

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**UTILIDAD DE LA CÁPSULA DE COLON EN LA DETECCIÓN INICIAL Y EN LA
VALORACIÓN DE LA EXTENSIÓN Y GRAVEDAD DE LA AFECTACIÓN DE LA
MUCOSA DEL COLON EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA**

Prof. JUAN MANUEL HERRERÍAS GUTIÉRREZ

Director de Tesis Doctoral

MILEIDIS ESTHER SAN JUAN ACOSTA

Doctorando

SEVILLA, 2014



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

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

Certifica:

Que el presente trabajo de investigación titulado: “**Utilidad de la cápsula de colon en la detección inicial y en la valoración de la extensión y gravedad de la afectación de la mucosa del colon en pacientes con Colitis Ulcerosa**”, ha sido desarrollado bajo mi dirección por la doctoranda Dña. Mileidis Esther San Juan Acosta, a fin de obtener el grado de Doctor.

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

Sevilla, 14 de Abril de 2014



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Prof. José Villar Ortiz, Doctor en Medicina y Cirugía, y Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla

Certifica:

Que el presente trabajo de investigación titulado: **“Utilidad de la cápsula de colon en la detección inicial y la valoración de la extensión y gravedad de la afectación de la mucosa del colon en pacientes con Colitis Ulcerosa”**, ha sido desarrollado bajo mi tutoría por la doctoranda Dña. Mileidis Esther San Juan Acosta, a fin de obtener el grado de Doctor.

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

Sevilla, 14 de Abril de 2014

“A mis padres Elsa y Rafael, por siempre estar en todos los acontecimientos de mi vida. Por enseñarme que con amor, constancia y esfuerzo se alcanzan los objetivos que te llenan de felicidad. A ustedes les debo todo”

“A mi compañero de vida Kevin, por tu amor y apoyo incondicional”

“A mis hermanos Yorleidis y Jhon y a mis sobrinos”

Al Prof. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez por ser mi “maestro” y ejemplo a seguir, por haberme transmitido su pasión por la cápsula endoscópica, por confiar en mí e involucrarme en importantes proyectos nacionales e internacionales. Por dirigir esta tesis con tanto cariño aún en momentos difíciles.

Al Dr. Ángel Caunedo Álvarez, mi director de tesis Ad Honorem, por las horas dedicadas a la revisión de esta tesis de forma desinteresada, demostrando su habilidad científica y mejor aún su gran calidad humana. Por su confianza a lo largo de estos años.

A mi amiga la Dra. Alba Belda Cuesta por haber contribuido constantemente a la realización de los procedimientos incluidos en esta tesis y lo compartido durante los mismos.

A la Dra. Luisa Castro Laria y Dr. Federico Argüelles Arias por su ayuda para el reclutamiento de los pacientes incluidos en esta tesis. Al Dr. Argüelles reconocerle la iniciativa sembrada en mí para iniciar este proyecto.

Al Dr. Javier Romero Vázquez por contribuir de forma desinteresada a la realización de los procedimientos incluidos en esta tesis, por sus enseñanzas y consejos en el aprendizaje de la cápsula endoscópica y buenos momentos compartidos.

A Dña. Leonor Zarza López por su paciencia, amistad y ayuda en las diferentes fases de la elaboración de esta tesis.

A Juan Polo por su ayuda en la realización de la estadística.

A Dorothy, Dirk, Nancy y Daniel por apoyarme durante mi formación y recordarme que soy holandesa consorte.

A Dña. María Dolores Esteban Carretero por su apoyo maternal.

A Dña. Margaret Allen por el apoyo brindado durante mi estancia en California.

A todos mis amigos, la “Pulpa” de siempre y los que van apareciendo en el camino porque están en los buenos y malos momentos, convirtiéndose en familia.

A todos mis compañeros de residencia, adjuntos, enfermeras en particular de endoscopia, auxiliares y administrativas del Hospital Universitario Virgen Macarena por su paciencia, apoyo y cariño.

A todos los pacientes que participaron en los estudios y me permitieron aprender de cada uno de ellos.

A Pepa de Lara, Joaquín Hidalgo, Pedro Fenollar y Eduardo Miranda, de Given Imaging España y Endotécnica SL, por la confianza, cariño y apoyo brindado.

A todos ellos y a España por adoptarme y haberme hecho sentir siempre “como en casa”, muchas gracias.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN.....	14
1. COLITIS ULCEROSA.....	15
1.1 CONCEPTO y TERMINOLOGÍA.....	15
1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	15
1.3 CLASIFICACIÓN DE LA COLITIS ULCEROSA SEGÚN GRAVEDAD Y EXTENSIÓN.....	16
1.3.1 Clasificación de Montreal de la Colitis Ulcerosa según su gravedad (G).....	16
1.3.2 Clasificación de Montreal de la Colitis Ulcerosa según su extensión (E).....	17
1.4 IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA EXTENSIÓN Y DURACIÓN DE LA COLITIS ULCEROSA.....	17
1.5 DIAGNÓSTICO DE COLITIS ULCEROSA.....	18
1.5.1 Criterios clínicos.....	18
1.5.2 Criterios radiológicos.....	18
1.5.3 Criterios endoscópicos.....	19
1.5.4 Criterios anatomopatológicos.....	19
1.6 COLONOSCOPIA Y COLITIS ULCEROSA.....	19
1.6.1 Indicaciones en cribado de cáncer colorrectal.....	19
1.6.2 Colonoscopia convencional. Ventajas y desventajas.....	20
1.6.2.1 Ventajas.....	20
1.6.2.2 Desventajas.....	21
2. CÁPSULA ENDOSCÓPICA.....	22
2.1 HISTORIA DE LA CÁPULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO.....	22
2.2 PRIMERA CÁPSULA ENDOSCÓPICA: MOUTH TO ANUS (M2A).....	24

2.3 CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO: PILLCAM SB2.....	26
2.3.1 Indicaciones de la PillCam SB2.....	27
2.3.2 Contraindicaciones de la PillCam SB2.....	28
2.3.3 Limitaciones de la PillCam SB2.....	29
2.3.4 Cápsula endoscópica PillCam SB2 y Enfermedad de Crohn: evidencia disponible.....	30
2.4 CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE COLON: PILLCAM COLON.....	33
2.4.1 PillCam Colon de primera generación.....	33
2.4.2 PillCam Colon de segunda generación.....	33
2.4.3 Preparación y limpieza del colon. PillCam colon.....	34
2.4.4 Estudio de la patología del colon. Evidencia disponible.....	36
2.4.5 PillCam colon: Coste efectividad.....	40
2.4.6 PillCam Colon y Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	40
II. JUSTIFICACIÓN.....	43
III. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	46
IV. GRUPOS DE ESTUDIO.....	48
V. OBJETIVOS.....	50
VI. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS.....	52
1- PACIENTES.....	53
1.1. Criterios de inclusión.....	53
1.2. Criterios de exclusión.....	53
2- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	55
3- PROCEDIMIENTOS.....	56
3.1 SISTEMA PILLCAM COLON.....	56
3.1.1 PillCam colon de Primera Generación (CEC-C1).....	56
3.1.2 PillCam colon de Segunda Generación (CEC-C2).....	57

3.1.3 Antenas y electrodos.....	57
3.1.4 Disco duro externo, grabadora o “Date Recorder (DR)”.....	59
3.1.5. Estación de trabajo.....	60
3.1.6. Visualización en tiempo real.....	61
3.1.7 Lectura del vídeo y elaboración de informes.....	62
3.2 PREPARACIÓN PARA LA LIMPIEZA DEL COLON Y PROPULSIÓN DE LA CÁPSULA.....	64
3.2.1 Preparación para estudio con PillCam Colon de primera generación.....	64
3.2.2 Preparación para estudio con PillCam Colon de segunda generación.....	66
3.3 COLONOSCOPIA CONVENCIONAL.....	68
3.4 SISTEMA PILLCAM SB2.....	69
3.4.1 PillCam SB2.....	69
3.4.2 Antenas.....	69
3.4.3 Disco duro externo, grabadora o “Date Recorder (DR)”.....	70
3.4.4 Estación de trabajo.....	70
3.4.5 Lectura del vídeo y elaboración de informes.....	70
3.5 PREPARACION PARA EL ESTUDIO DE INTESTINO DELGADO CON PILLCAM SB2.....	70
4- VARIABLES ANALIZADAS.....	72
4.1 Datos demográficos.....	72
4.2 Criterios Primarios de Valoración.....	72
4.2.1 Hallazgos de la mucosa del colon.....	72
4.2.2 Hallazgos en intestino delgado.....	73
4.2.3 Eventos adversos.....	74

4.3 Criterios Secundarios de Valoración.....	74
5- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	76
6- ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS.....	77
6.1 Comité ético independiente.....	77
6.2 Conducta ética del estudio.....	78
6.3 Información a los participantes y consentimiento.....	78
6.4 Confidencialidad.....	78
VII. RESULTADOS.....	79
1. Grupo 1 (Pacientes con semiología diversa del colon estudiados con CEC-C1) n=144.....	80
1.1 Características demográficas de los pacientes.....	80
1.2 1er Subgrupo: estudio prospectivo, comparativo entre CEC-C1 y colonoscopia (n=44).....	81
1.3 2º Subgrupo: estudio prospectivo descriptivo de hallazgos del colon con CEC-C1 (n=144).....	84
1.4 Preparación y tiempo de tránsito colónico.....	88
2. Grupo 2 (Pacientes con Colitis Ulcerosa conocida con confirmación histológica, estudiados con CEC-C1 y CEC-C2) n= 42.....	88
2.1 Características demográficas de los pacientes.....	88
2.2 Cápsula endoscópica de segunda generación (CEC-C2) versus colonos- copia convencional.....	89
2.3 Cápsula endoscópica de segunda generación (CEC-C2) versus colonos- copia convencional.....	90
2.4 Correlación entre la CEC-C1 y la colonoscopia en la valoración tanto de la actividad endoscópica como de la extensión de la colitis ulcerosa.....	103
2.5 Correlación entre la CEC-C2 y la colonoscopia en la valoración tanto de la actividad endoscópica como de la extensión de la colitis ulcerosa	105

2.6 Resultados globales de cápsula endoscópica de colon versus colonoscopia convencional.....	107
2.6.1 Correlación entre la CEC y la colonoscopia en la valoración tanto de la gravedad como de la extensión de la colitis ulcerosa.....	107
2.7 Limpieza de intestino delgado y colon.....	114
2.8 Tiempo de tránsito colónico con la cápsula endoscópica.....	115
2.9 Otros Hallazgos no colónicos con CEC.....	115
2.10 Eventos adversos.....	118
3. Grupo 3 (Pacientes con EII conocida, estudiados con CEC-C2 (n=11). Estudio prospectivo, comparativo de técnicas diagnósticas (CEC-C2 versus PillCam SB2).....	119
3.1 Características demográficas de los pacientes.....	119
3.2 Tipos y número de hallazgos en intestino delgado.....	119
3.3 Pacientes con hallazgos en intestino delgado.....	122
3.4 Análisis comparativo de los parámetros de eficacia de CEC- 2 y PillCam SB2.....	124
3.5 Tiempo de tránsito en intestino delgado.....	126
3.6 Preparación en intestino delgado.....	126
3.7 Eventos adversos.....	126
VIII. DISCUSION.....	129
Grupo 1. Cápsula de colon en la práctica clínica. Capacidad para valorar lesiones no polipoideas.....	131
Grupo 2. Cápsula de colon en la valoración de la extensión y gravedad de la mucosa del colon en pacientes con colitis ulcerosa.....	134
Limitaciones de este grupo de este grupo.....	138
Grupo 3. Cápsula de colon de segunda generación versus SB2 en la valoración de intestino delgado en pacientes con EII.....	139
Aportaciones de la CEC en pacientes con CU.....	141

IX. CONCLUSIONES.....143

X. BIBLIOGRAFÍA.....145

XI. ABREVIATURAS.....158

Anexos

Tablas y figuras con numeración arábica y títulos insertadas en el texto

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1- COLITIS ULCEROSA

1.1 CONCEPTO y TERMINOLOGÍA

La Colitis Ulcerosa (CU) es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica que causa inflamación continua del colon, sin presencia de granulomas en el estudio histológico, que puede afectar al recto y/o a una extensión variable del colon siempre en continuidad, caracterizada por episodios de recaídas y remisión de la enfermedad a lo largo de su evolución natural. Se desconoce su etiopatogenia aunque la mayoría considera que resulta de la interacción de factores genéticos, respuesta inmune a la disbiosis microbiana y factores medioambientales.¹

La European Crohn`s and Colitis Organisation (ECCO) ha acordado algunas definiciones de terminología de uso frecuente asociada a la CU:¹

Colitis indeterminada: término empleado por patólogos para describir los cambios histológicos existentes en una pieza quirúrgica de colectomía en la que no se logra establecer si se trata de una enfermedad de Crohn (EC) o de CU, por presentar características de ambas.

Colitis inclasificable: término que define aquellos casos en los que no se puede distinguir si se trata de una EC, CU u otra causa de colitis tras una adecuada historia clínica, estudios radiológicos, hallazgos endoscópicos e histológicos de biopsias.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Desde el punto de vista epidemiológico, en el año 2010 la incidencia anual por 100.000 habitantes de EC en los países occidentales de Europa fue de 6.5 (rango 0-10.7) y de 3.1 (rango 0.4-11.5) en los países del este, mientras que para la CU fue de 10.8 (rango 2.9-31.5) y de 4.1 (rango 2.4 -10.3) respectivamente.²

Los datos preliminares de EPICURE, estudio reciente de 59 centros hospitalarios españoles hospitales, revelan que la incidencia de la colitis ulcerosa es de 6 casos por cada 100.000 habitantes/año y la prevalencia es de un 0.08%, con picos de incidencia máxima entre los 15-30 y 50-70 años, afectando principalmente al sexo masculino.³

España figura entre los países occidentales donde se han realizado mayor número de estudios epidemiológicos de incidencia y en menor medida de prevalencia de la EII. Los estudios epidemiológicos realizados en la década de los ochenta, en su mayoría hospitalarios y/o retrospectivos presentan tasas de incidencia muy bajas en CU en torno a los 4 casos por 100.000 habitantes/año. Una década más tarde, se duplica la tasa de incidencia, oscilando entre los 6 y 8 casos por cada 100.000 habitantes/año.⁴

1.3 CLASIFICACIÓN DE LA COLITIS ULCEROSA SEGÚN GRAVEDAD Y EXTENSIÓN

Se han planteado varias clasificaciones de la CU y entre ellas la más utilizada en la práctica clínica es la clasificación de Montreal, establecida en 2005 por 52 expertos y recomendada por las guías más recientes de la ECCO.^{5,6}

1.3.1 Clasificación de Montreal de la Colitis Ulcerosa según su gravedad (G)

S0) Colitis en remisión (Colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.

S1) Colitis leve: cuatro o menos deposiciones al día sin sangre o con mínima cantidad, sin signos sistémicos de toxicidad (sin fiebre, anemia, leucocitosis, taquicardia, ni aumento de la velocidad de sedimentación globular)

S2) Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, cuatro deposiciones al día con signos de afección sistémica leves.

S3) Colitis grave: seis o más deposiciones diarias con sangre y signos sistémicos de toxicidad graves (fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular).

1.3.2 Clasificación de Montreal de la Colitis Ulcerosa según su extensión (E)

E1) Proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión recto sigma),

E2) Colitis izquierda (colitis distal): afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico).

E3) Colitis extensa: afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.

1.4 IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA EXTENSIÓN Y DURACIÓN DE LA COLITIS ULCEROSA

Conocer la extensión de la colitis ulcerosa es importante para lograr la individualización del tratamiento médico. De tal manera que en la proctitis ulcerosa el tratamiento tópico sería el de elección en forma de supositorios, en la colitis distal se emplean preparados en forma de espuma o enema, y en la colitis extensa sería necesaria la utilización de tratamiento farmacológico por vía sistémica.

Por otro lado, la extensión influye en el pronóstico de la enfermedad ya que se ha descrito que los pacientes afectados de CU extensa presentan más hospitalizaciones a lo largo del tiempo, y mayor riesgo de requerir colectomía o desarrollar cáncer colorrectal (CCR), por lo que son sometidos a mayor número de exploraciones y procedimientos invasivos diagnósticos, entre ellos la colonoscopia convencional.

Se considera que la duración y extensión de la enfermedad constituyen los factores de riesgo más importantes para la transformación maligna. A pesar de no existir uniformidad de criterios, Eaden et al.,⁷ opinan en un metanálisis de 19 estudios que la estimación de la incidencia de CCR en CU es del 2% después de 10 años del diagnóstico, 8% a los 20 años y 18% tras 30 años. A su vez, existe un riesgo más alto de CCR en pacientes con colitis extensa, intermedio en pacientes con colitis distal y sin influencia aparente en pacientes con proctitis. Otros autores afirman que hay un incremento de riesgo de CCR de 3-5 veces respecto a la población general ajustada por grupos de edad.⁸

Por otra parte la persistencia de inflamación mucosa como por ejemplo presencia de pseudopólipos, considerado como marcador de severidad de la inflamación mucosa se ha asociado con doble riesgo de CCR (OR 2.5; 95% CI: 1.4-4.6).⁹⁻¹⁰

1.5 DIAGNÓSTICO DE COLITIS ULCEROSA

El diagnóstico de CU demanda con frecuencia observación prolongada del paciente, y resulta de la combinación de varios factores: presentación clínica, radiológica, signos endoscópicos, histología, serología y en casos extremos de los hallazgos quirúrgicos. No existe un *patrón oro* para el diagnóstico.⁶

Lennard Jones describe algunos criterios diagnósticos de la enfermedad en 1989, y establece que se requiere la presencia de al menos dos criterios para el diagnóstico de CU, siendo el histológico el definitivo.¹¹ Estos criterios son aceptados por algunas de las más prestigiosas organizaciones especializadas en EII, tales como European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE) y por el Grupo Español De Trabajo En Enfermedad De Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU).¹²

1.5.1 Criterios clínicos

- Rectorragia
- Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento)
- Dolor abdominal
- Manifestaciones extraintestinales

1.5.2 Criterios radiológicos

- Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos
- Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración

1.5.3 Criterios endoscópicos

- Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable
- Exudado o ulceraciones
- Hemorragia al roce o espontánea
- Pseudopólipos y pólipos
- Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante del recto

1.5.4 Criterios anatomopatológicos

- **Mayores:** Inflamación de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes
- **Menores:** Infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización de la mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide.

1.6 COLONOSCOPIA Y COLITIS ULCEROSA

1.6.1 Indicaciones en cribado de cáncer colorrectal

Hasta la actualidad no existen estudios aleatorizados que valoren la reducción del riesgo de CCR en pacientes con colitis extensa mediante el seguimiento endoscópico. La revisión de mayor impacto basada en la evidencia publicada por la Cochrane (1966-2002) concluyó que no hay evidencia clara que demuestre que el seguimiento endoscópico prolongue la supervivencia de los pacientes con colitis extensa. Sin embargo, se conoce que en pacientes sometidos a dicho cribado se tiende a realizar detección del CCR en estadios precoces lo que implica mejor pronóstico de la enfermedad, por lo tanto, este análisis revela una reducción indirecta del riesgo de mortalidad en EII asociado a CCR.¹³

La ECCO recomienda el seguimiento endoscópico de los pacientes con colitis ulcerosa 8-10 años después del inicio de los síntomas para valorar la progresión de la extensión de la enfermedad. En la colitis extensa, se debe realizar seguimiento

endoscópico cada 2 años hasta alcanzar los 20 años de aparición de la enfermedad, recomendándose luego el seguimiento anual (clase B de recomendación, nivel de evidencia 2). En la colitis izquierda o distal se debe iniciar la monitorización endoscópica anual o bianual a partir de los 15 años del diagnóstico de la enfermedad (clase B de recomendación, nivel de evidencia 2). En proctitis ulcerosa el seguimiento no está indicado (clase B de recomendación, nivel de evidencia 2).¹⁴

En algunas condiciones especiales como CU asociada a colangitis esclerosante primaria (CEP), se requiere un seguimiento endoscópico anual desde el momento en que se diagnostica la CEP. Se conoce que el riesgo de desarrollar CCR no es más alto en este grupo de pacientes pero se manifiestan de forma temprana durante el curso de la enfermedad (media 2.9 años).¹⁵

Por todo ello, se puede concluir que hay evidencia moderada de que el seguimiento endoscópico en paciente con CU es útil y debe recomendarse en pacientes con CU de larga evolución.

1.6.2 Colonoscopia convencional. Ventajas y desventajas

1.6.2.1 Ventajas

- En pacientes con CU la principal ventaja que nos ofrece es la visualización tanto de la mucosa del colon como del íleon terminal mediante la ileocolonoscopía.
- Además, nos permite la toma de muestra (biopsia) para el estudio histológico de los hallazgos, lo que aporta información para uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad.
- A su vez, mediante la toma de biopsia, podemos realizar el despistaje de sobreinfección por citomegalovirus (CMV).
- Determina la valoración tanto de la actividad endoscópica como de la extensión de la afectación de la mucosa del colon, lo que conlleva a individualizar tratamiento y considerar el pronóstico.
- Permite monitorizar la curación mucosa, guiando así algunas conductas terapéuticas.

- Puede ser empleada con fines terapéuticos endoscópicos según los hallazgos.
- Por todo ello, la colonoscopia convencional es considerada la técnica *patrón oro* para el estudio del colon y es actualmente la más empleada en los programas de cribado de CCR.

1.6.2.2 Desventajas

- Es un procedimiento invasivo, y por lo tanto no exento de complicaciones, tales como perforación y hemorragia intestinal, asociado con más frecuencia a intervenciones terapéuticas. El riesgo de perforación es mayor en pacientes de edad avanzada y con divertículos. Su incidencia es de 1 por cada 1000 procedimientos en colonoscopias de cribado.¹⁶
- Es un procedimiento que genera preocupación y miedo en el paciente, principalmente por las molestias y dolor abdominal que experimentan con la exploración, por la postura embarazosa durante la técnica, por la sedación administrada, por las lesiones que se pueden encontrar y por el riesgo de complicaciones.^{16,17}
- La sedación empleada durante la colonoscopia puede dar lugar a complicaciones cardiopulmonares: arritmia, hipoxia, hipotensión neumonía por aspiración, que prolonguen la estancia del paciente en el hospital.¹⁷
- Por último, hay que considerar además su costes económicos directos e indirectos; ya que además de requerir personal especializado para llevarse a cabo, la colonoscopia es motivo de absentismo laboral, al menos el día anterior del procedimiento por la preparación y por supuesto el día de la exploración. Por otro lado, se recomienda que el paciente acuda al hospital el día del estudio acompañado debido a los efectos de la sedación, lo que incrementa el coste indirecto.¹⁶

2- CÁPSULA ENDOSCÓPICA

2.1 HISTORIA DE LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO

Durante muchos años ha sido difícil el estudio de la patología de intestino delgado. Hace tres décadas todas las técnicas disponibles, tanto endoscópicas (enteroscopia por pulsión, por sonda e intraoperatoria) como radiológicas y de medicina nuclear ofrecían una capacidad diagnóstica muy limitada. Esto conllevaba a múltiples exploraciones diagnósticas de la patología intestinal, en su gran mayoría repetidas; con resultados similares, y ante la demora del diagnóstico definitivo; añadíamos mal pronóstico a determinadas enfermedades del intestino delgado por detectarse en estadios muy avanzados. Por esto, parecía necesario un nuevo procedimiento que explorara la totalidad de la mucosa intestinal. Ese nuevo procedimiento ha sido la cápsula endoscópica, que posee una historia en cuanto a gestación, desarrollo y comercialización de indudable interés.

En este sentido, es preciso comenzar por Gavriel Iddan, uno de los personajes claves en la historia de la cápsula endoscópica. Este ingeniero militar israelí se traslada a Boston en 1981 donde conoce a Eitan Scapa, compatriota suyo y gastroenterólogo. Durante sus múltiples encuentros discutían acerca de sus trabajos. Gavriel Iddan conoció de la mano de Eitan Scapa los endoscopios de fibra óptica, su mecánica, uso y principales limitaciones incluida la dificultad para estudiar la mucosa del intestino delgado. Diez años después de aquellos encuentros, ambos personajes se volvieron a encontrar en Estados Unidos y surgieron conversaciones acerca de cómo explorar de forma efectiva el intestino delgado. En 1993 nace el primer prototipo experimental de cápsula endoscópica inalámbrica del grupo de trabajo de Iddan y decidieron que la CE sería un sistema compuesto por 3 unidades funcionales: una cámara procesadora de imágenes con capacidad transmisora (cápsula), un receptor de las señales (disco duro o grabadora) y una estación de trabajo (ordenador convencional equipado con un software específico). De forma paralela, en septiembre de 1994 Paul Swain, gastroenterólogo londinense, presentó en el Congreso Mundial de Gastroenterología en Los Ángeles, algunos trabajos sobre la posibilidad de realizar endoscopia de forma inalámbrica, publicado en la

revista *Gut* “An endorobot for flexible endoscopy: a feasibility study”. Curiosamente en 1981, Paul Swain y el ingeniero Tim Mills estaban trabajando, sin saberlo, en un proyecto similar al de Gavriel Iddan. En el año 1993, Feng Gong comenzó a formar parte del equipo de Paul Swain, que buscaba las cámaras y procesadores más pequeños del mercado, incluso, visitaban “tiendas de espionaje” de la época para el desarrollo de la CE.

Por otro lado en 1995, Gavriel Iddan presentó por primera vez la idea de la cápsula endoscópica al empresario Gavriel Meron, con el fin de intentar comercializar el producto. En aquellos años, Gavriel Meron era el Director Ejecutivo de Applitec Ltd., una empresa que se dedicaba a fabricar cámaras para fibroendoscopios. En 1997, Gabriel Meron y Gavriel Iddan decidieron fundar Given Imaging Ltd (**G**astro**I**ntestinal **V**ideo **E**ndoscopy), con la ayuda de RDC Ltd., una empresa israelí dedicada al desarrollo de incubadoras (**G**astro**I**ntestinal **V**ideo **E**ndoscopy), y se centraron en perfeccionar la idea de la CE y planificar su futura comercialización.

En 1997, los fundadores de la empresa se ponen en contacto con Paul Swain y empiezan a trabajar juntos en Yoqneam (Israel) hasta desarrollar el prototipo definitivo de la CE. En 1998, visitaron la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana en Bethesda, Maryland (USA) donde les instaron a realizar un estudio en modelo animal. Los investigadores intentaron primero en cerdos sin éxito y luego en perros con mejores resultados, detectando *áscaris lumbricoides* en el ciego de algunos animales. En 1999, el Departamento de Investigación y Desarrollo de Given Imaging Ltd, encabezado por Arkady Glukhovsky y Paul Swain desarrollaron el prototipo definitivo de CE. En 1999 Paul Swain fue el primer voluntario sano en el que se probó la CE. En octubre de ese año ingirió dos prototipos de cápsula endoscópica de 11 x 33mm, tamaño de la CE en esa etapa, logrando obtener imágenes del interior de su tracto digestivo durante 2 y 6 horas respectivamente. Con la segunda CE se obtuvieron imágenes de todo el intestino delgado.

En el año 2000, la experiencia de Paul Swain fue presentada en la Digestive Disease Week (DDW) en San Diego (USA). Poco después se publica una editorial en la revista *Nature*, en la que se planteaba que “*La molestia de la endoscopia puede ser pronto cosa del pasado*”¹⁸ ante el éxito de la cápsula obtenido en los estudios tanto en voluntarios sanos como en pacientes, y concluyen que la cápsula

era un procedimiento sencillo, cómodo y seguro para el paciente. La CE logró la aprobación por la FDA en Agosto de 2000, con el nombre de M2A (*mouth to anus*) Given Imaging Diagnostic System. En 2001 Paul Swain, publicó una carta al editor en *New England Journal of Medicine* de cuatro casos de hemorragia digestiva oculta diagnosticados por CE, y el año siguiente investigadores de Nueva York y Londres presentaron la primera serie de casos.¹⁹

De esta manera se iniciaba un gran camino y se pasaba de la oscuridad a la luz en el estudio del intestino delgado.

2.2 PRIMERA CÁPSULA ENDOSCÓPICA: MOUTH TO ANUS (M2A)

A partir del 2001 con el desarrollo por Given Imaging Ltd. (Yoqneam, Israel) de la primera cápsula endoscópica M2A (*mouth to anus*) empieza la revolución en la evaluación del intestino delgado.

La cápsula M2A forma parte de un avance significativo en el estudio endoluminal de la patología intestinal por ser una técnica mínimamente invasiva, fácil de realizar y capaz de evaluar toda la mucosa del intestino delgado, con una muy baja tasa de complicaciones, constituyéndose en la técnica de elección para el estudio de patologías que afecten a dicha zona del tubo digestivo. Esta CE tenía un tamaño de 26mm de largo por 11mm de ancho y pesaba 3.7 gramos de peso. Con una pequeña videocámara (CMOS), una fuente de iluminación formada por cuatro diodos emisores de luz blanca (LED), un transmisor de imágenes, una pequeña batería, y una antena todo ello incluido en el interior de una funda de plástico biocompatible. Tenía la capacidad de capturar 2 imágenes por segundo durante un período de 6 horas, con ángulo de visión de 140° y un zoom de 1:8, pudiendo detectar lesiones de hasta 0.1mm. El sistema diagnóstico lo completaba un disco duro externo o "*data recorder*", unas baterías (5 pilas de 1.5 voltios) para alimentar el disco duro, una estación de trabajo y una antena. Tal y como ocurre en la actualidad, las imágenes capturadas por la cápsula son enviadas por señales de radiofrecuencia, transmitidas al disco duro a través de los sensores que el paciente lleva adheridos a la pared abdominal, almacenadas en el disco duro y finalmente, visualizados en la estación específica de trabajo, que no es más que un ordenador

convencional equipado con un software específico para leer vídeos, el RAPID Reader.^{20,21} **(Figura 1)**



Figura 1. Primera cápsula de intestino delgado M2A (mouth to anus)

1. Cúpula óptica
2. Soporte para la lente
3. Lente
4. Diodos emisores de luz
5. CMOS
6. Baterías
7. Transmisor
8. Antena

2.3 CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO: PILLCAM SB2

Luego del primer prototipo comercial de cápsula endoscópica M2A (2000-2004), le han sucedido dos modelos con importantes mejoras fundamentalmente desde el punto de vista óptico: la PillCam SB y la que se utiliza en la actualidad la PillCam SB2.

