



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO: 3139 MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**CREACIÓN, VALIDACIÓN Y USO EN ESTUDIO
MULTICÉNTRICO DE UNA HERRAMIENTA DE
ANÁLISIS AUTOMATIZADO DEL GRADO DE LIMPIEZA
EN LOS ESTUDIOS DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA**

DOCTORANDA
JANNINA ANDREA NEVÁREZ HEREDIA

DIRECTORES DE TESIS
VICENTE PONS BELTRÁN
VALERIANA NARANJO ORNEDO

TUTOR ACADÉMICO
VICENTE GARRIGUES GIL

VALENCIA, MARZO 2023

INFORME FAVORABLE DIRECTORES DE TESIS Y TUTOR DE TESIS



INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: PONS BELTRÁN VICENTE N.I.F. 243312325 Departamento/Instituto: Jefe de Sección de la Unidad de Endoscopia Digestiva de Medicina Digestiva. Centro: Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

2.- Apellidos y nombre: NARANJO ORNEDO VALERIANA N.I.F. 20806749Y Departamento/Instituto: Catedrática Departamento de Comunicaciones Centro: Universidad Politécnica de Valencia.

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: GARRIGUES GIL VICENTE N.I.F. 22521439T Departamento/Instituto: Profesor titular. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina i Odontología. Centro: Universidad de Valencia.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "**CREACIÓN, VALIDACIÓN Y USO EN ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE UNA HERRAMIENTA DE ANÁLISIS AUTOMATIZADO DEL GRADO DE LIMPIEZA EN LOS ESTUDIOS DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA**"

de D/Dña. JANNINA ANDREA NEVÁREZ HEREDIA,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina (RD99/2011)** en Medicina de la Universitat de València, emiten informe **FAVORABLE (favorable/desfavorable)** para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 03/01/2023

Fdo.: VICENTE PONS BELTRÁN

VICENTE|
PONS|
BELTRAN

Firmado digitalmente
por VICENTE|PONS|
BELTRAN
Fecha: 2023.01.05
16:09:59 +01'00'

Director/a

Fdo.: VALERIANA NARANJO ORNEDO

VALERIANA|
NARANJO|
ORNEDO

Firmado digitalmente por
VALERIANA|NARANJO|
ORNEDO
Fecha: 2023.01.05 18:08:17
+01'00'

Director/a

Fdo.: VICENTE GARRIGUES GIL

VICENTE|
GARRIGUES|
GIL

Firmado digitalmente por VICENTE|
GARRIGUES|GIL
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=VICENTE|GARRIGUES|GIL
serialNumber=22521439T
givenName=VICENTE
sn=GARRIGUES
GL, ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES
Fecha: 2023.01.09 08:23:10 +01'00'

Tutor/a

ESCUELA DOCTORAL

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia, Av.Blasco.Ibañez nº 15, 46010-Valencia , Tel. 963864100 - Fax: 963864173
email: doctorado.medicina@uv.es
Web: www.uv.es/doctoratmedicina

Este estudio ha sido financiado por la Unión Europea bajo las acciones H2020 Marie Skłodowska-Curie como parte del Innovative Training Network (ITN), WiBEC proyecto N.º 675353.

AGRADECIMIENTOS

A Vicente Pons, por haber depositado su confianza en mí y permitir que sea parte del proyecto WIBEC el cual ha abierto tantas puertas para mi desarrollo tanto profesional como personal y que me ha permitido volver a mi segundo hogar. Gracias no solo por ser mi referente que seguir si no por ser un apoyo incondicional en todo momento, siempre tendrás mi admiración.

A Valery Naranjo, por haber abierto sus puertas y por brindar su excepcional conocimiento de un mundo desconocido por mi hasta ahora. Gracias por confiar en mi trabajo y por su disponibilidad para ayudarme a lo largo de estos años, siempre con una sonrisa y los brazos abiertos.

A mis padres y hermano, mi razón principal de continuar cada día y mi eterna luz. Por ustedes soy quien soy y gracias ustedes estoy donde estoy. A pesar de la distancia están siempre muy presentes, todo es para y por ustedes.

A Jordi, gracias por caminar conmigo durante estos años, ser el pilar donde apoyarme y por las palabras de aliento siempre necesarias en el momento justo. Tu cariño y comprensión han sido fundamentales.

A mis compañeros de la Unidad de Endoscopias del Hospital La Fe por su apoyo, especialmente a Noelia por introducirme al mundo de la cápsula y por su disponibilidad para todas mis dudas. A Marco por su inestimable ayuda y su infinito conocimiento, eres un ejemplo que seguir. A Reinier por su trabajo y dedicación para que podamos sacar adelante este trabajo.

Finalmente a todos los profesionales de los hospitales participantes del estudio multicéntrico por su colaboración desinteresada y su disponibilidad.

ÍNDICE

| | |
|--|------------|
| INFORME FAVORABLE DIRECTORES DE TESIS Y TUTOR DE TESIS..... | 3 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 7 |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 11 |
| LISTA DE FIGURAS | 15 |
| LISTA DE TABLAS | 16 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 19 |
| 1.1. Cápsula Endoscópica de Intestino Delgado..... | 21 |
| 1.1.1. Tecnología | 21 |
| 1.1.2. Indicaciones..... | 26 |
| 1.1.3. Complicaciones | 45 |
| 1.1.4. Contraindicaciones..... | 47 |
| 1.1.5. Controversias en cápsula endoscópica | 51 |
| 1.1.6. Futuro de la cápsula endoscópica | 71 |
| 1.2. Inteligencia artificial | 72 |
| 1.2.1 IA en Endoscopia Digestiva generalidades | 76 |
| 1.2.2 IA en Endoscopia Digestiva Alta (EDA) | 77 |
| 1.2.3 IA en Colonoscopia..... | 78 |
| 1.2.4 IA en Cápsula Endoscópica | 80 |
| 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 87 |
| 2.1. JUSTIFICACIÓN:..... | 89 |
| 2.2. HIPÓTESIS:..... | 91 |
| 2.3. OBJETIVOS:..... | 92 |
| 2.3.1. Objetivos principales..... | 92 |
| 2.3.2. Objetivos secundarios del sistema de imagen automatizado | 92 |
| 2.3.3. Objetivos secundarios del estudio multicéntrico observacional..... | 92 |
| 3. METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO | 95 |
| 3.1. PRIMERA FASE: Desarrollo un sistema de análisis de imagen basado en aprendizaje automático | 97 |
| 3.1.1. Materiales | 97 |
| 3.1.2. Extracción de las características..... | 99 |
| 3.1.3. Clasificación..... | 102 |
| 3.1.4. Evaluación | 105 |
| 3.1.5. Aplicación | 106 |
| 3.2. SEGUNDA FASE: Correlación y reproductibilidad del sistema de análisis desarrollado | 107 |
| 3.2.1. Variables analizadas en la fase de correlación: | 108 |
| 3.3. TERCERA FASE: Estudio multicéntrico observacional | 109 |
| 3.3.1. Población a estudio | 110 |
| 3.3.2. Preparaciones | 110 |
| 3.3.3. Centros participantes en el estudio según preparación..... | 113 |
| 3.3.4. Variables analizadas en estudio multicéntrico observacional..... | 113 |
| 3.3.5. Fuente de información | 117 |
| 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 119 |

| | |
|--|------------|
| 5. ASPECTOS ÉTICOS ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO..... | 123 |
| 5.1. Confidencialidad de los datos: | 126 |
| 5.2. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico: | 127 |
| 6. RESULTADOS..... | 129 |
| 6.1. PRIMERA FASE: Desarrollo un sistema de análisis de imagen basado en aprendizaje automático. | 131 |
| 6.2. SEGUNDA FASE: Validación, correlación y reproductibilidad del sistema de análisis desarrollado..... | 135 |
| 6.3. TERCERA FASE: Estudio multicéntrico observacional | 145 |
| 6.3.1 Características demográficas de los pacientes incluidos, según grupo de preparación. | 145 |
| 6.3.2 Motivo de solicitud de CE y procedimientos realizados con anterioridad según grupo de preparación. 147 | |
| 6.3.3 Hallazgos y diagnóstico de CE según tipo de preparación. | 149 |
| 6.3.4 Grado de limpieza del intestino delgado. | 152 |
| 6.3.5 Calidad de limpieza según escala cualitativa Endoclean y grupos de preparación. | 153 |
| 6.3.6 Hallazgos según tipo de preparación vs calidad de limpieza Endoclean..... | 155 |
| 6.3.7 Diagnóstico, tipo de diagnóstico vs calidad de preparación vs tipo de preparación. | 156 |
| 6.3.8 Diferencias entre diagnóstico relevante frente a indicación de la CE..... | 157 |
| 6.3.9 Tiempos de tránsito vs tipos de preparación..... | 158 |
| 6.3.10. Pacientes encamados, estudio incompleto y retenciones. | 159 |
| 6.3.11. Calidad de limpieza según escala subjetiva..... | 161 |
| 6.3.12. Correlación escala cualitativa Endoclean con escala subjetiva de limpieza..... | 162 |
| 6.3.13. Tolerabilidad de la preparación..... | 163 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 167 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 189 |
| 9. ANEXOS | 193 |
| Anexo 1: Aprobación Comité Ética primera y segunda parte..... | 195 |
| Anexo 2: Cuaderno de recogida de datos | 196 |
| Anexo 3: Cuestionario de satisfacción con la preparación..... | 201 |
| Anexo 4: Clasificación AEMPS estudio observacional..... | 203 |
| Anexo 5: Aprobación Comité Ética tercera parte | 205 |
| Anexo 6: Hojas de información al paciente según los diferentes tipos de preparación..... | 207 |
| Anexo 7: Autorizaciones Comunidades Autónomas..... | 212 |
| Anexo 8: Descripción de los hallazgos con diferencias estadísticamente significativas..... | 228 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 231 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------|---|
| ACC | Precisión |
| ADR | Adenoma detection rate |
| AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios |
| AINES | Anti-inflamatorios no esteroidales |
| ALICE | Active locomotive intestinal capsule endoscope |
| ANN | Artificial neural network |
| APAF | Poliposis adenomatosa familiar atenuada |
| APC | Adenomatous polyposis coli |
| ASIC | Circuito integrado de aplicación específica |
| CAC score | Computer assessment of cleansing score |
| CADe | Computer-assisted detection system |
| CADm | Computer-assisted monitoring system |
| CADx | Computer-assisted diagnosis system |
| CCI | Coeficiente de concordancia interclase |
| CCD | Charged coupled device |
| CCR | Cáncer colorrectal |
| CE | Cápsula endoscópica |
| CECDAI | Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index |
| CEIm | Comité Ético de Investigación con Medicamentos |
| CEST | Capsule Endoscopy Structured Terminology |
| CM | Colitis microscópica |
| CMOS | Complementary metal-oxide semiconductor |
| CNN | Convolutional neural network |
| CR | Tasa de finalización de estudios |
| CU | Colitis Ulcerosa |
| DE | Desviación Estándar |
| DL | Deep learning |
| E | Especificidad |
| EB | Esófago de Barrett |
| EC | Enfermedad de Crohn |
| ECe | Enfermedad Celiaca |

| | |
|------------|---|
| EDA | Endoscopia Digestiva Alta |
| EII | Enfermedad Inflamatoria Intestinal |
| ELC | Endomicroscopia láser confocal |
| ELU | Exponential Linear Unit |
| Entero-RM | Enterografía por resonancia magnética |
| Entero-TAC | Enterografía por tomografía computarizada |
| EPA-SP | Estudio posautorización de seguimiento prospectivo |
| ESGE | European Society of Gastrointestinal Endoscopy |
| FICE | Fuji intelligent color enhancement |
| GIST | Tumores del estroma gastrointestinal |
| GLCM | Grey level of co-occurrence matrix |
| HDOO | Hemorragia digestiva de origen obscuro |
| IA | Inteligencia artificial |
| IC | Intervalo de confianza |
| ID | Intestino delgado |
| ITN | Innovative Training Network |
| 1 | Litro |
| LBP | Local Binary Pattern |
| L1 | Lector 1 |
| L2 | Lector 2 |
| MAP | Poliposis asociada a mutaciones asociadas del gen MUTYH |
| MCE | Magnetic capsule endoscopy |
| MGCE | Magnetic guided capsule endoscopy |
| ML | Machine learning |
| MMC | Magnetic maneuverable capsule |
| NBI | Narrow Band Imaging |
| NS | No significativo |
| OAA | Evaluación general de la adecuación |
| OR | Odds ratio |
| PAF | Poliposis adenomatosa familiar |
| PEG | Polietilenglicol |
| PJ | Poliposis Juvenil |
| PNa | Picosulfato sódico |

| | |
|--------|---|
| PS | Fosfato sódico |
| QE | Evaluación cualitativa |
| QV | Calidad de la visualización |
| RD | Rendimiento diagnóstico |
| ReLU | Rectified Linear Unit |
| RPGD | Reglamento de protección de datos |
| RM | Resonancia Magnética |
| S | Sensibilidad |
| SEED | Sociedad Española de Endoscopia Digestiva |
| SBI | Suspected blood indicator |
| SOH | Sangre oculta en heces |
| SPICE | Smooth protruding lesion index on capsule endoscopy |
| SPJ | Síndrome de Peutz-Jeghers |
| SSAEIM | Sparse autoencoder with image manifold constrain |
| SSL | Secure Socket Layer |
| SVM | Support vector machine |
| Sys | Sistema |
| TTG | Tiempo de tránsito gástrico |
| TTID | Tiempo total de tránsito del intestino delgado |
| UPV | Universidad Politécnica de Valencia |
| UWB | Ultra-wide band |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Cápsula endoscópica de un solo uso
Figura 2 Cinturón de sensores
Figura 3 Registrador
Figura 4 Estación de trabajo
Figura 5 Estructura interna de la cápsula endoscópica
Figura 6 Cápsula Patency® degradada
Figura 7 Ejemplo de una Red Neuronal Convolucional
Figura 8 Herramienta para marcado manual de áreas con contenido intestinal y áreas sin contenido intestinal
Figura 9 Ejemplos de contenido intestinal que se encuentran en los estudios de CE de ID
Figura 10 Escala Lab para las diferentes gamas de colores
Figura 11 Ejemplo de áreas originales de imágenes de CE y sus imágenes correspondientes de LBP
Figura 12 Conjunto de hiperplanos obtenidos en la clasificación mediante SVM
Figura 13 Borde óptimo de separación para la clasificación de los datos utilizando SVM
Figura 14 Validación cruzada del grupo de entrenamiento y del grupo de prueba
Figura 15 Mapa de calor obtenido utilizando el modelo de clasificación
Figura 16 Variables relacionadas con la preparación
Figura 17 Variables relacionadas con la petición de la CE según el cuaderno de recogida de datos
Figura 18 Variables relacionadas con procedimientos previos
Figura 19 Ejemplos de falsos positivos y falsos negativos obtenidos con nuestro sistema
Figura 20 Ejemplo de úlcera identificada en CE vs nuestro sistema
Figura 21 Gráfico de Bland Altman observando la concordancia entre lectores y el sistema para establecer región/imagen como limpia o sucia en el promedio de los vídeos completos
Figura 22 Gráfico de Bland Altman observando la concordancia entre lectores y el sistema para establecer región/imagen como limpia o sucia en el total de las 852 imágenes
Figura 23 Procedimientos realizados previa a CE según tipo de preparación
Figura 24 Histograma de la calidad de limpieza según tipo de preparación

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1 Tipos de cápsula endoscópica
- Tabla 2 Causas de Hemorragia digestiva de origen oculto
- Tabla 3 Índice de Lewis
- Tabla 4 Índice de CECDAI (Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index)
- Tabla 5 Índice de Rutgeerts
- Tabla 6 Escala SPICE (Smooth, Protruding Lesion Index on Capsule Endoscopy)
- Tabla 7 Clasificación de Spigelman para poliposis duodenal en la Poliposis Adenomatosa Familiar
- Tabla 8 Seguimiento de pólipos duodenales en Poliposis Adenomatosa Familiar
- Tabla 9 Clasificación de Marsh modificada
- Tabla 10 Contraindicaciones del uso de Cápsula Endoscópica según sus fabricantes
- Tabla 11 Resumen de las diferentes escalas cuantitativas utilizadas para la evaluación de la calidad de la limpieza en la CE de ID
- Tabla 12 Resumen de las diferentes escalas cualitativas utilizadas para la evaluación de la calidad de la limpieza en la CE de ID
- Tabla 13 Resumen de las diferentes escalas cuantitativas y cualitativas utilizadas para la evaluación de la calidad de la limpieza en la CE de ID
- Tablas 14 Resumen de las escalas ordenador dependientes utilizadas para la evaluación de la limpieza del ID en CE
- Tabla 15 Cápsulas guiadas con sistemas magnéticos
- Tabla 16 Tipos de Inteligencia Artificial y su utilidad
- Tabla 17 Estudios de IA utilizados en EDA
- Tabla 18 Sistemas de detección automática de pólipos en colonoscopia
- Tabla 19 Escala subjetiva del grado de limpieza del intestino delgado
- Tabla 20 Composición de los diferentes tipos de laxantes utilizados en la preparación de la CE
- Tabla 21 Centros participantes según preparación
- Tabla 22 Tipo de preparación y número de pacientes incluidos
- Tabla 23 Evaluación del CEIm para las diferentes fases del estudio
- Tabla 24 Número de regiones por grupo de validación cruzada
- Tabla 25 Resultados obtenidos en los cinco modelos de prueba utilizando Support Vector Machine (SVM)

| | |
|----------|--|
| Tabla 26 | Resultados obtenidos en los cinco modelos de prueba utilizando CNN |
| Tabla 27 | Motivo de solicitud de CE |
| Tabla 28 | Hallazgos encontrados en los estudios de CE utilizados para la validación del sistema |
| Tabla 29 | CCI entre los lectores y el sistema en el promedio de los videos completos |
| Tabla 30 | CCI entre los lectores y el sistema en las 852 imágenes |
| Tabla 31 | Correlación kappa (CK) y kappa de Fleiss (CK Fleiss) interobservador según la escala de limpieza y según categoría |
| Tabla 32 | Características demográficas de los pacientes incluidos según los grupos de preparación |
| Tabla 33 | Motivo de solicitud de los pacientes sometidos a cápsula endoscópica según tipo de preparación |
| Tabla 34 | Hallazgos de la CE según tipo de preparación |
| Tabla 35 | Diagnósticos más frecuentes observados en la CE según grupo de preparación |
| Tabla 36 | Otros diagnósticos según preparación |
| Tabla 37 | Ánalisis de la calidad de limpieza con el sistema Endoclean según grupo de preparación |
| Tabla 38 | Evaluación de calidad de preparación con el sistema Endoclean entre peor calidad y mejor calidad, según grupos de limpieza |
| Tabla 39 | Escala cualitativa Endoclean según tipo de preparación |
| Tabla 40 | Agrupación de escala cualitativa Endoclean en Buena y Mala según tipo de preparación |
| Tabla 41 | Preparación laxante vs dieta según calidad de estudio |
| Tabla 42 | Hallazgos según tipo de preparación vs calidad de limpieza utilizando la escala cualitativa Endoclean |
| Tabla 43 | Detalle de las características de los hallazgos catalogados como úlcera y diferencias entre los grupos de limpieza |
| Tabla 44 | Detalle de las características de los hallazgos catalogados como lesión vascular y diferencias entre los grupos de limpieza. |
| Tabla 45 | Diferencias entre tipo de diagnóstico y calidad de la limpieza según tipo de preparación |
| Tabla 46 | Diferencias entre calidad de limpieza y diagnóstico establecido |
| Tabla 47 | Diagnóstico relevante vs indicación de CE según grupo de preparación |
| Tabla 48 | Diferencias entre grupos de preparación y tiempos de tránsito en la CE |
| Tabla 49 | Calidad de estudio pacientes encamados según tipo de preparación |

| | |
|----------|--|
| Tabla 50 | Estudios completos e incompletos según tipo de preparación |
| Tabla 51 | Calidad de estudio pacientes con estudios incompletos según tipo de preparación |
| Tabla 52 | Escala subjetiva de limpieza según tipo de preparación |
| Tabla 53 | Agrupación de escala subjetiva en Buena y Mala según tipo de preparación |
| Tabla 54 | Correlación entre escala subjetiva de limpieza y escala cualitativa Endoclean. |
| Tabla 55 | Índice de correlación de Kappa (CK) obtenido entre escala subjetiva y escala cualitativa Endoclean según tipo de preparación |
| Tabla 56 | Índice de correlación de Kappa de Fleiss (CK) obtenido entre escala subjetiva y escala cualitativa Endoclean según tipo de preparación |
| Tabla 57 | ¿Qué tan fácil fue tomar la preparación? |
| Tabla 58 | ¿Qué opina de la cantidad de líquidos administrados? |
| Tabla 59 | ¿Suspendió alguna de sus actividades por la preparación? |
| Tabla 60 | Si ha tenido molestias durante la preparación, indique cuáles fueron |
| Tabla 61 | Experiencia global con la preparación |
| Tabla 62 | Experiencia global según calidad de la preparación y según preparación |
| Tabla 63 | Si tiene que repetir el procedimiento, ¿le gustaría recibir la misma preparación? |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Cápsula Endoscópica de Intestino Delgado

La cápsula endoscópica (CE) es una técnica de diagnóstico endoscópico introducida en el año 2001¹, diseñada en un inicio para el estudio del intestino delgado (ID). Es un procedimiento mínimamente invasivo, que permite visualizar lesiones en segmentos del ID en los cuales no se pueden objetivar con otros métodos diagnósticos disponibles. Múltiples estudios han confirmado su eficacia y guías de práctica clínica europeas y americanas, recomiendan su uso como primera línea para el diagnóstico de patologías del intestino delgado como, por ejemplo: sospecha de sangrado digestivo de origen oscuro, sospecha de Enfermedad de Crohn, sospecha de tumores del intestino delgado o en el seguimiento de síndromes polipósicos hereditarios^{2,3}. A lo largo de estos años se han desarrollado avances tecnológicos importantes, que han permitido el lanzamiento al mercado de cápsulas de segunda y tercera generación^{4,5}. Este hecho ha ampliado también las indicaciones de su uso, pudiendo optar por otro tipo de cápsulas como son las de esófago y de colon⁵.

