To date, the literature on the evaluation of the CCE in terms of cost-effectiveness is in short supply and they have focused primarily on comparison with the strategy gSOH + colonoscopy in CRC screening population.

Our study included patients in CRC screening but refusing colonoscopy or in whom it had been incomplete, so it's not about the population analyzed in studies mentioned.

In any case, given the importance of this aspect, and not having to date data from our own environment, could be mentioned the following considerations:

- Hassan *et al* (91), conducted a cost-effective analysis using a mathematical model (Markov), which PillCam® Colon compared with colonoscopy as a screening tool for CRC in medium-risk population. In it was observed that although the PillCam® Colon was not a cost-effective alternative when equal compliance of colonoscopy was simulated, but when simulating an initial compliance to capsule endoscopy 30% better than colonoscopy, capsule endoscopy became the more effective and more cost-effective option. A 20% better compliance was sufficient when a higher accuracy of capsule endoscopy for polyps was assumed. These conclusions are based on some costs assumed of colonoscopy \$877 and \$950 for the CCE (this represents a ratio of 1.08)
- For the price in our area of these explorations, it has made the average of three private institutions of our city (Table 35) to obtain values for colonoscopy 550 € and 1,200 € for the CCE. This represents a ratio of 2.18.

	Estimate of direct costs	
	Seville (private sector) €	Hassan <i>et al</i> / EEUU \$
Colonoscopy	550	877
PillCam® Colon	1200	950

Table 35. Estimate of direct costs of colonoscopy and PillCam® Colon

- Given that for a ratio in the cost of both procedures of 1.08, Hassan considers that requires an increase in compliance from 20% in order to the capsule to be cost effective, arguably with a ratio of 2.18, the increased compliance on the standard strategy (gSOH + Colonoscopy) in order to the alternative (CCE) was cost effective should be a 40.37% higher.
- Adherence data in our population screening program for CRC can be extracted from the results of the pilot project started in 2013 in *Mairena de Aljarafe*. On a target population of 3,922 people between 50 and 69 years old, an adherence to screening program of 43.5% was obtained.
- Therefore, assuming the calculations presented above, the CCE would be cost-effective if achieved in our area an adherence of a 40.37% higher than that obtained of 43.5%, that is to say above 62.42%.

6.8. Limitations

This study has some limitations discussed below. First, the number of patients included in this study is acceptable still above the average of patients included in the other single-center studies previously reported about colonic cleansing, but probably if the study population was larger were to increase would be possible to achieve greater statistical significance in the parameters analyzed.

Second, it could be considered that the indications are a limitation. While it is true that the main indication was the screening of CCR (52.3%) in patients who refused conventional colonoscopy or who had previous incomplete colonoscopy and in 33.7% the indication was monitoring indication or suspicion of inflammatory bowel disease, it is also true that in the remaining 14%

corresponded indications rather to study the small intestine (gastrointestinal bleeding occult origin, iron deficiency anemia and chronic diarrhea); about this, mentioning that our working group promotes the panendoscopy with PillCam® Colon, because in addition to observing the colon is possible to explore other segments of the gastrointestinal tract with the same device and without causing discomfort to the patient, for this reason we decided to panendoscopy in the remaining 14% and include them to achieve higher study population.

Third, the working groups were generally homogeneous, the only significant difference was in the distribution of indications, noting that in the group of larger volume of PEG (Group B) was the main indication IBD and no CRC screening; It could be attributed to poor results of this working group were influenced by the underlying disease of patients unlikely situation because if it is true that patients were not a healthy population at baseline, it is true that all were asymptomatic at the moment to perform PillCam® Colon.

Fourth, we conducted a study comparing three protocols to evaluate colonic preparation which obtained better levels of cleanliness; it was observed that the preparation with one group of low volume of PEG/AA (2 Liters) + NaP obtained better overall cleaning rates, but not with a difference that reached statistical significance compared to the other two preparations. On the other hand it was noted that the preparation group with larger volume of PEG (4 Liters) + NaP, obtained the lowest rate of cleaning; this may be because the tolerance of patients to a greater volume of liquid in a short period of time has decreased adherence and thus to failure. However, tolerance was not assessed to preparations or the patient's opinion and therefore we cannot demonstrate evidence in this study that poor tolerance can increase default rates and therefore poor colon cleansing. This undoubtedly represents a limitation of the study, since as previously it discussed the ideal colonic preparation should not only obtain adequate cleaning rates but rather have a good tolerance by patients to increase adherence.

Fifth, this study examination of the gastrointestinal tract was performed with PillCam® Colon 2, after that colonoscopy not immediately performed that is considered the gold standard to obtain a second assessment of both cleansing and the findings, and determine the performance of the PillCam® by sensitivity, specificity or predictive values. It is important to clarify that was not considered

to perform colonoscopy because the main objective of this study was to compare three protocols colonic preparation to assess which obtained better levels of cleanliness, so if colonoscopy was performed after the capsule colon had passed at least 8 hours or more since the beginning of the preparation and therefore would not have been comparable results of both examinations regarding cleanliness. Also worth mentioning that colonoscopy can insufflate air, aspire or washing residues and this could have generated a nonhomogeneous evaluation with both methods.

To conclude, based on the above exposed and the results obtained in this study, we can affirm that colon capsule endoscopy is useful in detecting colonic lesions and could be included as a screening tool in selected population. It also requires adequate colonic cleansing for easy viewing of the entire intestinal mucosa. Scientific evidence and the results of this study demonstrate that the use of PEG + ascorbic acid as a cleaning solution and NaP or PEG + ascorbic acid as booster are ideal for better exploration, but can still be obtained better results. Finally, we suggest perform whenever possible panendoscopy with capsule, as has been shown in previous studies and in this, which is a profitable and safe procedure in the exploration of the entire gastrointestinal tract, mainly in the small intestine although with some limitations still gastric cavity.

The future of capsule endoscopy is promising, because it is working on new devices that will control the capsule from the outside, with greater capacity visualization for the determination of lesions and possibility of therapy that will undoubtedly facilitate the diagnosis and treatment pathologies of the gastrointestinal tract.

VII. CONCLUSIONS

5. Preparation of low volume (2 Liters) of PEG + ascorbic acid is recommended for exploration with CCE.
6. As booster, is recommended the use of phosphosoda or PEG + ascorbic acid in cases when the phosphosoda is contraindicated.
7. It is advisable to perform panendoscopy with PillCam® Colon to patients colon capsule are performed because in some cases, could be observed gastrointestinal extracolonic relevant findings.
8. Despite not having a validated scale to assess colonic cleansing with colon capsule objectively, it is possible to assume that the scale Leighton is acceptable to determine the degree of colonic cleansing in patients with colon capsule are performed .