Con posterioridad a la PillCam SB2 se desarrollaron otras CE para el estudio del intestino delgado disponibles en el mercado: EndoCapsule, Mirocam, y OMOM capsule. **(Figura 2)**

La cápsula actual de intestino delgado PillCam SB2, mide 11 x 26 mm, pesa alrededor de 3,7g, y está sellada en un material biocompatible con los fluidos digestivos, con dos cúpulas convexas siendo una de ellas la cúpula óptica. Lleva incorporada una cámara de vídeo miniatura en color, una fuente de iluminación, baterías de óxido de plata y un transmisor de imágenes de radio telemetría de banda de alta frecuencia. La cápsula, que circula por el intestino propulsada por los movimientos peristálticos normales, realiza fotografías a una velocidad de 2 fotogramas/s, ángulo de visión de 156°, profundidad de 1-30mm, zoom de 1:8, pudiendo detectar lesiones de hasta 0,1m y durante un tiempo aproximado de 8h (vida de la batería). Las imágenes almacenadas en la grabadora se descargan en una estación de trabajo equipado con el software Rapid Reader para la lectura de vídeos que actualmente está en su versión 8.0. Este software permite procesar y ver las imágenes como una película de forma continua.^{20,21} **(Figura 2)**



Figura 2. Cápsulas endoscópicas de intestino delgado disponibles en el mercado

2.3.1 Indicaciones de la PillCam SB2

En la Conferencia Mundial de Enteroscopia de Doble Balón y Cápsula Endoscópica celebrada en Paris en Agosto de 2010 ²², se confirmaron las siguientes indicaciones formales del estudio con capsula endoscópica de intestino delgado:

- Hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO)
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal (sospecha de Enfermedad de Crohn)
- Tumores del Intestino Delgado
- Síndromes Polipósicos Hereditarios
- Sospecha o diagnóstico de Enfermedad Celíaca
- Evaluación de lesiones de Intestino Delgado por AINES

2.3.2 Contraindicaciones de la PillCam SB2

- Pacientes con disfagia o cualquier trastorno deglutorio. Para facilitar el estudio y evitar la impactación en el cricofaríngeo o la aspiración en algunos casos de la CE se puede realizar su colocación asistida mediante endoscopia con la ayuda de un asa de polipectomía, una cesta de Roth o por medio de un dispositivo AdvanCE (US Endoscopy).²³ **(Figura 3)**
- Pacientes con antecedentes de cirugía abdominal del tracto gastrointestinal que suponen un riesgo de retención de la cápsula y obstrucción del intestino por la presencia de estenosis, anastomosis y/o fístulas.
- Pacientes con marcapasos cardíaco u otro dispositivo electromédico implantado. Actualmente son múltiples los estudios que han demostrado la seguridad de realizar la CE en pacientes portadores de marcapasos o cardiodesfibriladores implantables sin presentarse interferencia, sin embargo debe individualizarse cada caso y conversarlo con el paciente.^{24,25}
- En mujeres embarazadas se contraindica por las ondas emitidas. Sin embargo, en situaciones extremas hay casos reportados de seguridad del estudio con CE en el primer trimestre del embarazo.²⁶
- Pacientes con sospecha o diagnóstico de obstrucción gastrointestinal por el riesgo alto de retención de la cápsula.
- Pacientes con un estudio mediante resonancia magnética planificada dentro de los 7 días tras la ingestión de la cápsula.



Figura 3. Dispositivo de colocación de la CE con el AdvanCE (US Endoscopy)

2.3.3 Limitaciones de la PillCam SB2

- La CE tiene como principal limitación su incapacidad de tomar muestra de biopsia para el estudio histológico de la mucosa de intestino delgado explorada.

- Por otro lado, aunque existen estudios en fase experimental en la actualidad no se puede manipular la cápsula de forma externa y/o dirigirla a zonas específicas del intestino delgado para explorar más a detalle las lesiones sospechosas, por lo tanto de momento no es direccionable. ²⁷

- Pueden producirse estudios incompletos, definidos como la falta de visualización del ciego, principalmente en pacientes con tránsito gástrico lento en quienes puede ocurrir que la CE no pase el píloro en el tiempo de vida de la batería. Esta circunstancia limitante ha sido minimizada actualmente por la capacidad de visualizar en tiempo real en la grabadora el recorrido de la CE y favorecer su propulsión de ser necesaria mediante el uso de procinéticos.

- La CE es un procedimiento mínimamente invasivo en donde no se puede insuflar aire, introducir agua ni aspirar residuos por lo que en pacientes con peristaltismo intestinal lento se dificulta la visualización de la mucosa ante la presencia de residuos fecales.

- La retención de la cápsula, definida como la permanencia de la CE en el tracto gastrointestinal (GI) durante más de dos semanas, con la imposibilidad de excretarla de forma espontánea después de su ingestión. Puede ocurrir entre un 3-13% de los casos según su indicación, requiriendo la extracción con tratamiento médico, endoscópico o quirúrgico según sea el caso.²⁸

2.3.4 Cápsula endoscópica PillCam SB2 y Enfermedad de Crohn: evidencia disponible

La sospecha de la EC es una indicación cada vez más frecuente a la hora de solicitar un estudio con la CE. Debe realizarse en aquellos pacientes con sospecha clínica y analítica de EC de intestino delgado que no ha podido ser confirmada mediante las técnicas endoscópicas y radiológicas.

Costamagna et al., compararon de manera prospectiva los resultados clínicos obtenidos mediante tránsito intestinal frente a la CE en el diagnóstico de 20 pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. Se observaron aftas y úlceras yeyunales e ileales que sugerían EC en 3 pacientes, 2 de los cuales se estaban evaluando por recidiva de EC, y uno por HDOO. El tránsito intestinal presentó alteraciones sólo en 3 pacientes y uno de ellos tenía sospecha de EC recurrente, evidenciándose nódulos en íleon. Considerándose un rendimiento diagnóstico para la CE de un 45% respecto a un 20% del tránsito.²⁹

Scapa et al., analizaron su experiencia inicial en 35 pacientes con sospecha de enfermedad de intestino delgado. En seis de los 13 pacientes con sospecha clínica de EC con colonoscopia, endoscopia digestiva alta y tránsito intestinal normales, se detectaron lesiones compatibles con la enfermedad.³⁰

Herrerías et al., llevaron a cabo un estudio en el que se incluyeron a 21 pacientes, edad media 43 años con sospecha clínica y analítica de EC. En todos los pacientes se realizó al menos una prueba de imagen (endoscopia digestiva alta y

colonoscopia, tránsito intestinal), sin alteraciones. En el 43% de los pacientes se objetivaron lesiones compatibles con EC de intestino delgado tales como: aftas, úlceras lineales y serpiginosas, fisuras y áreas denudadas, la localización más frecuente fue el íleon medio o distal, seguido de yeyuno. Los 9 pacientes experimentaron mejoría en el seguimiento a los 3 meses del tratamiento específico.³¹

Posteriormente, Fireman et al., evaluaron la eficacia de la CE en pacientes con sospecha de EC de intestino delgado, habiéndose descartado previamente la presencia de lesiones compatibles con esa patología por las pruebas convencionales (tránsito intestinal, endoscopia digestiva alta y baja). Se evaluaron 17 pacientes (8 hombres) con una edad media de 40 años que consultaron por anemia (9 pacientes), dolor abdominal (8 pacientes), diarrea (7 pacientes) y/o pérdida de peso (3 pacientes) con una duración media de síntoma de 6,2 años. La CE apoyó el diagnóstico de EC en 71% de los pacientes, demostrando por tanto ser una técnica efectiva en estas condiciones.³²

Triester et al., en un meta análisis han demostrado que la CE es más sensible que cualquier otra técnica de imagen para valorar las lesiones de la EC de intestino delgado.³³

Jensen et al., compararon el rendimiento diagnóstico de la CE, entero-resonancia y enterografía por TAC en 21 pacientes con EC de íleon terminal. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EC de íleon terminal fueron de 100% y 91% para la CE, 81% y 86% para la entero-resonancia y 76% y 85% para el entero TAC.³⁴

Manoury et., al evaluaron el papel de la CE en estos enfermos. Se incluyeron 30 pacientes, de 37 años de edad media, con colitis indeterminada (CI) o EII no confirmada (EIINC). Todos ellos presentaban previamente ileocolonoscopia con íleon macroscópicamente normal, tránsito intestinal sin alteraciones y marcadores serológicos (ASCA y p-ANCA) negativos. Ninguno tomaba antiinflamatorios no esteroideo (AINEs). En 24 pacientes, la enfermedad presentaba criterios de actividad clínica y estaban en tratamiento con 5-ASA, corticoides, azatioprina, metrotexate o infliximab. Todos los pacientes se sometieron a CE según técnica habitual, estableciéndose un diagnóstico sugestivo de EC cuando se observaban 3

o más ulceraciones.³⁵ Al analizar los resultados, se observó que: a) en 5 pacientes (16,67%) se observaron ulceraciones múltiples yeyunales o difusas a nivel intestinal tras CE; b) un paciente se diagnosticó de CU tras colectomía después de CE; c) en 6 pacientes se estableció el diagnóstico de EC o CU tras nueva ileocolonoscopia con toma de biopsia 11 meses después de la CE; y d) en 18 pacientes se mantenía el diagnóstico de CI o EIINC unos 16 meses después de la realización de la CE (tras unos 7 años de seguimiento).

Este trabajo demuestra que el rendimiento diagnóstico de la CE para esta entidad es de un 20%, con su consiguiente repercusión en el manejo terapéutico del paciente al permitir la visualización de supuestas lesiones yeyunales, ileales o difusas que son inaccesibles al resto de las técnicas diagnósticas.

Karoui et al., en un estudio reciente de 20 pacientes con EC de íleon terminal compararon el rendimiento diagnóstico para la detección de lesiones asintomáticas en íleon proximal de las técnicas convencionales (tránsito intestinal y TAC enteroclis) con la CE y observaron que la CE visualizó lesiones en íleon terminal en todos los pacientes y en 9 pacientes en intestino proximal (aftas, ulceraciones superficiales y profundas) su mayoría en yeyuno. En dos pacientes se inició tratamiento con azatioprina por observar afectación intestinal extensa. Tanto el tránsito como la enteroclis observaron lesiones en intestino proximal en 1 paciente. Por lo que se demuestra que la CE tiene mayor precisión para el diagnóstico de lesiones en intestino delgado respecto a las técnicas radiológicas, de forma que en determinados casos un cambio en la extensión y severidad de las lesiones puede modificar el manejo terapéutico.³⁶

Finalmente Petruzzello et al., evaluaron el papel de la CE en pacientes con alta sospecha de EC y técnicas convencionales no concluyentes. Se incluyeron a 30 pacientes y observaron en un tercio de los pacientes (40%) lesiones en intestino delgado compatibles con EC.³⁷

2.4 CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE COLON: PILLCAM COLON

2.4.1 PillCam Colon de primera generación

La “Pillcam Colon Capsule” de primera generación (CEC-C1), (Given Imaging, Ltd., Israel), aparece por primera vez en Octubre del 2006 en el mercado. Se trata de un dispositivo de 31mm de largo (4mm más larga que la cápsula SB) x 11mm de ancho, diseñado para la exploración del colon con cámaras en ambos extremos capaces de tomar hasta 4 imágenes por segundo (2 imágenes por cada polo de la cápsula), con un ángulo de visión de 156°. La duración de la batería es de 10 horas, si bien inicia la transmisión de imágenes durante 3 minutos y luego entra en un período de hibernación llamado “sleep mode” de 1 hora y 45 minutos después de la ingesta de la cápsula con el fin de conservar batería reactivándose en íleon terminal, antes de iniciar la evaluación del colon.^{38,39} **(Figura 4)**



Figura 4. Pillcam Colon de primera generación (CEC-C1)

2.4.2 PillCam Colon de segunda generación

Posteriormente a la aparición de la CEC-C1 se ha diseñado una nueva cápsula de colon para incrementar la sensibilidad de la cápsula en la detección de hallazgos del colon y simplificar el procedimiento. Este dispositivo mide 31,5 x 11,6 mm, ligeramente más grande que la CEC-C1. Tampoco es reutilizable y tiene dos cámaras en su interior que permiten capturar imágenes por sus dos extremos, proximal y distal con un ángulo de visión más amplio (172°), permitiendo así visualizar prácticamente los 360° del colon con ambas cámaras. Uno de los principales avances respecto a la CEC-C1, es la captura de imágenes con una frecuencia automática variable alternando entre 4 imágenes por segundo, cuando

está parada, y 35 imágenes por segundo cuando está en movimiento, lo que permite esto optimizar el consumo de batería y el tamaño del video a visualizar posteriormente. La frecuencia de las imágenes se debe a la comunicación bidireccional entre la cápsula y la grabadora DR3, la cual, además de almacenar las imágenes controla la velocidad de las mismas en tiempo real. Mientras permanece en la cavidad gástrica la cápsula utiliza una frecuencia fija de 14 imágenes por minuto y, en el momento que identifica de forma automática el paso a intestino delgado, se pone en marcha el sistema de control automático de captura de imágenes. La grabadora asiste y orienta al médico y al paciente durante el procedimiento mediante señales acústicas, vibratoria e instrucciones escritas en la pantalla LCD sobre los pasos a seguir según el protocolo de preparación. Al mismo tiempo se puede visualizar la localización de la cápsula al activar el “real time”, así como estimar la medida de los pólipos con una nueva herramienta del software.⁴⁰

(Figura 5)



Figura 5. Pillcam Colon de segunda generación (CEC-C2)

2.4.3 Preparación y limpieza del colon. PillCam colon

La preparación del colon es fundamental para lograr una excelente limpieza y la progresión de la cápsula. Debido a la incapacidad del dispositivo para insuflar aire, introducir agua o aspira líquidos y/o residuos, la preparación debe ser más exhaustiva que la de la colonoscopia convencional. Han sido varias las opciones de preparación intestinal con resultados iniciales poco prometedores en cuanto a niveles de limpieza y tasa de excreción de la cápsula.

La escala de limpieza empleada más recientemente clasifica la limpieza en grados (excelente, buena, regular y mala) en cada sección del colon y fue validada por Leighton y Reixton et al.,⁴¹ en 40 voluntarios sanos con una concordancia interobservador del 73% **(Figura 6)**. Los autores también plantearon la escala

simplificada en dos grados: adecuada (excelente-buena) o inadecuada (regular-mala), con buena concordancia interobservador del 88,8%. Ésta última recomiendan utilizarla principalmente en la práctica clínica.

El protocolo de limpieza más utilizado originalmente fue el diseñado por el Schoofs et al.,⁴² que incluía preparación con Polietilenglicol (PEG) y refuerzo con compuesto de fosfato sódico (NaP) (Fosfosoda®). Este protocolo de limpieza ha sido evaluado en un multicéntrico europeo que incluyó a 328 pacientes y donde se objetivó una limpieza adecuada en el 72% de los pacientes, en concordancia con un meta análisis elaborado por Spada et al.,⁴³ en el que se observa una media del 77% de casos de preparación excelente-buena.

La preparación utilizada actualmente, descrita por Eliakim et al.,⁴⁴ con los mejores resultados de limpieza, se inicia el día anterior a la prueba y consiste en dieta líquida durante todo el día, seguida de ingesta de 2 litros de una solución evacuante de PEG entre las 18:00-21:00 horas. El día de la exploración, por la mañana, entre las 7:00 y las 9:00 han de ingerir dos litros más de la misma solución y posteriormente la cápsula endoscópica (10:00 horas). Para asegurar la limpieza del colon y favorecer el avance de la cápsula a lo largo del tubo digestivo tras la ingesta de la cápsula el paciente ha de tomar 1-2 dosis de refuerzo de laxante, consistente en 30ml de NaP + 1 litro de agua durante la siguiente hora, una vez que la cápsula ha pasado el píloro. En el caso de que la cápsula no haya sido expulsada 3 horas más tarde, se le invita a tomar de otra dosis de NaP, en esta ocasión 15 ml +1 litro de agua durante la siguiente hora.

Finalmente, en el supuesto de que la cápsula no haya sido expulsada a pesar de la última dosis de NaP se aplicará un supositorio de bisacodilo. Este régimen permitió alcanzar un adecuado nivel de limpieza en 78% de los pacientes y una tasa de excreción de la cápsula entre el 80-81%. Esta cifra puede ser considerada una tasa de excreción baja, probablemente debido a que la colonoscopias se realizaban 8 horas después de la ingestión de la cápsula, tomando en cuenta que la vida de la batería son 10 horas se concluye, que el 19% restante debió expulsar la cápsula dentro de esas 10 horas.

Todos los investigadores coinciden en que es importante explicarle al paciente detalladamente el régimen de preparación, el horario y volumen a ingerir. Spada et

al y Van Gossum et al.,⁴⁵⁻⁴⁶ demostraron en dos diferentes ensayos clínicos que la precisión diagnóstica de la CE tendía a ser mayor en pacientes con adecuado nivel de limpieza del colon. Sin embargo, aún se trabaja en conseguir un protocolo de preparación óptimo que permita alcanzar niveles muy altos de excreción y limpieza del colon para el estudio con cápsula endoscópica.⁴⁷

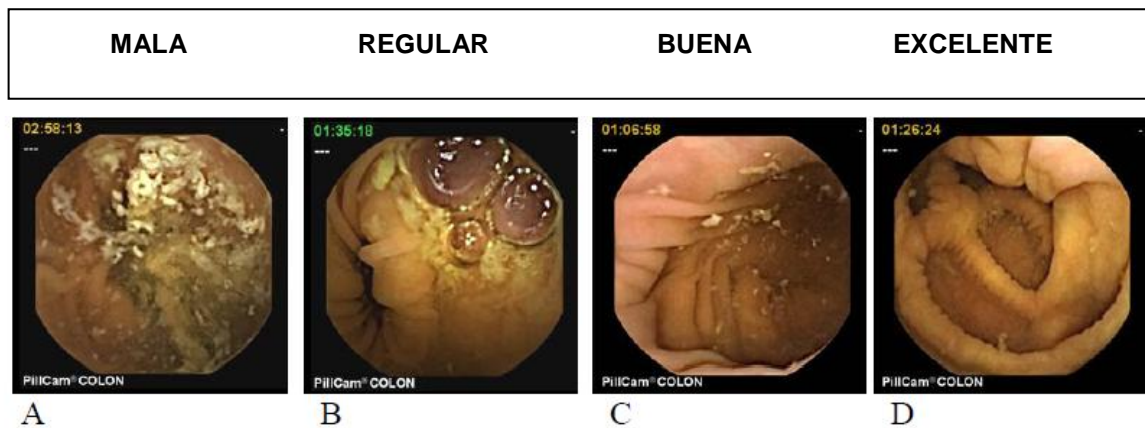


Figura 6. Escala de Leighton. Grados de limpieza del colon

2.4.4 Estudio de la patología del colon. Evidencia disponible.

Los primeros estudios con CEC se enfocaron en la detección de pólipos en el colon. Eliakim et al.,⁴⁸ en el año 2006 describieron los resultados del primer estudio multicéntrico, prospectivo y comparativo de cápsula de colon con colonoscopia. Se incluyeron 91 pacientes, procedentes de 3 hospitales israelíes, con sospecha de enfermedad colónica, pólipos de colon y cribado de CCR. Se analizaron 84 casos (4 exploraciones fueron incompletas y 3 pacientes no realizaron correctamente la preparación). Un panel de expertos en lectura de cápsula revisó cada caso para evaluar la presencia de al menos un pólipo de cualquier tamaño y de lesiones significativas (pólipo \geq 6mm o más de 3 pólipos de cualquier tamaño). La sensibilidad y especificidad de la cápsula para la detección de lesiones significativas en estas circunstancias fue del 70% y 100%, respectivamente.

Al mismo tiempo, Schoofs et al.,⁴⁹ publicaron un estudio piloto, unicéntrico y prospectivo comparando también colonoscopia y CEC en el que incluyeron a 41

pacientes. Fueron analizados 36 de ellos (4 pacientes fueron excluidos por problemas técnicos y 1 paciente no fue capaz de ingerir la cápsula). Se identificaron con la cápsula pólipos en 19/25 pacientes con colonoscopia positiva (76%) y pólipos significativos en 10/13 pacientes (77%). La sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la CEC en la detección de lesiones significativas y candidatas a terapéutica endoscópica fue del 77%, 70%, 59% y 84% respectivamente.

En el año 2009, Van Gossum et al.,⁵⁰ publicaron los resultados de un estudio europeo comparativo y multicéntrico entre colonoscopia y cápsula de colon que incluyó a 328 pacientes. La cápsula mostraba una S= 64 y E= 84%, en la detección de pólipos mayores de 6mm, así como una S= 74% en la detección de neoplasias de colon (detectó 14 de 19 carcinomas). Esta sensibilidad era mayor en aquellos casos con preparación del colon excelente o buena. La conclusión de este estudio fue que la cápsula es útil para detectar lesiones en el colon, pero su sensibilidad resultaba inferior a la de la colonoscopia en la detección de pólipos y adenomas.

Posteriormente, los estudios publicados por Pilz et al., y Gay et al.,^{51,52} que comparan cápsula de colon y colonoscopia en población de cribado, muestran una S de la cápsula que oscila entre 79-87%, con E entre 54- 75% y VPP y VPN del 63-78% y 71-85% respectivamente. Destacan el alto VPN y excelente tolerancia de la técnica, por lo que los autores la consideran un procedimiento de gran utilidad en el cribado de CCR.

En un estudio multicéntrico francés, Sacher et al.,⁵³ incluyen a 545 pacientes y comparan la colonoscopia con la CEC en población de cribado de CCR. Determinan una S, E, VPP; VPN de la cápsula del 39%, 88%, 47% y 85% respectivamente. Concluyen que la detección de adenomas mejora en pacientes con limpieza buena o excelente.

Spada et al.,^{43,45} realizaron en 2010 dos estudios valorando protocolos de preparación para la cápsula endoscópica y en un sub-análisis determinaron parámetros de precisión diagnóstica de la CEC respecto a la colonoscopia. En uno de ellos incluyen a 46 pacientes y obtienen S, E, VPN y VPP del 100%, 95%, 75% y 100% respectivamente, para la visualización de pólipos de 6mm. En el otro estudio,

analizan en 16 pacientes la S, E, VPP y VPN que fue de 63%, 87%, 77% y 78% respectivamente.

Recientemente se han publicado sobre el tema dos meta análisis de gran interés. Rokkas et al.,⁵⁴ publicaron los resultados de 626 pacientes a los que se realizó cápsula de colon y posteriormente colonoscopia. Las cifras de S y E de la cápsula en la detección de cualquier lesión fueron del 73% y del 89%, respectivamente. Para pólipos significativos los valores de S y E fueron de 69% y 86% respectivamente. Estos autores concluyen que la cápsula de colon es un procedimiento razonable en el cribado del cáncer de colon, fundamentalmente en pacientes con colonoscopia incompleta, contraindicada o, en aquellos que se niegan a su realización por discomfort. En otro meta análisis de Spada et al.,⁵⁵ publicado en 2011 que incluye a 837 pacientes y observaron que la S fue de 71-73%- con una especificidad entre 75-82%. Estos autores concluyen nuevamente que la capacidad de la CEC para detectar pólipos es favorable al compararlo con las otras técnicas no invasivas. Por otro lado consideran que la baja especificidad se debe a la subestimación de los hallazgos visibles por la CEC y no por la colonoscopia.

En la actualidad existen sólo dos publicaciones que han evaluado la CEC de segunda generación: un ensayo multicéntrico israelí de Eliakim et al.,⁵⁶ en 2009 y un ensayo multicéntrico europeo de Spada et al.,⁵⁷ en 2011.

Eliakim et al.,⁵⁶ incluyen a 104 pacientes y comparan el rendimiento diagnóstico de la CEC-2 con la colonoscopia convencional. Consideraban lesiones significantes a los pólipos de al menos 6mm o evidencia de cualquier masa. Los resultados de sensibilidad son superiores a los obtenidos con la cápsula previa (89% vs 64%) para pólipos de al menos 6mm, con cifras menores de especificidad (76% vs 84%) así como sensibilidad del 88% y especificidad de 89% para los pólipos de al menos 10mm. Los autores explican la baja especificidad por la existencia de algunos pólipos no vistos por la colonoscopia y otros en los que existe una discrepancia en el tamaño y son considerados como falsos positivos de la cápsula.

Recientemente, se publicó un estudio prospectivo europeo multicéntrico⁵⁷ con la participación de 8 centros.⁵⁹ Se comparó la CEC-2 con la colonoscopia convencional para la detección de pólipos de al menos 6mm o masas. Los resultados globales de sensibilidad son similares a los obtenidos por Eliakim et al.,⁵⁶

(84% y 88% respectivamente). En el caso de los pólipos de al menos 6mm la sensibilidad es superior a los de la cápsula previa (89% vs 64%), si bien la especificidad fue más baja (76% vs 84%); mientras que en los pólipos mayores de 10mm la sensibilidad y especificidad ofrecida por la CEC-2 fue del 88% y 89% respectivamente. Como en el estudio de Eliakim et al.,⁵⁶ este grupo explica esa pobre especificidad por la no detección por parte de la colonoscopia de algunos pequeños pólipos, así como por la discrepancia en la asignación de ciertas lesiones a una u otra categoría de tamaño, lo que hace que sean considerados como falsos positivos de la CEC-2.

En la literatura, además de estudios de la utilidad de la CEC en la detección de pólipos existe un estudio de nuestro grupo de trabajo, Herrerías et al.,⁵⁸ donde se demostró la utilidad de la CEC para la patología colónica en la práctica clínica. Se incluyeron a 144 pacientes, quienes se sometieron a estudio con CEC con las siguientes indicaciones: cribado de CCR (88 pacientes), control tras polipectomía (24 pacientes), colonoscopias incompletas (7 pacientes), sangrado rectal (10 pacientes), anemia (8 pacientes) y diarrea (7 pacientes). Se obtuvieron exploraciones completas en el 93% de los casos, sin retención de la CE. La preparación fue excelente-buena en el 65.5% de los pacientes. Los resultados de la CEC de 44 pacientes se compararon con la colonoscopia, alcanzado una concordancia de 75.6% y 85%, 62.5%, 77,7% y 71.4% de S, E, VPP y VPN respectivamente. Los hallazgos de 134 CE fueron: diverticulosis en 63 pacientes, pólipos en 43 pacientes, angiodisplasia en 15 pacientes, enfermedad de Crohn en 9 pacientes, colitis ulcerosa en 8 pacientes y sin alteraciones en 34 pacientes. Se concluye que debido a la alta concordancia con la colonoscopia, la CEC puede ser útil en la práctica clínica para el estudio de la patología del colon.

Como resumen de la evidencia comentada, puede desatacarse que la principal ventaja de esta nueva técnica de exploración del colon es que nos permite una visualización directa de la mucosa, sin necesidad de sedación, intubación, radiación ni insuflación de aire, constituyendo una importante alternativa a la colonoscopia habitual, considerada como el método actual de cribado para carcinoma colorrectal. No obstante, en el caso de que con la cápsula se detecte alguna lesión es necesario efectuar una colonoscopia para biopsiarla o extirparla.

2.4.5 PillCam colon: Coste efectividad

Los estudios disponibles de PillCam colon y coste-efectividad han estado enfocados en el cribado de CCR. Tomando en cuenta que la adherencia al cribado de CCR actualmente es más baja que para otras neoplasias tales como cáncer de mama y de próstata, el planteamiento de una alternativa no invasiva como es el estudio con CEC puede permitir que aumente la adherencia a dicho cribado.

Hassan et al.,⁵⁹ en el año 2008 basados en un modelo matemático Markov concluyen que la CEC puede ser más coste-efectiva comparada con la colonoscopia si se alcanza un incremento del 30% en la adherencia. No obstante, ante iguales tasas de adherencia se invierte el coste beneficio, siendo la colonoscopia más coste-efectiva.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la detección de los pólipos mediante estudios con CEC ha mejorado progresivamente con las nuevas tecnologías por lo que en futuro probablemente la CEC puede ser más coste efectiva aún en casos con adherencias menores a 30%.

2.4.6 PillCam Colon y Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Existe poca evidencia disponible de la utilidad de la CEC en la EII. Se ha discutido en los paneles de expertos que la CEC podría tener un papel importante en los siguientes tópicos:

- Mejorar el diagnóstico de la EII
- Monitorización de su localización y extensión
- Monitorización de la cicatrización mucosa
- Valoración de la colitis severa y recurrencia post-quirúrgica
- Evaluación de pacientes pediátricos

Sung et al.,⁶⁰ publicaron los primeros resultados de un estudio multicéntrico en el año 2012 donde incluyeron a 100 pacientes con diagnóstico o sospecha de CU y analizaron la precisión diagnóstica de la CEC en 96 pacientes para la valoración de la inflamación del colon comparada con la colonoscopia. La S de la CEC para

detectar inflamación del colon activa fue de 89%, con valores de E, VPP, VPN de 75%, 93% y 65% respectivamente. Los autores concluyen que la CEC es un procedimiento seguro para monitorizar la curación mucosa en CU, sin embargo, actualmente, aún no puede recomendarse su uso en el manejo de esta condición en lugar de la colonoscopia por falta de estudios que lo demuestren. En dicha serie la limpieza del colon fue calificada como excelente-buena en el 64% de los casos.

Ye et al.,⁶¹ en el 2013 incluyeron en un estudio prospectivo a 26 pacientes y analizaron la capacidad diagnóstica de la CEC-C1 comparada con la colonoscopia convencional para valorar la extensión y gravedad de pacientes con CU en actividad leve (9 pacientes), moderada (14 pacientes) y grave (2 pacientes). La correlación fue moderada en la valoración de la extensión entre ambos procedimientos con un coeficiente $\kappa=0.522$, y respecto a la valoración de la gravedad se obtuvo un grado de correlación buena con un coeficiente $\kappa= 0.751$. Los autores evidenciaron un grado de limpieza colónica buena en el 80% de los casos con el protocolo de preparación utilizado.

Meister et al.,⁶² también en el año 2013 incluyeron a 13 pacientes con diagnóstico de CU con sospecha de actividad y compararon la CEC-C1 con la colonoscopia convencional en el estudio de la extensión y gravedad de la mucosa del colon. Encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas a favor de la colonoscopia. Consideran en este estudio, que la CEC subestima la extensión de la CU y muestra menor capacidad para detectar friabilidad de la mucosa, granularidad, y lesiones mucosas. La limpieza obtenida con la preparación utilizada en esta serie fue calificada como buena en tan sólo 25% de los casos.