1.1.1. Tecnología

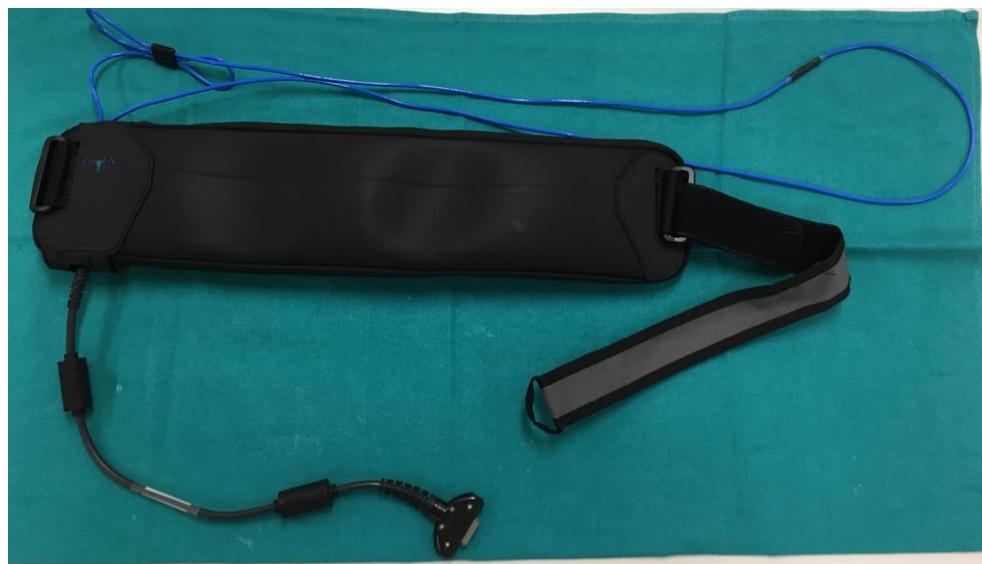
1.1.1.1 Generalidades

La CE es un sistema que se divide en cuatro componentes principales⁶:

1. La cápsula endoscópica de un solo uso



2. Cinturón de sensores

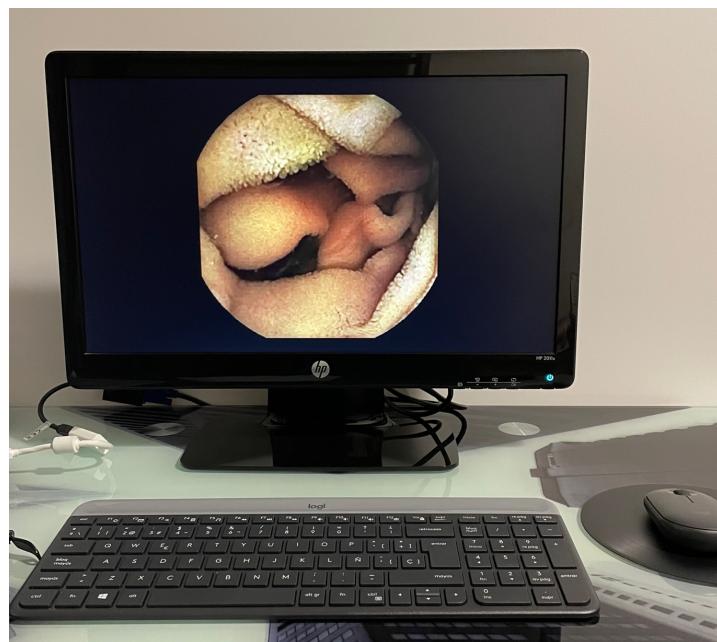


3. Registrador



Imagen obtenida de Medtronic <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/capsule-endoscopy/pillcam-sb3-system.html>

4. Estación de trabajo



Las cápsulas actuales pesan menos de 4 gramos y tienen un diámetro aproximado de 11 mm x 26 mm de longitud. Son hechas de material biocompatible que es resistente a los fluidos gástricos⁷.

La estructura de la cápsula consta de siete elementos que se pueden observar en la figura 5:

1. Domo óptico
2. Soporte de lente
3. Lente
4. Luz LED (diodos emisores de luz)
5. Captador de imagen (semiconductor de metal oxido complementario CMOS o dispositivo de carga acoplada CCD en sus siglas en inglés), dependiendo del fabricante
6. Batería
7. Unidad de microcontrol o circuito integrado de aplicación específica (ASIC)
8. Antena

Figura 5

Estructura interna de la cápsula endoscópica

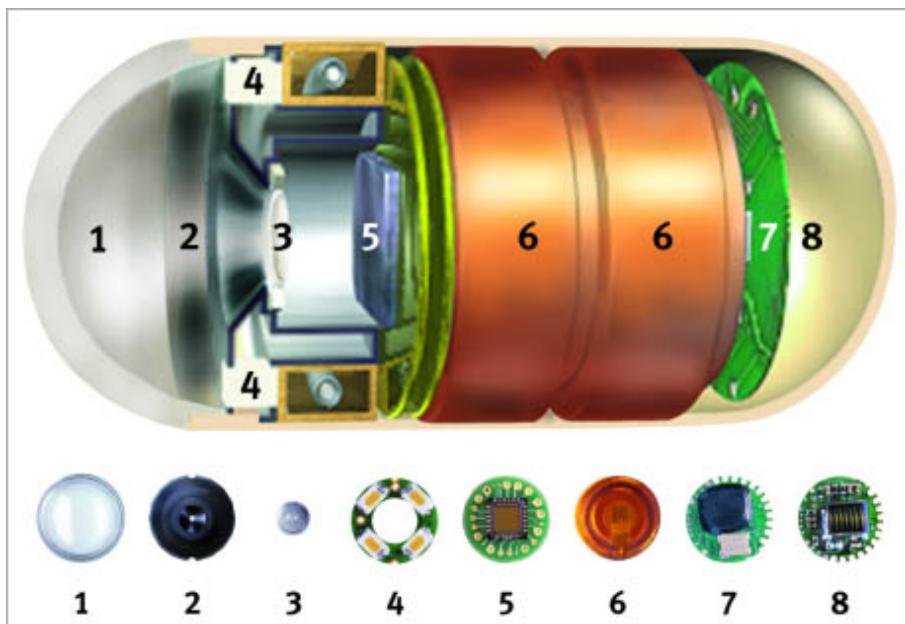


Imagen obtenida de Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia: Efectividad diagnóstica, seguridad y utilidad clínica de la cápsula endoscópica en el diagnóstico de diferentes patologías del intestino delgado. Leonor Varela Lema, Alberto Ruano Raviña. 2005. <https://avalia-t.sergas.gal/DXerais/525/INF200504CapsulaEndoscopica.pdf>

Existen seis sistemas de cápsulas de intestino delgado comercialmente disponibles⁸. Las cápsulas más utilizadas en nuestro medio son las PillCam™, fabricadas por la compañía Medtronic PLC (Dublín, Israel). Otros sistemas de cápsulas disponibles fabricadas en otras compañías son: Olympus Endoscapsule® (Olympus, Japón), OMOM® (Jianshan, Science and Technology Group Co, Ltd, Chonqing, China), CapsoCam® SV-1 (CapsoVison Inc, Saratoga, CA, USA), Mirocam® Capsule (Intromedic, Seoul, Korea) y Navicam®SB (AnX Robotica, Plano, Texas, EEUU)^{6,9,10}. En cuanto al rendimiento diagnóstico, tasa de estudios completados y calidad de imagen, no existen diferencias entre los distintos tipos de cápsula⁶. Las diferencias que presenta cada una vienen dada por el tipo de sistema de captura de imagen y el sistema informático utilizado para la lectura de la cápsula. Cada sistema dispone de su propio programa para lectura y evaluación de las imágenes obtenidas durante el estudio.

En la tabla 1 se resumen las características de los distintos tipos de cápsulas que se utilizan para el estudio del intestino delgado:

Tabla 1 Tipos de cápsula endoscópica

| TIPO DE CÁPSULA | PillCam™ SB3 | Mirocam®MC-1000W | Endocapsule® EC-S10 | OMOM® 2 | CapsoCam Plus® | Navicam® |
|--|---|---|---|---|---|---|
| Compañía | Medtronic | Intromedic | Olympus | Jianshan Science and Technology | Capsovission | AnX Robotica |
| |  |  |  |  |  |  |
| Largo (mm) | 26.2 | 24.5 | 26 | 25.4 | 31 | 27 |
| Diámetro (mm) | 11.4 | 10.8 | 11 | 11 | 11 | 11.8 |
| Peso (g) | 3 | 3.25-4.70 | 3.3 | <4.5 | 4 | 5 |
| Número de Cámaras | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 |
| LEDs | 4 | 6 | 6 | 6 | 16 | 6 |
| Ajuste automático de luz | Si | Si | Si | - | Si | Si |
| Frecuencia (fotos por segundo) | 2-6 | 3 | 2 | 2-4 | 3-5 (por camera) | 0,5 - 6 |
| Resolución (pixeles) | 340x340 | 320x320 | 512x512 | 256x256 | 221,884 | 640x480 |
| Ángulo de visión | 156° | 170° | 160° | 157° | 360° | 140° |
| Profundidad de visualización (mm) | N/A | 7-20 | 0-20 | 0-35 | 0-18 | N/A |
| Duración de batería (horas) | ≥11 | ≥11 | ≥12 | ≥10 | ≥15 | 12 |
| Tecnología de transmisión de imagen | Radiofrecuencia | Human Body Communications | Radiofrecuencia | Radiofrecuencia | Almacenamiento interno mediante USB | Radiofrecuencia |
| Aprobada por la FDA | 2013 | 2012 | 2013 | N/A | No | No |
| Recuperar | No | No | No | No | Si | No |

1.1.1.2 Procedimiento

Para iniciar con el funcionamiento de la CE, se coloca al paciente el cinturón de sensores o antenas. A su vez se conecta a este el registrador. La CE es entonces activada e inicia la emisión de luz a través de los diodos LED y la captura de imágenes. El lente se encuentra sobre el semiconductor óxido o sobre el dispositivo de carga acoplada. Este semiconductor obtiene su energía de las baterías en el interior de la cápsula, que tienen una vida promedio de 11 horas. Desde que se inicia con la toma de imágenes, estas son retransmitidas a través de las antenas del cinturón al registrador conectado en el cinturón del paciente. Por este mismo registrador se puede realizar lectura en tiempo real del procedimiento en la mayoría de los sistemas que existen en el mercado.

Una vez transcurrido el tiempo necesario para realizar el procedimiento (aproximadamente 10 horas), se desconecta el sistema del paciente. El registrador es entonces conectado a la estación de trabajo, donde se inicia la descarga de todas las imágenes obtenidas a lo largo del procedimiento. Estas

imágenes serán analizadas posteriormente por el lector utilizando un programa específico, según la CE que se utilice.

Los programas utilizados para el análisis de los procedimientos de CE presentan varias características que facilitan la lectura de los estudios. Entre ellas están:

- Un indicador de probable sangrado (SBI Suspected Blood Indicator): donde se pueden observar un avance de aquellas imágenes marcadas que probablemente tienen contenido hemático.
- Modo de revisión rápida: avance de las imágenes más relevantes que pueden ser de interés para una revisión más rápida.
- Visualización: en muchos de los programas se pueden observar uno o hasta varias imágenes a la vez.
- Disminución de las imágenes redundantes o repetitivas en el momento de iniciar la evaluación del estudio.
- Función de rastreo y localización de la cápsula, en algunos programas se puede incluso observar un esquema en tres D.
- Al revisar las imágenes de las cápsulas, se puede también mejorar la calidad de visualización mediante las técnicas de realce de color o de imagen, ya sea con FICE (PillCamTM) o con ALICE (Mirocam[®]).

1.1.2. Indicaciones

Las indicaciones más comunes para el uso de la CE en ID según las recomendaciones de las guías de práctica clínica tanto europeas como americanas son ^{2,3}:

1.1.2.1 Hemorragia del Intestino Delgado

Conocida también como Hemorragia digestiva de origen obscuro (HDOO). Representa del 5 al 10% de aquellos pacientes que presentan hemorragia digestiva ^{11,12,13}. Tras la introducción de la CE y la enteroscopia, muchas de las patologías que ocasionan HDOO han sido identificadas en el intestino delgado (75%)⁵, razón por la cual en los últimos años se recomienda describir a este tipo de entidad como hemorragia digestiva que se origina en el ID¹³.

Se define como una hemorragia digestiva persistente y recurrente en la que no se ha podido identificar su origen tras la realización de una endoscopia digestiva alta (EDA) o colonoscopia.

Puede ser clasificada como¹²:

- Manifiesta: donde la hemorragia es clínicamente evidente en forma hematoquecia o melenas.
- Oculta: donde el sangrado solo es evidente si se determina una prueba de sangre oculta en heces (SOH) positivo con o sin presencia de anemia ferropénica.

La precisión con la cual la CE es capaz de diagnosticar una patología no ha sido demostrada de forma fehaciente, debido a que no existe un gold-standard con que compararlo. No obstante, se ha podido demostrar la tasa de detección de lesiones que son clínicamente significativas (rendimiento diagnóstico RD).

La CE ha demostrado presentar un rendimiento diagnóstico elevado en los casos de HDOO al ser comparada con otros procedimientos diagnósticos. En comparación con la enteroscopia, su RD llega a alcanzar el 72% en un estudio randomizado publicado en 2016¹⁴. Así mismo se ha visto que su rendimiento es mayor en aquellos casos de HDOO manifiesta en comparación con los pacientes con HDOO oculta, como lo demostrado por Beccari G, et al¹⁵ y Shinozaki S, et al¹⁶.

Las causas más comunes de sangrado del ID se encuentran en la tabla 2.

Tabla 2 Causas de Hemorragia digestiva de origen oculto

| Causas comunes | | Causas inusuales |
|------------------------------------|----------------------|---|
| Menor de 40 años | Mayor de 40 años | |
| Enfermedad Inflamatoria Intestinal | Angiectasia | Púrpura de Henoch-Schonlein |
| Lesión de Dielafoy's | Lesión de Dielafoy's | Amiloidosis |
| Neoplasia | Neoplasia | Síndrome de nevus azul (Blue rubber bleb nevus syndrome) |
| Divertículo de Meckel | Úlcera por AINES | Pseudoxantoma elasticum Síndrome de Osler-Weber-Rendu Sarcoma de Kaposi Síndrome de Plummer-Vinson Síndrome de Ehlers-Danlos Síndromes polipósicos hereditarios Papulosis maligna atrófica Hematabilia Fístula aorta-entérica Hemosuccus entericus |

Ante la sospecha de sangrado de ID manifiesto, se recomienda realizar el estudio de CE lo más pronto posible; de forma óptima, dentro de los primeros 48 horas de haber presentado la clínica, ya que

mejora el rendimiento diagnóstico². La CE es recomendada como prueba diagnóstica de primera línea para el estudio de ID en pacientes en los que no se han encontrado hallazgos tras realizarse previamente endoscopia digestiva alta y una colonoscopia.

Después de identificar la fuente del sangrado de ID, lo que se recomienda es la evaluación de las lesiones encontradas si estas son susceptibles de ser tratadas con cualquier método endoscópico como es la enteroscopia con pulsión, enteroscopia asistida con uno o dos balones o enteroscopia espiral dentro de las primeras 48 a 72 horas².

1.1.2.2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Enfermedad de Crohn.

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) son un grupo de patologías que se caracterizan por la presencia de inflamación crónica que afecta primordialmente tracto gastrointestinal. Dentro de la EII podemos encontrar varias patologías, entre ellas la Enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis microscópica (CM) entre otras.

La EC es un trastorno inmunitario crónico que afecta frecuentemente todo el tracto gastrointestinal desde la boca al ano. Su diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos, analíticos, endoscópicos, histológicos y de imagen radiológica.

La presencia de un cuadro clínico caracterizado por diarrea crónica (más de 4 semanas) con presencia de elevación de reactantes de fase aguda y elevación de calprotectina fecal puede orientar al diagnóstico de EC. Ante la sospecha de este trastorno se recomienda realizar colonoscopia con ileoscopia junto con una prueba de imagen. La mayor parte de casos de EC se encuentran localizados a nivel del íleon terminal (90%), aunque existe un gran porcentaje de pacientes que presenta afectación a nivel de todo el intestino delgado (66%)¹¹. Se ha visto que hasta un 83% de pacientes con EC pueden presentar afectación del ID en el momento de su diagnóstico². Muchas veces por la naturaleza parcheada de la enfermedad, la ileoscopia puede resultar negativa.

Existen métodos de diagnóstico radiológico que permite evaluar el intestino delgado como la enterografía por tomografía computarizada (entero-TAC) y la enterografía por resonancia magnética (entero-RM). Estos métodos nos permiten valorar la existencia de engrosamiento de la pared del intestino delgado, presencia de atenuación de la grasa mesentérica o presencia de adenopatías o

tractos fistulosos, entre otros. La entero-RM se ha convertido en una de las técnicas de imagen preferidas en pacientes con EC. Sin embargo, una desventaja que presentan tanto la resonancia magnética como la tomografía computarizada es que no permiten valorar la presencia de lesiones sutiles en el intestino delgado. Es por esto por lo que la CE se ha utilizado como método diagnóstico no solo en aquellos pacientes con sospecha de EC, sino también en los pacientes con diagnóstico establecido que no responden al tratamiento.

- **Indicaciones de la CE en la EC**

- **Sospecha de EC:**

La primera línea de investigación ante la sospecha de EC es la colonoscopia e ileoscopia. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes donde esta es normal debido a la naturaleza parcheada de la enfermedad o en los que no se ha logrado una adecuada intubación del íleon. En aquellos pacientes donde la ileocolonoscopia es normal o no se ha podido evaluar el íleon y se mantiene una alta sospecha de EC sin síntomas obstrutivos; la CE es el método diagnóstico recomendado por las guías de práctica clínica. Proporciona una evaluación completa del intestino delgado, permitiendo excluir lesiones a lo largo de todo el órgano. Es la segunda indicación más importante de la CE tras la HDOO. Su valor predictivo negativo en varios estudios es de 96 – 100%¹¹.

Las lesiones observadas y que están asociadas a EC son la presencia de eritema, erosiones o aftas, úlceras o estenosis^{17, 18}. Estas lesiones no son patognomónicas de la enfermedad ya que pueden ser encontradas en dos tercios de pacientes que toman antiinflamatorios no esteroides (AINES) y en un 10% de pacientes sin patología¹⁹. Por este motivo se recomienda interrumpir el uso de AINES un mes previo a realizar el procedimiento¹⁹.