Hosoe et al.,⁶³ en el estudio más reciente publicado incluyeron a 40 pacientes, quienes se sometieron a estudio con CEC-C2 con preparación de bajo volumen. La correlación según el índice de Matts entre la CEC y la colonoscopia para el estudio de la gravedad endoscópica en pacientes con CU fue fuerte ($p = 0.797$). A pesar de que la limpieza del colon se consideró excelente-buena en menos del 50% de los pacientes, ante la buena correlación obtenida los autores recomiendan realizar cambios en el régimen de preparación pero consideran que la CEC puede tener utilidad en aplicación de la CEC para la valoración de la gravedad de la afectación mucosa en la CU.

Finalmente, en una serie propia comunicada en DDW 2011 de 23 pacientes con CU sometidos a CEC-C1, se evidenció una concordancia entre la cápsula endoscópica de colon y la colonoscopia calificada de “buena” (índice kappa: 0.782 y 0.713) en lo referente a la valoración de la gravedad y la extensión de la enfermedad respectivamente.⁶⁴ En otra serie comunicada en la UEGW” 2012 de 19 pacientes con CU sometidos a CEC-C2, se evidenció una concordancia calificada de “muy buena” (índice kappa: 0.802) y “buena” (índice kappa: 0.709) entre la cápsula endoscópica de colon y la colonoscopia convencional en lo referente a la valoración de la gravedad y la extensión de la enfermedad respectivamente.⁶⁵

II. JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

Como se ha mencionado anteriormente los pacientes con CU se someten a lo largo de la evolución de su enfermedad a un número no despreciable de exploraciones invasivas entre ellas la colonoscopia, bien sea por cambios en la actividad y/o extensión de la patología, por cribado de CCR, para la valoración postquirúrgica, o bien, según se ha propuesto en los últimos años, para la determinación de la curación mucosa (CM).

Los hallazgos endoscópicos orientan acerca del pronóstico y de la estrategia terapéutica a seguir, con diferencias en la dosis, vía de administración y agresividad de la terapia según la extensión de la enfermedad (colitis extensa, colitis izquierda y proctitis).

En casos de actividad moderada-severa de la enfermedad la sigmoidoscopia es más segura que la ileocolonoscopia reduciendo el riesgo de perforación, pero no permite valorar todo el colon.

Nuevas evidencias han demostrado que la CM puede influir en el curso de EII, por estar asociado a una remisión clínica sostenida, a una menor tasa de hospitalización y de resección quirúrgica. Además de todo ello, puede ser un marcador importante para determinar cuándo iniciar o suspender la terapia biológica por lo que cada vez con más ahínco se justifica su valoración con la colonoscopia.

Sería de gran utilidad disponer de métodos no invasivos y seguros que nos muestren el escenario endoscópico con eficacia diagnóstica comparable a la colonoscopia convencional en estos pacientes. Por otra parte, estas técnicas deberían ser bien toleradas, para mejorar así la adhesión al seguimiento endoscópico propuesto por las guías basadas en la evidencia.

Consideramos que la CEC puede convertirse en una alternativa no invasiva para valorar la mucosa del colon y reducir los riesgos de la colonoscopia convencional y las molestias que provoca en los pacientes.

Este enfoque justifica el diseño del presente estudio que pretende determinar la utilidad de la cápsula de colon en la valoración de la extensión y gravedad de la

afectación de la mucosa del colon en pacientes con colitis ulcerosa con confirmación histológica, considerando que su aplicación en la práctica clínica puede constituir un importante avance para el manejo de estos pacientes.

Es importante destacar que hasta la fecha la evidencia disponible es escasa, sólo existen unos pocos estudios publicados en la literatura científica sobre la cápsula endoscópica de colon y su utilidad en la CU, así como algunas comunicaciones orales presentadas en congresos, por lo que pretendemos con ésta tesis abrir camino en un campo de la PillCam colon aún por desarrollar.

.

.

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

“La capacidad de la cápsula endoscópica de colon para la valoración de la extensión y de la gravedad de la afectación mucosa de la colitis ulcerosa sería comparable a la de la colonoscopia convencional, permitiendo además una exploración completa del intestino delgado con una precisión diagnóstica similar al estudio mediante la cápsula endoscópica SB2, procedimiento de referencia para el estudio intraluminal de este órgano”.

IV. GRUPOS DE ESTUDIO

IV. GRUPOS DE ESTUDIO

Para demostrar o descartar la hipótesis mencionada estudiamos 3 grupos de pacientes con las siguientes características:

GRUPO 1: Pacientes con semiología diversa del colon y sin diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal, en los que se comparó la sensibilidad y especificidad de la CEC-C1 frente a la colonoscopia convencional para realizar el diagnóstico de patología del colon.

GRUPO 2: Pacientes con colitis ulcerosa conocida con confirmación histológica, en los que se comparó la capacidad de la CEC-C1 Y CEC-C2 frente a la colonoscopia convencional para valorar tanto la gravedad como la extensión de la enfermedad.

GRUPO 3: Pacientes con colitis ulcerosa conocida con confirmación histológica, en los que se comparó la capacidad de la CEC-C2 frente a la cápsula PillCam SB2 para valorar la mucosa de intestino delgado.

V. OBJETIVOS

V. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Valorar la capacidad diagnóstica de la CEC-C1 y CEC-C2 en la detección inicial de colitis ulcerosa no conocida comparándola con el estudio colonoscópico convencional (*patrón oro*). Se aplicó en los pacientes del grupo 1, quienes no tenían diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal
2. Valorar la capacidad diagnóstica de la cápsula endoscópica CEC-C1 y CEC-C2 en la evaluación de la extensión y gravedad de la colitis ulcerosa ya conocida comparándola con el estudio colonoscópico convencional. Se aplicó en los pacientes del grupo 2.
3. Valorar la seguridad del estudio mediante CEC-C1 y CEC-C2 en pacientes con EII conocida con confirmación histológica. Se aplicó en los pacientes de los grupos 2 y 3.

1.2 OBJETIVO SECUNDARIO

1. Valorar la capacidad de la CEC-C2 para el estudio del intestino delgado mediante un nuevo procedimiento de activación del dispositivo comparándolo con la cápsula PillCam SB2 (*patrón oro*). Se aplicó en los pacientes del grupo 3.

VI. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

VI. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1- PACIENTES

Se incluyeron de forma prospectiva aquellos pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión según los grupos de estudio 1, 2 o 3 y ninguno de los criterios de exclusión

1.1. Criterios de inclusión

- **Grupo 1:** Pacientes evaluados en la consulta de digestivo y que precisaban un estudio endoscópico del colon por algunas de las siguientes causas:

- Hemorragia digestiva baja
- Anemia ferropénica
- Diarrea crónica
- Dolor abdominal recurrente con signos de alarma
- Cribado de cáncer colorrectal
- Seguimiento de polipectomía anterior
- Colonoscopia previa incompleta

- **Grupos 2 y 3:**

- Pacientes con colitis ulcerosa conocida con confirmación histológica, en brote leve o moderado de actividad según parámetros clínicos y analíticos, que acudieron a las consultas monográficas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitario Virgen Macarena y precisaban un estudio endoscópico del colon.
- Aceptación de participación del estudio con firma del consentimiento informado en todos los casos.

1.2 Criterios de exclusion

- Pacientes en actividad severa de su enfermedad inflamatoria intestinal.

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con disfagia o cualquier trastorno deglutorio o divertículo de Zenker.
- Pacientes con sospecha u obstrucción intestinal conocida, en quienes se sospeche un riesgo aumentado de retención de la cápsula tal como EC con estenosis conocida o sospechada, tumores intestinales, enteritis por radiación, o enteropatía por AINES.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca o renal en grado severo
- Pacientes con antecedente de cirugía abdominal previa del tracto gastrointestinal que suponen un riesgo de retención de la cápsula basándose en el criterio clínico del investigador.
- Pacientes con marcapasos cardíaco u otro dispositivo electromédico implantado que a criterio del investigador podría interferir con el sistema de la cápsula endoscópica.
- Pacientes con cualquier alergia u otra contraindicación conocida a las medicaciones usadas en el estudio.
- Pacientes no elegibles para la preparación del colon con disolución de fosfato de sodio debido a la presencia de estados subyacentes según el criterio clínico del investigador
- Pacientes que hayan de someterse a una exploración de resonancia magnética en el plazo de 7 días tras la ingestión de la cápsula.
- Pacientes con cualquier estado que impida el cumplimiento con las instrucciones del estudio y/o el dispositivo.
- Mujeres que o bien están embarazadas o en período de lactancia en el momento de la selección, pretendan estarlo durante el periodo del estudio, o bien están en edad de procrear y no ponen en práctica métodos anticonceptivos médicamente aceptables.
- Pacientes que participen de forma paralela en otro estudio clínico.

2- DISEÑO DEL ESTUDIO: Para el desarrollo de este estudio, se han incluidos tres grupos de pacientes, tal como se ha mencionado en el apartado anterior, con los siguientes diseños:

GRUPO 1 (Pacientes con semiología diversa del colon estudiados con CEC-C1) n=144.

Se dividieron en dos subgrupos:

Grupo 1A: estudio prospectivo, comparativo entre CEC-C1 y colonoscopia (n=44)

A los 44 pacientes de este subgrupo se les realizó las dos técnicas diagnósticas: CEC-C1 y colonoscopia convencional. Se compararon los hallazgos del colon obtenidos con la CEC-C1 versus (vs) colonoscopia convencional.

Grupo 1B: estudio prospectivo descriptivo de hallazgos del colon con CEC-C1 (n=100)

A los 100 pacientes de este subgrupo se les realizó sólo la CEC-C1, sin colonoscopia convencional. Se describieron los hallazgos del colon obtenidos con la CEC.

GRUPO 2 (Pacientes con Colitis Ulcerosa conocida con confirmación histológica, estudiados con CEC-C1 y CEC-C2) n= 42. Estudio prospectivo, comparativo de técnicas diagnósticas: CEC-C1 (n=23) y CEC-C2 (n=19) vs. Colonoscopia convencional.

Se trata de un estudio prospectivo, comparativo de técnicas diagnósticas: CEC-C1 (n=23) y CEC-C2 (n=19) vs. Colonoscopia convencional.

Al iniciar este estudio la cápsula disponible era la CEC-C1, por lo que en los primeros 23 pacientes se realizó el procedimiento con este dispositivo. A partir de

ese momento se comercializó la CEC-C2, razón por la cual en los restantes 19 enfermos la cápsula utilizada fue la CEC-C2. En ambos casos, los hallazgos obtenidos por la cápsula colónica fueron comparados con la colonoscopia convencional.

GRUPO 3 (Pacientes con EII conocida con confirmación histológica, estudiados con CEC-C2 (n=12)).

Se trata de un estudio prospectivo en el que se compararon los hallazgos de intestino delgado obtenidos con CEC-C2 frente a aquellos encontrados mediante PillCam SB2 (prueba que consideramos el *patrón oro*)

El estudio se ha realizado en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, contando con el apoyo del Servicio de Anatomía Patológica del mismo centro.

3- PROCEDIMIENTOS:

3.1 SISTEMA PILLCAM COLON

El sistema PillCam colon de Given Imaging Ltd. Yoqneam, desarrollado para el estudio del colon con cápsula endoscópica se compone de: a) la cápsula PillCam COLON (CEC-C1 o CEC-C2), b) una antena con 8 electrodos, c) un disco duro externo o grabadora, d) una estación de trabajo con un software específico y e) un equipo portátil de visualización de imágenes.

3.1.1 PillCam colon de Primera Generación (CEC-C1)

La CEC-C1 es un dispositivo de 31mm de largo (4mm más larga que la cápsula SB) y 11mm de ancho, diseñado para la exploración del colon con cámaras en ambos extremos capaces de tomar hasta 4 imágenes por segundo (2 imágenes por cada polo de la cápsula), con un ángulo de visión de 156°. La duración de la batería es de

10 horas, con un sistema que inicia la transmisión de imágenes durante 3 minutos y luego entra en un período de hibernación llamado “sleep mode” de 1 hora y 45 minutos después de la ingesta de la cápsula. Se pretende con este sistema conservar batería reactivándose pasado este tiempo para iniciar la evaluación del colon.

3.1.2 PillCam colon de Segunda Generación (CEC-C2)

Este dispositivo mide 31,5 x 11,6 mm, ligeramente más grande que la CEC-C1. No es reutilizable y tiene dos cámaras en su interior que permiten capturar imágenes por sus dos extremos, proximal y distal con un ángulo de visión más amplio de 172°, permitiendo así visualizar prácticamente los 360° del colon con la suma de ambas cámaras. Uno de los principales avances respecto a la CEC-C1, es la captura de imágenes con una frecuencia automática variable alternando entre 4 imágenes por segundo cuando está parada, y 35 imágenes por segundo cuando está en movimiento, lo que permite optimizar el consumo de batería y el tamaño del video a visualizar posteriormente. Además, proporciona mejor calidad de imagen mediante control automático de luz para la visualización de lesiones. Mientras permanece en la cavidad gástrica la cápsula utiliza una frecuencia fija de 14 imágenes por minuto y, en el momento que identifica de forma automática el paso a intestino delgado, se pone en marcha el sistema de control automático de captura de imágenes.

3.1.3 Antenas y electrodos

Para el estudio con CEC-C1 se dispuso de una antena con 8 electrodos (**Figura 7**), que en uno de sus extremos se conecta mediante pegatinas a la pared abdominal del paciente de forma estratégica siguiendo el recorrido teórico de la cápsula (**Figura 8**) y en el otro extremo se conecta con el disco duro externo o DR2. Para el estudio con CEC-C2 a diferencia de la CEC-C1, uno de los 8 electrodos se adhiere a la zona glútea derecha para facilitar la captura de imágenes en recto (**Figura 9**) y el otro extremo de la antena se conecta con el disco duro externo o DR3. La función de la antena y los electrodos es capturar las señales de radiofrecuencia que emite la cápsula para transmitir las al disco duro externo o grabadora mediante una comunicación unidireccional.



Figura 7. Antena con 8 electrodos

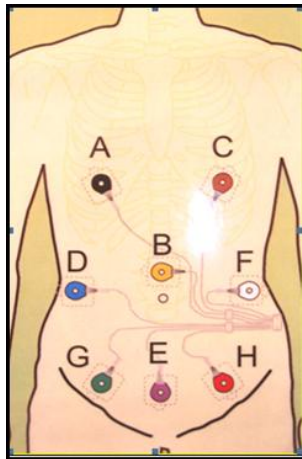


Figura 8. Guía de colocación de sensores para CEC-C1

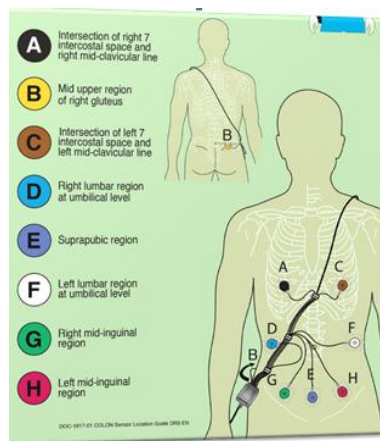


Figura 9: Guía de colocación de sensores para CEC-C2

3.1.4 Disco duro externo, grabadora o “Date Recorder (DR)”

El disco duro externo o grabadora recoge y almacena las imágenes obtenidas por la cápsula endoscópica. En el caso de la CEC-C1, la grabadora utilizada es la DR2, mientras que en el caso de la CEC-C2 se trata de un modelo posterior, la llamada DR3 con una memoria de 30Gb.

La DR2 tiene dos extremos, su extremo superior va conectado a las antenas que se adhieren a la pared abdominal y el otro extremo inferior tiene una conexión que permite la visualización de las imágenes en tiempo real en un equipo portátil. Posee un cinturón diseñado para ser llevado por el paciente de forma cómoda (**Figura 10**).

Por su parte, la DR3 se conecta mediante un extremo a las antenas que se adhieren a la pared abdominal y al recto. Ha sido mejorada respecto a la DR2 porque además de almacenar las imágenes controla la velocidad de toma de las mismas en tiempo real, creando una comunicación bidireccional entre la cápsula y la grabadora, al tener incorporado el visualizador de imágenes en tiempo real (**Figura 11**). De este modo, la grabadora permite personalizar el protocolo de preparación aplicado para el estudio. La DR3 asiste y orienta al médico y al paciente durante el procedimiento mediante señales acústicas, vibratorias e instrucciones escritas en la pantalla LCD sobre los pasos a seguir según el protocolo de preparación seleccionado. Por otro lado, se dispone de un cinturón y una funda compacta y de fácil acceso para este disco duro diseñado para ser llevado de forma confortable por el paciente (**Figura 11**).



Figura 10. Grabadora DR2



Figura 11. Grabadora DR3

3.1.5. Estación de trabajo

Al igual que en el resto de las cápsulas endoscópicas, el sistema se completa con una estación de trabajo, consistente en un ordenador convencional con un software específico, el RAPID (Reporting And Processing of Images and Data).

En este trabajo, para los estudios realizados con la CEC-C1 la versión utilizada del RAPID fue la 6.0. Se descargaban las imágenes y se visualizaban de forma continua en un vídeo con un sistema que permite determinar la localización de la cápsula con puntos de referencias anatómicas (primera imagen cecal, flexura hepática, flexura esplénica y recto). El programa permite cambiar el color, brillo y nitidez de las imágenes seleccionadas. **(Figura 12)**

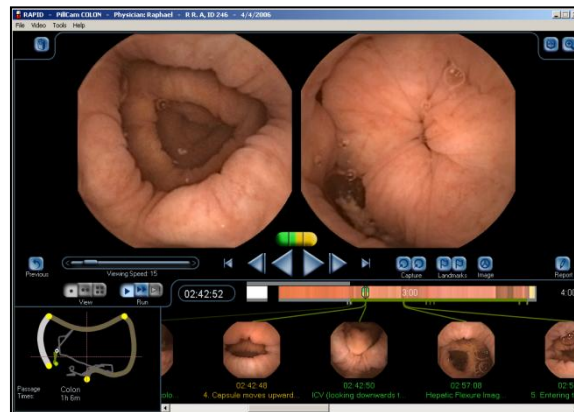


Figura 12. RAPID 6.0

En el caso de los estudios realizados con la CEC-C2 la versión utilizada del RAPID fue la 7.0. Este software presenta varias mejoras respecto a la versión previa, entre las que destacan: a) la estimación automática en mm del tamaño de los pólipos (pulsando el cursor de un extremo a otro del mismo), b) el indicador de progreso de la cápsula en el vídeo, y c) un sistema de algoritmos avanzados que permiten mostrar aquellas imágenes con mayor relevancia clínica. **(Figura 13)**

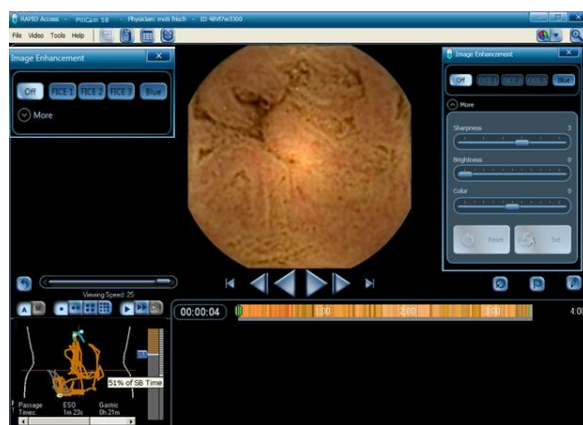


Figura 13. RAPID 7.0

3.1.6. Visualización en tiempo real

Con la DR2 las imágenes pueden ser visualizadas en tiempo real mediante la conexión de la grabadora a un equipo portátil específico (**Figura 14**). En el caso de la DR3 el visor en tiempo real está incorporado al dispositivo (**Figura 15**).

La importancia de la visualización en tiempo real radica en la posibilidad de actuar sobre la grabación, bien sea para cambiar la posición del paciente facilitando la progresión de la cápsula o bien mediante la administración de medicamentos del protocolo de preparación. En este sentido, cabe destacar lo oportuno de conocer el momento en el que la cápsula abandona el estómago, ya que la primera dosis de NaP (fosfosoda®) se debe ingerir cuando la cápsula haya pasado el píloro por su efecto en el vaciamiento gástrico.

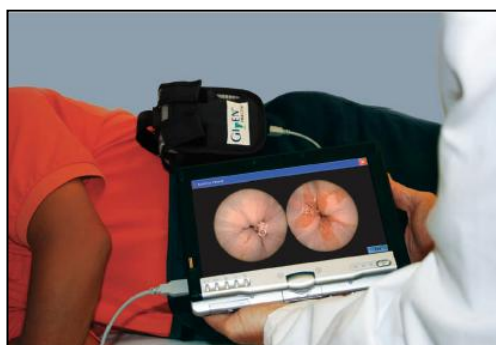


Figura 14. Visión en tiempo real con DR2



Figura 15. Visión en tiempo real con DR3

3.1.7 Lectura del vídeo y elaboración de informes

Las lecturas de los vídeos se sistematizaron en tres fases por endoscopistas con experiencia en esta técnica que no conocían los resultados de la colonoscopia convencional:

- a) Pre-revisión:** se procedía a la lectura del video completo en modo "vista previa" que consistió en una visión rápida utilizando las dos cabezas de la cápsula simultáneamente con el objetivo de capturar la primera imagen cecal, la última del tracto gastrointestinal, así como los puntos de referencia de flexura hepática y esplénica. Posteriormente se volvía a revisar la grabación con cada extremo de la cápsula por separado con una vista rápida del video a 20 imágenes por segundo aproximadamente para identificar y guardar los hallazgos más evidentes. **(Figura 16)**

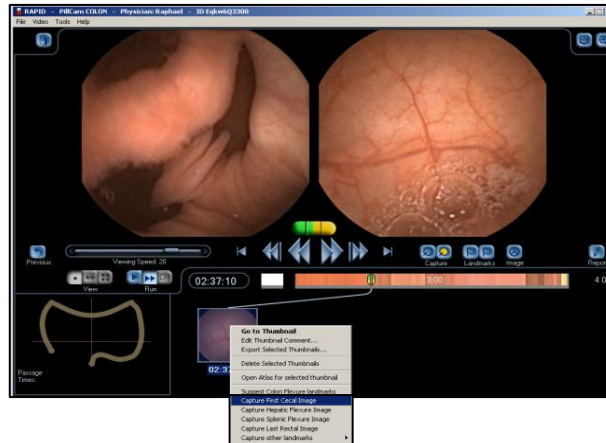


Figura 16. Pre-revisión

b) Revisión: se procedía a la lectura del video completo en modo "revisión del trabajo", que consistió en la visualización a poca velocidad modificable manualmente y con la posibilidad de avanzar o retroceder imagen por imagen según las necesidades del endoscopista. Mediante esta fase de la lectura se revisó con detalle toda la grabación y se registraron los hallazgos restantes. Al finalizar se guardaron los resultados. **(Figura 17)**

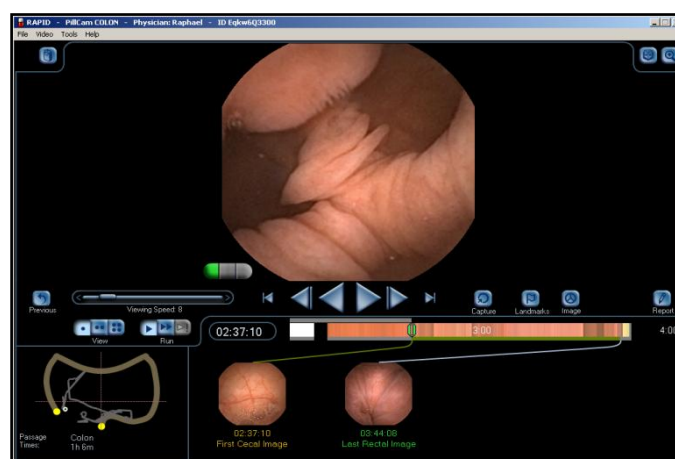


Figura 17. Revisión

c) **Elaboración de informes:** en el informe se describieron los hallazgos, preparación, tránsito por segmentos del tracto GI, resultados con el diagnóstico y recomendaciones. Se archivaron los resultados en la estación de trabajo así como en un disco duro externo con copia de seguridad y se procedió a la impresión del informe. **(Figura 18)**

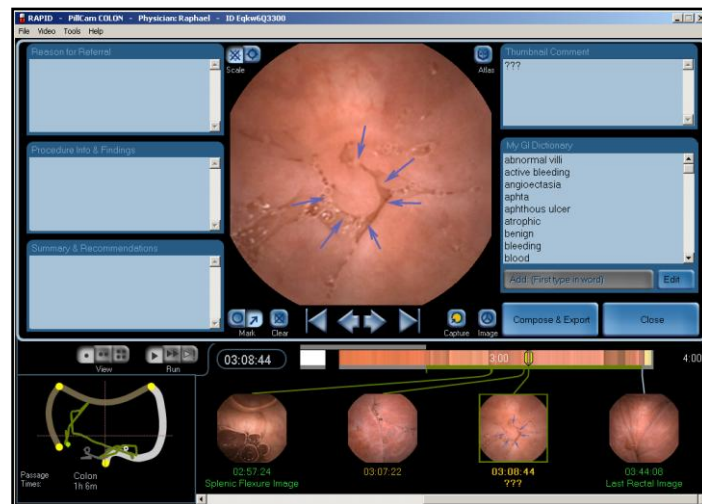


Figura 18. Elaboración de informes

3.2 PREPARACIÓN PARA LA LIMPIEZA DEL COLON Y PROPULSIÓN DE LA CÁPSULA

Los pacientes sometidos al estudio con la CEC-C1 cumplieron un régimen diferente a los que se estudiaron con la CEC-C2 porque los artículos publicados durante el desarrollo del presente estudio demostraron que con nuevos regímenes se obtenían mejores resultados de preparación y propulsión de la cápsula.

3.2.1 Preparación para estudio con PillCam Colon de primera generación

Dos días antes del estudio con la CEC-C1 los pacientes mantuvieron una dieta baja en residuos. A las 22:00, ingerían 48mg de senósidos A-B (Pursenid®) con un vaso

de agua. Un día antes del estudio, mantuvieron una dieta a base de líquidos durante todo el día y entre las 17:00 y las 21:00 horas, ingirieron 4 litros de PEG (Solución Bohm[®]). El día de la exploración a las 9:00 se ingería la cápsula seguido de 20 mg de domperidona. Una hora y media después de ingerir el dispositivo los pacientes bebieron 30 ml de NaP seguido de por lo menos 1 L de agua durante la hora siguiente para potenciar el efecto laxante del NaP. Tres horas después en aquellos casos en los que la cápsula no hubiese sido expulsada, bebían otros 25 ml de NaP seguido de por lo menos 1 litro de agua durante la hora siguiente para favorecer el desplazamiento de la cápsula por el tubo digestivo. A las 15:00 el paciente podía iniciar dieta líquida. Si a pesar de todo esto a las 16:30 la cápsula no había sido excretada se administraba un supositorio de bisacodilo. A las 19:00 se realizaba estudio del colon mediante la colonoscopia convencional. **(TABLA 1)**

En aquellos casos en que se agotaba la vida de la batería antes de su excreción, si se visualizaba la cápsula al realizar la colonoscopia, se extraía con una cesta de Roth. Si por el contrario, la cápsula no era visualizada por encontrarse en estómago o intestino delgado se esperaban 2 semanas con observación ambulatoria del paciente indicándole la importancia de vigilar si ésta se excretaba con las heces y de informar ante la presencia de síntomas como dolor abdominal, estreñimiento y/o sangrado rectal. De no evidenciarse la excreción en ese período, se realizaba radiografía control para verificar la retención de la cápsula y se valoraba si era necesario su extracción con tratamiento médico, endoscópico y/o quirúrgico individualizando siempre los casos.

DÍA	PREPARACIÓN
Día (-2)	Dieta baja en residuos
	22 ⁰⁰ 48mg de senósidos A-B (4 comp)
Día (-1)	Dieta líquidos transparentes
	17 ⁰⁰ - 21 ⁰⁰ 4L PEG
Día del examen	09 ⁰⁰ Ingestión de PillCam colon (CEC-C1)
	09 ⁰⁵ Domperidona 10mg
	10 ³⁰ 30ml NaP + 1 L agua
	13 ³⁰ 25ml NaP + 1 L agua
	15 ⁰⁰ Comida ligera
	16 ³⁰ Supositorio bisacodilo
	19 ⁰⁰ Colonoscopia

TABLA 1. Preparación para estudio con CEC-C1

3.2.2 Preparación para estudio con PillCam Colon de segunda generación

Dos días antes del estudio con la CEC-C2 los pacientes mantuvieron una dieta baja en residuos y bebieron al menos 10 vasos de agua. A las 22:00, preferiblemente antes de ir a la cama ingerían 48mg de senósidos A-B (Pursenid[®]) con un vaso de agua. Un día antes del estudio, mantuvieron una dieta a base de líquidos durante todo el día y entre las 17:00 y las 21:00 horas, se les administró 2 litros de PEG (Klean-Prep[®]). El día de la exploración entre las 6:30 y las 8:30 bebían 2 litros de

PEG, a las 9:00 ingerían la cápsula en posición ortostática seguido de 20 mg de domperidona. Una vez confirmado que la cápsula había pasado el píloro bien sea mediante la alerta acústica emitida por la DR3 o por la visión obtenida en tiempo real, se les administraba 30ml de NaP seguido de 1 litro de agua. Tres horas después en aquellos en los que la cápsula no hubiese sido expulsada, bebían otros 25 ml de NaP seguido de 1 litro de agua durante la hora siguiente para favorecer el desplazamiento de la cápsula por el tubo digestivo. A las 15:00 el paciente podía iniciar dieta líquida. Si a pesar de todo esto a las 16:30 la cápsula no había sido excretada se administraba un supositorio de bisacodilo. A las 19:00 se realizaba estudio del colon mediante la colonoscopia convencional. **(TABLA 2)**

En aquellos casos en que se agotaba la vida de la batería antes de su excreción se actuaba de igual manera que con los pacientes estudiados con la CEC-C2, tal y cómo se explica en el apartado **3.2.1**.

DIA	PREPARACIÓN
Día (-2)	Dieta baja en residuos
	22 ⁰⁰ 48mg de senósidos A-B (4 comp)
Día (-1)	Dieta líquidos transparentes
	17 ⁰⁰ - 21 ⁰⁰ 2L PEG
Día del examen	07 ⁰⁰ – 08 ³⁰ 2L PEG
	09 ⁰⁰ Ingestión de PillCam colon (CEC-C2)
	09 ⁰⁵ Domperidona 20mg
	10 ³⁰ 30ml NaP + 1 L agua
	13 ³⁰ 25ml NaP + 1 L agua
	15 ⁰⁰ Comida ligera
	16 ³⁰ Supositorio bisacodilo
	19 ⁰⁰ Colonoscopia

TABLA 2. Preparación para estudio con CEC-C2

3.3 COLONOSCOPIA CONVENCIONAL

- Los pacientes fueron sometidos a una colonoscopia convencional después de la excreción de la cápsula el mismo día del estudio con la CEC, con toma de biopsia para valorar la actividad histológica. La colonoscopia se llevaba a cabo con sedación superficial con midazolam (2-5mg) a dosis individualizada según las necesidades y condiciones basales de cada paciente y bajo monitorización por

pulsioximetría. La cápsula se recuperaba, siempre que fuese posible y necesario, durante el procedimiento de la colonoscopia.

- En caso de no evidenciarse la excreción de la cápsula, la colonoscopia se realizaba a partir de las 10 horas después de ingestión del dispositivo. Las dos técnicas se realizaban el mismo día para así aprovechar la preparación y alcanzar una comparación de los hallazgos lo más objetiva posible.

- Todas las colonoscopias se realizaron por endoscopistas expertos, ciego para los resultados de la CEC y utilizando endoscopios Olympus, CF-H160 AI (Tokyo, Japan) con la aplicación específica para informes y captura de imágenes Endobase[®].

3.4 SISTEMA PILLCAM SB2

Tras la realización de la colonoscopia completa, y una vez evidenciada la excreción de la CEC-C2 y realizada su lectura, se realizó un estudio con cápsula PillCam SB2 (dentro de un plazo máximo de 30 días desde la colonoscopia).

Para realizar el estudio con PillCam SB2 se utilizaron los siguientes elementos: a) la cápsula PillCam SB2, b) una antena tipo cinturón, c) una grabadora (DR2 o DR3 según disponibilidad); d) una estación de trabajo con la correspondiente versión de la aplicación RÁPID, y e) un equipo portátil de visualización de imágenes en tiempo real.

3.4.1 PillCam SB2

Se utilizó el dispositivo actual de cápsula de referencia para el estudio del intestino delgado PillCam SB2, cuyas características han sido descritas en el apartado de la introducción.

3.4.2 Antenas

Para el estudio con PillCam SB2 se dispuso de una antena tipo cinturón que en uno de sus extremos se conecta con la grabadora.

3.4.3 Disco duro externo, grabadora o “Date Recorder (DR)”

Se emplearon de forma aleatoria según disponibilidad las grabadoras DR2 y DR3, cuyas especificaciones han sido detalladas en el apartado **3.1.4**.

3.4.4 Estación de trabajo

La estación de trabajo, tal como sucede en el resto de los estudios con cápsula endoscópica, constaba de un ordenador convencional con el software específico, RAPID versión 6.0 y versión 7.0, cuyo funcionamiento ha sido explicado en el apartado de Pillcam colon **3.1.5. (Figuras 12 y 13)**.

3.4.5 Lectura del vídeo y elaboración de informes

Las lecturas de los vídeos se llevaron a cabo por endoscopistas con experiencia en esta técnica que no conocían los resultados de la CEC-C2, sistematizado en tres fases pre-revisión, revisión y elaboración de informes, que han sido descritas en el apartado de Pillcam colon **3.1.7**.

3.5 PREPARACION PARA EL ESTUDIO DE INTESTINO DELGADO CON PILLCAM SB2

La preparación para la exploración con PillCam SB2 fue la convencional, con dieta líquida la noche anterior al procedimiento y dieta absoluta desde 8 horas antes de la ingestión del dispositivo. Tras ingerir la cápsula el paciente tomaba 15 ml de domperidona e iniciaba dieta líquida 4 horas más tarde así como una comida poco cuantiosa a las 5 horas de ingerir el dispositivo. El paciente acudía por la tarde al hospital para la desconexión de la antena y la grabadora. La cápsula se expulsó con las heces habitualmente entre las 24-72 horas. **(TABLA 3)**

En aquellos casos en que se agotaba la vida de la batería antes de su excreción, se esperaban 2 semanas con observación del paciente indicándole la importancia de vigilar si ésta se excretaba con las heces y de informar ante la presencia de

síntomas como dolor abdominal, estreñimiento y/o sangrado rectal. De no excretarse en ese período, se realizaba radiografía control para verificar la retención de la cápsula y se evaluaba si era necesario su extracción con tratamiento médico, endoscópico y/o quirúrgico, individualizando siempre los casos.

Todos los procedimientos, PillCam SB2, PillCam Colon y colonoscopia convencional, se realizaron de manera ambulatoria con información detallada previamente de la técnica a realizar, su utilidad y sus posibles complicaciones, así como de la firma de un formulario de consentimiento informado específico.

DÍA	PREPARACIÓN
Día (-1)	Dieta líquida cena
	00 ⁰⁰ Dieta absoluta
Día del examen	08 ⁰⁰ Ingestión de Pillcam SB2
	08 ⁰⁰ 15 ml Domperidona
	12 ⁰⁰ Dieta líquida
	13 ⁰⁰ Almuerzo
	17 ⁰⁰ Entrega de la grabadora en el hospital

TABLA 3. Preparación para estudio con PillCam SB2

4- VARIABLES ANALIZADAS

4.1 Datos demográficos

Se registraron la edad, el sexo y la indicación para el estudio endoscópico en todos los pacientes incluidos.

4.2 Criterios Primarios de Valoración

4.2.1 Hallazgos de la mucosa del colon

Se registraron los hallazgos de la mucosa del colon visualizados mediante el estudio con CEC-C1 y con CEC-C2 y se categorizaron según:

- a) Extensión de la colitis ulcerosa observada con la CEC y colonoscopia convencional, valorada según la Clasificación de Montreal ^{5,6} **(TABLA 4)**

CLASIFICACIÓN DE CU SEGÚN EXTENSIÓN	DESCRIPCIÓN
E1) Proctitis ulcerosa	Afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión recto sigma)
E2)Colitis izquierda	Afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
E3) Colitis extensa	Afección que se extiende más allá del ángulo esplénico

TABLA 4. Extensión de CU según la clasificación de Montreal

b) Grado de actividad de la colitis ulcerosa, valorada mediante la escala endoscópica de Mayo⁶⁶, ampliamente validada para determinar la actividad endoscópica de la CU mediante estudio con colonoscopia convencional. Por no existir escala validada en el estudio con CEC en esta patología, utilizamos con este procedimiento la citada escala. **(TABLA 5)**

ESCALA DE ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA DE CU	DESCRIPCIÓN
0= Enfermedad Inactiva	Mucosa normal o casi normal
1= Actividad leve	Eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve
2= Actividad moderada	Eritema marcado, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones
3= Actividad Severa	Sangrado espontáneo, ulceraciones

TABLA 5. Actividad endoscópica de CU según escala de Mayo

c) Hallazgos colónicos relevantes con CEC-C1: diverticulosis, pólipos colónicos, angiodisplasias, cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal.

4.2.2 Hallazgos en intestino delgado

Se registraron los hallazgos en intestino delgado visualizados con el estudio de SB2 y con CEC-C2 y se categorizaron según la propuesta consensuada de terminología estructurada para cápsula endoscópica (CEST).⁶⁷ La relevancia de las lesiones vasculares se basó en la clasificación utilizada por Saurin et al.⁶⁸ considerándose en nuestro estudio hallazgos clínicamente relevantes (HCR) aquellas lesiones con

potencial sangrante⁶⁹, mientras que en la valoración de las lesiones inflamatorias y las compresiones extrínsecas se tomaron en cuenta las indicaciones propuestas por Mow et al.⁷⁰ y Shyung et al.⁷¹ respectivamente. **(TABLA 6)**

HALLAZGOS EN INTESTINO DELGADO	
HALLAZGOS CLÍNICAMENTE RELEVANTES	HALLAZGOS CLÍNICAMENTE <u>NO</u> RELEVANTES
Erosión-Úlcera	Pequeña angiectasia
Aftas	Área de angiectasias puntiformes
Estenosis	Pequeña linfangiectasia
Pólipo-Masa	Área de linfangiectasias puntiformes
Angiectasia mediana-grande	Irregularidad vellositaria
Área infiltrada	Compresión extrínseca
Atrofia mucosa	Vasos marcados

TABLA 6. Hallazgos clínicamente relevantes (HCR) y no relevantes (HCNR) en intestino delgado obtenidos mediante estudio con CEC-C2 y PillCam SB2

4.2.3 Eventos adversos

Se registraron los eventos adversos 7 días después de los procedimientos: CEC, SB2 y colonoscopia.

4.3 Criterios Secundarios de Valoración

Se aplicaron los siguientes criterios:

- a) Número de exploraciones completas con la CEC-C1, CEC-C2 y con la cápsula SB2.

- ❖ **Exploración completa con CEC:** cuando la cápsula de colon alcanza a visualizar el plexo hemorroidal.
- ❖ **Exploración completa con SB2:** cuando la cápsula de intestino delgado alcanza a visualizar el polo cecal.

b) Número de cápsulas excretadas durante la vida de la batería

- ❖ **Pillcam colon primera generación:** 10 horas
- ❖ **Pillcam colon de segunda generación:** 10 horas
- ❖ **PillCam SB2:** 8 horas

c) Tiempo de tránsito de la cápsula endoscópica:

- ❖ **Tiempo de tránsito global:** tiempo transcurrido entre la deglución y la excreción de la cápsula
- ❖ **Tiempo de tránsito intestinal (TTI):** tiempo transcurrido desde que la cápsula pasa el píloro hasta que alcanza la válvula ileocecal
- ❖ **Tiempo de tránsito colónico (TTC):** tiempo transcurrido desde que la cápsula pasa la válvula ileocecal hasta que alcanza el plexo hemorroidal.

d) Grado de limpieza en intestino delgado y en colon visualizada tanto con las CEC como con la SB2, mediante la Escala de Leighton⁴¹ (TABLA 7 y FIGURA 6)

ESCALA DE LIMPIEZA	DESCRIPCIÓN
EXCELENTE Adecuada	No más que algunos restos fecales que no interfieren en la visualización de la mucosa
BUENA Adecuada	Restos fecales y líquido turbio que no interfieren en la visualización de la mucosa
ESCALA DE LIMPIEZA	DESCRIPCIÓN
REGULAR No adecuada	Moderada cantidad de restos fecales sólidos y líquido turbio que impiden la correcta visualización de la mucosa
MALA No adecuada	Abundantes restos fecales que impiden la correcta visualización de la mucosa

TABLA 7. Escala de Leighton. Grados de limpieza del colon

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v 18.0 y con el programa Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Seattle, Washington, USA), y consistió en:

- Estadística descriptiva:
 - ❖ Media y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas normales
 - ❖ Mediana e intervalo intercuartílico en cuantitativas no normales
 - ❖ Porcentajes en el caso de cualitativas o categóricas
- Las variables cuantitativas se compararán mediante:
 - ❖ El test de la T-Student para datos apareados o el Test de Wilcoxon, dependiendo de la normalidad (Test de Shapiro Wilks), considerándose estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

- Las variables cualitativas se compararán mediante el Chi cuadrado con corrección de Yates, considerándose estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.
- La concordancia se valoró mediante el coeficiente Kappa de Cohen
- Se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la cápsula endoscópica de colon como prueba diagnóstica frente a los correspondientes procedimientos considerados como *patrón oro* colonoscopia en el caso del estudio del colon y cápsula endoscópica SB en el caso del intestino delgado
- Se definen a continuación estos indicadores aplicados a las variables estudiadas:
 - ❖ Sensibilidad: probabilidad de ser positivo con la cápsula endoscópica de colon cuando resulta positivo con la colonoscopia.
 - ❖ Especificidad: probabilidad de ser negativo con la cápsula endoscópica de colon cuando resulta negativo con la colonoscopia.
 - ❖ Valor predictivo positivo: probabilidad de ser positivo con la colonoscopia cuando resulta positivo con la cápsula endoscópica de colon.
 - ❖ Valor predictivo negativo: Probabilidad de ser negativo con la colonoscopia cuando resulta negativo con la cápsula endoscópica de colon.

6- ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

6.1 Comité ético independiente

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, según el *International Conference on Harmonization (ICH)*, *Good Clinical Practice (GCP)*, y las leyes, normativas y organizaciones locales.

6.2 Conducta ética del estudio

Los procedimientos establecidos en este protocolo de estudio, referentes a la conducta, evaluación y documentación del mismo, fueron diseñados para que el investigador cumpla con la versión actualizada apropiada de la guía GCP. El estudio fue además llevado a cabo cumpliendo con las leyes y regulaciones locales aplicables.

6.3 Información a los participantes y consentimiento

Se preparó una información esencial y un formulario de consentimiento que fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Virgen Macarena. La aprobación escrita del comité ético, junto con el impreso aprobado de información/ consentimiento informado se han guardado en los archivos del estudio.

El proceso de obtención del consentimiento informado cumple con los requerimientos reguladores aplicables, y se han adherido al GCP y a los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki. El consentimiento informado escrito se obtuvo antes realizar cualquier procedimiento. La participación en el estudio y la fecha del consentimiento informado dada por el sujeto se conservó adecuadamente en los archivos del paciente.

6.4 Confidencialidad

Todos los registros identificativos del sujeto son confidenciales y, según la magnitud permitida por las leyes o regulaciones aplicables, no pueden ser hechos públicos. Los nombres de los sujetos permanecieron confidenciales y sólo el número y las iniciales se registraban en el formulario de recogida de datos. En el caso de aparecer el nombre del sujeto en cualquier otro documento, éste era tachado.

Los hallazgos del estudio almacenados en un ordenador se guardaron según las leyes locales de protección de datos.

VII. RESULTADOS

VII. RESULTADOS

1. Grupo 1 (Pacientes con semiología diversa del colon estudiados con CEC-C1) n=144.

1.1 Características demográficas de los pacientes

Participaron en el estudio 144 pacientes, 67 mujeres y 77 hombres, con una edad de media de 52.17 ± 16.71 años.

Las indicaciones para la realización del estudio con CEC se muestran en la siguiente figura:

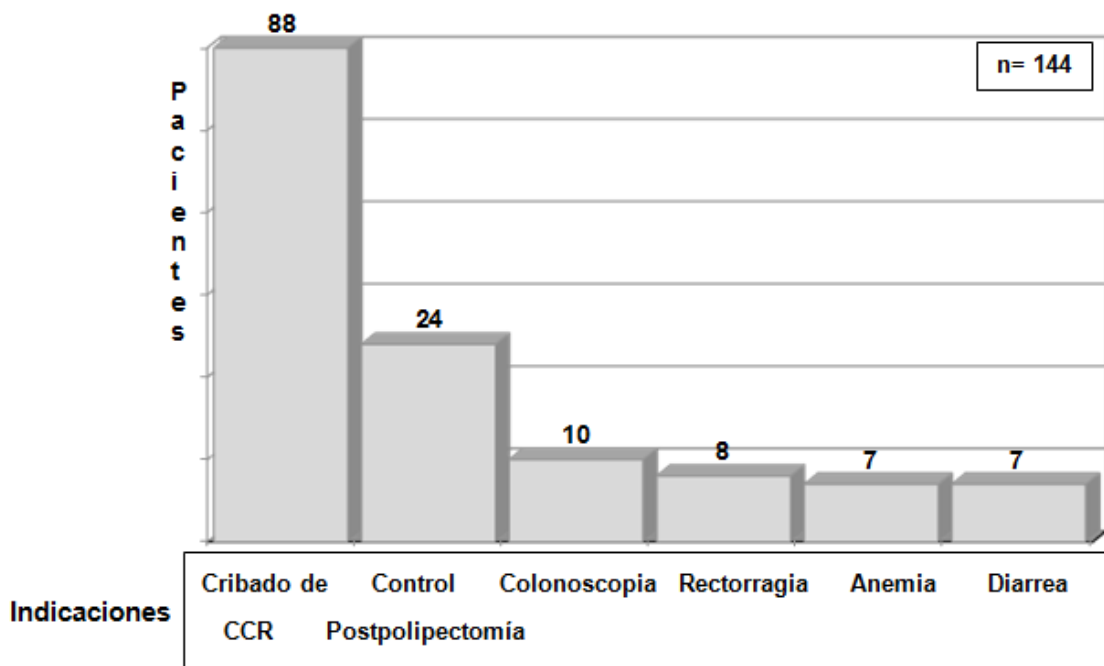


Figura 20. Indicaciones para estudio con CEC

1.2 1er Subgrupo: estudio prospectivo, comparativo entre CEC-C1 y colonoscopia (n=44)

De los 44 pacientes iniciales se excluyeron del análisis a 3 pacientes, en 2 casos porque la CEC fue incompleta y en 1 caso por colonoscopia incompleta.

Los hallazgos colónicos relevantes observados con la CEC y colonoscopia se resumen de forma comparativa en la **TABLA 7**

Se analizaron los resultados de los procedimientos en 41 pacientes. La concordancia para la detección de hallazgos colónicos relevantes entre la CEC-C1 y la colonoscopia fue de 82,93% con una sensibilidad de 91,67%, especificidad de 70,59%, valor predictivo positivo de 81,48% y valor predictivo negativo de 85,71% **TABLAS 8 y 9**

En 3 casos la CEC fue positiva y la colonoscopia negativa para la detección de hallazgos colónicos significativos. Los hallazgos detectados por la CEC y no detectados por la colonoscopia fueron diverticulosis y angiodisplasia, en 2 pacientes y 1 caso respectivamente. **TABLAS 10 y 11**

En referencia a la detección de pólipos, tanto la CEC como la colonoscopia detectaron 19 pólipos, no obstante no hubo concordancia en 4 de ellos, es decir, 2 pólipos fueron observados por la CEC y no por la colonoscopia y de igual manera otros 2 pólipos fueron observados por la colonoscopia mas no por la CEC. **TABLAS 12 y 13**

Diagnóstico	CCE	Colonoscopia
Normal	14 (34.15%)	17 (41.46%)
Pólipos de colon	19 (46.34%)	19 (46.34%)
Enfermedad de Crohn	2 (4.88%)	2 (4.88%)
Angiodisplasia	2 (4.88%)	1 (2.44%)
Diverticulosis colónica	2 (4.88%)	0 (0%)
Colitis ulcerosa	1 (2.44%)	1 (2.44%)
Cáncer colorrectal	1 (2.44%)	1 (2.44%)

TABLA 7. Hallazgos colónicos relevantes: CEC vs colonoscopia

		Colonoscopia		
		+	-	Total
PillCam colon	+	17	2	19
	-	2	20	22
		19	22	41

SENSIBILIDAD	89.47%
ESPECIFICIDAD	90.91%
VPP	89.47%
VPN	90.91%

TABLAS 8 y 9. Concordancia entre CEC y colonoscopia para la detección de pólipos

		Colonoscopia		
		+	-	Total
PillCam colon	+	5	3	8
	-	0	33	33
		5	36	41

SENSIBILIDAD	100%
ESPECIFICIDAD	91.67%
VPP	62.5%
VPN	100%

TABLAS 10 Y 11. Concordancia entre CEC y colonoscopia para la detección “otros hallazgos no pólipos”

		Colonoscopia		
		+	-	Total
PillCam colon	+	22	5	27
	-	2	12	14
		24	17	41

SENSIBILIDAD	91.67%
ESPECIFICIDAD	70.59%
VPP	81.48%
VPN	85.71%

TABLAS 12 Y 13. Concordancia entre CEC y colonoscopia global para la detección de hallazgos relevantes

1.3 2º Subgrupo: estudio prospectivo descriptivo de hallazgos del colon con CEC-C1 (n=144)

De los 144 pacientes la CEC fue completa en el 93% de los casos (134 pacientes), sin casos de retención de la CEC. Los hallazgos detectados se muestran en la siguiente figura donde la n es mayor que el número de casos estudiados ya que en varios pacientes se detectó más de un hallazgo. **Figura 21**

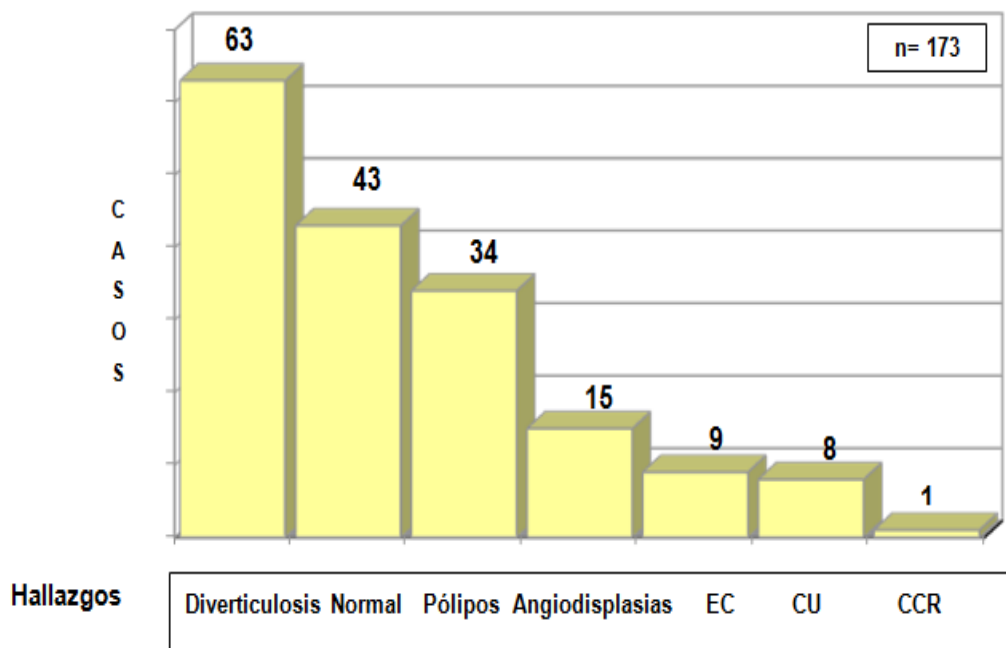


Figura 21. Hallazgos detectados con la CEC

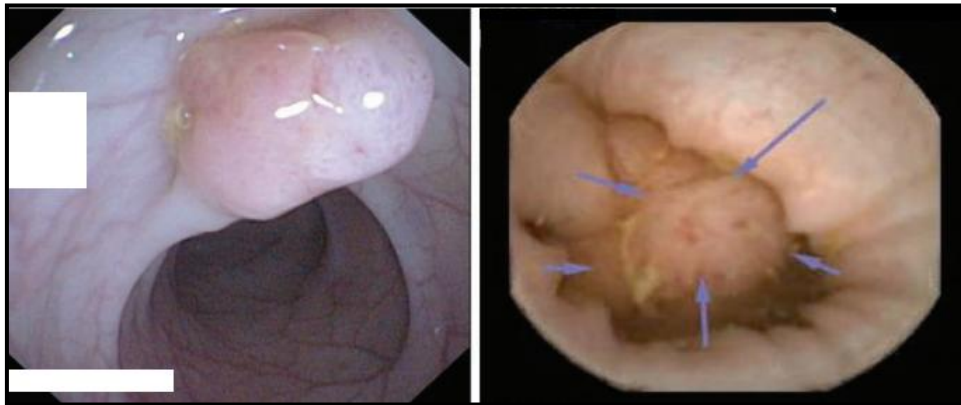


Figura 22 A y B. Pólipos visualizados con colonoscopia y con la CEC



Figura 23 A y B. Pólipos visualizados con colonoscopia y con la CEC

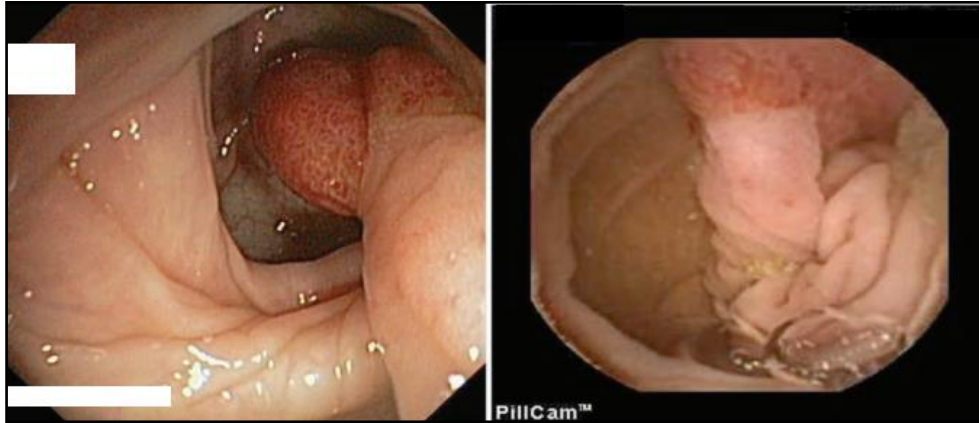


Figura 24 A y B. Pólipos visualizados con colonoscopia y con la CEC

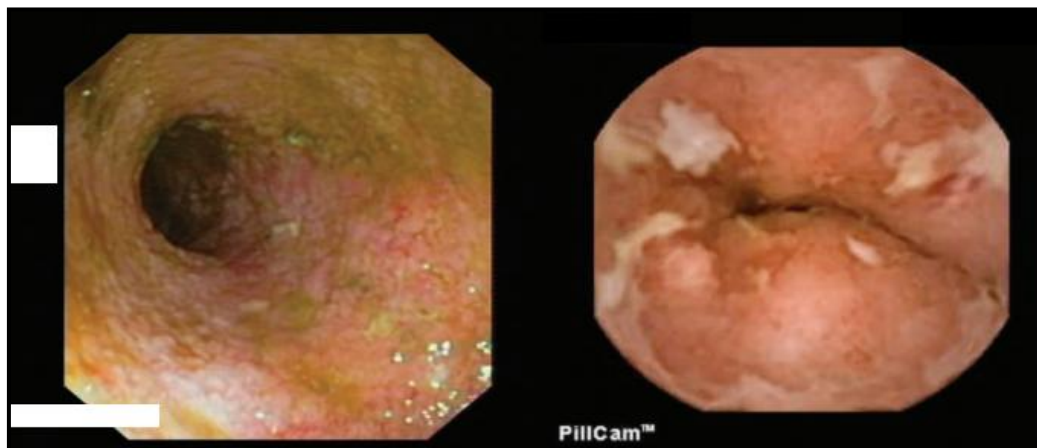


Figura 25 A y B. Enfermedad de Crohn visualizado con colonoscopia y con la CEC

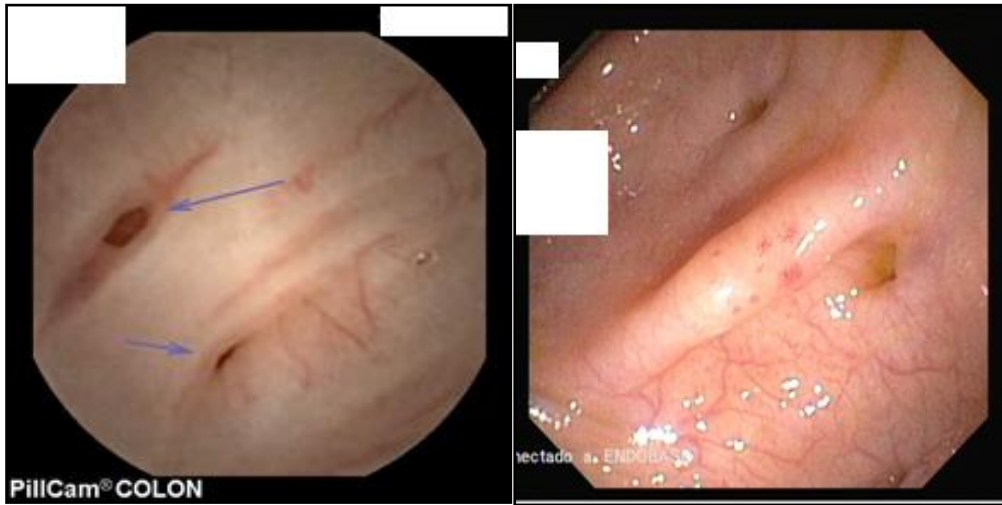


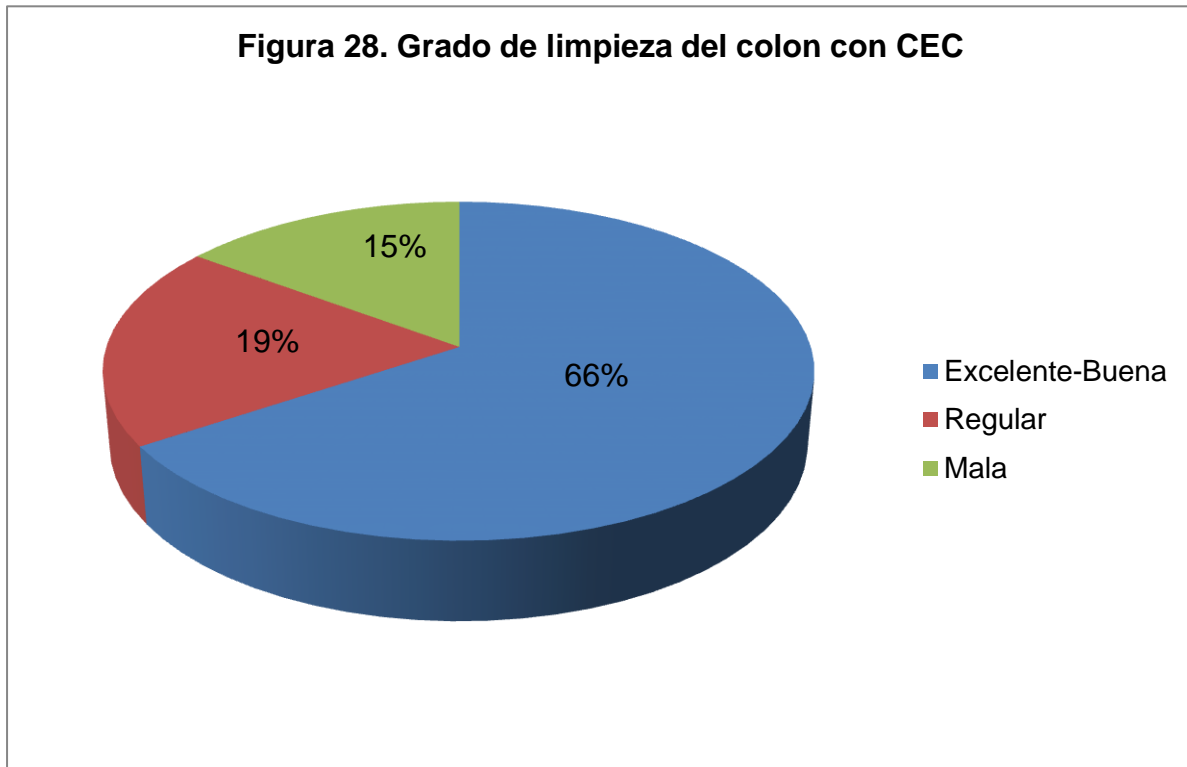
Figura 26 A y B. Diverticulosis visualizado con colonoscopia y con la CEC



Figura 27 A y B. Cáncer de colon diagnosticado con el estudio de la CEC

1.4 Preparación y tiempo de tránsito colónico

El grado de limpieza colónica según la escala de Leighton fue excelente-buena en 88/134 pacientes (65.6%) regular en 26/134 pacientes (19.4%) y mala en 20/134 pacientes (15%). Se obtuvo una tasa de excreción del 93%.