Dos meta-análisis comparan la CE con otras modalidades diagnósticas en la investigación de EC en pacientes con sospecha de EC. El primer meta-análisis publicado en 2006 por Triester S, et al²⁰ describe un RD de la CE comparado con el tránsito intestinal con bario de 43% vs 13% (no estadísticamente significativa), comparado con entero-TAC de 70% vs 21% y comparado con ileocolonoscopia de 33% vs 26% (no estadísticamente significativa).

El segundo meta-análisis lo lleva a cabo Dionisio PM, et al²¹. La RD de la CE en comparación con el tránsito baritado intestinal fue de 52% vs 16%; con entero-TAC de 52% vs 16%; con ileocolonoscopia de 47% vs 25%; enteroscopia de 66% vs 9% y con entero-RM 55% vs 45%, siendo esta última no estadísticamente significativa. Por lo tanto, se ha establecido que la CE es la prueba diagnóstica de elección en aquellos pacientes con sospecha de EC e ileocolonoscopia negativa en ausencia de síntomas de obstrucción o estenosis conocida^{2,19}.

- **EC establecida:**

En aquellos pacientes con EC establecida, la CE está indicada ante un cambio de la clínica, cuando se quieran realizar cambios en el manejo y en el caso de una potencial reclasificación de la enfermedad.

En este grupo de pacientes existe un mayor riesgo de retención de la cápsula debido a la eventual presencia de estenosis debido a la naturaleza de la enfermedad, este riesgo se eleva a 8,2% en comparación con pacientes con sospecha de EC que tienen un riesgo de retención de aproximadamente 3.6%²². Ante la sospecha de estenosis, estas deben ser descartadas con técnicas de imagen o empleando la cápsula Patency®, la cual se expondrá más adelante.

En el caso de la EC establecida se ha visto que el RD es mayor en comparación con otras modalidades diagnósticas. Esto es demostrado nuevamente en los dos meta-análisis antes mencionados. Triester S, et al²⁰ evidenció un RD de la CE comparado con el tránsito intestinal baritado de 78% vs 32%, entero-TAC 68% vs 38% y la ileocolonoscopia de 86% vs 60%, todos los valores son estadísticamente significativos.

Dioniso PM, et al²¹ describe el RD de la CE comparado con el tránsito intestinal baritado, la entero-TAC, la ileocolonoscopia, la enteroscopia y la entero-RM fue de 71% vs 36%; 68% vs 38%; 70 vs 57%; 60% vs 9% y 72% vs 50% respectivamente; siendo esta última la única no estadísticamente significativa. Ambos autores concluyen de la utilidad de la CE, especialmente en aquellos pacientes con EC ya establecida que están siendo evaluados por recurrencia.

- **Monitorización de la extensión de la actividad:**

La CE se debe considerar como procedimiento de segunda línea para la monitorización de la extensión de la enfermedad en aquellos pacientes con EC establecida previa la realización de métodos de diagnóstico por imagen. La CE se puede utilizar en aquellos casos de síntomas que no se explican con los hallazgos de la colonoscopia y las pruebas de imagen; y en los que sospeche hallazgos que puedan cambiar el manejo. Se ha establecido que la mitad de los pacientes con EC ileal o colónica presentan también afectación del ID, siendo la distribución más frecuente el íleon en un 67%, yeyuno en 57% y duodeno en 32%²³.

- **Evaluación de la curación mucosa:**

Uno de los objetivos principales del tratamiento médico de la EC es la curación mucosa, definida como la ausencia de inflamación en la endoscopia. La remisión clínica y mucosa de la EC mejora el pronóstico de los pacientes, asociado a menos complicaciones e intervenciones quirúrgicas²⁴. Existen dos índices validados para la evaluar la localización y severidad de las lesiones en la EC al utilizar la CE. Estos dos índices son el índice de Lewis y CECDAI (Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index), que se pueden observar en la tabla 3 y tabla 4.

Tabla 3 Índice de Lewis

| Parámetro | Número | Puntuación | Extensión longitudinal | Puntuación | Descriptor | Puntuación |
|----------------------------|------------|------------|------------------------|------------|-----------------------|------------|
| Apariencia de vellosidades | Normal | 0 | Segmento corto | 8 | Simple | 1 |
| | Edematosas | 1 | Segmento largo | 12 | Parcheado | 14 |
| | | | Todo el tercio | 20 | | |
| Úlceras | Ninguno | 0 | Segmento corto | 8 | < ¼ | 9 |
| | Única | 3 | Segmento largo | 12 | ¼ a ½ | 12 |
| | Algunas | 5 | Todo el tercio | 20 | > ½ | 18 |
| | Múltiples | 10 | | | | |
| Estenosis | Ninguna | 0 | Ulcerada | 24 | Retiene la cápsula | 7 |
| | Única | 14 | No ulcerada | 2 | No retiene la cápsula | 10 |
| | Múltiple | 20 | | | | |

- *Cálculo de la puntuación: Suma total del edema de vellosidades (número x extensión x descriptor) + úlceras (número x extensión x descriptor) del segmento más afectado + estenosis (número x extensión x descriptor).*
- *Se divide a los segmentos en tercios de acuerdo con el tránsito intestinal.*
- *La extensión se considera como segmento corto: < 10% del tercio; segmento largo: 10 – 50% del tercio; todo el segmento: > 50% del segmento.*

Tabla 4 Índice de CECDAI (Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index)

| | | |
|------------------------------|---|---|
| A. Puntuación de Inflamación | 0 | Ninguna |
| | 1 | Leve a moderado edema/hiperemia/denudación |
| | 2 | Severo edema/hiperemia/denudación |
| | 3 | Sangrado, exudado, erosión, úlcera pequeña (< 0.5 cm) |
| | 4 | Úlcera mediana (0.5 – 2 cm) Pseudopólipos |
| | 5 | Úlcera grande > 2 cm |
| B. Puntuación de extensión | 0 | Ninguna |
| | 1 | Enfermedad focal (segmento único afectado) |
| | 2 | Enfermedad parcheada (2 – 3 segmentos afectados) |
| | 3 | Enfermedad difusa (> 3 segmentos afectados) |
| C. Puntuación estenosis | 0 | Ninguna |
| | 1 | Única, permite el paso |
| | 2 | Múltiples, permite el paso |
| | 3 | Obstrucción |

- *El intestino delgado es dividido en dos segmentos: proximal (1) y distal (2), según el tiempo de tránsito.*
- *La puntuación total: (A1 x B1 + C1) + (A2 x B2 + C2).*

Estos índices son ampliamente utilizados y presentan una excelente correlación entre lectores y entre ellos. Los niveles de CECDAI de 3,8 y 5,8 son correspondientes con el umbral del índice de Lewis de 135 y 790 respectivamente. El índice de Lewis ha sido incluido como parte del programa de lectura de PillCam™ para mayor facilidad en su cálculo.

Existen varios ensayos clínicos donde se ha evaluado la utilidad de la CE para la evaluación de la curación mucosa en pacientes con EC del ID y así monitorizar el resultado del tratamiento, todos ellos en su mayoría retrospectivos y heterogéneos en su metodología. Una revisión sistemática demostró que la CE puede evaluar la curación mucosa con una correlación significativa entre la escala de Lewis y la calprotectina fecal²⁵. Sin embargo, no se ha definido como es la remisión endoscópica demostrada por CE, ni existe tampoco un consenso ni criterios validados que nos indiquen que se ha logrado curación mucosa endoscópica en el ID (mucosa normal o ausencia de úlceras superficiales o profundas). Por lo tanto su utilidad para monitorización del tratamiento debe estar demostrada en estudios randomizados de tipo prospectivos.

- Evaluación de la recurrencia postquirúrgica:

La recurrencia de EC se detecta endoscópicamente en el 73 - 93% de pacientes tras un año de la intervención quirúrgica, sin embargo solo el 20 – 37% presentan clínica²⁶. Para su diagnóstico las guías de práctica clínica recomiendan su diagnóstico con una ileocolonoscopia y que no se reemplace

con la CE. Para evaluar la recurrencia el índice endoscópico utilizado es el índice de Rutgeerts (tabla 5). En estos pacientes se aconseja la ileocolonoscopia entre 6 meses a un año tras la cirugía para evaluar la recurrencia.

Tabla 5 Índice de Rutgeerts:

| GRADO | HALLAZGO ENDOSCÓPICO |
|-------|--|
| i0 | Sin lesiones |
| i1 | < de 5 lesiones aftosas |
| i2a | Lesiones confinadas a la anastomosis |
| i2b | 5 lesiones aftosas con mucosa normal entre lesiones; áreas salteadas de lesiones más grandes |
| i3 | Ileítis aftosa difusa sobre mucosa inflamada |
| i4 | Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos y/o estenosis |

La mayoría de los estudios realizados para evaluar la CE en la evaluación de la recurrencia postquirúrgica son de tipo retrospectivo con un diseño de metodología muy variado. La misma revisión sistemática de Le Berre C, et al²⁵ demostró que la CE puede ser efectiva en detectar la recurrencia postoperatoria de forma similar a la ileocolonoscopia y que puede detectar lesiones no observadas en esta última en la mitad de los pacientes, aunque recomienda la necesidad de mayor número de estudios de tipo randomizados y prospectivos para recomendar su uso. No obstante, puede ser indicada cuando la endoscopia está contraindicada o sea insatisfactoria, en anastomosis de difícil acceso o por preferencia de los pacientes.

El estudio prospectivo realizado por Pons Beltrán V, et al²⁷ (2007), evaluó la recurrencia de la EC en pacientes que habían sido intervenidos realizando una anastomosis ileocólica sin tratamiento. En 24 pacientes se realizó colonoscopia y CE con 2 semanas de diferencia y fueron evaluados por investigadores que eran ciegos al resultado de ambas técnicas. En este estudio se evidenció que la CE visualizó recurrencia de EC en 15 de los pacientes, mientras que la colonoscopia solo en 6 de ellos; confirmando que su uso en pacientes con EC recurrente es de gran ayuda.

1.1.2.3 Sospecha de Tumores Intestinales

Los tumores del ID son una entidad rara, constituyendo el 3 – 6% de todas las neoplasias gastrointestinales. Las manifestaciones clínicas de estos tumores son inespecíficas siendo su diagnóstico temprano muy difícil. Dentro de tumores benignos podemos encontrar adenomas,

leiomiomas, fibromas y lipomas. Su hallazgo suele ser de forma incidental, ya que en la mayoría de las veces los pacientes son asintomáticos. Los tumores malignos incluyen adenocarcinomas, linfoma, sarcoma, carcinoide, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores no GIST y tumores metastásicos.

La mayoría de tumores del ID son detectados con la CE durante la investigación de HDOO en un 5 – 7% de pacientes²⁸. La capacidad diagnóstica de la CE es similar a la de la enteroscopia de doble balón y enteroscopia intra-operatoria y es superior al tránsito baritado¹¹. Sin embargo, existe limitación en su capacidad diagnóstica especialmente en tumores pequeños y pólipos del duodeno y del yeyuno proximal y aquellos tumores de naturaleza submucosa como son los tumores neuroendocrinos y los GIST.

Ante el desafío que representa el diagnóstico de tumores del ID, se han desarrollado unos criterios y una escala para caracterizar mejor este tipo de lesiones. Una de las limitaciones de la CE es la imposibilidad de insuflar aire o agua en el intestino o la toma de biopsias ante lesiones sospechosas. Los tumores submucosos representan otro inconveniente ya que pueden ser confundidas por protuberancias producidas por angulaciones normales o impresión de un asa adyacente. Por ello es importante observar en la mucosa adyacente la presencia de cambio de color, sangrado, superficie irregular o presencia de erosiones o úlceras sobre la lesión.

En el 2011 Girelli C, et al²⁹ desarrolló una escala denominada SPICE (Smooth, Protruding Lesion Index on Capsule Endoscopy) que se presenta en la tabla 6.

Tabla 6 Escala SPICE

| Criterio | Puntuación | |
|--|------------|----|
| | No | Si |
| Límite mal definido con la mucosa adyacente | 1 | 0 |
| Diámetro mayor que su altura | 1 | 0 |
| Lumen visible en las imágenes en las que aparece | 0 | 1 |
| Imagen de la lesión por más de 10 minutos | 0 | 1 |

Un valor de más de 2 obtuvo una sensibilidad del 83% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de lesiones submucosas en este estudio. Otras características que pueden sugerir un proceso submucoso son umbilicación central, lobulación, apariencia tensa de la mucosa y presencia de pliegues que van hacia el proceso, pero no a través de él.

Ante la sospecha de presencia de tumores en el ID, se recomienda estudios adicionales. En el caso de tumores que se encuentran principalmente en el yeyuno proximal, la enteroscopia es requerida para la toma de biopsias del tumor. Cabe mencionar que ante un diagnóstico fidedigno de tumor, la cirugía es justificada antes de la realización de enteroscopia con toma de biopsias.

En el caso de lesiones submucosa y la imposibilidad de llegar con la enteroscopia, las guías de práctica clínica recomiendan realizar exámenes de imagen para confirmar el diagnóstico. Estas pruebas también nos pueden indicar si existe algún criterio de inoperabilidad.

1.1.2.4 Síndromes Polipósicos

Síndromes polipósicos adenomatosos

Existen tres síndromes hereditarios donde la presencia de mutaciones genéticas aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal, caracterizados por la aparición temprana de múltiples adenomas colorrectales. Estos son la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), la Poliposis Familiar Atenuada (APAF) y la poliposis asociada a mutaciones asociadas del gen MUTYH (MAP). La CE se ha utilizado para la ayuda diagnóstica en pacientes con PAF y APAF que son las que trataremos a continuación.

▪ Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (>100) a lo largo de todo el intestino grueso, que se desarrollan usualmente durante la segunda década de vida³⁰.

Casi todos los pacientes desarrollan cáncer colorrectal (CCR) si no son identificados antes de los 40 años. No obstante, representan solo un 1% o menos de casos de CCR³¹. Los pólipos adenomatosos

también se desarrollan en el tracto gastrointestinal superior como el duodeno, donde el 5% de ellos progresan a tumor maligno³¹. También se pueden desarrollar pólipos adenomatosos en la cavidad gástrica, aunque no se ha demostrado un aumento de riesgo de cáncer gástrico. Se asocia también este síndrome a mayor riesgo de cáncer neurológico, tiroideo y hepático.

El 85% de las familias con PAF clásica tienen alteración del gen APC (adenomatous polyposis coli) localizado en el cromosoma 5q21- q22 y que se hereda de forma autosómica dominante. En los pacientes diagnosticados con PAF se debe recomendar un estudio genético con análisis de mutaciones y asesoramiento genético en sus familiares. A todos los familiares de primer grado o familiares que presenten una mutación genética se debe recomendar examinación periódica de recto-sigma desde la adolescencia temprana y del tracto digestivo superior a partir de los 25 – 30 años para seguimiento de desarrollo de adenomas duodenales.

El tratamiento de la poliposis colónica radica en colectomía o protocolectomía una vez se ha desarrollado la poliposis. El tratamiento de los adenomas duodenales depende de la gravedad de la enfermedad. La gravedad de la poliposis duodenal puede ser evaluada por la clasificación de Spigelman³¹ (tabla 7).

Tabla 7 Clasificación de Spigelman para poliposis duodenal en la PAF

| Criterio | 1 punto | 2 puntos | 3 puntos |
|------------------------|---------|---------------|----------|
| Número de pólipos | 1 – 4 | 5 – 20 | >20 |
| Tamaño de pólipos (mm) | 1 – 4 | 5 – 10 | >10 |
| Histología | Tubular | Túbulo veloso | Veloso |
| Displasia | Leve* | Moderado | Severo^ |

- Estadio 0: 0 puntos; Estadio I: 1-4 puntos; Estadio II: 5-6 puntos; Estadio III: 7-8 puntos; Estadio IV: 9-12 puntos.
- *: displasia de bajo grado. ^: displasia de alto grado.

El 80% de pacientes presenta un estadio entre I y III; 10 – 20% presentan estadio IV³¹. Los pacientes con este último estadio tienen más riesgo de desarrollar cáncer, aquellos en estadios más tempranos pueden progresar a cáncer entre 15 a 20 años.

Los pólipos de yeyuno e íleon se pueden encontrar en pacientes con PAF entre un 40 – 70% y se ha visto asociación entre la severidad de la poliposis duodenal y la presencia de pólipos en intestino

delgado en regiones más distales¹¹. El 50% de adenomas del ID se encuentran en yeyuno y el 20% en íleon terminal. Se han encontrado pólipos de entre 1 mm y 10 mm.

Las recomendaciones para intervalo de seguimiento en pacientes con poliposis duodenal dependen del estadio de Spigelman que se puede observar en la tabla 8³⁰:

Tabla 8 Seguimiento de pólipos duodenales en PAF

| Clasificación de Spigelman | Seguimiento (años) |
|----------------------------|--------------------|
| 0-I | 5 |
| II | 3 |
| III | 1-2 |
| IV | Considerar cirugía |

En los pacientes con PAF que deben mantener un seguimiento para poliposis de ID, las guías europeas recomiendan el uso de endoscopia convencional o duodenoscopia. Los pólipos de duodeno y de la región periampular son pobremente identificados por la CE de ID en comparación con la endoscopia convencional. Al comparar la CE con el tránsito baritado y con la RM este tiene mayor sensibilidad y detectan más pólipos en yeyuno e íleon; con mayor tasa de detección que la enteroscopia¹¹. La guía americana recomienda el uso de la CE para el seguimiento de pacientes con síndromes polipósicos³.

Los pacientes con PAF tienen riesgo añadido de presentar neoplasias extraintestinales como cáncer folicular o papilar de tiroides, hepatoblastoma en niños y tumores del sistema nervioso central como meduloblastomas. Estos pacientes también tienen mayor tendencia a desarrollar tumores desmoides que son una proliferación fibroblástica de los tejidos blandos profundos, presentando un crecimiento infiltrativo con tendencia a la recurrencia, pero sin características de malignidad. En la PAF pueden presentarse en la pared abdominal e intraabdominales (50% de presentación de los tumores)³². Los tumores intraabdominales pueden no presentar síntomas o caracterizarse por cuadros de obstrucción intestinal, vascular o urinaria.

- **Poliposis Familiar Atenuada (APAF)**

Es también una enfermedad con herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la presencia de menor cantidad de pólipos en el colon (< 100), con aparición más tardía de los adenomas iniciándose

entre los 20 y 25 años y por tanto un desarrollo más tardío del CCR (10 – 20 años), con riesgo más bajo de su aparición³³. Se produce al igual que la PAF por una mutación del gen APC con herencia autosómica dominante. A diferencia de la PAF, el CCR se desarrolla con un retraso de entre 10 y 20 años. La edad de diagnóstico promedio es a partir de los 58 años³⁰.

El screening en los familiares y el seguimiento son parecidos a los de la PAF. Inicia en la adolescencia hasta los veinte años y se realizan controles cada año o dos años. Usualmente el manejo puede ser con polipectomía endoscópica o la colectomía con anastomosis íleon – recto. El screening de tumores extracolónicos es similar a los de la PAF.

- **Síndromes polipósicos hamartomatosos:**

Síndrome de Peutz -Jeghers (SPJ):

Es un síndrome que se hereda de forma autosómica dominante por mutaciones del gen STK11 (también conocido como LKB1), situado en el cromosoma 19 y tiene una incidencia de 1 en 50 000 a 1 en 200 000 nacimientos³⁴.

Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos que se distribuyen a lo largo del tracto digestivo asociado a hiperpigmentación mucocutánea localizada en la región perioral y bucal, así como también en manos, pies y región perianal³⁵. El 95% de los pacientes presentan este tipo de pigmentaciones que pueden ser la primera clave de la presencia de esta enfermedad.

Las lesiones polipoideas se encuentran en el 88 – 100% de pacientes, en su mayoría en el intestino delgado (60 – 90%) y el colon (50 – 64%)³⁰. Se caracterizan por la presencia de epitelio característico del segmento donde se forman y un eje conectivo muy fino y ramificado, con una muscularis mucosae que se extiende en las ramificaciones. Estos pólipos se los conoce como hamartomas. Usualmente los pólipos de ID pueden presentar un fenómeno de “pseudoinvasión” que los puede confundir con cáncer invasivo. Se pueden presentar pólipos de entre 0.1 a 3.5 cm en diámetro³⁴.