La media de tiempo de tránsito del colon fue de 140.76 min (9-603). No se notificaron eventos adversos.

2. Grupo 2 (Pacientes con Colitis Ulcerosa conocida con confirmación histológica, estudiados con CEC-C1 y CEC-C2) n= 42.

2.1 Características demográficas de los pacientes

Participaron en el estudio 47 pacientes. De éstos, 2 pacientes se negaron a realizarse la colonoscopia convencional, 1 paciente se negó al estudio con CEC y

en dos casos no se logró la grabación de las imágenes por fallos técnicos de la CEC.

Se incluyeron en el análisis del estudio 42 pacientes, 15 mujeres y 27 hombres, con edades comprendidas entre los 24-75 años con una edad de media de 48.5 años.

	CEC-1	CEC-2
<i>Sexo Mujer</i>	7/23 (30.43%)	8/19 (42.1%)
<i>Edad (media y rango)</i>	47.8 (26-73) años	49.4 (24-75) años

TABLA 14. Características demográficas de los pacientes

2.2 Cápsula endoscópica de primera generación (CEC-C1) versus colonoscopia convencional

En 18 de 23 pacientes de este grupo se alcanzó el estudio completo del colon mediante ambos procedimientos. El estudio mediante CEC fue completo en 20 de 23 pacientes (86.96%) e igualmente mediante colonoscopia en 20 de 23 pacientes (86.96%), sin que existieran diferencias estadísticamente significativas. Las causas de CEC y colonoscopias incompletas se muestran en las siguientes **tablas 15 y 16**:

TABLA 15. CEC- C1 INCOMPLETAS

nº Pacientes	Causa	Localización	Colonoscopia completa
1	Fin de batería	Estenosis duodenal	Sí
1	Fin de batería	Divertículo duodenal	No
1	Fin de batería	Colon transversal	Sí

TABLA 16. Colonoscopias INCOMPLETAS

nº Pacientes	Causa	Localización	CEC completa
1	Intolerancia	Colon descendente	Sí
1	Intolerancia	Colon esplénico	No
1	Intolerancia	Estenosis colon descendente	Sí

2.3 Cápsula endoscópica de segunda generación (CEC-C2) versus colonoscopia convencional

En 14 de 19 pacientes de este grupo se alcanzó el estudio completo del colon mediante ambos procedimientos. El estudio mediante CEC fue completo en 16 de 19 pacientes (84.21%) y mediante colonoscopia en 17 de 19 pacientes (89.47%), sin que se registraran diferencias estadísticamente significativas. Las causas de CEC y colonoscopias incompletas se muestran en las siguientes **tablas 17 y 18**:

TABLA 17. CEC-C2 INCOMPLETAS

nº Pacientes	Causa	Localización	Colonoscopia completa
1	Fin de batería	Unión recto-sigma	Sí
2	Fin de batería	Ángulo esplénico	Sí

TABLA 18. Colonoscopias INCOMPLETAS

nº Pacientes	Causa	Localización	CEC completa
1	Intolerancia	Colon transverso	Sí
1	Intolerancia	Ángulo esplénico	Sí

Análisis de las exploraciones incompletas en el subgrupo estudiado con CEC-C1:

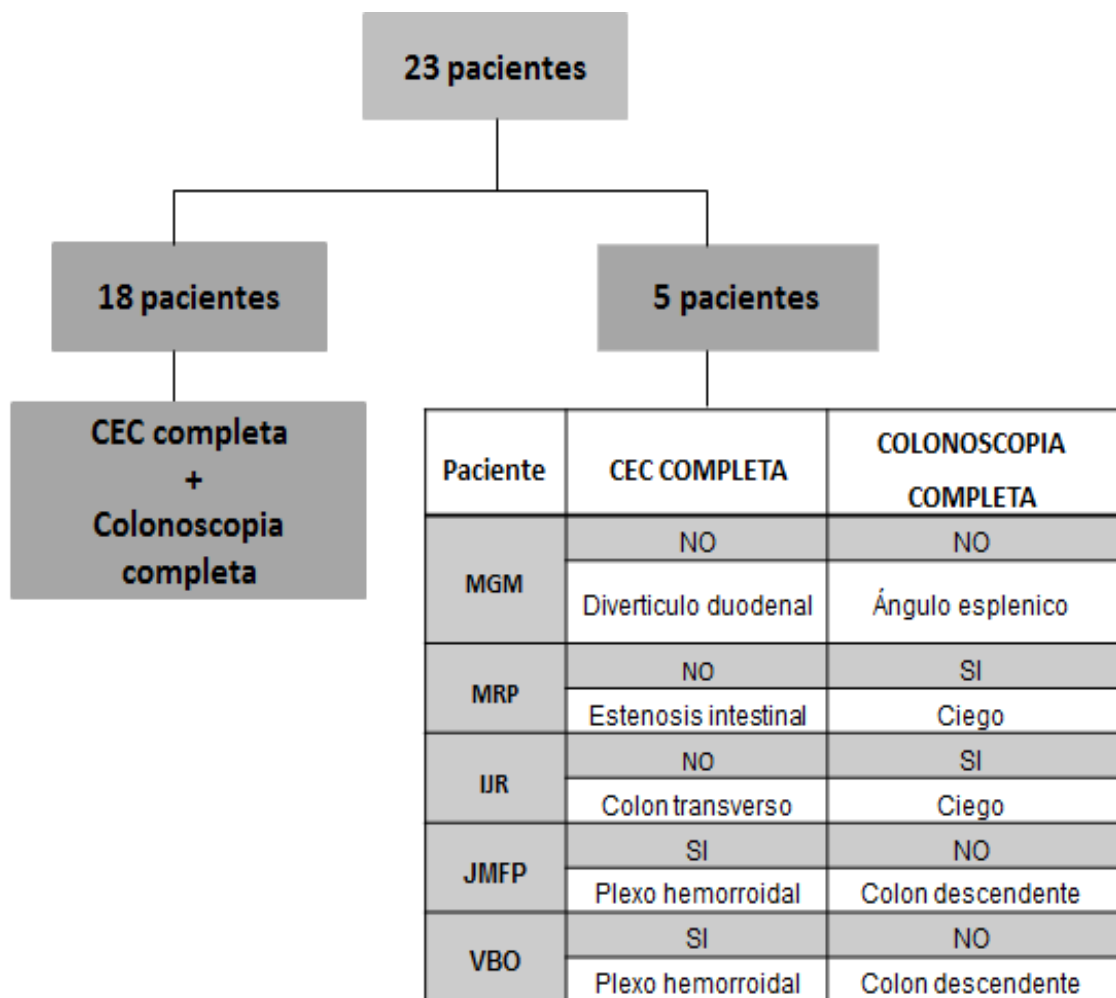


Figura 30. Exploraciones incompletas en el grupo CECE-C1 vs colonoscopia

Análisis de las exploraciones incompletas en el subgrupo estudiado con CEC-C2:

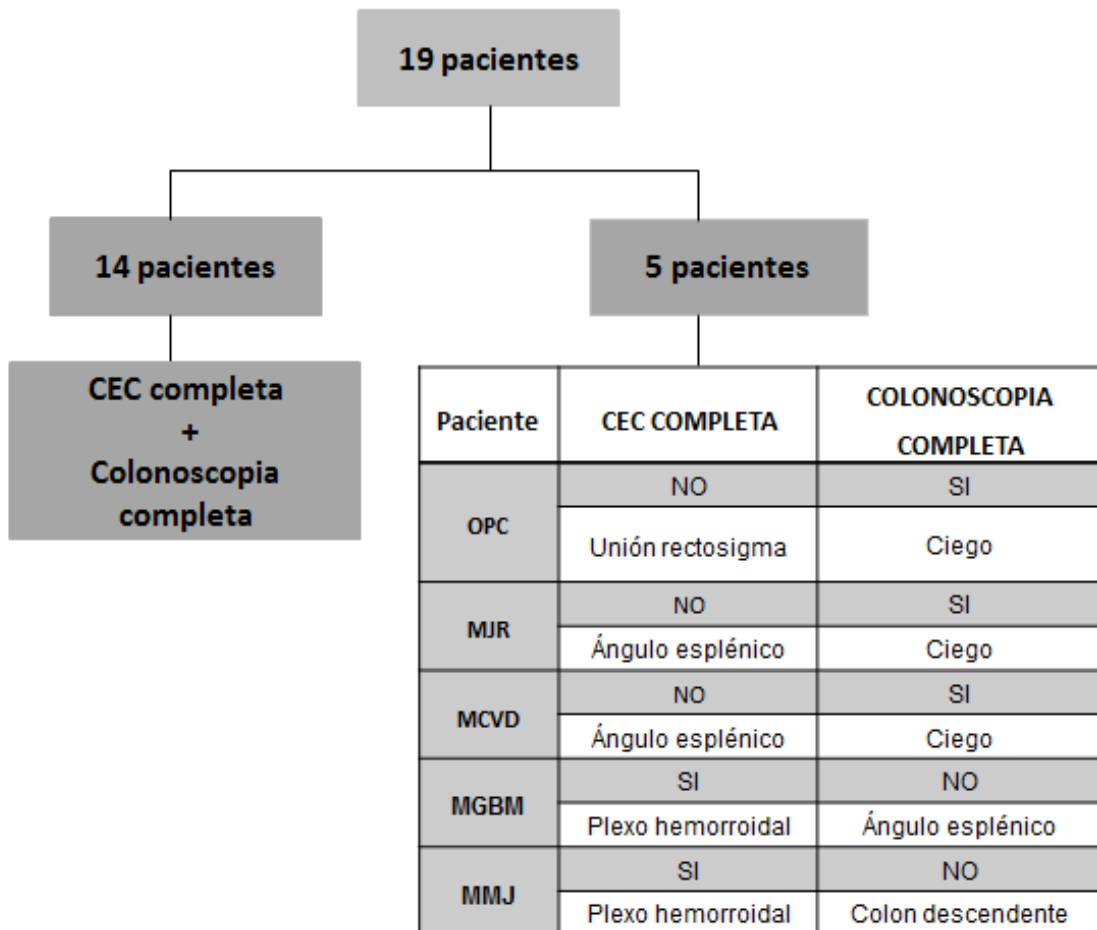
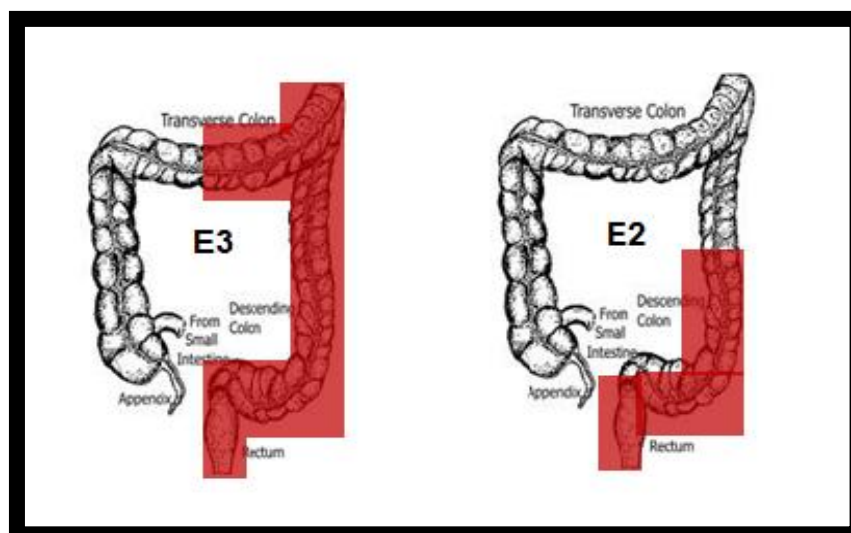


Figura 31. Exploraciones incompletas en el grupo CECE-C2 vs colonoscopia

TABLA 18. Análisis de la valoración de la extensión de la CU en los casos discordantes

PTES	CEC		COLONOSCOPIA		POSIBLE CAUSA DE LA DISCORDANCIA	LIMPIEZA
	Completa	Extensión	Completa	Extensión		
VBO	SI	Extensa	NO	Izquierda	Colonoscopia incompleta: Estenosis de colon descendente	Mala
ECM	SI	Izquierda	SI	Extensa	Discrepancia con <i>patrón oro</i> : TTC?	Regular
MGM	NO	No aplica	NO	Izquierda	CEC incompleta: divertículo duodenal no conocido	No aplica
MRP	NO	No aplica	SI	Inactiva	CEC incompleta: estenosis en íleon no conocida	No aplica
LCM	SI	Izquierda	SI	Extensa	Discrepancia con Gold Standard: limitación de CEC en localización en colon trasverso	Regular
MPO	SI	Inactiva	SI	Izquierda	Discrepancia con Gold Standard: TTC?	Buena
MCVD	NO	Inactiva	SI	Proctitis	CEC incompleta: batería agotada en recto	Mala

VBO



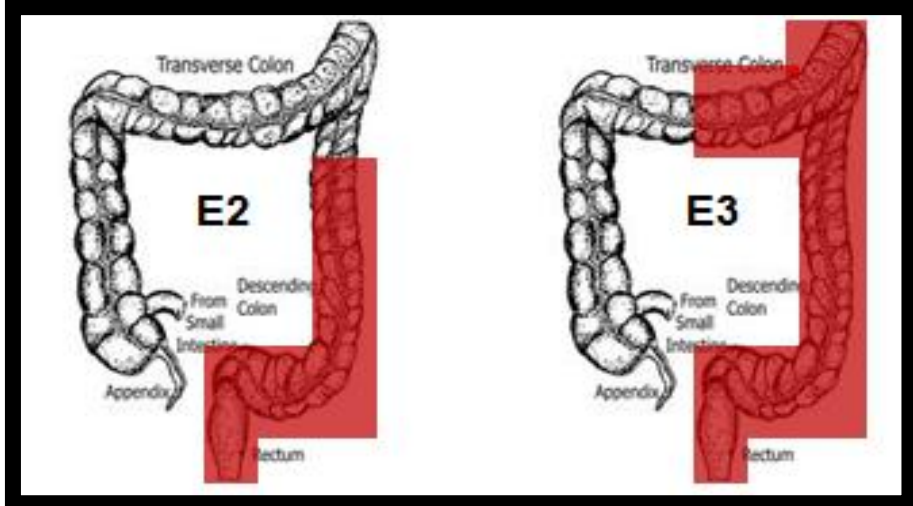
CEC-C1

COLONOSCOPIA

Preparación Colonoscopia	Buena
Preparación CEC	Mala
Posible causa de discordancia:	Colonoscopia incompleta: estenosis en colon descendente. Mayor afectación mucosa en colon transverso no visualizada con colonoscopia convencional.

Figura 32-TABLA 19. Análisis de discordancia en la extensión valorada por CEC-C1 vs colonoscopia en el paciente VBO

ECM



CEC-C1

COLONOSCOPIA

Preparación Colonoscopia	Regular
Preparación CEC	Regular
Possible causa de discordancia:	TTC Rápido con CEC: 13.51min. X= 136.48 min

Figura 33-TABLA 20. Análisis de discordancia en la extensión valorada por CEC-C1 vs colonoscopia en el paciente ECM

MGM



CEC-C1

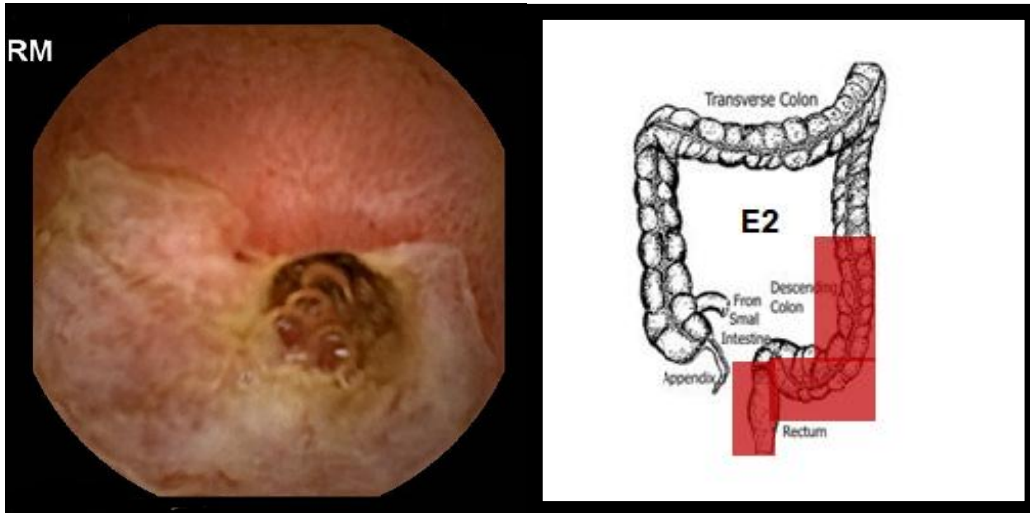
No aplica

COLONOSCOPIA

Preparación Colonoscopia	Regular
Preparación CEC	No aplica
Posible causa de discordancia:	CEC incompleta: se agota la batería en divertículo duodenal no conocido.

Figura 34-TABLA 21. Análisis de discordancia en la extensión valorada por CEC-C1 vs colonoscopia en el paciente MGM

MRP



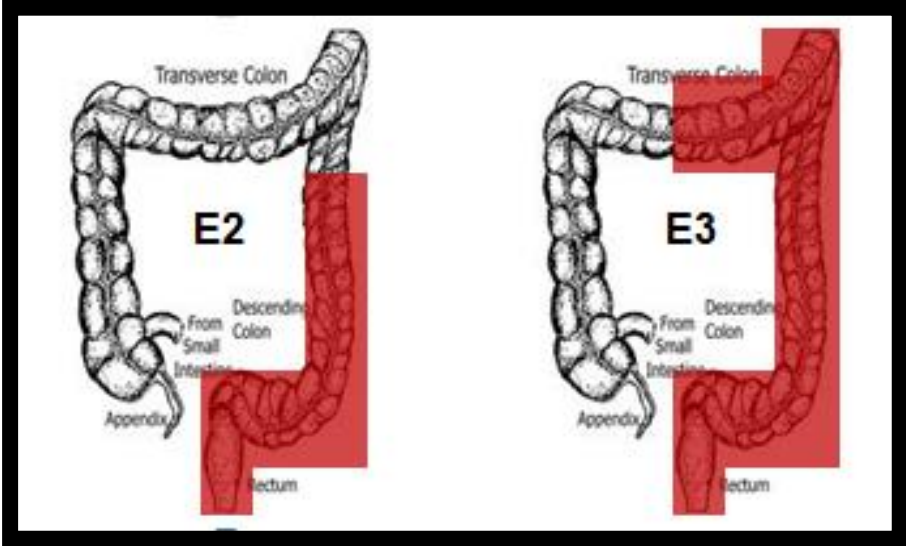
CEC-C1
No aplica

COLONOSCOPIA

Preparación Colonoscopia	Buena
Preparación CEC	No aplica
Posible causa de discordancia:	CEC incompleta: se agota la batería en estenosis intestinal no conocida.

Figura 35-TABLA 22. Análisis de discordancia en la extensión valorada por CEC-C1 vs colonoscopia en el paciente MRP

LCM



CEC-C2

COLONOSCOPIA

Preparación Colonoscopia	Regular
Preparación CEC	Regular
Posible causa de discordancia:	Limitación de la CEC para definir localización con precisión en algunos de tramos del colon, en particular en colon transverso

Figura 36-TABLA 23. Análisis de discordancia en la extensión valorada por CEC-C2 vs colonoscopia en el paciente LCM

MPO



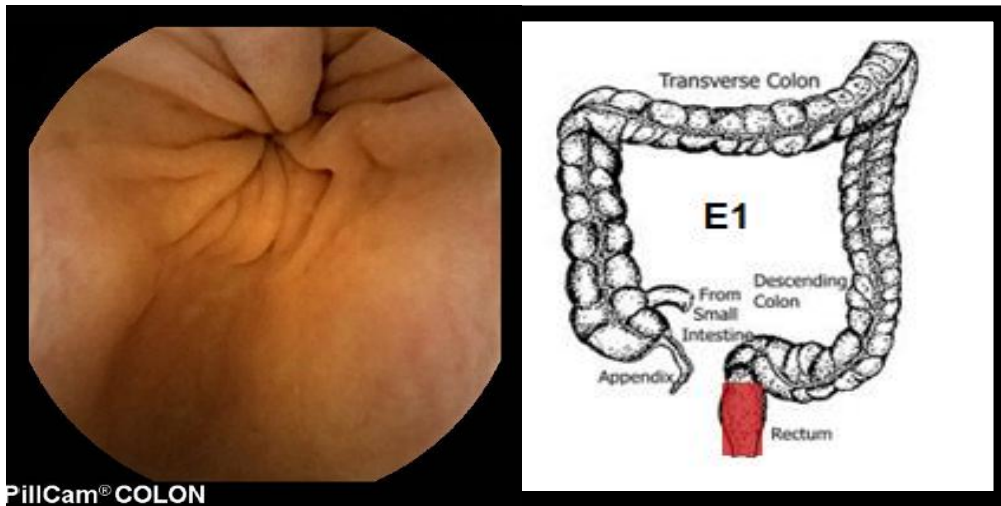
CEC-C2
Inactiva

COLONOSCOPIA

Preparación Colonoscopia	Buena
Preparación CEC	Buena
Posible causa de discordancia:	Misma descripción de hallazgos. Discrepancia en categorización interobservador.

Figura 37-TABLA 24. Análisis de discordancia en la extensión valorada por CEC-C2 vs colonoscopia en el paciente MPO

MCVD



CEC-C2
Inactiva

COLONOSCOPIA

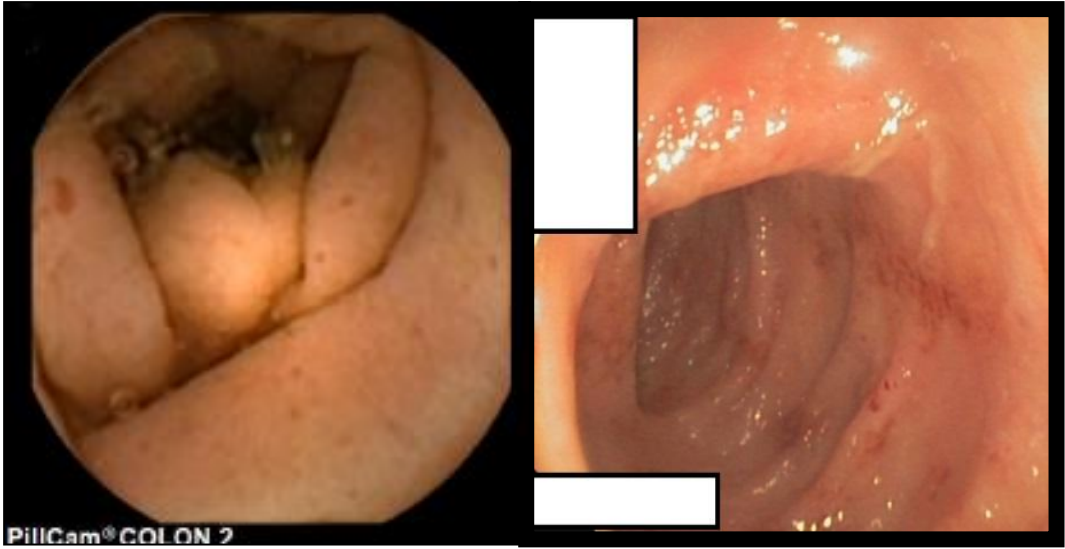
Preparación Colonoscopia	Regular
Preparación CEC	Mala
Posible causa de discordancia:	CEC incompleta: batería agotada en ángulo esplénico. TTC: 338'47 min

Figura 38-TABLA 25. Análisis de discordancia en la extensión valorada por CEC-C2 vs colonoscopia en el paciente MCVD

TABLA 26. Análisis de la valoración de la actividad de la enfermedad en los casos discordantes:

PTES	CEC		COLONOSCOPIA		POSIBLE CAUSA DE LA DISCORDANCIA	LIMPIEZA
	<i>Completa</i>	<i>Actividad</i>	<i>Completa</i>	<i>Extensión</i>		
VBO	SI	Moderada	NO	Leve	Colonoscopia incompleta: estenosis de colon descendente (no valoró todo el colon)	Mala
MGM	NO	No aplica	NO	Leve	CEC incompleta: divertículo duodenal no conocido (no valoró el colon)	No aplica
MRP	NO	No aplica	SI	Inactiva	CEC incompleta: estenosis en íleon no conocida (no valoró el colon)	No aplica
MPO	SI	Inactiva	SI	Leve	Discrepancia con patrón oro: misma descripción, diferente categorización interobservador.	Buena
MCVD	NO	Inactiva	SI	Moderada	CEC incompleta: batería agotada en ángulo esplénico. No valoró el recto, zona afecta (proctitis).	Mala

MPO



CEC-C2
Inactiva

COLONOSCOPIA
Leve

Preparación Colonoscopia	Buena
Preparación CEC	Buena
Posible causa de discordancia:	Misma descripción. Discrepancia en categorización interobservador.

Figura 39-TABLA 27. Análisis de discordancia en el grado de actividad valorada por CEC-C2 vs colonoscopia en el paciente MPO

Al analizar los resultados se aprecia que un caso no es un verdadero falso positivo de la CEC, sino, más bien se trata de un falso negativo de la colonoscopia que fue incompleta. En los 2 casos en los que la CEC fue incompleta, por quedarse retenida en intestino delgado, el aporte del estudio capsulo endoscópico fue el diagnóstico de un divertículo duodenal en 1 paciente y en el otro evidencia de una estenosis intestinal no conocida con el consiguiente cambio de diagnóstico de colitis ulcerosa a enfermedad de Crohn con afectación ileal con actividad moderada. En el cuarto paciente, la CEC presentó discrepancia con el *patrón oro*, donde a pesar de describir las mismas lesiones los endoscopistas categorizaron diferente actividad. En el último caso la discrepancia se debió a la no valoración del recto con la CEC por agotarse la batería en ángulo esplénico en un paciente con proctitis leve, valorado por la colonoscopia convencional.

2.4 Correlación entre la CEC-C1 y la colonoscopia en la valoración tanto de la actividad endoscópica como de la extensión de la colitis ulcerosa

La colonoscopia convencional determinó la actividad endoscópica de la mucosa del colon en los pacientes con colitis ulcerosa como quiescente, leve, moderada, grave y no aplicable en 13, 8, 2, 0 y 0 pacientes respectivamente. Sin embargo, el estudio con CEC determinó la actividad endoscópica de la mucosa del colon como quiescente, leve, moderada, grave y no aplicable en 12, 6, 3, 0 y 2 pacientes respectivamente ($\kappa= 0,79$; CI 95%: 0,55-1,012).

En referencia a la extensión, la CEC consideró inactiva, E1, E2, E3 y no aplicable en 13, 2, 3, 3 y 2 pacientes respectivamente y la colonoscopia consideró inactiva, E1, E2, E3 y no aplicable en 14, 2, 4, 3 y 0 pacientes respectivamente ($\kappa= 0,71$; CI 95%: 0,46-0,97).

Se consideró no aplicable a aquellos pacientes en quienes la mucosa del colon no pudo ser explorada. La CEC, en 2 pacientes es considerada no aplicable; debido a que en 1 paciente la CEC exploró hasta intestino delgado por la presencia de una estenosis y en otro paciente hasta el duodeno por la presencia de un divertículo.

		Cápsula de Colon	Colonoscopia	Kappa
Actividad	Inactiva	12 (59,52%)	13 (57,14%)	0,79 CI 95%: 0.55-1,01
	Leve	6 (21,43%)	8 (28,57%)	
	Moderado	3 (13,04%)	2 (14,29%)	
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	
	No aplicable	2 (8,70%)	0 (0%)	

		Cápsula de Colon	Colonoscopia	Kappa
Extensión	Inactiva	13 (57,14%)	14 (60,86%)	0,71; CI 95%: 0,46-0,97
	Proctitis (E1)	2 (8,70%)	2 (8,70%)	
	CU izquierda (E2)	3 (13,04%)	4 (17,39%)	
	CU extensa (E3)	3 (13,04%)	3 (13,04%)	
	No aplicable	2 (8,70)	0 (0)	

TABLA 28. Correlación entre la CEC-C1 y la colonoscopia en la valoración de la gravedad y extensión de la colitis ulcerosa

2.5 Correlación entre la CEC-C2 y la colonoscopia en la valoración tanto de la actividad endoscópica como de la extensión de la colitis ulcerosa

La colonoscopia convencional determinó la actividad endoscópica de la mucosa del colon en los pacientes con colitis ulcerosa como quiescente, leve, moderada, grave y no aplicable en 11, 4, 4, 0 y 0 pacientes respectivamente. Sin embargo, el estudio con CEC determinó la actividad endoscópica de la mucosa del colon como quiescente, leve, moderada, grave y no aplicable en 13, 3, 3, 0 y 0 pacientes respectivamente ($\kappa= 0,80$; CI 95%: 0.54-1,06).

En referencia a la extensión, la CEC consideró inactiva, E1, E2, E3 y no aplicable en 13, 2, 4, 0 y 0 pacientes respectivamente y la colonoscopia consideró inactiva, E1, E2, E3 y no aplicable en 11, 3, 4, 1 y 0 pacientes respectivamente ($\kappa= 0,71$; CI 95%: 0,41-1,01).

		Cápsula de Colon	Colonoscopia	Kappa
Gravedad	Inactiva	13 (68,42%)	11 (57,90%)	0,8; CI 95%: 0.54-1,06
	Leve	3 (15,79%)	4 (21,05%)	
	Moderado	3 (15,79%)	4 (21,05%)	
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	
	No aplicable	0 (0%)	0 (0%)	

Extensión	Inactiva	13 (68,42%)	11 (57,89%)	0,71; CI 95%: 0,41-1,01
	Proctitis (E1)	2 (10,53%)	3 (15,79%)	
	CU izquierda (E2)	4 (21,05%)	4 (21,05%)	
	CU extensa (E3)	0 (0%)	1 (5,26%)	
	No aplicable	0 (0%)	0 (0%)	

TABLA 29. Correlación entre la CEC-C2 y la colonoscopia en la valoración de la gravedad y extensión de la colitis ulcerosa

2.6 Resultados globales de cápsula endoscópica de colon vs colonoscopia convencional

2.6.1 Correlación entre la CEC y la colonoscopia en la valoración tanto de la gravedad como de la extensión de la colitis ulcerosa

La colonoscopia convencional determinó la actividad endoscópica de la mucosa del colon en los pacientes con colitis ulcerosa como quiescente, leve, moderada, grave y no aplicable en 24, 12, 6, 0 y 0 pacientes respectivamente. Sin embargo, el estudio con CEC determinó la actividad endoscópica de la mucosa del colon como quiescente, leve, moderada, grave y no aplicable en 25, 9, 6, 0 y 2 pacientes respectivamente ($\kappa = 0,79$; CI 95%: 0.62-0,96).

En referencia a la extensión, la CEC consideró inactiva, E1, E2, E3 y no aplicable en 26, 4, 7, 3 y 2 pacientes respectivamente y la colonoscopia consideró inactiva, E1, E2, E3 y no aplicable en 25, 5, 8, 4 y 0 pacientes respectivamente ($\kappa = 0,71$; CI 95%: 0,52-0,91).

Se consideró no aplicable a aquellos pacientes en quienes la mucosa del colon no pudo ser explorada. La CEC, en 2 pacientes es considerada no aplicable; debido a que en 1 paciente la CEC exploró hasta intestino delgado por la presencia de una estenosis y en otro paciente hasta el duodeno por la presencia de un divertículo.

		Cápsula de Colon	Colonoscopia	Kappa
Gravedad	Inactiva	25 (59,52%)	24 (57,14%)	0,79 CI 95%: 0.62-0,96
	Leve	9 (21,43%)	12 (28,57%)	
	Moderado	6 (14,29%)	6 (14,29%)	
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	
	No aplicable	2 (4,76%)	0 (0%)	

Extensión	Inactiva	26 (61,9%)	25 (59,52%)	0,71; CI 95%: 0,52-0,91
	Proctitis (E1)	4 (9,52%)	5 (11,90%)	
	CU izquierda (E2)	7 (16,67%)	8 (19,04%)	
	CU extensa (E3)	3 (7,14%)	4 (9,52%)	
	No aplicable	2 (4,76%)	0 (0%)	

TABLA 30. Correlación global entre la CEC (C1 + C2) y la colonoscopia en la valoración de la gravedad y extensión de la colitis ulcerosa

Hallazgos significativos con la CEC



Figura 40. Estenosis en ileal no conocida

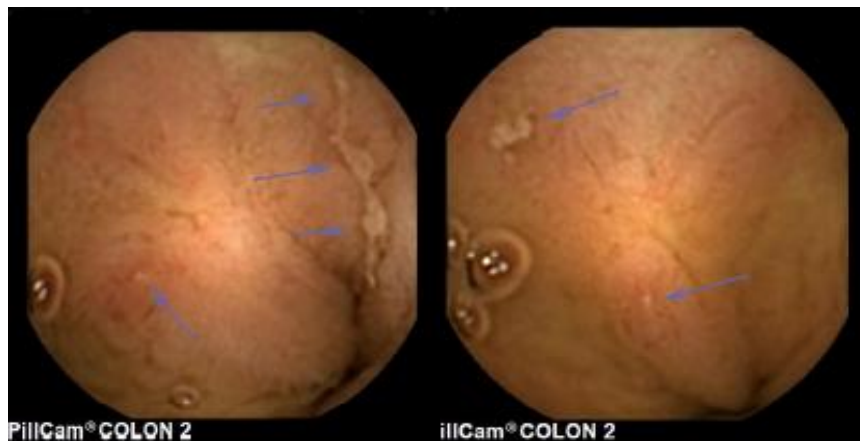


Figura 41. Aftas y úlceras ileales

Hallazgos significativos con la CEC

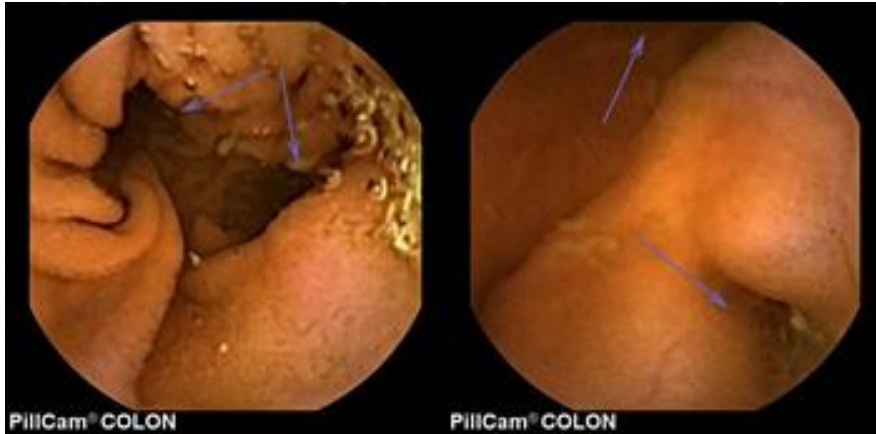


Figura 42. Divertículo duodenal



Figura 43. Divertículo duodenal



Figura 44 (A, B Y C). CU en fase quiescente mediante estudio con CEC

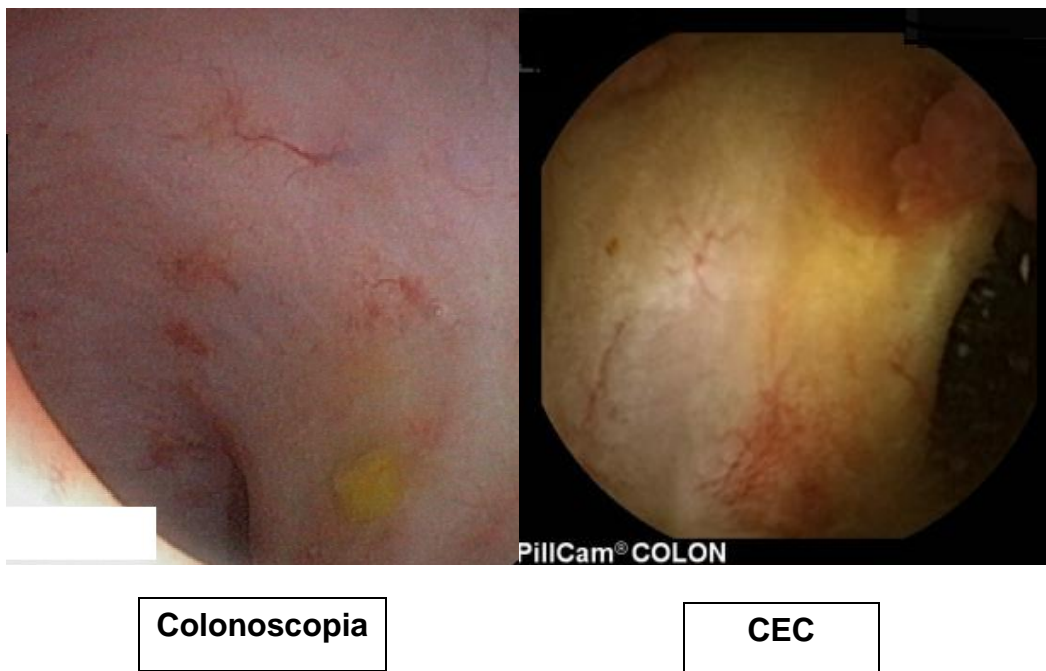


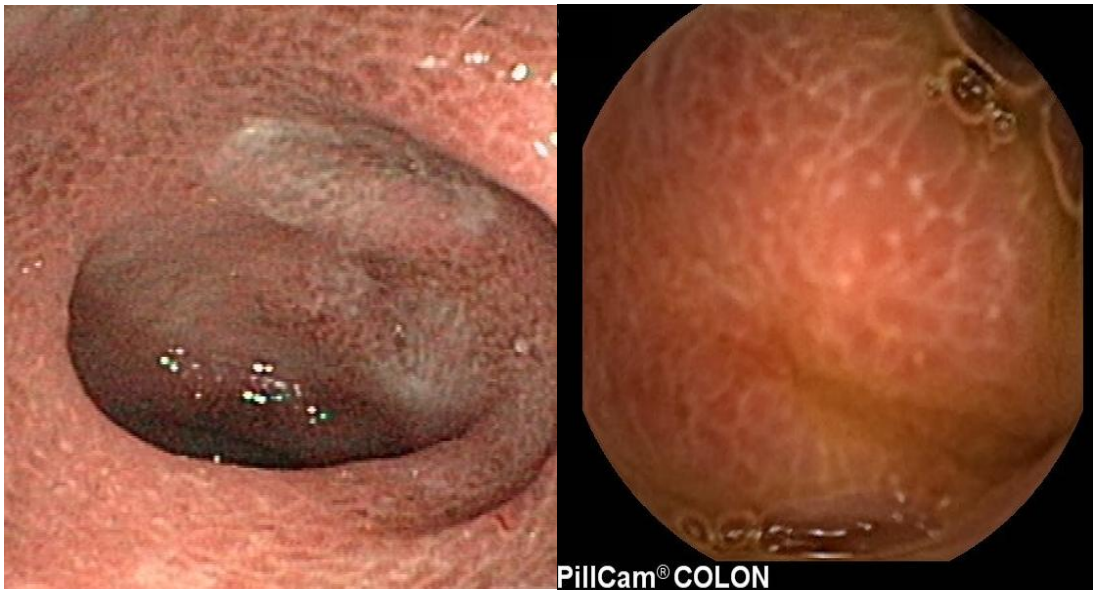
Figura 45. CU en fase quiescente



Colonoscopia

CEC

Figura 46. CU con actividad leve



Colonoscopia

CEC

Figura 47. CU con actividad leve

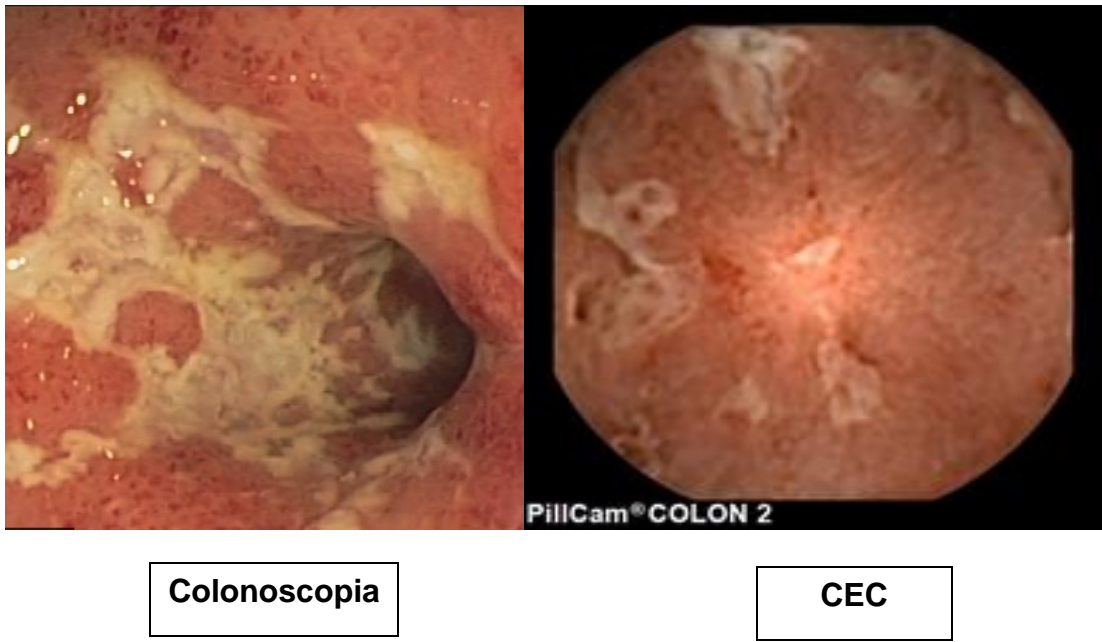


Figura 48. CU con actividad moderada

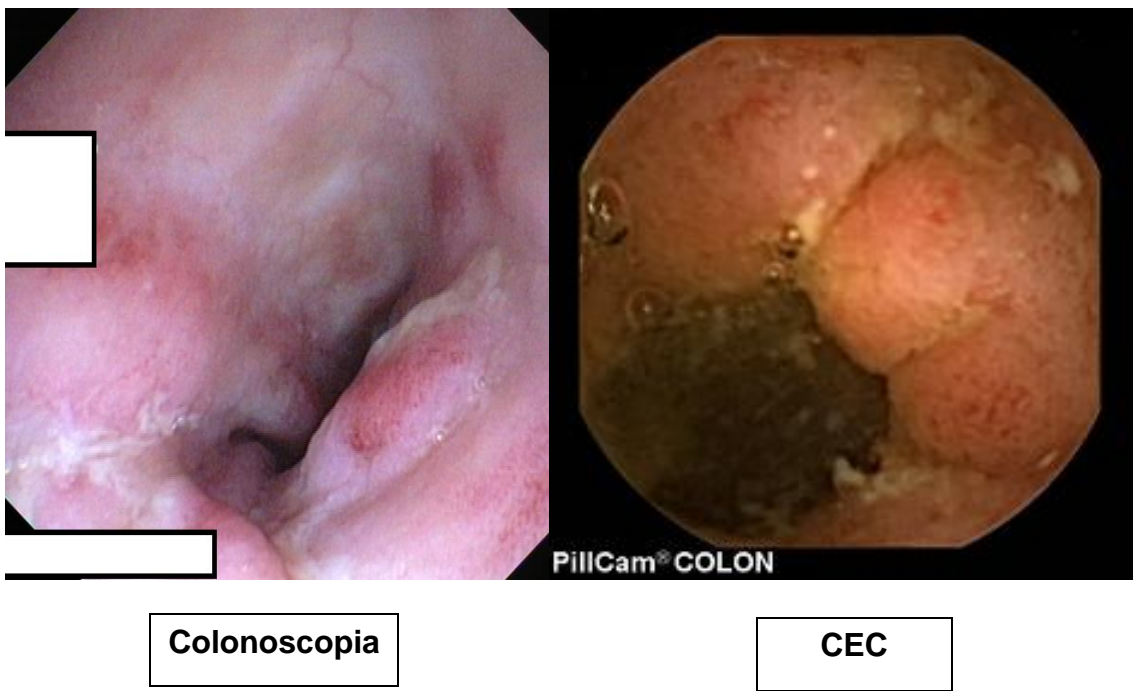


Figura 49. CU con actividad moderada

2.7 Limpieza de intestino delgado y colon

La limpieza del colon fue excelente en 28.57% (6/21 pacientes), buena en 52.38% (11/21 pacientes), regular en 14.29% (3/21 pacientes) y mala en 4.76% (1/21 pacientes) de los casos con CEC-C1 con visualización de colon. De los casos con CEC-C2 fue excelente en 36.84% (7/19 pacientes), buena en 42.11% (8/19 pacientes), regular en 15.79% (3/19 pacientes) y mala en 5.26% (1/19 pacientes). En 2 pacientes (8.7%) no se exploró el colon porque la batería se agotó en un divertículo duodenal y en una estenosis intestinal respectivamente.

La preparación global (CCE-C1 + CCE-C2) fue considerada excelente en 32.5% (13/40 pacientes), buena en 47.5% (19/40 pacientes), regular en 15 % (6/40 pacientes) y mala en 5 % (2 pacientes). **(Figura 50)**

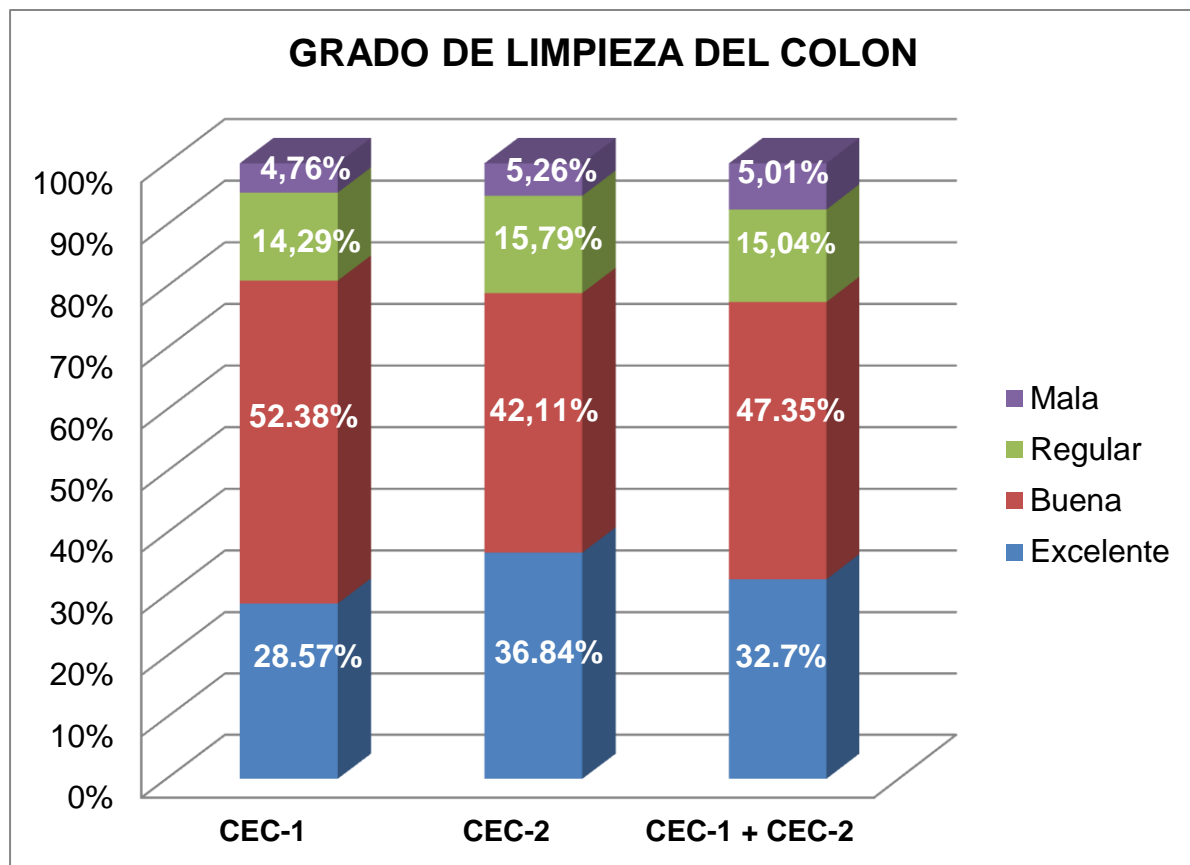


Figura 50. Grado de limpieza colónica con CEC

2.8 Tiempo de tránsito colónico con la cápsula endoscópica

La media de tiempo de tránsito colónico (TTC) fue de 118.54 ± 84.37 min (rango 4.48 - 312.24 min) con la CEC-C1 y 156.30 ± 101.07 min (rango 7.27-338.47 min) con la CEC-C2.

La media de tiempo de tránsito total (TTT) fue de $307,72 \pm 116,35$ min (rango 162.17 - 579.13 min) con la CEC-C1 y $331,69 \pm 108,61$ (rango 121.82 – 510 min) con la CEC-C2.

La media de TTC (CEC-C1 + CEC-C2) fue de 136.48 ± 93.43 min (rango 4.48 – 338.47 min). La media de TTT (CEC-C1 + CEC-C C2) desde la ingestión hasta la excreción fue de $319,11.45 \text{ min} \pm 109,74$ (rango 121.82 – 579.13 min).

	CEC-C1 + CEC-2	CEC-1	CEC-2	p (CEC1 + CEC2)
<i>TT total</i>	$319,11 \pm 109,74$	$307,72 \pm 116,35$	$331,69 \pm 108,61$	0,495
<i>TT colon</i>	$136,48 \pm 93,43$	$118,54 \pm 84,37$	$156,30 \pm 101,70$	0,211

TABLA 31. Tiempo de tránsito con CEC

2.9 Otros Hallazgos no colónicos con CEC

En 2 pacientes (9.1%) con el estudio mediante CEC-C1 se encontraron lesiones en intestino delgado, en 1 caso se apreció una estenosis en íleon terminal con una úlcera de gran tamaño no conocida y en otro paciente se evidenciaron erosiones y úlceras en íleon terminal. Mediante el estudio con CEC-C2 se observaron lesiones

en íleon terminal sugestivas de EC en 1 paciente (5.76%). Con los mencionados hallazgos se consideró cambiar el diagnóstico de CU a EC en 3/42 casos (14%).

Se pueden citar algunos hallazgos con la CEC no relacionados con la gravedad ni actividad de la enfermedad: gastritis no erosiva (28,57%), esofagitis de reflujo (4,76%), pólipos fúndicos (4,76%), gastritis erosiva (2,38%), restos de hematina en estómago (2,38%), erosión duodenal (2,38%) y tumor esofágico (2,38%). El hallazgo más significativo ha sido el de un tumor esofágico que tras su visualización con la CEC fue estudiado mediante panendoscopia oral convencional con toma de biopsia, confirmándose el diagnóstico de adenocarcinoma esofágico.

n=42 pacientes

HALLAZGOS EXTRAINTESTINALES CON CEC	% PACIENTES
Esofagitis de reflujo grado I	2 (4,76%)
Adenocarcinoma esofágico	1 (2,38%)
Gastritis no erosiva	12 (28,57%)
Gastritis erosiva	1 (2,38%)
Pólipos fúndicos	2 (4,76%)
Restos de hematina en estómago	1 (2,38%)
Erosión duodenal	1 (2,38%)

TABLA 32. Otros Hallazgos no relacionados con extensión-actividad en colitis ulcerosa.

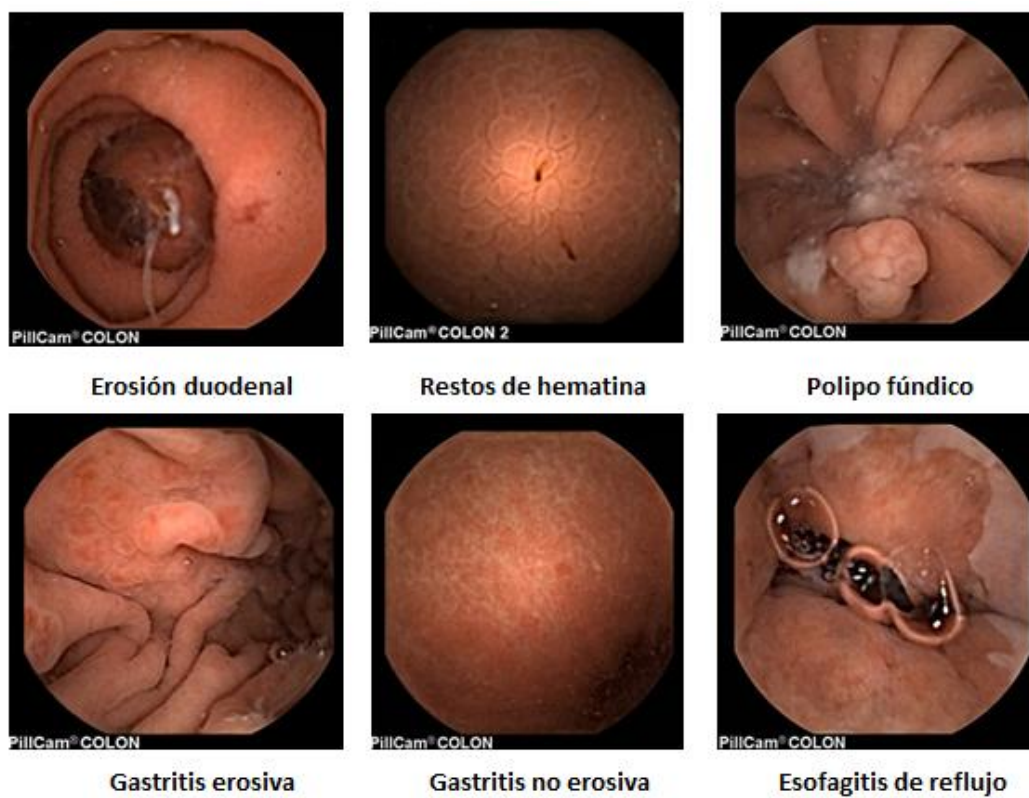


Figura 51. Otros Hallazgos no relacionados con extensión-actividad en CU



Figura 52. Tumor esofágico visualizado por CEC-C2

2.10 Eventos adversos.

No se notificaron eventos adversos con los estudios de CEC ni tampoco con la colonoscopia en el momento de la exploración ni tampoco en la valoración a los 7 días. Todos los pacientes fueron capaces de ingerir la CEC. Un total de 5 pacientes con CEC incompletas (83.33%) excretaron la CEC de forma natural en las siguientes 2 semanas de la ingestión, sólo en 1 caso, es decir, el 16.77% restante, se extrajo la CEC en ángulo esplénico durante la colonoscopia con cesta de Roth.

	C1 (n=23)	C2 (n=19)	C1 + C2 (n=42)	
Edad	47,8 ± 12.9	49,4 ± 16.9	48,52 ± 14.8	
Mujeres	30,4%	42,1%	35,7%	
CEC completas	87%	84,2%	85,7%	
Colonoscopias completas	87%	89,5%	88,1%	
CEC + Colonoscopias completas	78,3%	73,7%	76,2%	
Limpieza del colon	Excelente	28,6%	36,8%	32,5%
	Buena	52,4%	42,1%	47,5%
	Regular	14,3%	15,8%	15,0%
	Mala	4,8%	5,3%	5,0%
Pacientes con lesiones en ID sospechosas de EC	2 (8,7%)	1 (5,3%)	3 (7,2%)	

TABLA 33. Resumen de datos demográficos, estudios completos, pacientes con lesiones en intestino delgado y grado de limpieza del colon

3. Grupo 3 (Pacientes con EII conocida, estudiados con CEC-C2 (n=11). Estudio prospectivo, comparativo de técnicas diagnósticas (CEC-C2 versus PillCam SB2)

3.1 Características demográficas de los pacientes

Participaron en el estudio 11 pacientes, 7 mujeres (63.63%) y 4 hombres (36.36%), con edades comprendidas entre los 24-75 años con una edad media de 52 ± 15.95 años.

3.2 Tipos y número de hallazgos en intestino delgado

El número total de hallazgos encontrados con la CEC-C2 fue de 102 (HCR=70, 68.62%; HCNR=32, 31.37%), frente a los 142 reportados con SB2 (HCR=85, HCNR=57). Los hallazgos más frecuentemente descritos fueron las erosiones-úlceras entre los HCR (**Figura 50**) y las pequeñas linfangiectasias entre los HCNR (**Figura 51**).

Los HCR se localizaron con mayor frecuencia en yeyuno (36/70, 51.43% con CEC-C2 y 31/85, 36.47% con SB2) e íleon (34/70, 48.57% con CEC-C2 y 54/85, 63.53 % con SB2), mientras que en duodeno no se objetivó ninguna lesión clínicamente relevante.

La CEC-C2 detectó mayor número de erosiones-úlceras en yeyuno que la cápsula SB2 (32 vs 11), mientras que con SB2 se objetivaron más erosiones-úlceras en íleon (20 vs 35) que con CEC-C2, así como un mayor número de aftas tanto en yeyuno (4 vs 20) como en íleon (13 vs 18). Una estenosis incompleta en íleon, que permitió el paso de ambos dispositivos, fue diagnosticada con los dos procedimientos (**Figura 52, TABLA 34**).