Los pólipos pueden presentar clínica de sangrado digestivo, anemia o dolor abdominal producido por invaginación intestinal, infarto u obstrucción intestinal. La clínica se puede presentar a partir de los

10 años, pero es más común a partir de la segunda y tercera década de vida. Así mismo los pólipos se pueden encontrar en sitios extraintestinales como la vesícula, bronquios, vejiga y uréter.

Los pacientes con SPJ tienen una incidencia mayor de cáncer a lo largo de su vida al compararlos con la población general. Las neoplasias más frecuentes son de mama y colon, seguidas de páncreas, estómago, ovarios y testículos. El riesgo de cáncer específico a lo largo de la vida es de 39% colorrectal, 29% gástrico, 13% ID, 24-54% mama, 21% ovario, 10-23% cérvix, 9% útero, 9% testicular, 7 – 17% pulmonar y 11 – 36% de páncreas³⁶.

Se establece el diagnóstico de SPJ cuando existe uno de los siguientes criterios:

1. Dos o más pólipos característicos de SPJ, confirmado por histología
2. Cualquier número de pólipos detectados en un individuo que presenta antecedentes familiares de SPJ.
3. Pigmentación mucocutánea característica en un individuo con historia familiar de SPJ.
4. Cualquier número de pólipos en un individuo que también tenga pigmentación mucocutánea característica.

En los pacientes que cumplen los criterios clínicos se ha detectado una mutación genética en 94% de ocasiones³⁵. Los protocolos de vigilancia en estos pacientes están recomendados para detectar pólipos de gran tamaño que puedan producir intususcepción u obstrucción o que tengan riesgo de producir sangrado digestivo o anemia y para la detección temprana de cáncer en esta población. Se recomienda iniciar el cribado a partir de los 8 años con una gastroscopia y colonoscopia; repitiendo los dos procedimientos cada 3 años si se han encontrado algún pólipos. En el caso de hallazgos negativos en la exploración gastrointestinal, se recomienda repetir a los 18 años y continuar con el seguimiento cada 3 años. A los 50 años se recomienda aumentar la frecuencia de vigilancia cada año o cada dos años debido al riesgo elevado de cáncer que se produce a partir de esa edad³⁴.

Para vigilancia de los pólipos de ID se aconseja iniciar con CE o entero-RM a los 8 años y repetir este procedimiento cada 3 años. En el caso de encontrar pólipos de pequeño tamaño o ningún pólipos, el procedimiento se debe repetir a los 18 años y cada 3 años a partir de entonces, aunque estos intervalos deben individualizarse según la clínica que presente el paciente³⁰.

En aquellos casos donde se observen pólipos mayores de 1.5 a 2 cm o de menor tamaño si producen síntomas, se recomienda su resección para evitar la invaginación intestinal. Se aconseja en medida de lo posible la resección sea realizada por vía endoscópica debido a la distribución difusa de los pólipos y en centros con experiencia; aunque en ocasiones se realizan resecciones intestinales segmentarias debido a la presencia de invaginación u obstrucción intestinal.

Poliposis Juvenil (PJ):

Es una enfermedad que se hereda de forma autosómica dominante, su incidencia está entre 1 a 100 000 y 1 a 160 000 nacimientos. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos a lo largo del tracto digestivo, 98% colorrectales, 14% gástricos, 7% yeyuno e íleon y 7% duodeno³⁰. Los pólipos pueden ser pequeños o presentar un tamaño superior a 3 cm. La mayoría de los pólipos que son grandes son pedunculados.

Los pólipos se caracterizan por presentar un color rojizo, sin fisuras o lobulaciones. Microscópicamente se caracterizan por presentar abundante lámina propia y por contener glándulas con dilatación quística sin presencia de músculo liso. El 50% de los pólipos pueden contener cambios adenomatosos.

Los pólipos se aprecian en la primera década de vida y el síntoma más común es rectorragia con anemia. En algunos pacientes puede presentarse intususcepción, dolor abdominal o diarrea. La mayor parte de los pólipos se encuentran en el colon proximal.

Los pacientes deben cumplir uno de los siguientes criterios diagnósticos de la PJ³⁰:

1. Presencia de por lo menos 5 pólipos juveniles en el colon y recto
2. Presencia de pólipos juveniles en otras localizaciones del tracto gastrointestinal
3. Presencia de cualquier número de pólipos juveniles en pacientes con historia familiar de PJ.

La PJ se produce por la mutación del gen SMAD4, también conocido como MADH4 o del gen BMPR1A. Hasta el 60% de los pacientes que cumplen uno de los criterios de PJ presentan una de estas mutaciones. 25% son casos esporádicos y el 75% presentan antecedentes familiares³.

Los pacientes con mutaciones de PJ tienen un riesgo muy alto de desarrollar cáncer de colon y alto de desarrollar cáncer gástrico, duodenal y pancreático. El riesgo de cáncer colorrectal es de 17 – 22% a los 35 año y de 68% a los 60 años. El riesgo de cáncer gástrico es del 30%³⁰.

Se recomienda iniciar vigilancia a partir de los 12 años con colonoscopia o antes si se presentan síntomas como la rectorragia. Se debe repetir cada 1 a 3 años dependiendo del número de pólipos encontrados. Se deben resecar todos los pólipos mayores de 5 mm. La gastroscopia se debe realizar también a partir de los 12 años y repetir cada año o cada tres años. La vigilancia de los pólipos del intestino delgado se debe realizar en el caso de que exista sospecha de su presencia o ante la existencia de anemia no explicable, enteropatía pierde proteínas o síntomas del ID.

El manejo se debe realizar de forma endoscópica con polipectomía. En aquellos casos donde se evidencia riesgo de neoplasia o existe presencia de pólipos múltiples o hemorragia grave, obstrucción intestinal o invaginación; la opción de tratamiento es la quirúrgica.

- **Papel de la cápsula endoscópica en los síndromes polipósicos:**

La cápsula endoscópica ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con PAF Y SPJ que presentan pólipos en el ID por lo que la mayoría de las guías de práctica clínica la recomiendan como herramienta para el seguimiento de estos pacientes.

Los pólipos encontrados en duodeno y la región ampular son identificados con mayor dificultad por la CE debido al tránsito rápido, por lo que se recomienda que se utilice endoscopios de visión lateral y no recomienda el uso de la CE en el seguimiento de pólipos del ID proximal².

La CE ha demostrado mayor sensibilidad para la detección de pólipos que los métodos de radiología convencional como el tránsito intestinal y una tasa de detección similar a la entero-RM³⁷. Esta última tiene una precisión mayor para localizar a pólipos de mayor tamaño³.

1.1.2.5 Síndromes Malabsortivos

- **Enfermedad Celiaca (ECe):**

La ECe es una enfermedad crónica autoinmune que afecta el ID de personas genéticamente predispuestas y que se precipita por la ingesta de gluten. El gluten es una proteína soluble que se encuentra en el trigo, cebada y el centeno.

Al tener contacto con los enterocitos produce una reacción inmunológica que provoca la consiguiente infiltración de linfocitos T en el epitelio que si es mantenida en el tiempo provoca la atrofia vellositaria característica de esta enfermedad y la que establece su diagnóstico³⁸. Usualmente se presenta clínicamente en niños con síntomas de malabsorción con diarrea crónica, vómitos, distensión abdominal, irritabilidad y retraso ponderal, iniciados tras la introducción del gluten en la dieta. En el adulto por otro lado, la enfermedad puede presentarse con síntomas no clásicos, caracterizados por distención abdominal, flatulencia, dolor abdominal recidivante y diarrea de características funcionales.

Los síntomas extradigestivos que pueden estar presentes en estos pacientes son la anemia ferropénica, osteopenia y osteoporosis, hipertransaminasemia, aftas bucales recidivantes entre otras. Existen manifestaciones clínicas atípicas como la ataxia inducida por gluten, dermatitis herpetiforme, infertilidad y abortos a repetición.

Las pruebas serológicas que más se utilizan como apoyo en el diagnóstico de la ECe son los anticuerpos anti-transglutaminasa, con una sensibilidad y una especificidad de 90%. Otras pruebas serológicas menos utilizadas por su complejidad de ejecución y su coste son los anticuerpos anti-endomisio que pueden llegar a tener una especificidad de casi el 100%³⁸.

Ante la sospecha alta de ECe y tras presencia de pruebas serológicas positivas; se debe confirmar el diagnóstico mediante biopsias duodenales múltiples³⁹ tomadas durante una gastroscopia digestiva alta. Los hallazgos macroscópicos de la celiaquía más comunes observados en duodeno en la endoscopia son la disminución o pérdida de pliegues circulares, nodularidad de la mucosa, aspecto en mosaico o festoneado de la misma, con formación de grietas y surcos. Usualmente la afectación

de produce de forma parcheada, razón por lo que se aconseja la toma de varias muestras; por lo menos cuatro de la segunda porción y una de bulbo duodenal³⁸.

Las lesiones histológicas características se reportan de una forma estandarizada según la clasificación de Marsh (tabla 9).

Tabla 9 Clasificación de Marsh modificada³⁸

| Tipo de lesión | Características |
|----------------|--|
| Marsh I | Lesión infiltrativa con > 25% de linfocitos intraepiteliales |
| Marsh II | Hiperplasia de criptas + características de tipo I |
| Marsh III | Atrofia vellositaria + características de tipo II |
| IIIa | Atrofia parcial |
| IIIb | Atrofia subtotal |
| IIIc | Atrofia total |

El diagnóstico por tanto se basa en la combinación de las manifestaciones clínicas compatibles, hallazgos histopatológicos y serología.

La ECe se asocia a la presencia de alelos específicos de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 y DQ8. Usualmente son utilizados como marcadores genéticos de riesgo en pacientes con antecedentes familiares y sirve de apoyo para el diagnóstico en aquellos pacientes con clínica muy característica, pero con una biopsia no concluyente. Su utilidad radica en que excluye a los pacientes que no tienen la enfermedad y no la van a desarrollar, lo que le hace una prueba con un elevado valor predictivo negativo.

El pilar fundamental del tratamiento de la ECe es la dieta libre de gluten que debe ser estricta y de forma indefinida. En la mayoría de los casos está es suficiente para mejorar los síntomas, negativizar la serología y normalizar los hallazgos histológicos. Existen algunos pacientes que pueden presentar ECe refractaria usualmente dada por incumplimiento de la dieta o un diagnóstico diferente a la celiaquía.

La ECe refractaria se considera aquellos pacientes con síntomas recurrentes o persistentes a pesar de llevar 12 meses de dieta libre de gluten y con persistencia de atrofia vellositaria de la mucosa duodenal sin otra causa conocida. Ocurre en el 7 al 30% de pacientes con celiaquía³⁹. Existen dos tipos de ECe refractaria; tipo I con infiltración linfocítica similar a la de la celiaquía sin tratamiento y tipo II con linfocitos T aberrantes CD3 positivos elevados que son evaluadas mediante métodos de inmunohistoquímica o citometría de flujo. Este último se considera de alto riesgo para desarrollar linfoma de células T³⁸.

Los pacientes con celiaquía tienen un riesgo elevado de desarrollar yeyunoileítis erosiva, linfomas, enfermedades como osteopenia u osteoporosis, enteropatía asociada a linfoma de células T o adenocarcinoma.

- **Papel de la CE en la enfermedad celiaca:**

La indicación de la CE en la ECe está todavía en progreso. En varios estudios se ha visto que tiene capacidad para detectar atrofia vellositaria y otras complicaciones que se pueden presentar en el desarrollo de esta enfermedad. En un meta-análisis se ha visto que la CE tiene una sensibilidad del 89% y especificidad del 95% para su diagnóstico⁴⁰. En comparación con la endoscopia digestiva alta, presenta una mayor sensibilidad de detección de hallazgos macroscópicos, aunque esta disminuye cuando existe atrofia parcial de las vellosidades o no existe atrofia². Sin dejar de lado la incapacidad que tiene la CE de tomar biopsias (gold-standard para el diagnóstico de ECe).

No obstante, las guías de práctica clínica no recomiendan su uso para el diagnóstico inicial de los pacientes con sospecha de ECe². Así mismo, tampoco está recomendada en la evaluación de la extensión de la enfermedad o la respuesta a la dieta libre de gluten^{3,11}.

La CE puede detectar complicaciones asociadas y en aquellos casos de refractariedad tipo II. Los hallazgos más característicos son la presencia de estenosis, erosiones, úlceras o la presencia de linfoma. Es de especial utilidad en la identificación de aquellos casos que presenten complicaciones como la yeyunoileítis ulcerativa, presencia de linfomas, linfoma de células T asociada a la enteropatía, pólipos fibroepiteliales y adenocarcinoma⁴¹. Las guías americanas y europeas recomiendan el uso de la CE en aquellos pacientes con ECe refractaria o persistencia de síntomas pese a una dieta baja en gluten^{2,3,11}.

1.1.3. Complicaciones

1.1.3.1 Retención:

La retención de la cápsula se define como la presencia de la CE en el tracto digestivo por un mínimo de dos semanas tras su ingesta o la necesidad de realizar intervenciones médicas o mediante procedimientos invasivos como la endoscopia o la cirugía para facilitar su eliminación. El riesgo de retención en general, según varios estudios es de alrededor del 1 – 2%⁴².

Se han realizado varias investigaciones para identificar aquellos factores de riesgo asociados a la retención de la CE. Este aumenta en aquellos pacientes con potencial presencia de estenosis como son aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En estos casos el riesgo de retención asciende a un 13% según algunos estudios. En el subgrupo de pacientes con EII establecida el riesgo es mayor que en aquellos donde se sospecha su presencia (3.6% vs 8.2%²²). Otros factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de retención son la presencia de tumores del intestino delgado, antecedentes de resección intestinal, radioterapia abdominal y uso crónico de AINES.

La retención usualmente no produce síntomas, pero en aquellos pacientes donde existe estenosis los síntomas más característicos son similares a la de una pseudobstrucción: náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal.

El tratamiento en la mayoría de los casos es esperar a la expulsión natural, que se produce habitualmente tras 15 días de la ingesta de la cápsula, algunos ayudados por administración de corticoides o laxantes. En aquellos pacientes cuya retención produce clínica se puede realizar la extracción de la cápsula mediante endoscopia convencional o enteroscopia en el caso de ser un lugar accesible o mediante cirugía si la extracción endoscópica no es posible o por ejemplo en aquellos casos donde se sospeche que la retención es debida a un tumor.

▪ Prevención de la retención:

Es muy importante realizar una historia clínica y quirúrgica detallada para identificar aquellos pacientes con riesgo elevado de presentar retención. Los que tengan riesgo elevado deben ser evaluados previamente para descartar la presencia de estenosis a lo largo del ID. En el pasado esta

evaluación se realizaba mediante técnicas de imagen como el tránsito intestinal y la enteroclisis o enterografía del ID aunque con muy bajos resultados²².

Desde hace unos años disponemos de una cápsula denominada Patency® para verificar la existencia de estenosis a lo largo del intestino delgado y que permite objetivar el riesgo de retención de una CE normal. La cápsula Patency® es una cápsula degradable, del mismo tamaño que la cápsula SB3 (26 x 11 mm). La cubierta es de lactosa y bario, lo que permite su degradación pasada las 30 horas de su ingesta. Así mismo, dentro contiene marcador radio opaco que permite su visualización en una radiografía y su detección mediante un scanner.

Se considera seguro administrar la CE si la cápsula Patency® ha sido expulsada de forma intacta dentro de las primeras 30 horas o posterior a este lapso. En el caso de que la cápsula no se expulse o se expulse degradada en su cuerpo o totalmente desintegrada, está contraindicada la administración de la CE. Un ejemplo de esto lo podemos encontrar en la figura 6.

Figura 6 Cápsula Patency® degradada



La cápsula Patency® en comparación con los métodos radiográficos como el tránsito intestinal presenta una mayor sensibilidad y especificidad para demostrar la presencia de posibles estenosis en el intestino delgado. La entero-RM ha demostrado tener una sensibilidad mayor de 90% y una especificidad moderada de alrededor 52 – 59% para identificar estenosis⁴³ y predecir una probable retención de la CE. Al comparar con la Patency® demostró obtener un valor predictivo negativo de 90%. Es importante mencionar que los métodos de imagen permiten identificar anatómicamente la

presencia de la estenosis, mientras que la cápsula Patency® no permite una evidencia visual del segmento estenosado; solo su presencia. No obstante, ha minimizado el riesgo de retención de la CE⁴⁴.

1.1.3.2 Broncoaspiración:

La broncoaspiración de la CE es muy infrecuente y en la mayoría de los casos se reportan de forma aislada como casos clínicos. La mayoría de estos eventos ocurren en pacientes de edad avanzada, pluripatológicos y con problemas de la deglución.

En una revisión realizada por Yung. D, et al⁴⁵; se objetivaron 36 casos de broncoaspiración. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes masculinos con una edad promedio de 78 años. El principal síntoma presentado en estos pacientes fue tos, seguido de disnea y sensación de cuerpo extraño. En 20 de los pacientes se realizó broncoscopia para recuperar la CE. Aquellos pacientes en los que no se intervinieron mediante broncoscopia, expulsaron la cápsula al toser.

Con el advenimiento de la visión en tiempo real de la CE los eventos de broncoaspiración pueden ser detectados en el momento de la ingesta de la misma para poder realizar un manejo inmediato. Así mismo, en pacientes con dificultad para la deglución es importante mantener una adecuada posición para la ingesta de la cápsula.

1.1.4. Contraindicaciones

Las contraindicaciones están basadas en las recomendaciones de los fabricantes como se expone en la tabla 10.

Tabla 10 **Contraindicaciones del uso de CE según sus fabricantes**

| Condición del producto | Medtronic Pillcam™ | Olympus Endocapsule® | IntroMedic Mirocam® | Capsovision CapsoCam® | Jinshan Science OMOM® |
|---|--------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| Sospecha de estenosis o estenosis conocida, diverticulosis ID relevante | C | C | C | C | CR |
| Trastorno de la motilidad | | C | C | C | |
| Marcapasos cardíaco u otros implantes electrónicos médicos | C | C | C | | CR |
| Trastornos de la deglución | C | C | C | C | CR |
| Embarazo | CR | C | C | C | CR |
| Niños menores | 2 años | | 2 años | | |
| Campos electromagnéticos como RM | | C | C | C | |
| Inhabilidad de recuperación mediante cirugía de la cápsula | | C | C | | C |

C: contraindicado CR: contraindicación relativa; ID: Intestino delgado

1.1.4.1 Pacientes con riesgo de estenosis gastrointestinal:

Como se expuso en el apartado de complicaciones y retención; la sospecha o existencia de estenosis en el ID puede aumentar el riesgo de retención de la CE. Sin embargo, desde la creación de la cápsula Patency® este riego se ha minimizado por la mejor evaluación de la patencia del ID. Por lo tanto, la estenosis del ID es una contraindicación a menos de que se pruebe lo contrario mediante la cápsula Patency® preferentemente, tal y como se explicó en apartado de complicaciones.

1.1.4.2 Pacientes con trastornos de motilidad:

La CE no está indicada para el diagnóstico de trastornos gastrointestinales de la motilidad. En algunos estudios se ha utilizado para este fin, pero no se obtiene información importante que lleve a un adecuado diagnóstico adicional. Aunque no debe ser una contraindicación para la realización del procedimiento, el paso prolongado de la cápsula en el estómago lleva a una visualización incompleta del ID y en muchos estudios la duración de la batería puede terminar antes de que la cápsula llegue al ciego (esto ahora se observa en menor grado debido a la mayor duración de las baterías en las nuevas generaciones de cápsulas). Con la ayuda del visor a tiempo real que llevan las cápsulas, se puede lograr identificar a estos pacientes y por lo tanto actuar en consecuencia.

1.1.4.3 Pacientes con dispositivos cardiacos:

Desde la introducción de la CE se han realizado varios estudios analizando la existencia de interferencia electromagnética con dispositivos cardiológicos implantados tanto *in vivo* como *in vitro* debido a la frecuencia magnética que utilizan estos. Todos los tipos de cápsulas utilizan una frecuencia de transmisión por debajo de los límites permitidos para dispositivos cardíacos.

Los estudios se han realizado con marcapasos, desfibriladores o cardioversores implantados y dispositivos de asistencia ventricular, tanto como para evaluar su adecuado funcionamiento como para evaluar posibles interferencias en la captura de imágenes de la CE.

En la mayoría de ellos no se ha visto ninguna interferencia por parte del tipo de CE utilizado. La mayoría de los estudios son realizados con Pillcam™ y EndoCapsule®. Pocos estudios han evaluado a MiroCam® que utiliza transmisión a base de human body communications, en ninguno de ellos se ha visto ningún problema⁴⁶. En el caso de CapsoCam®, la interferencia con estos dispositivos es imposible por su forma de almacenar las imágenes de la cápsula.

Tanto la guía americana como la europea concluye que aunque los fabricantes de la cápsula ven la presencia de marcapasos u otros dispositivos electromagnéticos implantables como una contraindicación, no parece que existe evidencia científica de momento que apoye esta teoría, por lo que recomiendan su utilización en este grupo de pacientes^{3,8}.

1.1.4.4 Trastornos de la deglución:

Cómo se ha expuesto anteriormente, la aspiración de la CE es un evento infrecuente; por tal motivo está contraindicado administrar la cápsula por vía oral a aquellos pacientes que presenten un trastorno de la deglución o que puedan tener un riesgo elevado de aspiración.

En estos casos la CE puede ser introducida mediante ayuda endoscópica, bien utilizando un sobre tubo, red de Roth o mediante un dispositivo fabricado para ello. Este dispositivo denominado AdvanceCE® (US Endoscopy, Mentor, OH; Estados Unidos), se introduce mediante visión directa con endoscopio. Se recomienda colocar la cápsula en ID para evitar que el paciente vomite la cápsula y también para ahorrar el tiempo de tránsito gástrico.

1.1.4.5 Embarazo:

Solo existen dos reportes del uso de CE en pacientes embarazadas. El primero fue publicado en 2006 por Wax J, et al⁴⁷; Se trata de un caso de una mujer de 20 años con embarazo de 28 semanas con una transformación cavernomatosa de la vena porta con trombosis secundaria. Ante el riesgo de sangrado durante el embarazo se realizó una cápsula endoscópica esofágica. La segunda publicación de 2007 por Hogan R, et al⁴⁸; se trata de una mujer de 30 años con 7 semanas de embarazo que presenta hemorragia digestiva que mediante la CE se evidenció una lesión con sangrado activo en yeyuno secundaria a un tumor carcinoide que fue tratado con cirugía de urgencia.

En ninguno de los dos casos existió ningún problema con el desarrollo del embarazo o afectación del feto. Sin embargo, los datos actuales son insuficientes para dar una recomendación específica, pero debe considerarse como una opción diagnóstica en aquellos casos de riesgo vital para la paciente. Es por lo que en Estados Unidos se lo considera como una contraindicación relativa.

1.1.4.6 Cápsula endoscópica en niños:

Han sido múltiples los estudios realizados en niños utilizando la CE. La indicación de su uso es similar a la de los adultos; no obstante, la mayoría de los estudios son efectuados en pacientes con sospecha o presencia de enfermedad de Crohn. La Asociación Española de Gastroenterología establecen que se puede realizar una CE en niños mayores de 8 meses o peso mayor de 8 kg.

El principal obstáculo de CE en niños es la dificultad para deglutir la cápsula. Esta puede ser resuelta mediante su introducción por métodos endoscópicos en aquellos pacientes donde no es posible su deglución. Los fabricantes recomiendan realizar en aquellos pacientes que pueden tragar (entre 6 y 8 años) y han reducido la edad de administración de los 8 años a los mayores de 2 años.

1.1.4.7 Resonancia Magnética (RM) y cápsula endoscópica:

Se recomienda que en aquellos pacientes que se han realizado CE, no se practiquen una resonancia magnética hasta que no se haya comprobado la eliminación de la misma. La complicación teórica que puede producir es migración de la cápsula y potencial daño en el intestino debido a las fuerzas magnéticas altas o el calor. Solo hay pocos casos reportados donde se realiza RM en pacientes con

cápsulas retenidas. Ninguno de estos presentó eventos adversos. Ninguna de las guías de práctica clínica hace referencia a este punto.

1.1.5. Controversias en cápsula endoscópica

1.1.5.1 Preparación:

La recomendación de los fabricantes de CE como preparación previa la realización de este procedimiento es con dieta líquida el día anterior al estudio y ayuno de 12 horas. Sin embargo, a lo largo de todos estos años todavía sigue siendo un punto controvertido. Inicialmente estudios han observado que el rendimiento diagnóstico de este procedimiento se ve limitado por la presencia de contenido intestinal que dificulta la adecuada visualización de la mucosa del ID, obteniendo imágenes con baja calidad. Este hecho es de especial importancia principalmente en lesiones vasculares como la angiodisplasia o lesiones vasculares planas⁴⁹.

Se han realizado innumerables ensayos clínicos que comparan dieta con la utilización de laxantes similares a los utilizados para la preparación de las colonoscopias. Todos los estudios realizados desean demostrar si el proporcionar una preparación añadida; previa a la realización del procedimiento, mejora el rendimiento diagnóstico (RD) de la CE y la calidad de la visualización (QV) de las imágenes.

Desde un inicio el grupo de Pons Beltrán V, et al (2008, 2011)^{50,51} ha manifestado gran interés en este tema. Durante 2004 y 2005 realizó un estudio randomizado prospectivo donde comparó la dieta líquida previa la administración de la CE con fosfato sódico (PS) y polietilenglicol (PEG). La calidad de las imágenes se clasificó por lectores de forma ciega utilizando una clasificación de cuatro categorías que se utiliza en este estudio y se especificará con detenimiento en el apartado de métodos. Se incluyeron un total de 291 pacientes y como resultado se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las preparaciones en lo que respecta al RD ni al grado de limpieza. Este estudio concluye que la dieta líquida es suficiente para alcanzar un nivel de limpieza adecuada.

Múltiples grupos desde entonces han realizado comparación entre preparaciones en diversos tipos de ensayos clínicos. Sin embargo, pese a la inmensa bibliografía existente en este tema aún, no se ha

llegado a ningún consenso que pueda ser aplicable a todos los procedimientos; ni con lo relacionado a el tipo de preparación a utilizar ni con el momento de administración ideal.

A este respecto se han publicado cinco revisiones sistemáticas y meta-análisis basados en los artículos publicados de limpieza en CE del ID. El primero de ellos publicado en 2014 por Kotwal VS, et al⁵² realizó una revisión de 15 estudios randomizados realizados entre el año 2000 y 2012 en los cuáles se probaron diferentes preparaciones laxantes, antiespumantes y procinéticos. La preparación más utilizada fue PEG en diferentes dosis (1, 2 y 4 litros) y PS.

De estos se observa que la preparación PEG mejora la QV de las imágenes [odds ratio (OR) 3.13; 95% intervalo de confianza (IC) 1.70-5.75; P < 0.01]. Se demostró además que tanto la preparación a base de PEG como la de PS mejoraron el RD (PEG: OR 1.68; 95% IC 1.16-2.42; P=.006. PS OR 1.77; 95% IC 0.54-1.41P < 0.01). La preparación con PS no tuvo efecto en la QV. Esta revisión recomienda la utilización de PEG pero, por la variabilidad de los estudios no establecen cuál es el momento más oportuno para administrar la preparación ni la cantidad apropiada. Incluso recomiendan utilizar una escala estandarizada para evaluar la limpieza del ID y definir adecuadamente calidad de visualización y rendimiento diagnóstico.

Song H, et al⁵³ publicó un artículo de revisión de estudios randomizados, meta-análisis y guías clínicas publicadas entre el 2002 y 2015 sin análisis estadístico. En esta revisión la preparación más utilizada es la de PEG y se ve que 2 litros tienen similares efectos en la QV y el RD. Como conclusión establecen que la combinación de 2 litros de PEG y simeticona parece ser la preparación óptima para procedimientos de CE. Aunque hacen hincapié en la necesidad de consensuar el momento más adecuado para su administración.

Wu S, et al⁵⁴ realiza un network meta-análisis en 2017 analizando el uso de PEG para la preparación de CE. Se dividieron los estudios según las dosis administradas de PEG y se evaluó la QV, todos los estudios eran randomizados. Se incluyeron un total de 982 pacientes en 9 estudios y se comparó el uso de PEG con dieta líquida. Al evaluar la QV sin importar las dosis de PEG administradas, se observó una mejoría de la misma (OR 2.56; 95% IC 1.83 – 3.59; P <0.001). Con respecto al RD se observó que PEG vs dieta líquida tienen diferencias significativas, siendo mejor el uso de PEG (OR 1.55; 95% IC: 0.79-3.04). Así mismo, al comparar las diferentes dosis utilizadas (11, 21, 41) se observó

que 21 fue la preparación más efectiva en cuanto a la QV se refiere. Sin embargo, no se establece el tiempo adecuado de administración debido al diseño heterogéneo de los estudios comparados.

Yung D, et al⁵⁵ en 2017 publica una revisión sistemática y meta-análisis de los diferentes tipos de preparación utilizados en CE desde el 2004 hasta el 2016, se calculó el RD, QV y su efecto en la tasa de finalización del estudio (CR). Se tomaron en cuenta un total de 40 estudios; 32 de ellos comparaban el uso de laxantes con dieta líquida y 8 de ellos recibieron solo laxantes. Los diferentes tipos de preparaciones utilizadas fueron PEG, PS, citrato de magnesio, picosulfato con magnesio, manitol y dieta. En lo que respecta al RD se concluye que el uso de laxantes no mejora la detección de hallazgos significativos en la CE, independientemente del tipo de preparación utilizada (OR 1.11 95% IC: 0.76-1.60 la P:0.004). Con lo que respecta a la QV se ve limitada por la falta de consenso en que constituye como una visión adecuada y de calidad en los estudios analizados. El análisis demostró que existe una mejoría leve en ciertos subgrupos como el picosulfato sódico (PNa) y simeticona (OR 2.10, 95% IC: 1.03-4.29; P: <0.001); el uso de PEG obtuvo una menor calidad (OR 1.44 95% IC 1.01-2.06; P: 0.02). Ninguna de las preparaciones tuvo impacto en CR. Por falta de datos no es posible tampoco, llegar a un análisis del tiempo de administración de la preparación más adecuado.

El último meta-análisis publicado en 2018 por Gkolfakis P, et al⁵⁶ analizó estudios controlados randomizados que evalúan el efecto de laxantes como preparación previa a la realización de CE publicados desde el 2001 hasta el 2017. Se evaluó el RD como objetivo principal y como secundarios QV, CR y efectos sobre el tiempo de tránsito gástrico y del ID. Se evaluaron 12 artículos que incluyen 736 pacientes que recibieron laxantes como preparación y 485 pacientes que recibieron dieta líquida/ayuno. El tipo de laxante más utilizado por estos estudios fueron PEG y PNa.

Con respecto al RD al comparar los pacientes que recibieron laxantes como preparación y aquellos que realizaron dieta o ayuno; no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (42.7% vs 36.4% RR 1.17 P: 0.05). En lo que respecta a la QV no se observó diferencias entre los dos grupos (62.7% vs 56.5% P: 0.01). Tampoco se observaron diferencias en el caso de CR y tiempos de tránsito. Concluyen que existe una heterogeneidad con respecto a los estudios analizados debido a una falta de estandarización de definiciones con respecto a la QV, características de los pacientes, indicaciones de la CE y el uso de generaciones pasadas de cápsulas y que esto puede ir en contra de recomendar el no administrar una preparación con laxantes previa.

Ante estas publicaciones tanto la guía americana como la europea concluyen que existen beneficios para la utilización de preparación con laxantes por lo que recomiendan su uso previo a la realización de CE; aunque todavía son inconclusas las evidencias relacionadas con la mejora que esto representa al CR ni al tiempo adecuado para su administración.

Recientemente se ha publicado un estudio por el grupo de Wu S, et al⁵⁷(2020) donde se comparan la administración de PEG en diferentes dosis y hora con dieta líquida y ayuno de forma randomizada. Se establecieron dos grupos de 21 y dos de 11 con administración de PEG 12 horas antes y 4 horas antes de administrar la CE. El análisis demuestra que el grupo de 11 de PEG administrado 4 horas antes de la cápsula obtuvo una mejor limpieza que el grupo de dieta (76.4% vs 38.6%; P: <0.001), aunque no se vieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al RD en todo el estudio. Al realizar una subdivisión entre segmentos del ID, existe un mejor RD del mismo grupo en los segmentos distales.

- **Simeticona y procinéticos:**

El meta-análisis de Kotwal VS, et al⁵² estableció que el uso de simeticona mejora la calidad de la visualización de las imágenes de la CE, disminuyendo la presencia de burbujas sin afectar la tasa de finalización del estudio. Con respecto al uso de procinéticos no se observó mejoría significativa para la tasa de finalización del procedimiento por lo que no recomiendan su uso. Esta recomendación también la realiza la revisión técnica de la CE de la Asociación Europea de Endoscopia (ESGE)⁸. Su dosis sin embargo, no ha sido establecida.

En cuanto al uso de procinéticos, se ha visto en los meta-análisis publicados que es ineficaz para mejorar la CR de la cápsula. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que se pueden beneficiar del uso de procinéticos como la metoclopramida o domperidona (cirugía abdominal, gastroparesia, neuropatía diabética, etc.), ya que pueden presentar una retención gástrica de la cápsula de más de 30 a 60 minutos. El uso de procinéticos también fue motivo de interés durante el período donde se utilizaban cápsulas de generaciones pasadas, donde la batería no tenía una duración tan prolongada como el de las generaciones actuales.

1.1.5.2 Escalas de evaluación de la preparación de la CE:

La evaluación del grado de limpieza del ID es importante para estimar la calidad del estudio y la trascendencia de los hallazgos encontrados en su lectura. Todos los estudios realizados que comparan diferentes tipos de preparación para la CE han utilizado múltiples escalas. Muchas de ellas son complejas de usar y requieren un mayor tiempo para su evaluación, no han sido validadas adecuadamente y su aplicación para comparar diferentes tipos de preparación son en ocasiones incompatibles.

A pesar de la variedad de escalas de limpieza existentes, no hay una en concreto que sea universalmente aceptada ni utilizada como en el caso de las escalas de limpieza que se utilizan para los estudios de colonoscopia. La validación de muchas de ellas ha sido en estudios heterogéneos y otras solo en un pequeño número de pacientes. A continuación se enumeran los diferentes tipos de escalas de limpieza que se han utilizado para el estudio de CE en el ID.

- **Escalas operador dependientes:**

Las primeras escalas creadas son dependientes del operador, utilizan diferentes parámetros de evaluación, evalúan distintas porciones del ID y sus técnicas de estimación son muy diferentes entre sí. Entre estas encontramos las escalas cuantitativas, cualitativas y una mezcla de ambas.

Escalas cuantitativas:

Existe un sinfín de parámetros de evaluación de las escalas cuantitativas que han sido desarrolladas: porcentaje de mucosa visualizada, grado de opacificación de las imágenes por presencia de residuos intestinales o tiempo de mucosa que no está limpia. De la misma forma son clasificadas según cada estudio como completas, incompletas o insuficientes; excelente, buena, regular o mala; adecuada o inadecuada; entre otras; según esos porcentajes cuantitativos extraídos.

Cada escala se evaluó con diferentes parámetros de visualización, algunos evalúan fotos cada 5 minutos, cada minuto, rango de tiempo de evaluación, etc. Un resumen de las escalas cuantitativas se encuentra en la tabla 11. Los parámetros de las escalas cuantitativas permiten una evaluación más uniforme con menor subjetividad por parte del lector.

Escalas cualitativas:

De la misma manera se han desarrollado escalas categorizando la limpieza como mala, pobre, buena o excelente; como adecuada o inadecuada o según la cantidad y el tipo de residuo intestinal encontrado por segmentos. En la tabla 12 se resumen aquellos estudios donde se han utilizado este tipo de escalas.

Escalas cuantitativas y cualitativas:

Utilizan parámetros tanto cuantitativos como cualitativos para la evaluación de vídeos de CE. En la tabla 13 se observan los estudios más representativos.

Tabla 11 Resumen de las diferentes escalas cuantitativas utilizadas para la evaluación de la calidad de la limpieza en la CE de ID

| Estudio | Sistema de cápsula | Tipo de preparación | Coeficiente de correlación | Parámetros evaluados | Forma de evaluación | Tiempo de evaluación larga | Validado o utilizada en otros estudios |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------------|--|---|---|----------------------------|--|
| Viazis, et al ⁵⁸ . 2004 | PillCam™ | Dieta líquida vs 2l de PEG | - | Proporción de mucosa no limpia debido a contenido intestinal Limpia: < 25% de la mucosa cubierta por contenido | Proporción de tiempo exacto que la mucosa no estaba limpia a lo largo de todo el estudio. Se considera adecuada si el total del tiempo evaluado como sucio es < 10% | Si | Si |
| Niv, et al ⁵⁹ . 2004 | PillCam™ | Dieta líquida vs PNa | - | Proporción de mucosa sucia relacionada con el tiempo de tránsito del ID. Bueno < 20% Moderado 20 – 35% Pobre > 35% | La proporción de visualización mala se obtuvo dividiendo dicho tiempo con el TTID. | Si | No |
| Caddy, et al ⁶⁰ . 2006 | - | PNa + PEG | Kappa 0.2 Parámetros excelente y bueno Kappa 0.7 | Proporción de mucosa visualizada. 1 - ≥ 95% (excelente) 2 – 75 – 94% (bueno) 3 – 50 – 74% (regular) 4 - < 50% (mala) | Evaluá todo el ID, pero no especifica como. | No | Si |
| van Tuyl, et al ⁶¹ . 2007 | PillCam™ M2A | Dieta líquida vs PEG | Kappa 0.78 | Proporción de mucosa visualizada. Menos de 5% 5 – 24% 25 – 49% 50 – 74% 75 – 95% Para análisis estadístico se designó a como pobre visualización con < 75% y buena visualización > 75%. | Divide ID en cuatro cuartiles, observa 10 primeros minutos de cada segmento y los 10 últimos minutos de íleon terminal. | No | No |
| Brotz, et al ⁶² . 2008 | PillCam™ M2A | Dieta líquida y ayuno | CCI= 0.47 | Porcentaje de mucosa visualizada y análisis de la presencia de fluido, burbujas, bilis y brillo: Severo < 80% = 0 Moderado 80 – 89% = 1 Mínimo/leve ≥ 90% = 2 | Puntuación de todo el ID y de la mitad distal. | Si | Si |
| Kantianis, et al ⁶³ . 2009 | PillCam™ M2A | 2l PEG vs 4l PEG | - | Proporción de la visibilidad 3: 60 – 100%; 2: 30 – 60%; 1: 0 – 30% | Medida cada 3 minutos, divide en dos segmentos: proximal y distal. | Si | No |

| | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------|--|---|---|----|-----------------------|
| Park, et al ⁶⁴ . 2010 | PillCam™ SB | Dieta vs PEG | CCI= 0.80 | Dos parámetros: Proporción de mucosa visualizada: 3: > 75% 2: 50 – 75% 1: 25 – 50% 0: < 25% Grado de obscurecimiento producido por burbujas, restos o bilis 3: < 5% 2: 5 – 25% 1: 25 – 50% 0: > 50% | Se evaluó 1 imagen cada 5 minutos. | Si | Se compara con Viazis |
| Spada, et al ⁶⁵ . 2010 | PillCam™ SB | Dieta líquida vs PEG | Kappa 0.75 (incompleto) – 0.90 (completo e insuficiente) | Proporción de la mucosa limpia: Completa 100% Incompleta > 50% visible Insuficiente < 50% visible | La calidad de la preparación se realizó minuto por minuto | Si | No |
| Chen, et al ⁶⁶ . 2011 | OMOM | Dieta vs Manitol | - | Proporción de mucosa visualizada Buena o excelente ≥ 85% | Segmento proximal y distal fueron evaluados. Imágenes cada 3 minutos | Si | No |
| Oliva, et al ⁶⁷ . 2013 | PillCam™ (pediatría) SB | Dieta vs PEG | Kappa 0.89 | Proporción de mucosa visualizada 1: < 25% 2: 25 – 49% 3: 50 – 74% 4: 75 – 89% 5: > 90% | Se divide a 1 ID en 5 segmentos y se obtiene el % por segmento. Se evalúa una imagen cada 5 minutos. | Si | No |
| Rosa, et al ⁶⁸ . 2013 | PillCam™ SB2 | Dieta vs laxantes | - | Proporción de mucosa visualizada. Excelente: 100 % Buena: > 75% Regular: 50 – 75% Mala: < 50% | Tiempo transcurrido en el que la mucosa no estaba limpia | Si | No |
| Rayner-Hartley, et al ⁶⁹ . 2016 | EndoCapsule ® | PEG dosis bajas vs PNa | - | Proporción de mucosa visualizada. 1: > 90% 2: 90 - 75% 3: 50 - 75% 4: < 50% | Se divide en tres segmentos | No | No |
| Matsuura, et al ⁷⁰ . 2017 | PillCam™ SB2 | Lubiprostone vs placebo | - | Proporción de mucosa visualizada. 4: 100-80% 3: 80- 60% 2: 60 – 40% 1: 40 – 20% | Segmentos de 5 minutos y cada 10% del TTID (0, 10, 20, 30% proximal; 40, 50, 60 % medio; 70, 80, 90, 100% distal) | Si | No |

| | | | | | | | |
|---|--------------|---|--|---|------------------------------------|----|----|
| | | | | 0: 20 – 0% Cantidad de contenido líquido en la imagen. 4: 100-80% 3: 80- 60% 2: 60 – 40% 1: 40 – 20% 0: 20 – 0% | | | |
| Alageeli, et al ⁷¹ . 2020 | PillCam™ SB3 | Modificación escala de Park, crear módulo de aprendizaje de la misma y determinar correlación | CC interater 0.81 CC intra-rater 0.92 | Dos parámetros: Proporción de mucosa visualizada: 3: > 75% 2: 50 – 75% 1: 25 – 49% 0: < 25% Grado de obscurecimiento producido por burbujas, restos o bilis 3: < 5% 2: 5 – 25% 1: 26 – 50% 0: > 50% | Se valúo una imagen cada 5 minutos | Si | No |