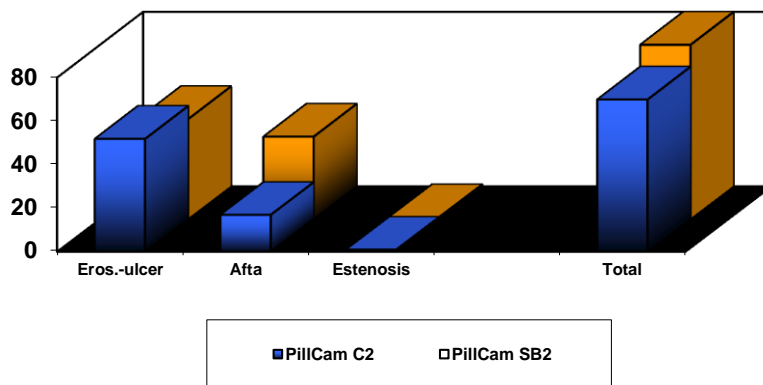


Figura 50. Hallazgos clínicamente relevantes (HCR)

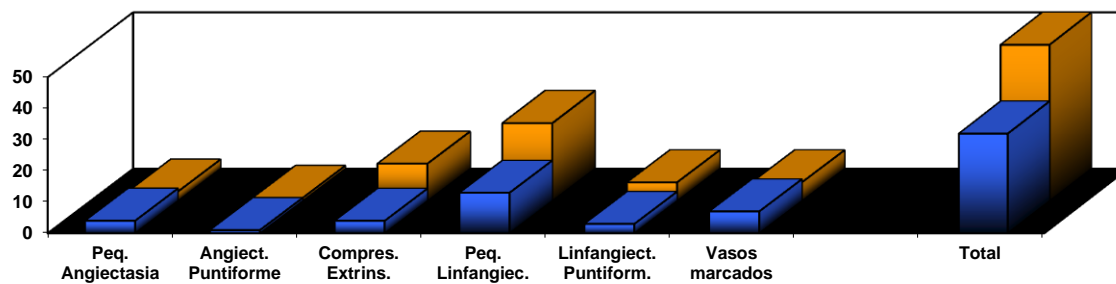
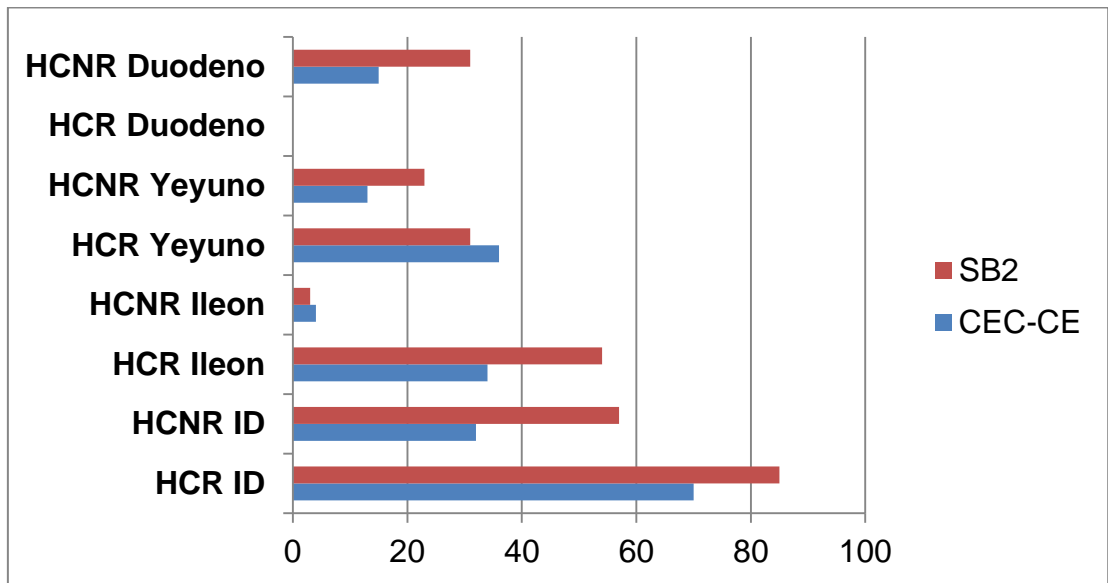


Figura 51. Hallazgos clínicamente no relevantes (HCNR)



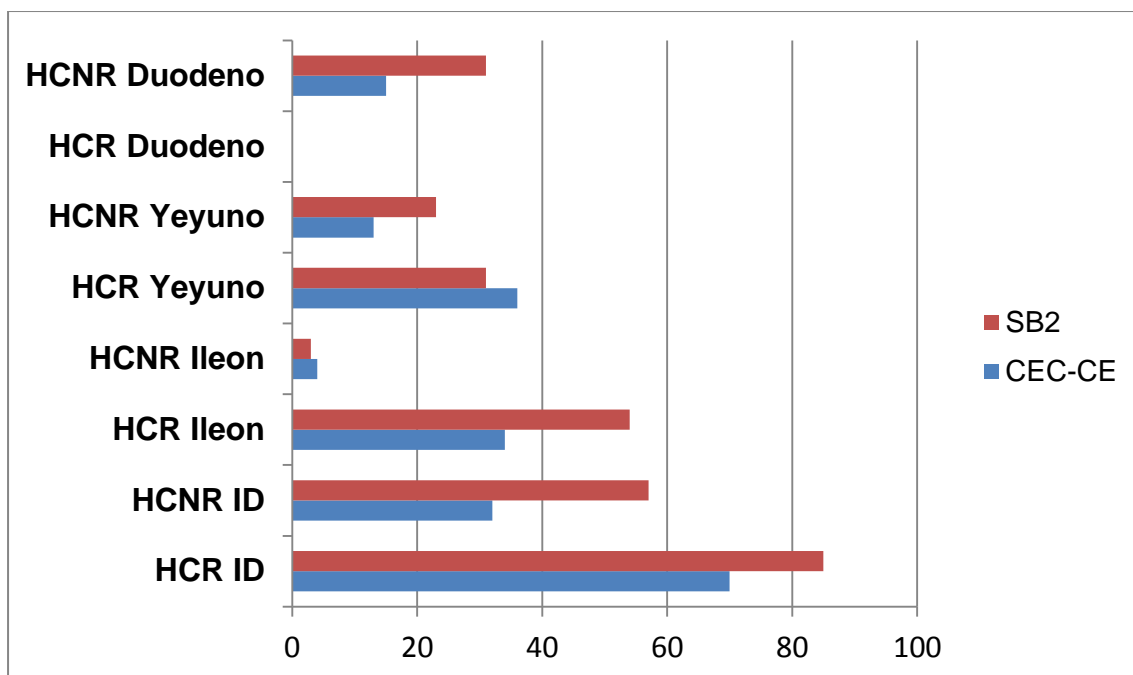
	DUODENO		YEYUNO		ILEON		TOTAL			
	C2	SB2	C2	SB2	C2	SB2	C2	SB2		
Hallazgos clínicamente relevantes	EROSIÓN-ÚLCERA		0	0	32	11	20	35	52	46
	AFTA		0	0	4	20	13	18	17	38
	ESTENOSIS		0	0	0	0	1	1	1	1
Otros hallazgos	PEQUEÑA LINFANGIECTASIA		8	18	5	7	0	0	13	25
	ÁREA DE LINFANGIECTASIAS PUNTIFORMES		3	6	0	0	0	0	3	6
	PEQUEÑA ANGIECTASIA		2	1	2	2	0	0	4	3
	COMPRESIÓN EXTRÍNSECA		2	5	2	7	0	0	4	12
	VASOS MARCADOS		0	0	3	3	4	3	7	6
	ÁREA DE ANGIECTASIAS PUNTIFORMES		0	0	1	1	0	0	1	1
	IRREGULARIDAD VELLOSIARIA - DENUDACIÓN		0	1	0	3	0	0	0	4
Suma de Hallazgos Clínicamente Relevantes			0	0	36	31	34	54	70	85
Suma de Otros Hallazgos			15	31	13	23	4	3	32	57
TOTAL			15	31	49	54	38	57	102	142

Figura 52 y TABLA 35. Hallazgos clínicamente relevantes y no relevantes por tramos

3.3 Pacientes con hallazgos en intestino delgado

En lo que se refiere al número de pacientes con HCR, se observó una concordancia completa entre las CEC-C2 y SB2 (**TABLA 36**).

En el caso de los HCNR, las categorías pequeña angiectasia y área de angiectasias puntiformes presentaron total concordancia entre los procedimientos comparados, mientras que la cápsula SB2 diagnosticó más hallazgos que CEC-C2 en las categorías pequeña linfangiectasia, área de linfangiectasias puntiformes, compresión extrínseca e irregularidad vellositaria-denudación. Por el contrario, la CEC-C2 reportó más casos de vasos marcados que SB2 (**Figura 53**).



	DUODENO		YEYUNO		ILEON		INTESTINO DELGADO			
	C2	SB2	C2	SB2	C2	SB2	C2	SB2		
Hallazgos clínicamente relevantes	Nº de Pacientes con alguna "Erosión-Úlcera"		0	0	3	3	3	3	4	4
	Nº de Pacientes con algún "Afta"		0	0	2	2	2	2	2	2
	Nº de Pacientes con alguna "Estenosis"		0	0	0	0	1	1	1	1
Hallazgos clínicamente NO relevantes	Nº de Pacientes con alguna "Pequeña Linfangiectasia"		2	6	2	3	0	0	4	6
	Nº de Pacientes con algún "Área de Linfangiectasias Puntiformes"		3	5	0	0	0	0	3	5
	Nº de Pacientes con alguna "Pequeña Angiectasia"		1	1	2	2	0	0	3	3
	Nº de Pacientes con alguna "Compresión Extrínseca"		0	0	1	3	1	2	1	3
	Nº de Pacientes con algunos "Vasos Marcados"		0	0	3	2	2	2	3	2
	Nº de Pacientes con algún "Área de Angiectasias Puntiformes"		0	0	1	1	0	0	1	1
	Nº de Pacientes con "Irregularidad vellositaria-Denudaciones"		0	1	0	1	0	0	0	2
Nº de Pacientes con algún "Hallazgo clínicamente relevante"		0	0	4	4	3	3	4	4	
Nº de Pacientes con algún "Hallazgo Clínicamente no relevante"		5	9	7	7	3	3	9	9	

Figura 53 y TABLA 36. Número de pacientes con hallazgos clínicamente relevantes y no relevantes por tramos

3.4 Análisis comparativo de los parámetros de eficacia de CEC- 2 y PillCam SB2

El análisis comparativo de los dos procedimientos estudiados en la detección de hallazgos mostró valores de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo del 100% en los pacientes con HCR, así como en las categorías de pequeña angiectasia y área de angiectasias puntiformes. Estos parámetros fueron inferiores en el resto de categorías de HCNR, tal como se muestran en la **TABLA 37**, si bien la baja prevalencia de algunas de estas categorías hace poco valorables estos datos. El subanálisis realizado por tramos anatómicos nos muestra que el íleon es la localización con valores más altos de sensibilidad para la detección de HCNR, mientras que la especificidad para la identificación de estas categorías es más alta en duodeno y el mayor VPN lo encontramos en íleon. (**TABLA 38**)

HALLAZGO	n	SENS	ESPEC	VPP	VPN
EROSIÓN-ÚLCERA	4	100	100	100	100
AFTA	2	100	100	100	100
ESTENOSIS	1	100	100	100	100
LINFANGIECTASIA AISLADA	6	50	80	75	57,14
ÁREA DE LINFANGIECTASIAS PUNTIFORMES	5	60	100	100	75
PEQUEÑA ANGIECTASIA	3	100	100	100	100
COMPRESIÓN EXTRÍNSECA	3	33,33	100	100	80,00
VASOS MARCADOS	2	100	88,89	66,67	100
ÁREA DE ANGIECTASIAS PUNTIFORMES	1	100	100	100	100
IRRAGULARIDADES VELLOSIARIAS	1	0	100		90,91
DENUDACIÓN	1	0	100		90,91

TABLA 37. Parámetros de eficacia de PillCam colon 2 y PillCam SB2 en la detección de hallazgos

HALLAZGO	n	SENS	ESPEC	VPP	VPN
HCR EN DUODENO	0				
HCNR EN DUODENO	9	55,56	100	100,00	33,33
CUALQUIER HALLAZGO EN DUODENO	9	55,56	100	100,00	33,33
HCR EN YEYUNO	4	100	100	100	100
HCNR EN YEYUNO	7	83,33	60	71,43	75
CUALQUIER HALLAZGO EN YEYUNO	8	78,5	66,67	87,5	66,67
HCR EN ILEON	3	100	100	100	100
HCNR EN ILEON	3	66,67	87,5	66,67	87,5
CUALQUIER HALLAZGO EN ILEON	5	100	83,33	83,33	100

TABLA 38. Parámetros de eficacia de PillCam colon 2 y PillCam SB2 en la detección de hallazgos por tramos

3.5 Tiempo de tránsito en intestino delgado

El TTID del dispositivo fue significativamente menor en los procedimientos de CEC-C2 frente a los de SB2 (87.45 ± 51.38 min vs 209.18 ± 90.55 min; $p < 0.001$). El tiempo medio de ausencia de visualización de CEC-C2 en estómago, antes de alcanzar duodeno, fue de 87.62 ± 63.08 min (17.85 - 251.78 min).

3.6 Preparación en intestino delgado

El número de pacientes en los que la limpieza del intestino delgado fue considerada buena o excelente fue superior con el procedimiento CEC-C2 (9/11; 81.82% vs 6/11; 54.54%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

3.7 Eventos adversos

Finalmente, en referencia a la aparición de complicaciones o efectos adversos, no se presentaron en ningún paciente con ninguno de los dos procedimientos estudiados.

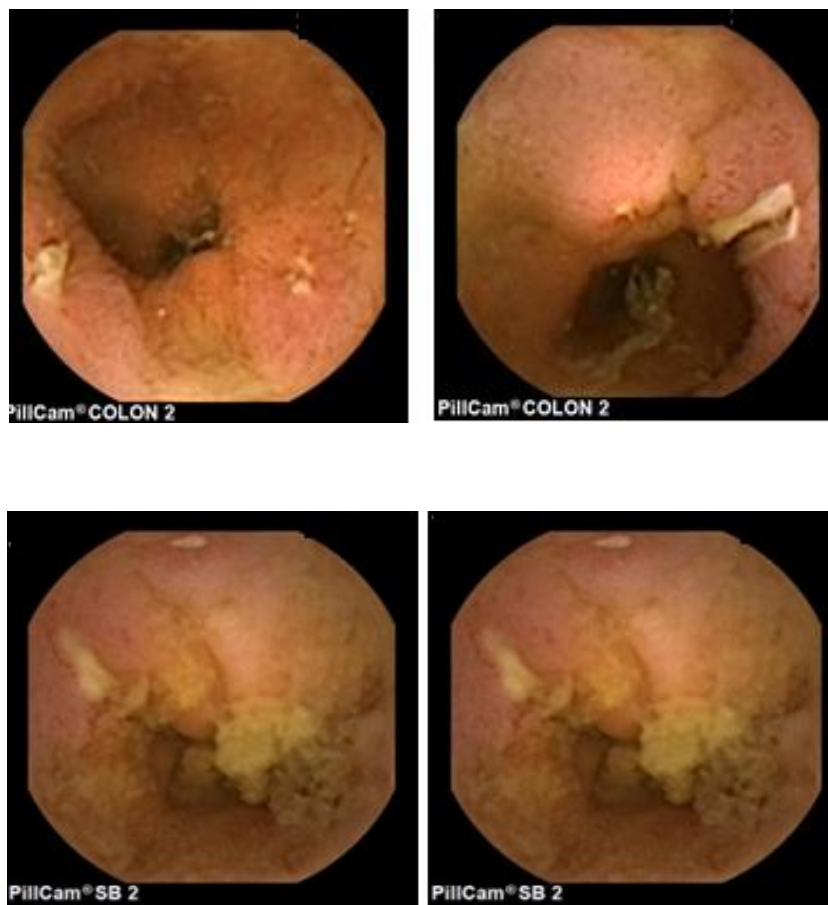
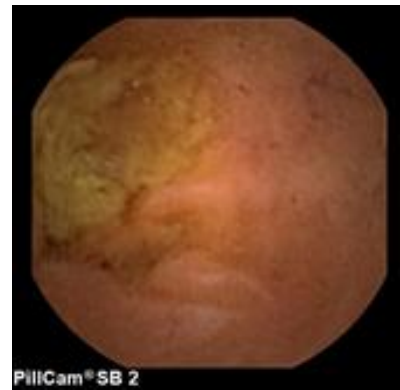


Figura 54: Úlcera lineal en intestino delgado visualizada con CEC-C2 (A y B) y con SB2 (C y D)



Figuras 55 y 56. Angiectasias en intestino delgado visualizada con CEC-C2 y SB2



Figuras 56 y 57. Linfangiectasias puntiformes en intestino delgado visualizada con CEC-C2 y SB2

VIII. DISCUSION

DISCUSION

La tecnología inalámbrica ha supuesto un gran avance en la endoscopia desde finales del siglo XX con la introducción de la cápsula endoscópica.

La cápsula de intestino delgado se ha convertido en el *patrón oro* en el estudio de la patología intestinal en distintos escenarios tales como: hemorragia digestiva de origen oscuro, enfermedad inflamatoria intestinal (sospecha de enfermedad de Crohn), tumores de intestino delgado, síndromes polipósicos hereditarios, sospecha o diagnóstico de enfermedad celíaca y lesiones provocadas por AINES.²²

La cápsula de colon ha demostrado ser útil en la detección de pólipos y/o lesiones neoplásicas aunque hacen falta perfeccionar detalles para su aprobación en el cribado de CCR. Además, es una importante alternativa a la colonoscopia convencional en casos de colonoscopias incompletas y en casos de contraindicación o negación a la técnica.⁷²⁻⁷⁵

Existe poca evidencia que estudia su utilidad en pacientes con otras indicaciones como lesiones no polipoideas y/o con estados inflamatorios activos del colon como la EII.⁶⁰⁻⁶⁵

La colitis ulcerosa, es una enfermedad crónica, de tipo inflamatoria, que se caracteriza por episodios de brotes y remisión de la enfermedad, que frecuentemente requiere durante su curso la valoración endoscópica de la mucosa del colon para decidir la correcta conducta terapéutica, particularmente en lo referente a dosis, vías de administración y tipo de tratamiento indicado.

Éstos pacientes se someten a numerosas colonoscopias, bien sea por actividad de la enfermedad o por cribado de CCR tomando en cuenta que el riesgo de neoplasia aumenta a partir de determinadas años de evolución de la misma.

La colonoscopia convencional, considerada *patrón oro* en el diagnóstico y seguimiento endoscópico de la EII tanto por su alta sensibilidad para visualizar lesiones del colon como por su capacidad de tomar biopsia, es un procedimiento invasivo, que requiere sedación y con riesgo de complicaciones, bajo aunque presente entre ellos la perforación (0.2%).

La colonoscopia en pacientes con CU tiene como desventaja además de las molestias inherentes a la prueba mayor riesgo de perforación, en particular en casos de actividad moderada-severa, escenario en el cual la sigmoidoscopia es más segura que la ileocolonoscopia con la limitante de que no permite valorar todo el colon. Disponer de otra técnica endoscópica ⁷⁶ que no sea invasiva y que nos permita visualizar todo el colon para el seguimiento de esta patología sería interesante y supondría un importante avance en el manejo de estos pacientes.

En este sentido, la presente tesis ha intentado responder la incógnita de la utilidad de la cápsula endoscópica de colon en la valoración de la mucosa del colon en pacientes con actividad leve o moderada de colitis ulcerosa.

En el primer grupo de nuestro estudio, se comprobó que pueden detectarse lesiones inflamatorias del colon con la CEC. Este hecho nos motivó a estudiar el segundo grupo donde valoramos su utilidad en la detección de la actividad y la extensión de la colitis ulcerosa comparándola con la colonoscopia convencional (considerada *patrón oro*). Finalmente, aunque con un número limitado de pacientes se incluyó un tercer grupo que valoró la capacidad de la cápsula colónica para detectar lesiones en intestino delgado comparándola con su exploración de referencia, en este caso la cápsula PillCam SB2.

Grupo 1. Cápsula de colon en la práctica clínica. Capacidad para valorar lesiones no polipoideas:

Hasta la fecha existe poca evidencia sobre la utilidad de la CEC para visualizar lesiones no polipoideas en el colon, apenas hay escasas publicaciones en pacientes con colonoscopias incompletas cuyos resultados coinciden con los obtenidos en esta tesis, y así como algunas descripciones sin consideración estadística en los estudios comparativos de la CEC con la colonoscopia convencional en la detección de pólipos y un estudio reciente en pacientes con enfermedad de Crohn.

Negreanu et al.,⁷² detectaron lesiones significativas en 23/67 pacientes estudiados con CEC por colonoscopia incompleta o negación a la técnica. Destacan hallazgos como múltiples angiomas en 2 pacientes, 1 paciente con enteritis radica y otro con EC no conocida. Dentro de los hallazgos considerados de menor significado refieren 17 casos con diverticulosis y 1 pacientes con colitis ulcerosa inactiva con pseudopólipos.

Pioche et. al.,⁷⁷ en un multicéntrico que evaluaba la CEC indicada por contraindicación para la anestesia o por colonoscopia incompleta, describen en un subgrupo de 39 pacientes asintomáticos incluidos por cribado de CCR, un total de 7 lesiones no polipoides (6 diverticulosis, 1 telangiectasia). En 13 pacientes estudiados por dolor abdominal reportaron 3 casos con: colitis isquémica, diverticulitis e ileitis. En 4 pacientes con ferropenia evidenciaron telangiectasias en el colon. Finalmente de 21 pacientes valorados por hematoquezia en 4 se apreciaron telangiectasias y en 1 caso colitis inflamatoria.

Triantafyllou et. al.,⁷⁸ han publicado recientemente una serie de pacientes a los que se les realiza una CEC inmediatamente después de realizar una colonoscopia cuando ésta no ha podido ser completa. Este grupo reporta hallazgos como diverticulosis (3%), enfermedad inflamatoria intestinal (2%) e isquemia (2%) en 16 pacientes de los 33 casos con lesiones significativas visualizadas con la CEC.

Un grupo español; Alarcón et. al.,⁷⁹ con los resultados de un estudio que valora el impacto de la CEC en pacientes con colonoscopias incompletas, inician tratamiento para enfermedad de Crohn en el 3% de un total de 20 pacientes con hallazgos significativos por evidencia de lesiones inflamatorias en la mucosa evidenciadas mediante el estudio con CEC.

Schoofs et al.,³⁹ documentaron lesiones tipo angioma (n=1), melanosis coli (n=3), diverticulosis (n=25), proctitis (n=1) y la inyección de índigo carmín de una polipectomía previa (n=1) en un estudio prospectivo de 41 pacientes.

En un estudio retrospectivo recientemente publicado, Negreanu et al.,⁸⁰ incluyen a 6 pacientes con EC sospechada o conocida reportando en 4 pacientes úlceras en íleon terminal y en 3 de ellos ulceraciones en colon. Igualmente se detectaron lesiones tipo i1 (menos de 5 aftas según el índice de Rutgeers⁸¹) en la anastomosis de un paciente intervenido; así como lesiones en estómago e intestino delgado de un paciente con actividad clínica leve.

Nuestros resultados, son similares respecto a los hallazgos de lesiones “no polipoides” en los 144 pacientes del presente estudio. La diverticulosis fue evidenciada en 63 casos, seguido por angiodisplasia en 15 pacientes, lesiones compatibles con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en 9 y 8 casos respectivamente.

Cuando analizamos la concordancia de lesiones no polipoides entre la CEC y la colonoscopia en un subgrupo de 44 pacientes obtuvimos buenos resultados en la detección de lesiones inflamatorias (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa). En cuanto a lesiones no inflamatorias, dos casos de divertículos colónicos y un caso de angiodisplasia fueron catalogados como falsos positivos de la CEC-C2 de diverticulosis colónica ya que no fueron detectados por la colonoscopia convencional si bien la consideración de “falso positivo” se debe realizar con prudencia, ya que probable que se trate más bien de fallos de la colonoscopia

Este hecho ha sido descrito por otros autores como Spada et al.,⁵⁵ quienes detectaron con la CEC diverticulosis y eritema/inflamación en 27 y 7 pacientes respectivamente pero no con la colonoscopia inicial, confirmándose los hallazgos en una segunda colonoscopia.

Igualmente, Eliakim et.al.,⁴⁴ describen con la colonoscopia divertículos en 9 pacientes y eritema/inflamación en 4, mientras que la CEC identificó dichos hallazgos en 7 (78%) y 3 (75%) casos respectivamente.

Por lo tanto, aunque el número total de pacientes es limitado, con los datos indirectos que se concluyen de los estudios antes expuestos así como con los aportados por la presente tesis, la CEC podría ser de utilidad para la detección de “lesiones no polipoides” en el colon, entre las que se incluirían las lesiones inflamatorias.

Grupo 2. Cápsula de colon en la valoración de la extensión y gravedad de la mucosa del colon en pacientes con colitis ulcerosa

El apartado esencial de esta tesis ha sido estudiar la capacidad de la CEC en la valoración de la extensión y gravedad de la mucosa del colon en pacientes con colitis ulcerosa.

Respecto a esto hay poca evidencia científica ya que sólo hay publicado cuatro estudios que comparan la CEC con el *patrón oro*, que suman en total 179 pacientes y con algunas diferencias en metodologías y resultados.

Autor	Año	n	CEC	Objetivos	Propulsión*	Limpieza	
Sung et al.	2012	100	C1	Valoración de la gravedad de la mucosa en CU	83%	Excelente	7.7%
						Buena	57%
						Regular	31%
						Mala	4%
Meister et al.	2013	13	C1	Valoración de actividad y localización de la afectación mucosa en CU	77%	Buena	25%
						Regular	65%
						Mala	10%
Ye et al.	2013	26	C1	Valoración de la gravedad y extensión de la CU	ND	Excelente-Buena 80%	
Hosoe et al.	2013	42	C2	Valoración de la gravedad de la mucosa en CU	69%	Excelente-Buena < 50%	

*Propulsión: porcentaje de casos considerados completos

TABLA 39. Resumen de estudios publicados que valoran la gravedad y/o actividad de la mucosa del colon en CU

Los estudios de la tabla anterior se centran en CEC de colon en pacientes con CU si bien los objetivos son diferentes en todas las series. Sung et al.,⁶⁰ estudian la capacidad de la CEC en valorar la inflamación de colon en casos de CU. Ye et al.;⁶¹ y Meister et al.;⁶² determinaron la capacidad de la CEC para valorar la mucosa del colon en términos de actividad y extensión en pacientes con CU. Finalmente, Hosoe et al.;⁶³ se proponen estudiar dos protocolos distintos de preparación y además analizan la utilidad de la CEC de segunda generación en valorar la gravedad de la afectación de la mucosa del colon en CU.

Desde el punto de vista de la preparación utilizada existen diferencias en los protocolos que cumplieron los pacientes en las series publicadas, tanto en el volumen con PEG utilizado como en el *Booster* para la propulsión así como en el horario de administración.

En la escasa literatura publicada al respecto, se han utilizado 4 escalas diferentes de actividad endoscópica validadas para la colonoscopia convencional: Rachmilewitz, Baron, Matts, “activa o inactiva” y en esta tesis la escala de Mayo, lo que dificulta el análisis comparativo entre ellos. Cuando detallamos las diferencias que existen entre las variables estudiadas con cada escala observamos que Matts valora granularidad, edema y sangrado; Rachmilewitz estudia granularidad, patrón vascular, vulnerabilidad y daño mucoso; Baron determina el grado de sangrado de la mucosa y Mayo principalmente la presencia de edema, erosiones, friabilidad, hemorragia y patrón vascular, todas con puntuaciones diferentes.

Podemos observar que las escalas utilizadas evalúan la actividad de la mucosa colónica con parámetros endoscópicos, pero la heterogeneidad de las variables conduce a la infra o supra valoración, debido a que en algunos casos, aunque se realice la misma descripción, la categorización es distinta. Esto deja en evidencia la necesidad de crear una escala que permita unificar criterios entre los endoscopistas y se pueda aplicar tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos con el menor sesgo posible interobservador.

Nuestro estudio demuestra una buena correlación entre la CEC y la colonoscopia en la valoración de la actividad mediante escala de Mayo ($\kappa = 0,79$; CI 95%: 0.62-0,96) y en la determinación de la extensión ($\kappa = 0,71$; CI 95%: 0,52-0,91). Los 4 estudios publicados hasta la fecha, Sung, Meister, Ye y Hosoe, se encuentran en la misma línea aunque con algunos matices.

Sung et al.,⁶⁰ que estudiaron la serie más amplia (n=100) y ha sido la primera publicación al respecto, obtuvieron una sensibilidad del 89% y especificidad del 75% con VPP del 93% y VPN del 65% en la valoración de la actividad. Luego, Ye et al.,⁶¹ con una serie de 26 pacientes reportan una correlación significativa en la actividad ($\kappa = 0,751$; $P < 0.001$) y un poco menor en la extensión ($\kappa = 0,522$; $P < 0.001$) entre ambas técnicas.

En otro estudio, el de Hosoe et al.,⁶³ empleando en 42 pacientes la última tecnología, la CEC de segunda generación, concluyen que existe una fuerte correlación con la colonoscopia ($p = 0.797$), en la valoración de los diferentes tramos colónicos, con mayor dificultad en la visualización de la gravedad mucosa del colon distal.

Finalmente, Meister et al.,⁶² con una serie más corta de pacientes (n=13) concluyen que la CEC infra estima la CU en términos de extensión y en cuanto a la actividad; la colonoscopia detectaría mejor la friabilidad de la mucosa, granularidad y daño de la mucosa con una puntuación en la escala de Rachmilewitz de 7.3 ± 2.9 comparado con la CCE de 4.8 ± 3.4 .

Autor	n	ESCALA ENDOSCÓPICA	RESULTADOS		EXTENSIÓN		
Sung et al.	100	Activa Inactiva	S 89%		ND		
			E 75%				
			VPP 93%				
			VPN 65%				
Meister et al.	13	Rachmilewitz	CEC	Colonoscopia		CEC	Colonoscopia
			4.8 ± 3.4	7.3 ± 2.9	Pancolitis	37%	42%
			P= 0.001		Colitis izquierda	24%	48%
					Procto-sigmoiditis	25%	10%
Ye et al.	26	Baron	$\kappa= 0,751; P < 0.001$		$\kappa= 0,522; P < 0.001$		
Hosoe et al.	42	Matts	$p= 0.797$		ND		

TABLA 40. Resultados de estudios publicados que valoran la gravedad y/o actividad de la mucosa del colon en CU

A grandes rasgos estos resultados son comparables con nuestra serie, pudiendo concluirse que parece existir una buena correlación entre ambas técnicas, a pesar de que el estudio de Meister,⁶² con tan sólo 13 pacientes, es discrepante. Esto se puede explicar por el grado de limpieza reportado, ya que ésta fue calificada como buena sólo en el 25% de los casos.

Por otra parte, el escaso tamaño muestral de algunas de las series conlleva a que el tratamiento estadístico de las variables no sea homogéneo, estableciéndose en algunos casos sensibilidad y especificidad, en otros diferentes índices de correlación (kappa, Spearman, Matts) y en algunos sólo medias, medianas y porcentajes.

El grado de limpieza es otro de los aspectos clave en la rentabilidad diagnóstica de la CEC. Así, en las últimas reuniones de consenso se ha discutido la necesidad de encontrar el mejor régimen de preparación ya que tiene un impacto importante para valorar la gravedad y aún más para la extensión de la afectación mucosa, especialmente para orientarse en las referencias anatómicas. Existe una reciente publicación ⁸² que sugiere un régimen de preparación modificado con volumen reducido en pacientes con CU.

En términos de extensión, la correlación entre ambas técnicas, tiende a ser ligeramente inferior respecto a la correlación de la actividad y esto lo podemos explicar por el grado de dificultad inherente a la cápsula para precisar su localización. Esto tiene mayor importancia aún en pacientes con CU quienes presentan cambios tróficos del colon, con tubulización del mismo, pérdida de la haustración normal y de las referencias anatómicas habituales lo que hace ligeramente difícil precisar entre colitis izquierda y colitis extensa.

Por otro lado, la experiencia de los endoscopistas en lectura de CEC es importante para alcanzar mejor precisión, por ello consideramos crucial incentivar el entrenamiento de lectura de CEC en este ámbito.

Limitaciones de este grupo de estudio

En primer lugar, se han estudiado pacientes con CU en brotes leves y moderados pero ninguno en casos graves. Se consideró la actividad severa como criterio de exclusión por el riesgo añadido que podría suponer someter a los pacientes en esta condición a la preparación del colon exhaustiva, tales como megacolon, perforación, exacerbación de la enfermedad.

La CEC utilizada no es la misma en todos los pacientes, porque cuando se diseñó el estudio no disponíamos de la CEC de segunda generación. No obstante, no creemos que suponga un cambio significativo en los resultados, ya que las diferencias en cuanto a capacidad diagnóstica en ambos dispositivos no parece ser relevantes y en todo caso sería favor de la CEC de segunda generación.

El número de pacientes incluidos es semejante al de otros estudios publicados, aunque es necesario hacer estudios multicéntricos para así aumentar el tamaño muestral y la potencia estadística.

Por otra parte, como se ha dicho, supone una limitación para sacar conclusiones sobre los estudios realizados el que no exista consenso sobre la escala endoscópica validada, lo que sería un importante avance.

Del mismo modo el régimen de preparación que es todavía subóptimo supone una limitación para valorar la mucosa, asunto que se identifica en todos los foros especializados como un área de trabajo en la que profundizar.

Inherente a la tecnología de la CEC, este dispositivo no permite la toma de biopsia ni lavar con agua la mucosa y no aspira residuos. Otra limitante relativa, es indudablemente la presencia de estenosis colónica y/o duodenal, aunque en particular en el caso de las estenosis de intestino delgado aportan información endoscópica en la gran mayoría de los casos no conocida, como en dos pacientes de esta tesis, con divertículo duodenal y estenosis de intestino delgado no diagnosticada. En este último caso, el hallazgo de estenosis llevó al replanteamiento diagnóstico de colitis ulcerosa a enfermedad de Crohn ileo-colónica.

Grupo 3. Cápsula de colon de segunda generación vs SB2 en la valoración de intestino delgado en pacientes con EII

Ante el potencial de la CEC de grabar imágenes de ID nos planteamos si su capacidad era similar a la técnica *patrón oro* en la valoración intraluminal de ID²² por lo que decidimos crear el tercer grupo de estudio.

Nuestros resultados muestran que la cápsula SB2 identifica un mayor número de lesiones que la CEC-C2, especialmente en las lesiones clínicamente no relevantes, lo cual puede responder a diversas causas. Por una parte, el TTID de la CEC-C2 es más corto, probablemente debido al efecto procinético que ejerce el fosfato de sodio administrado a los pacientes durante el estudio con la CEC-2. Este paso más acelerado del dispositivo por intestino delgado podría ser responsable de un menor

registro de lesiones, especialmente si son únicas y milimétricas, tal como sucede con la mayoría de los hallazgos incluidos en la categoría de “clínicamente no relevantes”. Por otra parte, la CEC-2 hiberna durante un tiempo variable a los 3 minutos de la ingesta, con lo que en la mayoría de los casos gran parte del duodeno no es visualizado, siendo este tramo asiento frecuente de hallazgos irrelevantes como las linfangiectasias puntiformes. A estas razones podría añadirse que en el caso de las irregularidades vellositarias, los vasos marcados o las compresiones extrínsecas se trata probablemente de hallazgos con baja concordancia inter-observador,⁸³⁻⁸⁴ e incluso en las compresiones extrínsecas puede corresponder a la impronta de asas vecinas de naturaleza intermitente, todo lo cual debe hacernos interpretar con precaución los datos procedentes de estos hallazgos menores.

Por el contrario, el número de pacientes con lesiones clínicamente relevantes (aftas, erosiones, úlceras y estenosis) fue el mismo con ambos procedimientos, con lo que los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para estos hallazgos fue del 100%. En cuanto al número total de lesiones relevantes detectadas fue también superior con SB2 que con CEC-2 (85 vs 70), si bien esto no alteró la sensibilidad y especificidad de CEC-2 ya que, como se ha comentado, el número de pacientes con lesiones fue igual en ambos procedimientos. En este sentido hay otra limitación propia del estudio capsuloendoscópico en general, como es la dificultad de reconocer como nueva o como ya visualizada una lesión entre un grupo de lesiones similares, lo que puede hacer que se contabilice un mismo hallazgo más de una vez, lo que no puede descartarse en algunos casos de nuestra serie que contaban con un considerable número de aftas y erosiones. Resulta además imposible determinar en ocasiones si una determinada lesión se encuentra en yeyuno o íleon, al carecer de referencias anatómicas y al no ser válidas las temporales, lo que podría explicar que con CEC-2 se registren más erosiones-úlceras en yeyuno que con SB2, y al contrario en íleon.

Al margen de los aspectos metodológicos referidos, en un escenario clínico, la CEC-C2 permitió en nuestra serie identificar el mismo número de pacientes con lesiones intestinales clínicamente relevantes.

Aunque los resultados son basados en una muestra pequeña los datos parecen indicar que la CEC C2 puede valorar correctamente la mucosa de ID. Ante estos resultados, los autores recomiendan el diseño de estudios amplios que confirmen sus resultados y sobretodo que permitan valorar adecuadamente la relevancia clínica de los mismos

Aportaciones de la CEC en pacientes con CU

Según los datos de nuestra serie consideramos las siguientes aportaciones en pacientes con CU:

La CEC permite realizar una buena valoración de la actividad de la mucosa del colon y en términos de extensión permite una valoración que puede calificarse de aceptable. Añadido a ello habría que señalar que el estudio con CEC es una técnica mejor tolerada que la colonoscopia convencional, sin complicaciones significativas, que no requiere sedación, por lo puede ser la técnica de elección para algunos pacientes con CU, pero la preparación necesaria para obtener un estudio de calidad es quizás más exhaustiva que el requerido para la colonoscopia convencional con *Booster* añadidos. Con todo ello puede afirmarse que la CEC es una técnica útil en la valoración de la mucosa del colon en pacientes con CU, si bien con la tecnología actual no resulta posible la toma de biopsias de las lesiones encontradas.

Como aportación adicional de la CE puede señalarse que la visualización de tramos digestivos extracolónicos, descrita por otros autores,⁸⁵ permite valorar gran parte del intestino delgado, como ha quedado expuesto en el grupo 3 de estudio. En algunos casos, la información adicional sobre intestino delgado que proporcionó la CEC ha permitido cuestionar el diagnóstico previamente establecido e incluir la opción diagnóstica de una EC. Este hallazgo de lesiones ulcerativas intestinales en pacientes con CU podría no ser tan excepcional como previamente se pensaba.⁸⁶⁻⁸⁷ En una serie publicada por Hisabe et al.,⁸⁸ de 20 pacientes con CU activa la cápsula endoscópica demostró la existencia de lesiones ulcerativas hasta en el 40% de casos, con un 25% de pacientes con úlceras extensas.

Otra ventaja de valorar tramos extracolónicos, es la posibilidad de estudiar mediante un dispositivo todo el tubo digestivo. En este sentido, nuestro equipo sigue esta línea de investigación que plantea la “panendoscopia”⁸⁹⁻⁹⁰ con la CEC. Existen apenas presentaciones en congresos y escasas publicaciones al respecto. Romero-Vázquez et al.,⁸⁹ reportan buenos resultados en el estudio del esófago, intestino delgado y colon de 21 casos sometidos a un único procedimiento de cápsula colónica, en el que los pacientes ingirieron la CEC-C1 tras esperar a que transcurriese el periodo de inactivación inicial del dispositivo. Apoyando estos resultados en esta tesis encontramos hallazgos en esófago, estómago e intestino delgado.

No obstante, queda por resolver el problema de la adecuada visualización de la cavidad gástrica para lograr así explorar todo el tubo digestivo con una sola técnica (“from Mouth-to-Anus”). En este sentido, determinados grupos de trabajo están desarrollando ciertas tecnologías que permitirían direccionar la CE mediante manipulación externa pudiendo ser esto clave en la mejora del estudio de la cavidad gástrica.

En base a lo expuesto anteriormente, podría plantearse la utilidad de la CEC en pacientes con CU en los siguientes escenarios.

- Valoración de tramos proximales en aquellos pacientes con colitis ulcerosa en los que no es posible realizar una colonoscopia completa.
- Valoración de actividad de la enfermedad en brotes de tipo leve-moderado.
- Pacientes con diagnóstico de CU y con mala respuesta al tratamiento instaurado.
- Manejo de pacientes con empeoramiento clínico pero sin alteración analítica, en los que se planteó duda si se trata de brote inflamatorio o enfermedad intercurrente.
- Estudio conjunto tanto de intestino delgado como de colon en pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa.

IX. CONCLUSIONES

IX. CONCLUSIONES

1. La CEC permite detectar pólipos en el colon y otras lesiones no polipoideas incluyendo aquellos hallazgos presentes en la EII.
2. La CEC permite valorar la actividad y extensión de la afectación de la mucosa del colon en pacientes con colitis ulcerosa mostrando una buena concordancia con la colonoscopia.
3. La CEC presenta además la ventaja adicional de explorar el intestino delgado llevando en determinados casos a cambiar el diagnóstico inicial de la enfermedad o la valoración de la extensión de la misma.
4. La CEC-2 permite valorar las lesiones relevantes en intestino delgado con buena concordancia con la PillCam SB2, por lo tanto un estudio con CEC aportaría valiosa información sobre la mucosa tanto de ID como de colon.
5. A la luz de los resultados expuestos en la presente tesis la CEC supone una herramienta diagnóstica de gran valor para el manejo de pacientes con diagnóstico de CU en determinados escenarios clínicos.

XI. BIBLIOGRAFÍA

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Stange EF., Travis SP., Vermeir S., Reinisch W., Geboes K., Barakauskiene A., Feakins R., et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European Evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn Colitis*. 2008 Mar; 2(1): 1-23.
2. Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S., Brinar M., Kaimakliotis I., Duricova D. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2013 Apr 20.
3. Marín Jiménez I. Estudio EPICURE. Datos preliminares. I Jornada Nacional de Colitis Ulcerosa. Valencia; Feb 2013.
4. Cristina Saro. Revisión de datos epidemiológicos de la colitis ulcerosa en España. ¿Ha cambiado la incidencia de la enfermedad?. Hinojosa J., Gomollón., Navas V. *Avances en la colitis ulcerosa*. Barcelona: Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins. 2011; p. 1-11.
5. Silverberg MS., Satsangi J., Ahmad T., Amott ID, Bernstein CN., Brant Sr., Caprilli R., et al. Toward integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep; 19 Suppl A: 5-36.
6. Dignass A., Eliakim R., Magro F., Maaser C., Chowers Y., Geboes K., Mantzaris., et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012. Dic; 6 (10):965-90
7. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48: 526-35.

8. Harpaz N., Polydorides AD. Colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease: pathology, clinical implications and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134 (6): 876-895.
9. Lennard-Jones JE., Melville DM., Morson BC., RitchiJK., Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut.* 1990; 31:800-6.
10. Jess T., Loftus Jr EV., Velayos FS., Harmsen WS., Zinsmeister AR., Smyrk TC., Schleck., et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted country, Minnesota. *Gastroenterology.* 2006; 130:1039-46.
11. Lennard Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 24 (Suppl 170): 2-6.
12. Gomollón F., García-López S., Sicilia B., Gisbert J., Hinojosa J. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU y en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa or Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Gastroenterol Hepatol.* 2013 Oct; 36 (8):e1-47.
13. Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2):CD000279.
14. Biancone L., Michetti P., Travis S., Escher JC., Moser G., Forbes A., Hoffmann JC., et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohn's and Colitis.* 2008; 2:63–92.
15. Shetty K., Rybicki L., Brzezinski A., Carey WD., Lashner BA. The risk for cancer of dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1643- 9.

16. Azzopardi J., DeWitt DE. Quality and safety issues in procedural rural practice: a prospective evaluation of current quality and safety guidelines in 3000 colonoscopies. *Rural Remote Health*. 2012; 12:1949. Epub 2012 Sep 13
17. Chatman N., Sutherland JR., Van Der Zwan R., Abraham N. A survey of patient understanding and expectations of sedation/anesthesia for colonoscopy. *Anaesth intensive care*. 2013 May; 41(3): 369-73.
18. Iddan G., Meron G., Glukhovsky A., Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405:417.
19. Appleyard M., Glukhosky D., Swain P. Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small bowel bleeding. *N Engl J Med* 2001; 344: 232-233. Fleisher D. Motion in the direction making the video capsule our primary endoscope. *Gastrointest Endoscopy*. 2010; 72 (2): 388-91.
20. Gerson L. Cápsula endoscópica y enteroscopia: revisión práctica. *Gastroenterology (Ed esp)*. 2010; 4:1-5.
21. Eliakim R. Video capsule endoscopy of the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26:129-33.
22. Ladas SD., Triantafyllou K., Spada C., Riccioni ME., Rey JF., Niv Y., et al. Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Recommendations (2009) on use clinical of video capsule endoscopy to investigate 2009 small bowel, esophageal and colon disease. *Endoscopy* 2010. 42: 220-7.
23. Mishkin DS., Chuttani R., Croffie J., Liu J., Shah R., Somogyi L., Tierney W et al. ASGE Technology Status Evaluation Report: Wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63 (4): 539-545.
24. Leighton JA., Srivathsan K., Carey EJ., Sharma VK., Heigh RI., Post JK., Erickson PJ., et al. Safety of wireless capsule endoscopy in patients with implantable cardiac defibrillators. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 1728-31.

25. Dubner S., Dubner Y., Gallino S., Spallone L., Zagalsky D., Rubio H., Zimmerman J., et al. Electromagnetic interference with implantable cardiac pacemakers by video capsule. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61: 250-4.
26. Hogan RB., Ahmad N., Hogan RB 3er., Hensely SD., Phillips P., Doolittle P., Reimund E. Video capsule endoscopy detection of jejunal carcinoid in life-threatening hemorrhage, first trimester pregnancy. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 205-7.
27. Keller J., Fibbe C., Volke F., Gerber J., Mosse AC., Reimann-Zawadzki M., Rabinovitz E., et al. Inspection of the human stomach using remote-controlled capsule endoscopy: a feasibility study in healthy volunteers. *Gastrointest Endosc.* 2011 Jan; 73 (1):22-8.
28. Rondonotti E., Herrerías JM., Pennazio M., Caunedo A., Mascarnhas-Saraiva M., de Franchis. Complications, limitations and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62: 712-6
29. Costamagna G., Shah SK., Riccioni ME., Foschia F., Mutignani M., Perri V., Vecchioli A., et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology.* 2002 Oct; 123 (4):999-1005.
30. Scapa E., Jacob H., Lewkowicz S., Migdal M., Gat D., Gluckhovski., Gutmann N., et al Initial experience of wireless-capsule endoscopy for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology. *Am J Gastroenterol.* 2012 Nov; 97(11): 2776-9.
31. Herrerías JM., Caunedo A., Rodríguez-Téllez M., Pellicer FJ., Herrerías JM Jr. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35:564-9.
32. Fireman Z., Mahajna E., Bride E., Shapiro M., Fich L., Sternberg A., Kopelman Y., et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003; 52:390-2

33. Triester SL., Leighton JA., Leoniadis GI., Gurudu SR., Fleischer DE., Hara AK., Heigh RI., et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 May; 101 (5): 954-64.
34. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb; 9(2):124-9. Epub 2010 Nov 5.
35. Maunoury V., Savoye G., Bourreille A., Bouhnik Y., Jarry M., Sacher-Huvelin S., Ben Soussan E., et al. Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Feb; 13(2):152-5.
36. Karoui S., Ouerdani S., Nouira K., Seghini M., Ben Mustapha N., Kallel L., Fekih M., et al. Evaluation of small bowel involvement in Crohn's disease by small-bowel videocapsule endoscopy: a prospective comparative study with computed-tomography enteroclysis and small bowel radiography. *Tunis Med*. 2011 May; 89 (5):445-51.
37. PetruzzIELLO C., Calabrese E., Onali S., Zuzzi S., Condino G., Ascolani M., Zorzi F., et al. Small bowel capsule endoscopy vs conventional techniques in patients with symptoms highly compatible with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2011 Apr; 5(2):139-47. Epub 2011 Jan 14.
38. Eliakim R., Fireman Z., Gralnek IM., Yassin K., Waterman M., Kopelman Y., Lachter J., et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multi-center, prospective, comparative study. *Endoscopy*. 2006; 38: 963-70.
39. Schoofs N, Deviere J, Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy*. 2006; 38:971-7.

40. González-Suárez B. Cápsula endoscópica colónica. *GH Continuada*. 2008; 7: 79-82.
41. Leighton J., Rex D. A grading scale to evaluate colon cleansing for the PillCam COLON capsule: a reliability study. *Endoscopy*. 2011 Feb;43 (2):123-7
42. Schoofs N, Deviere J, Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy*. 2006; 38:971-7.
43. 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 Apr; 43(4):300-4.
44. Eliakim R., Yassin K., Niv Y., et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009; 361: 264-70.
45. Spada C., Riccioni ME., Hassan C., Petruziello L., Cesaro P., Costamagna G. PillCam Colon Capsule Endoscopy. A prospective, randomized trial comparing two regimens of preparation. *J Clin Gastroenterol*. 2011. Feb; 45 (2): 119-24.
46. Van Gossum A., Muñoz Navas M., Fernandez-Urién I., Carretero C., Gay G., Delvaux M., Lapalus MG., et al Capsule endoscopy v colonoscopy for the detection of polyps and cáncer. *N Engl J Med*. 2009;; 361: 264-70
47. Spiegel BM; Talley J, Alvarez E, Et al. Impact of a novel patient educational booklet on colonoscopy preparation quality: results of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2010; 138-S56.
48. 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 multi- center, prospective, comparative study. *Endoscopy*. 2006; 38: 963-70.

49. Schoofs N., Deviere J., Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy*. 2006; 38:971-7.
50. Van Gossum A., Muñoz Navas., Fernández-urién I., Carretero C., Delvaux M., Lapalus MG., Ponchon., et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study *N Engl J Med*. 2009 Jul 16; 361(3):264-70.
51. 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: 1076-10876.
52. 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.
53. Sacher-Huevelin S., Coron E., Gaudric M., Planche L., Benamouziq R., Maunoury V., et al. Colon capsule endoscopy vs colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 2: 1145-1153.
54. Rokkas T., Papaxoinis K., Triantafyllou K., Ladas SD. A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:792-8.
55. Spada C., Hassan C., Marmo R., Petruzzello L., Riccioni ME., Zullo A., Cesaro P. et al. Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps. Digestive Endoscopy Unit, Catholic University, Rome, Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;8(6):516-22.

56. Eliakim R., Yassin K., Niv Y., Metzger., Latcher J., Gal E, Sapoznikov B., et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*. 2009; 361: 264-70.
57. Spada C., Hassan C., Muñoz-Navas M., Neuhaus H., Delviere J., Fockens P., Coron E., et al. Second generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gatsrintest Endosc*. 2011; 74:581-589
58. Herrerías-Gutiérrez JM., Argüelles-Arias F., Caunedo-Álvarez A., San-Juan-Acosta M., Romero-Vázquez J., García-Montes JM., Pellicer-Bautista F. PillCamColon Capsule for the study of colonic pathology in clinical practice. Study of agreement with colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011 Feb; 103(2):69-75.
59. Hassan C, Zullo A, Winn S, Morini S. Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2008; 40:414-421.
60. Sung J., Ho K.Y., Chiu H.M., Ching J., Travis S., Peled R. The use of Pillcam Colon in assessing mucosal inflammation in ulcerative colitis: a multicenter study. *Endoscopy* 2012; 44:754-758.
61. Ye Ca, Gao YJ, Ge ZZ, Dai J, Li XB, Ran ZH et al. PillCam Colon capsule endoscopy versus conventional colonoscopy for the detection of the severity and extent of ulcerative colitis. *J Dig Dis*. 2013 Mar; 14 (3): 117-24.
62. Meister T, Heinzow H, Dortgolz A, Lenze F, Ross M, Doms Chke W et al. Colon capsule endoscopy versus standard colonoscopy in assessing disease activity of ulcerative colitis: a prospective trial. *Teach Coloproctol*. [Epub ahead of print] 2013 Jan.
63. Hosoe N, Matsuoka K, Naganuma M, Ida Y, Ishibashi Y, Kimura K, et al. Applicability of second generation colon capsule endoscope to ulcerative colitis: A clinical feasibility study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar 21. [Epub ahead of print]

64. San Juan-Acosta M, Romero-Vázquez J, Argüelles-Arias F, Gómez-Rodríguez BJ, Castro-Laria L, Caunedo-Álvarez A, et al. PillCam Colon vs Colonoscopy in the evaluation of known Inflammatory. *Gastrointest Endosc* 2011;34: AB447
65. San Juan Acosta M., Belda Cuesta A., Caunedo Álvarez Á., Castro Laria L., Argüelles Arias F., Gómez, Rodríguez B., et al. PillCam colon (C2) vs colonoscopy in the assessment of mucosa in patients with ulcerative colitis (Preliminary study). *Endoscopy* 2012, 44 (Suppl 1) A126. P0104.
66. D'Haens G., Sandborn WJ., Feagan BG., Geboes K., Hanauer SB., Irvine EJ., et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007 Feb; 132(2):763-86.
67. Delvaux M., Friedman S., Keuchel M., Hagenmüller F., Weinstein M., Cave D., de Franchis R., et al. Structured terminology for capsule endoscopy: results of retrospective testing and validation in 766 small-bowel investigations.
68. 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*. 2005 Oct; 37(10):945-50.
69. Belda-Cuesta, San Juan-Acosta M, Caunedo-Álvarez A, Gómez-Rodríguez BJ, Argüelles-Arias F, J. Romero-Vázquez, et al. Estudio comparativo de la valoración de la mucosa intestino mediante cápsula endoscópica PillCam Colon C2 en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Resultados preliminares. *Revista andaluza de patología digestiva*, ISSN 1988-317X, Vol. 35, Nº. 1, 2012, pags. 20-28
70. Mow WS., Lo SK., Targan SR., Dubinsky MC., Treyzon L., Abreu-Martin MT., et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the

diagnosis and management of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Jan;2(1):31-40

71. Shyung LR, Lin SC, Shih SC, Chang WH, Chu CH, Wang TE. Proposed scoring system to determine small bowel mass lesions using capsule endoscopy. J Formos Med Assoc. 2009 Jul; 108(7):533-8.
72. Negreanu L., Babiuc R., Bengus A., Sadagurschi R. PillCam colon 2 capsule in patients unable or unwilling to undergo colonoscopy. World J Gastrointest Endosc. 2013 Nov 16; 5 (11): 559-67.
73. 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: 848–854
74. Dornitz JA, Ko CW. Will colon capsule endoscopy replace screening colonoscopy?. Gastrointest Endosc. 2011;74: 590-2.
75. Fernández-Urién I, Ostiz M, Jiménez J. Avoiding incomplete conventional colonoscopies: PillCam™ COLON capsule endoscopy. Rev Esp Enferm Dig. 2011;103: 389-91.
76. Naganuma M., Hosoe N., Ogata H. Inflammatory bowel disease and novel endoscopic technologies. Dig Endosc. 2014 Jan;26 Suppl 1:20-8..
77. Pioche M., De Leusse A., Filoche B., Dalbiés PA., Adenis P., Jaob P., Gaudin JL., et al. Prospective multicenter evaluation of colon capsule examination indicated by colonoscopy failure or anesthesia contraindication.
78. Triantafyllou K., Viazis N., Tsibouris P., Zacharakis G., Kalantzis C., Karamanolis DG., Ladas SD. Colon capsule endoscopy is feasible to perform after incomplete colonoscopy and guides further workup in clinical practice. Gastrointestinal Endosc. 2014 Feb; 79 (2): 307-16.
79. Alarcón O., L Ramos., Adrián Z., Gimeno AZ., Nicolás D., Jiménez A., Quintero E. Effects of colon capsule endoscopy on medical decision making

in patients with incomplete colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 May; 11 (5):534-40.

80. Negreanu L., Smarandache G., Mateescu RB. Role of capsule endoscopy Pillcam Colon 2 in patient with known or suspected Crohn's disease who refused colonoscopy or underwent incomplete colonoscopic exam: a case series. *Tech Coloproctol.* 2014 Mar;18(3):277-83
81. Pons V., Nos O., Bastida G., Beltrán B., Argüello L., Aguas M., Rubín A., et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy?. *Gastrointest Endosc.* 2007 Sep; 66 (3): 533-40.
82. Usui S., Hosoe N., Matsuoka K., Kobayashi T., Nakano M., Naganuma M., et al. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc.* 2014 Mar 26
83. Jensen MD, Nathan T, Kjeldsen J. Inter-observer agreement for detection of small bowel Crohn's disease with capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45: 878-84.
84. Jang BI, Lee SH, Moon JS, Cheung DY, Lee IS, Kim JO, et al. Inter-observer agreement on the interpretation of capsule endoscopy findings based on capsule endoscopy structured terminology: a multicenter study by the Korean Gut Image Study Group. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45: 370-4.
85. Hagel AF., Gäbele E., Raithel M., Hagel WH., Albrecht H., de Rossi TM., et al. Colon capsule endoscopy: detection of colonic polyps compared with conventional colonoscopy and visualization of extracolonic pathologies. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Feb; 28(2):77-82.
86. Rubenstein J, Sherif A, Appelman H, Chey WD. Ulcerative colitis associated enteritis: is ulcerative colitis always confined to the colon?. *J Clin Gastroenterol* 2004;38: 46-51

87. Higurashi T, Endo H, Yoneda M, Hosono K, Sakai E, Takahashi H, et al. Capsule-endoscopic findings of ulcerative colitis patients. *Digestion*. 2011; 84: 306-14
88. Hisabe T, Ninomiya K, Matsui T, et al. Small bowel lesions detected with wireless capsule endoscopy in patients with active ulcerative colitis and with post-proctocolectomy. *Dig Endosc*. 2011;23: 302-9
89. Romero-Vázquez J, Hergueta-Delgado P, Caunedo-Alvarez, A, Belda-Cuesta A, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. Panendoscopia con cápsula endoscópica PillCam Colon ¿Es posible explorar la totalidad del tracto digestivo?. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102 (Suppl I): 9
90. 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 Exp Gastroenterol*. 2013 Sep 18;6:185-92.

XII. ABREVIATURAS

XII. ABREVIATURAS

CU: Siglas de Colitis Ulcerosa.

EC: Siglas de Enfermedad de Crohn.

CCR: Siglas de Cáncer colorrectal.

ECCO: Siglas de Organización Europea de Colitis y Crohn.

OMGE: Siglas de Organización Mundial de Gastroenterología

GETECCU: Siglas de Grupo Español De Trabajo En Enfermedad De Crohn y Colitis Ulcerosa.

CEP: Siglas de Colangitis Esclerosante Primaria.

CMOS: Siglas de “charged couple devices” o dispositivos de carga acoplada.

LEDs: Siglas de “Light Emissor Diodes” o Diodos Emisores de Luz.

IC: Intervalo de confianza

CA: Abreviatura de Estado de California.

Dr.: Abreviatura de Doctor.

Ing.: Abreviatura de ingeniero.

DDW: Siglas de “*Digestive Disease Week*”

FDA: Siglas de “*Food and Drug Administration*”.

NaP: Abreviatura de fosfosoda.

Ltd: Abreviatura del término anglosajón “limited” o limitado/a.

cm: Abreviatura de centímetros.

mm: Abreviatura de milímetros.

mg: Abreviatura de miligramos.

g: Abreviatura de gramos.

L: Abreviatura de litros.

Kg: Abreviatura de kilogramos.

AINES: Siglas de antiinflamatorio no esteroideos

TAC: Siglas de tomografía axial computarizada

HDOO: Siglas de hemorragia digestiva de origen oscuro

ESGE: Siglas de Society o Gastrointestinal Endoscopy o Sociedad Gastrointestinal de Endoscopia.

ASGE: Siglas de American Society for Gastrointestinal Endoscopy o Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva

ACG: Siglas de American College of Gastroenterology“ o Colegio Americano de Gastroenterología.

GI: Siglas de gastrointestinal

CE: cápsula endoscópica

CEC-C1: Siglas de Cápsula Endoscópica de Colon de Primera Generación

CEC-C2: Siglas de Cápsula Endoscópica de Colon de Segunda Generación

CMV: Siglas de citomegalovirus.

PEG: Abreviatura de polietilenglicol.

CM: Siglas de curación mucosa

Vs: Abreviatura de versus

ECCO: Siglas de European Crohn`s and Colitis Organisation

EII: Siglas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

USA: Siglas de “United States of America”

M2A: Siglas de mouth to anus

GPC: Siglas de Good Clinical Practice

ICH: Siglas de International Conference on Harmonization

HCR: Siglas de Hallazgos Clínicamente Relevantes

HNCR: Siglas de Hallazgos Clínicamente No Relevantes

S: Abreviatura de Sensibilidad

E: Abreviatura de Especificidad

VPP: Abreviatura de Valor Predictivo Positivo

VPN: Abreviatura de Valor Predictivo Negativo

TTID: Siglas de Tiempo de Tránsito de Intestino delgado

TTC: Siglas de Tiempo de Tránsito del colon

SB2: Abreviatura de PillCam SB2

C1: Abreviatura de PillCam colon 1

C2: Abreviatura de PillCam colon 2

OR: Siglas de Odds ratio

HDOO: Siglas de Hemorragia Digestivas de Origen Oscuro

k: Letra que representa el Índice Kappa.

M2A: Siglas de "*Mouth to anus*"

AINEs: Siglas de Antiinflamatorios no esteroideos.

S: Siglas de "Sensibilidad"

E: Siglas de "Especificidad"

VPP: Siglas de "valor predictivo positivo"

VPN: Siglas de "valor predictivo negativo"

EIINC: Abreviatura de EII no confirmada

RAPID: Siglas de Reporting And Processing of Images and Data