TTID: Tiempo de tránsito total del ID; CCI: Coeficiente de correlación interclase; ID: Intestino delgado; PEG: Polietilenglicol; PNa: Picosulfato sódico

Tabla 12 Resumen de las diferentes escalas cualitativas utilizadas para la evaluación de la calidad de la limpieza en la CE de ID

| Estudio | Tipo de cápsula | Tipo de preparación | Coeficiente de correlación | Parámetros evaluados | Forma de evaluación | Tiempo de evaluación larga | Validado o utilizado en otros estudios |
|--------------------------------------|-----------------|------------------------------|---|---|---|----------------------------|--|
| Albert, et al ⁷² . 2004 | - | Simeticona | Correlación de Spearman Segmento A 0.89 Segmento B 0.79 | Grado de presencia de gas intraluminal y proporción de visibilidad de la mucosa 0: No gas intraluminal 1: Escasa presencia de burbujas sin limitación de la interpretación 2: Aumento de la cantidad de burbujas que limita de forma moderada la visibilidad 3: Visibilidad de la mucosa limitada severamente por la presencia de burbujas. | Analizan dos segmentos del vídeo, cada uno de 1 hora de duración desde la primera imagen de duodeno (segmento A) y el otro segmento una hora antes de observar la válvula ileocecal (segmento B). | No | Si |
| Brotz, et al ⁶² . 2008 | PillCam™ M2A | Dieta líquida y ayuno | QE Kappa 0.20 OAA Kappa 0.41 | Evaluación cualitativa (QE) basada en elementos como porcentaje de mucosa visualizada, presencia de fluidos o restos, bilis y brillo: Excelente Buena Regular Mala Evaluación general de la adecuación (OAA): Adecuado Inadecuado | Puntuación de todo el ID y de la mitad distal. | Si | Si |
| Pons, et al ⁵¹ . 2011 | PillCam™ M2A | Dieta vs fosfato sódico, PEG | Kappa 0.38 | Grado de limpieza global del ID. Mala: Contenido intestinal impide evaluación Regular: contenido intestinal líquido o sólido que permite evaluación Bueno: sin contenido intestinal o poco contenido intestinal en el íleon o ciego Excelente: sin contenido intestinal incluso en íleon o ciego. | Evaluación global de todo el ID | No | Si |
| Ninomiya, et al ⁷³ . 2012 | PillCam™ | Dieta vs Citrato de magnesio | - | Presencia de residuos, líquido o burbujas y grado de interferencia en la visualización de la mucosa por separado: 4: sin restos, líquido claro, sin burbujas visualización clara. 3: algún residuo, líquido claro, pocas burbujas, sin interferencia. | Evaluación en tres segmentos del ID. | Si | No |

| | | | | | | | |
|--|----------------------|-----------------------|--|--|---|----|----|
| | | | | 2: moderada cantidad de residuos, líquido ligeramente oscuro, moderada cantidad de burbujas, interfiere mínimamente. 1: gran cantidad de residuos, líquido oscuro, gran cantidad de burbujas, observación dificultada. | | | |
| Klein, et al ⁷⁴ . 2016 | PillCam™ SB1, SB2 | PEG | - | Escala dicotómica de preparación global: Adecuada Inadecuada | Todo el ID de forma global. | Si | No |
| Hookey, et al ⁷⁵ . 2017 | - | Dieta vs PEG y PNa | Correlación de Spearman 0.57 | Calidad de la preparación: 0: inadecuada visualización para interpretación. 1: mala imágenes parcialmente obstruidas con material sólido que limitan la visualización en > 25% del estudio. 2: regular parcialmente obstruido por fluido y residuos en < 25%, pero > 10% del estudio. 3: buena líquido turbio que obstruye levemente visualización < 10% del estudio. 4: excelente líquido claro, sin residuos. | Todo el ID | No | Si |
| Hansel, et al ⁷⁶ . 2020 | PillCam™ SB2 | PEG | - | Proporción de la mucosa visualizada: Mala Regular Buena Excelente | Divide al ID en cuatro cuartiles según TTID Q1 0 – 25% Q2 26 – 50% Q3 51 – 75% Q4 76 – 100% | Si | No |

ID Intestino delgado; TTID Tiempo total de tránsito del ID; QE Evaluación cualitativa; OAA Evaluación general de la adecuación; PEG: Polietilenglicol; PNa: Picosulfato sódico; Q Cuartil

Tabla 13 Resumen de las diferentes escalas cuantitativas y cualitativas utilizadas para la evaluación de la calidad de la limpieza en la CE de ID

| Estudio | Tipo de cápsula | Tipo de preparación | Coeficiente de correlación | Parámetros evaluados | Forma de evaluación | Tiempo de evaluación larga | Validado o utilizado en otros estudios |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|--|---|---|----------------------------|--|
| Dai, et al ⁷⁷ . 2005 | PillCam™ M2A | PEG | Kappa 0.56 | Proporción global de mucosa visualizada: 1: gran cantidad de residuos y material fecal. 2: moderada cantidad de residuos. 3: poca cantidad de residuos. 4: residuos claros Porcentaje de visualización de la mucosa: < 25% 25 – 49% 50 – 75% > 75% | Todo el ID de forma global. Porcentaje de visibilidad determinada durante segmentos de 10 minutos en intervalos de una hora. | Si | No |
| Lapalus, et al ⁷⁸ . 2008 | PillCam™ SB | Dieta vs fosfato sódico | Correlación interobservador Cualitativo: 0.55 - 0.68 % de visibilidad: 0.55 - 0.80 | Calidad de la preparación: 1: sin líquidos ni residuos (excelente) 2: líquido claro (bueno) 3: líquido oscuro/burbujas (pobre) 4: residuos (mala) Porcentaje de visibilidad de la superficie de la mucosa: ≥ 75% 50 - 74% 25 - 49% ≤ 24% | Se dividió al ID en 5 segmentos y se calificó el segmento con mayor tiempo de esa calificación. | Si | Si |
| Esaki, et al ⁷⁹ . 2009 | PillCam™ M2A y SB | Simeticona vs citrato de magnesio | Correlación entre lectores según segmentos r: 0.88/0.77/0.81 | Se evaluó el grado de transparencia del fluido intestinal: 1: claro, sin obscurecer la visibilidad. 2: ligeramente oscuro con mínima oscuridad 3: fluido opaco que obstruye parcialmente visualización. 4: líquido turbio que obstruye gravemente a visualización. Proporción de tiempo donde se produce invisibilidad de la mucosa causada por residuos o burbujas que ocupan > 50% de la luz: 1: < 5% 2: 5 - 15% | Se dividió en tres segmentos al ID. Se evaluó en un inicio con 10 imágenes por segundo y luego a ritmo de 40 imágenes por segundo. | Si | Si |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|--------------|---|--|--|----|----|
| | | | | <p>3: 15 - 25% 4: > 25%</p> <p>Calidad de la imagen de forma global (suma en cada segmento): Grado A 3 - 5 Grado B 6 - 8 Grado C 9 - 12</p> | | | |
| Hooks, et al ⁸⁰ . 2009 | PillCam™ SB1 | Lubiprostone | - | <p>Evaluación de la preparación por segmentos: Excelente: líquido claro sin restos. Buena: pequeños restos sólidos con líquido escaso que no interfiere en la evaluación. Pobre: residuos sólidos, líquido oscuro que no permite una evaluación adecuada. Mala: gran cantidad de restos sólidos o material fecal que evita adecuada evaluación.</p> <p>Proporción de mucosa visualizada: > 75% 50 - 75% 25 - 49% < 25%</p> | <p>Se divide ID en tres segmentos y se evalúa cada segmento. La proporción de mucosa visualizada se evalúo en segmentos de 10 minutos en intervalos de 1 hora.</p> | No | No |

ID Intestino delgado; PEG: Polietilenglicol

- **Escalas ordenador dependientes:**

En los últimos años se han realizado esfuerzos para promover el desarrollo de escalas automáticas ejecutadas por ordenadores. Son escalas realizadas bajo análisis objetivo de las imágenes y su incorporación en la lectura de la CE puede ser alcanzada de forma rápida sin la subjetividad del lector.

La primera en desarrollarse fue del grupo de Van Weyenberg SJB, et al (2011)⁸¹ denominado “Computer Assessment of Cleansing (CAC) Score”. El análisis de esta escala se basa en la barra de colores que se reproduce en el programa RapidReader Software® en el momento de analizar un procedimiento de CE. Dicha barra de colores representa todas las imágenes obtenidas durante el paso de la CE por el ID y contienen segmentos con colores que se asocian al contenido intestinal de cada imagen. El grupo de Van Weyenberg transformó la barra con un programa informático específico, en una escala analógica visual de los colores rojo-verde-azul y según la intensidad asociada al rojo y verde se pudo analizar el contenido del ID, a su vez calculando la proporción de rojo y verde para medir el grado de limpieza del ID. Las intensidades de rojo se asociaron a una adecuada visibilidad de la mucosa y las áreas con mayor contenido intestinal se asociaron a las intensidades de verde. Al calcular la proporción de rojo/verde se correlacionó el resultado con las tres escalas subjetivas propuestas por Brotz C, et al⁶². La escala CAC fue reproducible y se pudo utilizar para analizar la limpieza en todo el estudio y por segmentos, con una correlación significativa al compararla con la escala subjetiva.

La misma escala automática fue también evaluada con el grupo de Hong Bing C, et al (2013)⁸², pero en el sistema de lectura de cápsulas OMOM® y la comparó con la escala subjetiva también utilizada por el mismo grupo (Chen S, et al⁶⁶). En este estudio se observó que la correlación inter-observador entre las escalas cuantitativas y el sistema CAC fueron elevadas y sin diferencias estadísticamente significativas; por lo que recomiendan su uso, aunque sugieren su evaluación estudios con mayor número de pacientes.

Con el sistema MiroCam® también se utilizó el mismo método de evaluación de limpieza del ID utilizando la escala de colores automática en un estudio publicado por Ponte A, et al⁸³. En él demostraron que el sistema CAC es altamente reproducible con una fiabilidad alta. Sus resultados demostraron una correlación entre el sistema y la escala subjetiva buena a moderada en comparación con el estudio de Van Weyenberg que fue alta, no obstante, sigue siendo significativo para utilizarlo en los sistemas de lectura de la CE.

Klein A, et al (2016)⁸⁴ diseñó y validó un algoritmo automático basado en los píxeles que se observan en la barra de colores del sistema de lectura de la CE. Como se explicó antes, la barra de colores representa el total de imágenes extraídas de la CE. Se definió como limpieza inadecuada aquellas imágenes donde más del 50% de la superficie mucosa estaba obstruida por contenido o burbujas. Al extraer esta imagen en la barra de colores se obtuvo el espectro de color de dicha imagen en píxeles y de acuerdo con su análisis los píxeles extraídos fueron calificados como limpieza adecuada o inadecuada de forma automática mediante un algoritmo. Posteriormente, este algoritmo calculó y sumó: el total de píxeles calificados como inadecuados, su localización, la proporción entre píxeles adecuados e inadecuados y la duración consecutiva más extensa de los píxeles calificados como inadecuados. Basado en estos resultados, el algoritmo cuantificó el nivel de preparación del ID. El sistema clasificó de forma exacta las imágenes con una sensibilidad del 95%, una especificidad del 82% y una eficacia total del 90% y un coeficiente Kappa de 0.79.

De estos dos métodos explicados, ninguna utiliza las imágenes completas para análisis de la limpieza. En este sentido Hashimoto S, et al (2017)⁸⁵ extrae imágenes completas de estudios de CE y con la ayuda de un lector se clasifican áreas de limpieza y áreas de suciedad. Luego se clasifica dichas áreas en píxeles como visibles y no visibles, entrando un algoritmo automático. Tras realizar las pruebas en tres vídeos distintos se obtuvo una sensibilidad de 0.96 y una especificidad de 0.77, con una correlación de 0.55 - 0.76. Este método no ha sido evaluado en más pacientes o más vídeos para conocer sus resultados a gran escala.

Abou Ali E, et al (2018)⁸⁶, desarrolló también una escala automática para evaluar el grado de limpieza de estudios de CE. Su método fue analizar cada imagen, extrayendo la intensidad de cada una en el espectro de colores rojo-verde-azul; método similar al

utilizado por Van Weyenberg. Extrajo la proporción de estas intensidades, siendo el valor más bajo correspondiente a una imagen con mala visibilidad y el alto a mejor visibilidad. Se obtuvo una sensibilidad de 92.7% y una especificidad del 92.9%.

Oumrani S, et al (2019)⁸⁷ analizó 600 imágenes con un programa automático evaluando la proporción de la intensidad de color rojo/verde, abundancia de burbujas y el brillo de cada imagen. Se obtuvo un puntaje sobre 10, estableciendo como limpieza adecuada a un puntaje de 7/10 y se comparó con la escala subjetiva de Brotz C, et al⁶². Se obtuvo una sensibilidad del 90 %, una especificidad del 87.7%. Cabe destacar que en este estudio no se incluyeron pacientes con patología a la hora de analizar las imágenes. En la tabla 14 se resume las escalas dependientes de ordenador que se encuentran en la literatura:

Tabla 14 Resumen de las escalas ordenador dependientes utilizadas para la evaluación de la limpieza del ID en CE

| Estudio | Tipo de cápsula | Tipo de preparación | Parámetros evaluados | Tipo de evaluación | Rendimiento de la escala automática | Validado o utilizado en otros estudios |
|---|-----------------|---------------------|---|--|---|--|
| Van Weyenberg, et al ⁸¹ . 2011 | PillCam™ | 2l PEG | Proporción de la intensidad de los colores rojo y verde de la barra de colores. | Barra de color de RapidReader® | Reproducibilidad: 1.0 CCI: 0.64 - 0.67 | Si |
| Hong Bing, et al ⁸² . 2013 | OMOM® | Manitol | Proporción de la intensidad de los colores rojo y verde de la barra de colores | Barra de color de sistema de lectura de OMOM®. | CCI: 1 | - |
| Ponte, et al ⁸³ . 2016 | MiroCam® | Dieta líquida | Proporción de la intensidad de los colores rojo y verde de la barra de colores | Barra de color sistema MiroCam®. | Reproducibilidad: 1 | - |
| Klein, et al ⁸⁴ . 2015 | PillCam™ SB2 | Dieta líquida | Pixel de segmentos del ID de la barra de colores. | Barra de color de RapidReader®. | Sensibilidad: 95% Especificidad: 82% Exactitud: 90% Kappa: 0.9 | - |
| Hashimoto, et al ⁸⁵ . 2017 | PillCam™ SB2 | No valorado | Proporción de intensidad color rojo - verde de imágenes completas. | Imágenes completas de 3 pacientes diferentes. | Sensibilidad: 96% Especificidad: 77% CCI: 0.55 - 0.76 | - |
| Abou Ali, et al ⁸⁶ . 2018 | PillCam™ SB2 | PEG | Proporción de intensidad color rojo - verde de imágenes completas. | Imágenes completas seleccionadas de 33 estudios. | Sensibilidad: 92.7% Especificidad: 92.9% | - |
| Oumrani, et al ⁸⁷ . 2019 | PillCam™ SB3 | - | Proporción de intensidad color rojo - verde, abundancia de burbuja y brillo. | Imágenes completas seleccionadas de 30 estudios. | Sensibilidad: 90% Especificidad: 87.7% | - |

CCI: Coeficiente de correlación interclase

Estas escalas asistidas por ordenador han demostrado su aplicabilidad, sin embargo, es importante establecer que este tipo de sistemas dependen del análisis de color de imágenes completas, que no siempre se correlaciona con la presencia de residuos. Este tipo de sistemas ignoran otra información relevante como es la textura; lo que podría traducirse como en niveles de exactitud bajos.

A este respecto Pietri, el tal⁸⁸, creó un algoritmo para la evaluación de la abundancia de burbujas en CE de ID. Este algoritmo reconoce patrones circulares en imágenes de CE con un alto rendimiento diagnóstico; no obstante, solo evalúa imágenes completas y solo detecta uno de los posibles restos que se pueden encontrar a lo largo de todo el ID.

Como se puede observar, se han desarrollado y propuesto innumerables escalas para valorar la limpieza del ID en estudios de CE. La más utilizada en los estudios publicados es la escala de Brotz C, et al⁶². No obstante, hasta el momento no se ha logrado ningún consenso con respecto a cuál de las escalas es la más adecuada para su uso en los estudios de cápsula.

Lo que sí está claro es que las escalas dependientes del ordenador nos permiten una evaluación más objetiva del grado de limpieza de los estudios. Si es desarrollada y validada de una forma adecuada, permiten evitar las desventajas que presentan las escalas operador dependientes como son la subjetividad, complejidad y el tiempo que se utiliza para su evaluación.

En el artículo publicado por Ponte A, a et al⁸⁹ (2016), se realiza una revisión de las escalas hasta entonces publicadas y utilizadas en estudios. En su revisión recomiendan utilizar aquellas escalas donde se evalúe el ID completo durante la lectura de la cápsula, antes que aquellas que evalúan imágenes por segmentos ya que esto evita utilizar más tiempo del necesario para la valoración de la limpieza del estudio. Así mismo recomiendan el uso de escalas cuantitativas ya que reducen la subjetividad en la interpretación de la limpieza y por este motivo recomiendan el uso de la escala antes mencionada de Brotz C, et al⁶².

Hasta la publicación de este trabajo no se habían validado ninguna de las escalas ordenador dependientes y tampoco hasta el momento han sido utilizadas en estudios a gran escala. De momento no existe ninguna escala ni subjetiva ni objetiva que sea universalmente utilizada para el análisis de la limpieza del ID en estudios de CE, por lo tanto sigue este siendo este un tema controvertido.

1.1.5.3 Tiempo ideal para realización de la CE:

El tiempo en el que se debe administrar la CE para el diagnóstico de una patología depende de si con esto se va a lograr un mayor rendimiento diagnóstico, lo que se traduciría en un resultado más favorable para los pacientes. Esto es más significativo en los casos de hemorragia digestiva de origen obscuro manifiesta. La mayoría de las guías de práctica clínica y expertos en la materia recomiendan actualmente administrar la CE dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas. Si es realizada más tarde, hay la posibilidad de que las lesiones no sean diagnosticadas lo que incrementa el riesgo de recurrencia y de peor pronóstico.

En un estudio retrospectivo realizado por Gomes C, et al⁹⁰ en pacientes con hemorragia de origen obscuro, se dividieron a los pacientes en tres grupos de acuerdo con el tiempo de administración de la CE. Grupo 1: ≤ 48 horas; grupo 2: 48 horas a 14 días; grupo 3: ≥ 48 horas. Se observó en cada grupo el RD, el rendimiento terapéutico y el desenlace de los pacientes. Al comparar los grupos no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la presencia de hallazgos positivos, pero sí que existió tendencia en observar sangrado activo en los pacientes donde se realizó la CE antes de las 48 horas. El RD y la mortalidad fue similar entre los tres grupos, aunque el rendimiento terapéutico fue mejor (67% vs 40% vs 31.7%) y el riesgo de resangrado fue menor en el primer grupo (15.4% vs 34.3% vs 46.3%).

1.1.5.4 Localización de la cápsula:

La localización de la cápsula en el ID sigue siendo un área de interés clínico y de investigación relacionada con la CE. Está clara la importancia y los beneficios que se obtienen de la cápsula con respecto a la identificación de probables lesiones a lo largo del

ID; sin embargo, muchos de estos hallazgos en ocasiones son difíciles de tratar sin el conocimiento de su localización correcta.

La localización exacta de la CE dentro del ID se ve dificultada por su longitud y su ausencia de referencias anatómicas. Adicionalmente el lector del estudio tiene el inconveniente que muchas veces la cápsula tiende a avanzar o retroceder en su trayecto, lo que podría confundir la localización a la hora de evaluar el procedimiento. La localización en el momento actual se la realiza de acuerdo con el tiempo de tránsito del ID definido como el tiempo del paso de la CE desde la primera imagen del duodeno hasta la primera imagen del ciego. Los programas de lectura vigentes nos permiten dividir en segmentos al ID según este tiempo para facilitar su lectura. Si se localiza alguna lesión se estima según este tiempo su localización, siendo muy imprecisa esta valoración.

Se han desarrollado varias tecnologías en este sentido, desde odómetros, uso de radiofrecuencia para su detección, sensores magnéticos; hasta estimación basadas en inteligencia artificial utilizando las imágenes de la cápsula. Nuestro grupo también ha realizado ensayos clínicos en este sentido, utilizando tecnología con banda ultra ancha o UWB (Barbi M, et al⁹¹). Se realizaron ensayos para localización de antenas tanto en *in-vitro* como *in-vivo* dando resultados que pueden llevar a utilizar esta tecnología en un futuro no muy lejano.

No obstante, siguen en su mayoría siendo métodos experimentales, por lo que la determinación de la localización exacta de la CE hasta el momento no se ha alcanzado con ninguna de los tipos de cápsula en el mercado.

1.1.5.6 Variabilidad inter e intra observador:

La variabilidad de la lectura de los procedimientos de CE viene dada principalmente por la metodología de lectura, subjetividad en la interpretación de los hallazgos y en determinar si una lesión es significativa; factores que son dependientes de la experiencia del lector. Aunque la variabilidad interobservador es buena en la mayoría de los estudios realizados, esta varía con el tipo de lesión encontrada.

Se han realizado esfuerzos para desarrollar una nomenclatura estandarizada para los informes de estos estudios. Este es el denominado Capsule Endoscopy Structured Terminology (CEST) ⁹², creado en 2005 donde se da una serie de recomendaciones para la descripción de los hallazgos y los términos que se pueden utilizar para los mismos. Dicha terminología ha sido adoptada en los grupos de trabajo de CE y ha ofrecido una mejor descripción de las lesiones para que sea utilizada de forma estandarizada.

Así mismo se han creado medidas que se intentan implementar para aumentar la calidad de los estudios de cápsula endoscópica en los centros donde estos se realizan. Estas medidas fueron publicadas por la ESGE en 2019⁹³. Incluyen seis aspectos importantes a tomar en cuenta a la hora de realizar este tipo de procedimientos tanto pre-procedimiento como durante el procedimiento, ya que esto eleva el rendimiento diagnóstico de la prueba. Estos aspectos son los siguientes:

- Indicación para realizar CE: se recomienda que las indicaciones de la CE sean las publicadas en las guías y que estas deben ser auditadas en caso de no cumplirlas.
- Procedimientos completos: la tasa de estudios incompletos debe ser menor del 20%, una tasa mayor puede estar asociada a un riesgo elevado de omitir el diagnóstico de una patología importante.
- Tasa de detección de lesiones: el hallazgo de lesiones se refleja en una adecuada inspección del ID. Recomiendan como ideal llegar a una tasa $\geq 50\%$. Esta recomendación está vinculada a la indicación por la cual se realiza el procedimiento.
- Momento en el que se administra la CE par HDOO: la administración de la CE en pacientes con HDOO en el tiempo recomendado (< 14 días, aunque ahora se recomienda antes de las 48 horas) mejora el rendimiento diagnóstico de la prueba; esta debe ser documentada en el informe del procedimiento y debe ser así en más del 90% de procedimientos.
- Adecuada indicación de pacientes a enteroscopia: se ha visto que la enteroscopia tiene un impacto diagnóstico y terapéutico importante si se realiza tras haber realizado previamente una CE. La CE permite al endoscopista seleccionar la vía de acercamiento a la lesión (anterógrado vs retrogrado) y cualquier terapia que se pueda aplicar, por ello es importante que aquellos hallazgos significativos

susceptibles de tratamiento endoscópico o en los que se necesite toma de biopsias, se les indique la enteroscopia.

- Tasa de retención de la cápsula: es importante la monitorización de la incidencia de retención de la cápsula para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo. Se recomienda que esta sea menor de 2%. Una mayor tasa sugiere una selección subóptima de pacientes para realizar este procedimiento y baja calidad del mismo.

Estas medidas tienen como finalidad mejorar el uso de la CE y de alguna forma estandarizar aspectos de calidad que se deben tomar en cuenta a la hora de realizar este procedimiento.

1.1.6. Futuro de la cápsula endoscópica

La cápsula endoscópica es un área de tecnología con rápida evolución. Existen diferentes líneas de desarrollo en este sentido, especialmente en aquellas relacionadas con la calidad de la imagen, capacidad de control de movimiento, capacidad de localización de las lesiones y mejora del sistema de visualización; donde juega un papel fundamental la inteligencia artificial.

En el mercado existen no solo las cápsulas de ID, también podemos encontrar cápsulas para estudio de la EC como la PillCamTM Crohn's capsule, cápsula de colon como la PillCam COLON2® y de esófago como la PillCam Upper GI®. También se ha desarrollado una cápsula denominada C-Scan® de Check-Cap, que utiliza dosis ultrabajas de rayos x para realizar un escaneado de tracto gastrointestinal, principalmente para la detección de pólipos⁹⁴.

Existen también las cápsulas con sistemas magnéticos que permiten ser guiadas por parte de un operador, estos sistemas se han creado principalmente para la visualización de tracto gastrointestinal alto. En la tabla 15 se enumeran los diferentes tipos de sistemas magnéticos que han sido aprobados para su uso y están actualmente en el mercado⁹⁵:

Tabla 15 Cápsulas guiadas con sistemas magnéticos

| Sistema | Compañía | Tipo de sistema de control |
|--|-------------------|---|
| Magnetic Maneuverable Capsule (MMC) | Given | Control Manual |
| Magnetic Guided Capsule Endoscopy (MGCE) | Siemens + Olympus | Control de campos magnéticos similar a la resonancia magnética. |
| Ankon Magnetic Capsule Endoscopy (MCE) | Ankon | Brazo robótico, aprobado en China. |
| MiroCam Navy® | Intromedic | Control manual |
| OMOM Controlable Capsule | Jianshen | Control manual |

No obstante, la investigación en este campo se enfoca en la creación de dispositivos que permitan la navegación de la cápsula por parte del médico o que en aquellas lesiones que sean susceptibles de tratamiento, exista la posibilidad de dar este tratamiento con el mismo dispositivo. Son múltiples los grupos de investigación que han desarrollado prototipos de cápsulas en este sentido, la mayoría de ellos se encuentra en fases de experimentación animal por el momento.

1.2. Inteligencia artificial

La Inteligencia Artificial (IA) se define como “el estudio de como programar ordenadores que posean la facultad de hacer aquello que la mente humana puede realizar”. Es decir, son programas de ordenador que realizan funciones que se asocian a la inteligencia humana como por ejemplo aprender y la resolución de problemas⁹⁶.

Existen innumerables aplicaciones para la IA que ahora forman parte de la vida cotidiana, estas se pueden encontrar en aplicaciones destinadas al hogar, automóviles, oficinas, robótica, internet, etc. Su uso en medicina data a inicios de 1950, donde se desarrollaron métodos de IA aplicados a la biología y la medicina. Desde entonces su evolución ha permitido su uso como una herramienta de gran ayuda en el área de las ciencias de la salud.

Para lograr entender de una manera sencilla la IA debemos tener en cuenta ciertos conceptos de algunas de sus funciones, como los que se detallan a continuación.

Procesamiento de imagen:

Proceso matemático que recupera información específica de una imagen o conjunto de técnicas que se aplican a las imágenes digitales para mejorar su definición para un objetivo específico.

Visión artificial (computer visión):

Es una disciplina de ingeniería que incluye técnicas que permiten la captura, procesamiento y el análisis de imágenes con el fin de producir información numérica que permita resaltar determinadas características de las mismas para que puedan ser utilizadas por un ordenador⁹⁷.

Aprendizaje automático (machine learning ML):

Una rama de la IA cuyo objetivo es desarrollar técnicas que permitan que sistemas computacionales aprendan mediante algoritmos para reconocer patrones en un grupo de datos, repitiendo modelos para progresivamente mejorar su rendimiento en una tarea específica⁹⁸. Está relacionado de cerca con el reconocimiento de patrones y esto permite el aprendizaje de modelos de patrones que llevan a obtener respuestas de interés. El aprendizaje de estos algoritmos puede ser supervisado o no supervisado.

Ejemplo de uso de ML se presenta en motores de búsqueda, detección de fraude de tarjetas de crédito, clasificación de secuencias de ADN, reconocimiento del habla y de lenguaje escrito, entre otras.

Redes Neuronales Artificiales (artificial neural network ANN):

Modelo matemático que consiste en un conjunto de unidades llamadas neuronas artificiales, conectadas entre sí para transmitir señales. Imita el cerebro humano al procesar diferentes tipos de datos, creando diferentes patrones de decisiones^{96,98}. Su objetivo es resolver problemas de la misma manera que lo hace el cerebro humano. En resumen, da una señal de entrada hacia una serie de algoritmos y la señal de salida va hacia otra serie de algoritmos para llegar a una señal de salida final. Es un tipo de ML supervisado.

Se desarrolla de acuerdo con un conjunto de datos de entrenamiento (training data set) que se proporcionan para entrenar el algoritmo. Este conjunto de datos debe representar el problema que se quiere resolver para obtener resultados precisos. Además se debe incluir un conjunto de datos para probar la capacidad de predicción del modelo del ANN (test set).

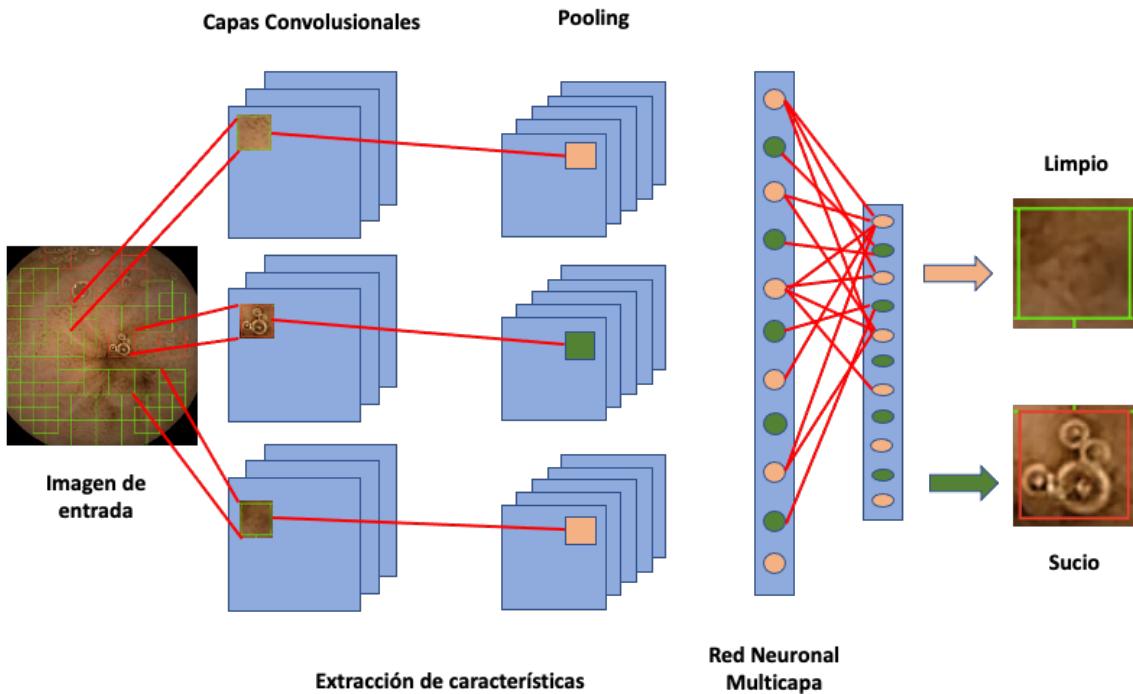
Aprendizaje profundo (Deep Learning DL):

Rama de ML, similar a la forma que procesa el cerebro humano la información. Utiliza al mismo tiempo múltiples data sets que analizan estos datos mediante algoritmos que reconocen patrones. Cada evaluación se desarrolla en diferentes capas, cada capa es analizada con diferentes filtros que producen una señal o puntuación de salida que es la señal o puntuación de entrada de la siguiente capa⁹⁶. Se produce este proceso hasta alcanzar un resultado final que puede ser por ejemplo el reconocimiento de un pólipos en una imagen.

Red Neuronal Convolutacional (Convolutional Neural Network CNN):

Un tipo específico de ANN, basada en algoritmos de DL que presentan varias capas escondidas para analizar datos. Estas capas presentan filtros convolucionales de una o más dimensiones. Aprenden todo tipo de datos que estén distribuidos de una forma continua a lo largo de un mapa de entrada y que sean estadísticamente similares en cualquier lugar del mapa de entrada, son eficaces para identificar características sofisticadas de datos para realizar decisiones efectivas, especialmente en la clasificación de imágenes⁹⁹. Ejemplo de esto se observa en la figura 7.

Figura 7 Ejemplo de una Red Neuronal Convolucional



Distintos modelos de IA se han utilizado en medicina para analizar imágenes radiográficas, muestras de histopatología, electrocardiogramas, retinografías, etc. Su aplicación más extensa es en el campo de la radiología donde se han realizado avances para permitir un diagnóstico más rápido, mejorar la visualización de patologías, alertar situaciones urgentes, entre otros. No obstante, es importante mencionar que no se ha creado para reemplazar al ser humano y la toma de decisiones; se está implementado para mejorar el cuidado de los pacientes, disminuir tiempo de análisis permitiendo disminuir costos, ayudar a los médicos en la toma de decisiones o en el diagnóstico y en el futuro ayudar a reducir la morbilidad y mortalidad.

En la tabla 16 se comparan los diferentes tipos de AI utilizadas¹⁰⁰:

Tabla 16 Tipos IA y su utilidad

| Tipo | Generación | Principio general | Métodos | Enfoque | Ventajas | Desventaja |
|----------------|-----------------------------|----------------------------|---|---|---|--|
| ML tradicional | Probabilidades estadísticas | Manual | Extracción manual del área de interés, textura, intensidad, color y otra información. | Histograma de color, support vector machine (SVM), algoritmos descriptores de textura, transformación de ondículas, transformador de contorno | Las características extraídas son entendibles. | Las características extraídas no siempre son las apropiadas. Es un proceso que consume mucho tiempo y es caro. |
| DL | Impulsado por datos | Intervención humana mínima | Extracción automática de características, red neuronal multicapas. | CNN, DNN, red neuronal recurrente, red generativa antagónica. | Extrae más detalles y características a nivel de píxel. | Necesita grandes cantidades de poder generadas de un ordenador, data base de alta calidad. |

ML: Machine Learning; DL: Deep Learning; CNN: Convolutional Neural Networks; DNN: Deep Neural Networks

1.2.1 IA en Endoscopia Digestiva generalidades

La IA en endoscopia digestiva se ha investigado para: detección de lesiones, asistencia para caracterización de lesiones, evaluación de calidad de procedimientos y mejorar su rendimiento, entrenamiento de endoscopistas en formación y creación de modelos predictivos utilizando datos demográficos o clínico-patológicos de las historias clínicas.

- **Sistemas de detección asistida por computadora (Computer-assisted detection system CADe):**

Este tipo de sistema ha sido diseñado para asistir en la detección y rastreo de lesiones sospechosas. Su intención es mejorar las tasas de detección en la endoscopia digestiva. La mayoría de los ensayos clínicos realizados son basados en la detección de pólipos en colon, detección de cáncer gástrico y en enfermedades del ID; principalmente en la detección de sangrado digestivo.

- **Sistema de diagnóstico asistido por computadora (Computer-assisted diagnosis system CADx):**

Sistemas diseñados para identificar y caracterizar lesiones. La intención de este tipo de sistemas es ofrecer apoyo en la toma de decisiones, mejorando la precisión del diagnóstico óptico. Se han utilizado en la detección de cáncer esofágico temprano, infección por *Helicobacter pylori*, identificación de cáncer gástrico temprano, caracterización de pólipos adenomatosos vs hiperplásicos, predicción de mucosa inflamada en pacientes con EII.

- **Sistemas de monitorización asistido por computadora (Computer-assisted monitoring system CADm):**

Este tipo de sistemas está diseñado para evaluar la calidad de los procedimientos y su rendimiento, posiblemente como una herramienta que permita mejorar el entrenamiento de endoscopistas. Su uso está encaminado al control de la calidad de los procedimientos y así mejorar la calidad de los estudios.

Esta revisión se centrará en los sistemas utilizados para detección y caracterización de lesiones encontradas a lo largo del sistema digestivo.

1.2.2 IA en Endoscopia Digestiva Alta (EDA)

Para la EDA se han diseñado algoritmos variados que van desde identificación de estructuras anatómicas para aprendizaje del procedimiento por parte de endoscopistas en formación, sistemas de detección de lesiones tempranas de cáncer en esófago de Barrett (EB), detección de cáncer esofágico escamoso, en lo que a esófago se refiere.

En cavidad gástrica se han desarrollado sistemas de IA para el reconocimiento de lesiones neoplásicas gástricas tempranas, que permiten estimar la profundidad de la invasión y delinear las lesiones para un mejor estadiaje. También se han desarrollado sistemas para el diagnóstico de cambios mucosos producidos por la infección de *Helicobacter pylori*.

A continuación se exponen los estudios más recientes y representativos en este tema (tabla 17):

Tabla 17 Estudios de IA utilizados en EDA

| Autor | Tipo de estudio | Región | Número de pacientes/imágenes | Modalidad endoscópica | Modalidad IA utilizada | Tiempo real/vídeo | Resultado |
|--|--|---------|------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------|---|
| Groof et al ^{101,102} . 2019 2020 | Retrospectivo EB En vivo | Holanda | 669/1704 20/NA | Luz blanca | Supportive automatic annotation | Si/Si | S: 90% E: 88% Precisión: 90% |
| Guo et al ¹⁰³ . 2019 | Retrospectivo Cáncer esofágico | China | 59/1480 | NBI | CNN | Si/Si | S: 98.04% E: 95.03% |
| Luo et al ¹⁰⁴ . 2019 | Prospectivo Detección del cáncer gástrico | China | 84 424/1 036 496 | Luz blanca | CNN | Si/No | Precisión: 92% S: 94% |
| Zheng et al ¹⁰⁵ . 2019 | Retrospectivo Detección <i>Helicobacter pylori</i> | China | 1 959/3 755 | Luz blanca | CNN | No/No | Precisión: 93.8% S: 91.6% E: 98.6% |

EB: Esófago de Barrett; S: Sensibilidad; E: Especificidad; NBI: Narrow Band Imaging; CNN: Convolutional Neural Network

1.2.3 IA en Colonoscopia

Dentro del desarrollo de técnicas de IA para endoscopia es sin lugar a duda en la colonoscopia donde más ha sido utilizada y estudiada. Hay múltiples estudios relacionados con sistemas CADe para detección de pólipos, CADx para su clasificación y para detección de neoplasias en pólipos.

La mayoría de los sistemas creados para este fin tienen como objetivo principal aumentar la tasa de detección de adenomas (adenoma detection rate ADR). Los primeros sistemas CADe desarrollados fueron con anotaciones manuales de imágenes de pólipos para su análisis. A lo largo de estos años se han desarrollado sistemas basados en DL que han mejorado significativamente su desempeño y que han permitido que sean utilizados durante el propio procedimiento para la detección automática de pólipos en tiempo real,

muchos de ellos ya están incorporados en los sistemas de endoscopios y se ofertan actualmente en el mercado.

Los nuevos sistemas CADe permiten la identificación y localización en tiempo real de un pólipos, enviando una alarma al endoscopista. En la tabla 18 se enumeran los sistemas de IA utilizados en ensayos clínicos durante los procedimientos de colonoscopia¹⁰⁶. Todos los sistemas desarrollados se basan en CNN para la detección de pólipos.

Tabla 18 Sistemas de detección automática de pólipos en colonoscopia

| Sistema | Compañía | Sensibilidad | Falsos Positivos (FP)/Especificidad (E) |
|-------------------|-----------|--------------|---|
| GI-Genius | Medtronic | 99.7% | 0.9 (FP) |
| Discovery AI | Pentax | 90% | 80 (E) |
| CAD-EYE detection | Fujifilm | 92.90% | 90.6 (E) |
| EndoScreener® | Wision AI | 94% | 96 (E) |

FP: Falsos positivos; E: Especificidad

En un meta-análisis publicado por Hassan C, et al¹⁰⁷ (2020) con estudios randomizados se objetiva un mejor ADR en los pacientes donde se utilizan los sistemas CADe 36.6% vs el grupo control que obtuvo un ADR de 25.2%; independientemente de su tamaño, localización y morfología. La tasa de detección de pólipos en general fue de 50.3% vs el 34.6% respectivamente.

Con respecto al diagnóstico óptico de pólipos en colon, también se han desarrollado sistemas que sirven como asistentes visuales para la caracterización de pólipos. Los resultados iniciales son prometedores, aunque es necesario la realización de estudios prospectivos utilizando estos sistemas en tiempo real para confirmar su verdadera utilidad y beneficio en la práctica clínica.

Otros sistemas nuevos se están centrándose en la evaluación de actividad inflamatoria en pacientes con EII y también como herramientas para mejorar la calidad de la colonoscopia y de ayuda para el entrenamiento de esta técnica en jóvenes endoscopistas.

1.2.4 IA en Cápsula Endoscópica

La IA también ha tenido un amplio desarrollo en la CE, principalmente para el diagnóstico de patologías que pueden encontrarse en el ID. La ventaja de la CE es que ofrece una gran cantidad de imágenes que se pueden utilizar para la creación de sistemas de IA y un amplio espectro de patologías que pueden ser analizadas con este fin. La producción de este tipo de tecnología tiene como objetivo principal que el estudio de las imágenes de CE sea menos prolongado y tedioso, lo que permitiría una asistencia valiosa para el lector a la hora de evaluar los procedimientos.

Las desventajas que presenta la CE para el desarrollo de un adecuado sistema de IA es la menor calidad de las imágenes obtenidas durante el procedimiento, al compararlas con aquellas derivadas de estudios con endoscopios de alta definición. No obstante existen muchos sistemas automáticos que se han creado y que han mostrado su gran utilidad.

1.2.4.1 Sangrado Digestivo y Angiectasias

El sangrado digestivo de origen obscuro es la primera indicación para el uso de CE, la mayoría de las ocasiones causada por lesiones denominadas angiectasias. Muchos de los sistemas de lectura de la CE tienen integrado en su programa funciones donde se intenta incorporar imágenes con mayor probabilidad de albergar lesiones con potencial de sangrado o imágenes con contenido hemático. Este es el denominado “suspected blood indicator”. Se basa en la identificación de aquellas imágenes con mayor cantidad de pixeles rojos, marcando estos como de interés. La evaluación inicial de esta tecnología demostró una sensibilidad adecuada pero una regular especificidad. Esta es menor en aquellas lesiones sin sangrado activo en comparación con aquellas que presentan sangrado activo.

Muchos estudios han utilizado IA basados en DL para la identificación de aquellas imágenes con restos hemáticos y también para la identificación de angiectasias. El más citado es el desarrollado por Leenhardt R, et al¹⁰⁸ (2019) donde evaluó un total de 600 imágenes de control y 600 imágenes con angiectasias típicas de 4 166 videos de CE. El sistema basado en CNN obtuvo un rendimiento adecuado con una sensibilidad del 100%,

especificidad del 96% , valor predictivo positivo de 96% y un valor predictivo negativo del 100%.

Tsuboi A, et al¹⁰⁹ (2020) desarrolló con 2 237 imágenes un sistema para la detección automática de angiectasias obtenidas de 141 vídeos. El algoritmo logró una sensibilidad del 98.8% y una especificidad del 98.4%.

Houdeville C, et al¹¹⁰ (2021), utilizó una nueva plataforma Software as a Service (SaaS) basada en ML y DL denominada Axaro® (Augmented Endoscopy) para la lectura de CE de ID. Esta plataforma permite la detección automática de imágenes de interés en estudios de CE con presencia de lesiones vasculares, anomalías provocadas por inflamación, pólipos o presencia de sangre y permite la caracterización de las mismas (en angiectasias, úlceras o pólipos). Esta fue utilizada en el estudio antes mencionado con 1200 nuevos procedimientos y se observó que la plataforma diagnosticó angiectasias con una sensibilidad del 97.4%, especificidad de 98,8%.

1.2.4.2 Detección de pólipos y tumores

La detección de pólipos y tumores en el ID utilizando los sistemas de CE tienen una mayor tendencia a pasar por alto dichas lesiones en comparación con el diagnóstico de úlceras y lesiones vasculares. Por este motivo existe gran interés en el desarrollo en sistemas que permitan una detección automática de pólipos en el ID. Se han realizado técnicas de extracción para que los modelos creados puedan aprender patrón de colores, textura y forma basados en varias imágenes de CE. Sin embargo, el análisis puede resultar más complicado debido al movimiento constante que presenta la CE y al cambio de intensidad de la iluminación.

Li et, al¹¹¹ (2012) utilizó un esquema complejo para entrenar a un algoritmo automático basado en Support Vector Machine (SVM) utilizando color y características de forma para su análisis. Su modelo obtuvo una precisión del 94% con una especificidad del 93% y una sensibilidad del 95% para la detección de pólipos.

Utilizando tecnología basada en CNN, Yuan Y, et al¹¹² (2017) desarrolló un sistema basado en una nueva tecnología denominada “sparse autoencoder with image manifold

constrain” (SSAEIM), para reconocer pólipos en estudios de CE, al igual que imágenes con contenido de burbujas, contenido intestinal e imágenes claras. La precisión general de este sistema fue de 98% y la precisión para el diagnóstico de pólipos fue de 98%.

Otros sistemas se han creado basados en la cápsula de colon para la detección de pólipos. Blanes-Vidal V, et al¹¹³ (2019) evaluó 255 pacientes que se realizaron tanto CE como colonoscopia para la evaluación de pólipos. El grupo utilizó un algoritmo que emparejó los pólipos encontrados tanto con la cápsula de colon como con la colonoscopia y luego utilizó el modelo aprendido con DL para la detección automática de pólipos. El método obtuvo una precisión del 96% para la detección automática de pólipos, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 93%.

Saito H, et al¹¹⁴ (2020) mediante CNN, analizó 30 584 imágenes de lesiones protruidas (pólipos, tumores, masas, nódulos, estructuras vasculares) de 290 estudios de CE. La sensibilidad obtenida con este método fue del 90.7%, con una especificidad del 79.8%. El sistema también pudo diferenciar el tipo de lesión correctamente con una sensibilidad del 86% para pólipos, 92% para la detección de nódulos, 95% para la detección de tumores, 77% para la detección de lesiones submucosas y del 94% para detección de lesiones vasculares protruidas.

1.2.4.3 Enfermedad Celiaca

También han sido evaluadas las imágenes características de pacientes con ECe para utilizarlas en modelos de IA. Uno de los estudios más nombrados es el desarrollado por Zhou T, et al¹¹⁵ (2017) donde utilizó un set de 400 imágenes de CE de pacientes con y sin ECe. Su sistema obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100%, aunque solo incluyeron un total de 11 pacientes.

Así mismo Wang X, et al¹¹⁶ (2020) realizó un análisis de pacientes con CE mediante un sistema nuevo para el reconocimiento de imágenes con ECe utilizando CNN en cuatro pacientes con ECe y cinco pacientes de control, con un total de 1040 y 1100 imágenes respectivamente. El sistema obtuvo una precisión del 95.9%, sensibilidad del 97.2% y una especificidad del 95.63%.

1.2.4.4 Úlceras y erosiones

La presencia de úlceras es la segunda patología que más se diagnostica en pacientes que se realizan procedimientos de CE. A la par se han desarrollado también sistemas de detección automática de estas lesiones, principalmente en pacientes con EC. Fan S, et al¹¹⁷ (2018) entrenó un sistema basado en CNN; utilizando alrededor de 4 910 imágenes con erosiones y 3 250 con úlceras, obteniendo una sensibilidad del 96.8% y 93.67%, con una especificidad del 94.7% y del 95.9% respectivamente.

Aoki T, et al¹¹⁸ (2019) también desarrolló otro sistema que distingue lesiones erosionadas de ulceradas en un total de 5 800 imágenes, con una sensibilidad del 88.2% y una especificidad del 90.9%. Las tasas de detección fueron menores en lesiones de pequeño tamaño y procedimientos con mala preparación.

En estudios basados en pacientes con EC, Klang E, et al¹¹⁹ (2020) desarrolló y evaluó un sistema basado en CNN para diferenciar mucosa normal de mucosa ulcerada con 7 391 imágenes de úlceras de pacientes, extraídas de 49 videos. La sensibilidad del sistema fue de 92.5% a 96.8% y la especificidad de 96.6% a 98.1%. Este mismo grupo utilizó este mismo set de imágenes para graduar la severidad de las úlceras. El modelo final obtenido tuvo una precisión del 91% al distinguir las úlceras de bajo grado de aquellas con enfermedad más severa.

1.2.4.5 Detección multiclasificación

Existen dos grupos que han creado sistemas capaces de detectar aquellas imágenes con presencia de diferentes tipos de lesiones de aquellas imágenes normales. Iakovidis DK, et al¹²⁰ (2014), realiza este análisis obteniendo una precisión del 0.892; siendo la presencia de angiectasias la que mejor rendimiento obtuvo (0.97), seguido de linfangiectasias nodulares (0.96).

Ding Z, et al¹²¹ (2019) utilizó un modelo basado en DL, donde incluyó de forma multicéntrica más de 113 millones de imágenes durante dos años con diferentes tipo de lesiones encontradas en el ID. La tasa de error del sistema fue de solo el 3% a la hora de discriminar imágenes con lesiones de aquellas imágenes normales. El sistema obtuvo una

sensibilidad del 99.9%, especificidad del 100% en el grupo que recibió asistencia del sistema de IA comparado con una sensibilidad del 76.89% y una especificidad del 100% en el grupo de lectura convencional. El sistema logra una interpretación de los vídeos de CE en aproximadamente 6 minutos.

1.2.4.6 Localización

Como se ha comentado previamente, uno de los inconvenientes de la cápsula endoscópica es la localización de la cápsula a lo largo de ID, al igual que a la hora de identificar una lesión saber su localización exacta. La mayoría de los análisis se realizan con secuencias de imágenes utilizando ML. Algunos sistemas utilizan imágenes de segmentos consecutivos con contenido topográfico de las diferentes partes del tracto gastrointestinal, entrenando al sistema para reconozca la textura y diferentes puntos anatómicos establecidos. Algunos de ellos combinan métodos de IA que permite la estimación del movimiento. La mayoría de los sistemas son de tipo experimental y aún no han sido incorporados en los productos comercialmente disponibles.

1.2.4.6 Evaluación de la limpieza

Cómo se mencionó anteriormente, se han desarrollado algunos sistemas para la evaluación automática de la limpieza del ID en estudios de CE. Nuestro grupo publicó recientemente el sistema diseñado para este trabajo (Noorda R, et al¹²²; 2020). En el mismo se describe el desarrollo del modelo en base CNN y se compara con otros modelos similares. Al ser parte de este trabajo, se comentará detalladamente su ejecución y resultados en los siguientes apartados.

En lo que respecta a nuevas tecnologías donde se utiliza IA otro de los artículos más recientes es el publicado por Leenhardt R, et al¹²³ (2020) donde emplea un algoritmo basado en CNN, que entrena de forma retrospectiva 600 imágenes de 30 vídeos de CE. Cada imagen fue evaluada por tres expertos y se calificó el grado de limpieza según la escala cuantitativa de Brotz C, et al⁶². El algoritmo posteriormente se entrenó para que pueda categorizar las imágenes dentro de un vídeo. Se extrajeron un total de 156 vídeos completos de varios hospitales y se calificaron a estos como preparación adecuada e inadecuada. El mejor algoritmo logró una sensibilidad del 94.7%, una especificidad del

94%, un valor predictivo positivo de 87.8% y una precisión del 95.7%. A nivel de vídeo el sistema obtuvo una sensibilidad del 90.3% con una especificidad del 83.3%. Cabe recalcar que los vídeos utilizados en este estudio fueron de pacientes con hemorragia digestiva de origen obscuro y no con otras patologías.

Se ha publicado un estudio por Nam JH, et al¹²⁴, donde utilizó un algoritmo basado en DL para evaluar la calidad de limpieza del ID en estudios de CE utilizando un sistema de calificación de 5 puntos. Se incluyeron un total de 100 estudios para el desarrollo del sistema y 50 nuevos estudios para su validación. Se excluyeron estudios incompletos o retenidos y aquellos con presencia de sangrado extenso y grandes úlceras.

Se extrajeron un total de 400,000 imágenes y se utilizaron 280,000 para el set de entrenamiento y 120,000 para el set de prueba. Se evalúo el grado de limpieza del ID mediante una escala de 5 puntos relacionada con la proporción de mucosa que no estaba obstaculizada por burbujas, bilis o restos. Escala de 5 indica > 90% de mucosa visible y de 1 < 25% de mucosa visible. Se obtuvo una precisión del 93% y la concordancia de la escala fue de 0.672. Al validar este sistema en 50 nuevos vídeos se observó una sensibilidad de 81% y una especificidad del 84%.

Houdeville C, et al¹²⁵, utiliza también un algoritmo basado en ML que logra medir la proporción de burbujas en vídeos de CE de ID en un estudio que compara dos preparaciones con PEG con o sin simeticona en pacientes con HDOO. Se analizan un total de 105 vídeos de CE de tercera generación y evaluó la proporción de imágenes con > 10% de burbujas en imágenes completas; observando que el grupo que utilizó simeticona presenta menor cantidad de imágenes con abundancia de burbujas.

Los trabajos publicados hasta hoy relacionados con el desarrollo de sistemas automáticos que permitan evaluar la calidad de limpieza del ID en CE no han sido analizados en grandes estudios, por lo que sería interesante poder demostrar su eficacia en estudios donde se incluyan mayor número de procedimientos y que puedan ser evaluados en todos los escenarios.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN:

La CE es un método diagnóstico de gran utilidad, mínimamente invasivo y que ha aportado gran información para el diagnóstico y manejo de las diversas patologías del intestino delgado. Sus avances tecnológicos han dado oportunidad de ampliar su uso y de añadir herramientas que faciliten su lectura y mejoren su rendimiento diagnóstico.

En diversos estudios realizados se ha reflejado que el rendimiento diagnóstico de la CE se ve limitado por la presencia de contenido intestinal que dificulta la adecuada visualización de la mucosa del intestino delgado. Las recomendaciones de los fabricantes de la cápsula son de preparar al paciente con dieta líquida el día anterior al examen y ayuno el día del examen. Sin embargo, en algunos casos se ha visto que esto no es suficiente. Por este motivo se han efectuado múltiples ensayos clínicos que desean demostrar si el proporcionar una preparación añadida, previa a la realización del procedimiento, mejora el rendimiento diagnóstico. Ninguno de los estudios realizados hasta la fecha es concluyente, las revisiones y los metaanálisis que evalúan este tema no han podido llegar a un consenso que pueda ser aplicable a todos los procedimientos.

Para el análisis de la calidad de limpieza del intestino delgado, se utilizaron inicialmente escalas dependientes del lector de la cápsula endoscópica, ninguna de las cuales ha sido ampliamente validada ni se ha demostrado su reproducibilidad en estudios más amplios. Durante los últimos años se han creado herramientas dependientes del ordenador que crean algoritmos para detección y caracterización automática de patologías. Estas herramientas conocidas como diagnóstico o detección asistida por computadora han sido investigadas ampliamente en muchos ámbitos de la medicina. Uno de los más estudiados es el diagnóstico óptico de pólipos en los procedimientos de colonoscopia, que está obteniendo resultados muy prometedores. Así mismo, se han diseñado estudios en CE para detección de lesiones vasculares, pólipos y úlceras, con buenos resultados con respecto a su precisión. Así mismo se han desarrollado sistemas que permiten la evaluación de la limpieza del intestino delgado.

Las escalas que inicialmente fueron diseñadas mediante ordenador para valorar el grado de limpieza de un estudio de cápsula endoscópica utilizan como herramienta la barra de colores de los sistemas de lectura de cápsula endoscópicas, lo que las hace poco fiables.

Otras han sido creadas utilizando nuevas tecnología, pero su uso no se ha extendido ni tampoco ha sido validado. Por ello es necesario desarrollar sistemas objetivos que evalúen la calidad de limpieza del intestino delgado y que permitan obtener una herramienta no sujeta a la subjetividad del lector.

Creemos que el desarrollo de un sistema para este fin podría ayudar a la comunidad médica a llegar a un consenso que permita establecer si existe algún beneficio probado y objetivo al administrar algún tipo de preparación previa la realización de estudios de CE de intestino delgado. Además, terminaría con un debate que se ha mantenido abierto durante muchos años y podría establecer de una manera más objetiva el tipo de preparación que deben recibir los pacientes que se realicen esta prueba para que la misma tenga una mayor eficacia, lo que incrementará la fiabilidad de dichos estudios con la consecuente mejora del rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica. A su vez permitirá que el médico encargado de visualizar el estudio disponga de una herramienta de apoyo para sus decisiones clínicas.

2.2. HIPÓTESIS:

- Nuevas tecnologías de imagen como la inteligencia artificial podrían resultar útiles en el desarrollo de una nueva herramienta para valorar de forma objetiva la limpieza del intestino delgado en los estudios de cápsula endoscópica.
- El diseño de un sistema de análisis de imagen automatizado que pueda detectar automáticamente el grado de limpieza de los estudios de cápsula endoscópica podrá determinar y clasificar de forma objetiva aquellos estudios como adecuado e inadecuados.
- Dicho sistema de análisis una vez validado y confirmada su reproductibilidad, podrá aplicarse en la práctica clínica mediante el diseño de un estudio multicéntrico, que permitirá determinar cuál es la preparación más adecuada para realizar estudios de cápsula endoscópica.

2.3. OBJETIVOS:

2.3.1. Objetivos principales

- Desarrollar e implementar un sistema de análisis de imagen automatizado basado en inteligencia artificial capaz de medir el grado de limpieza de los estudios de cápsula endoscópica.
- Desarrollar un estudio multicéntrico que permita; mediante el uso de dicha herramienta, identificar y constatar en los estudios de cápsula endoscópica, cuál es la preparación más adecuada, tanto en grado de limpieza como en grado de satisfacción para los pacientes.

2.3.2. Objetivos secundarios del sistema de imagen automatizado

- Validar el sistema de análisis de imagen automatizado desarrollado, para utilizarlo como herramienta en los estudios de cápsula endoscópica.
- Correlacionar los resultados del sistema de análisis de imagen automatizado con los obtenidos de forma paralela por personal cualificado para lectura de CE en la Unidad de Endoscopia del Hospital La Fe. El personal cualificado se lo define como aquellos facultativos que realizan un mínimo de 75 a 100 CE de ID al año en el servicio¹²⁶.
- Valoración de la reproductibilidad del sistema de análisis de imagen automatizado.

2.3.3 Objetivos secundarios del estudio multicéntrico observacional

- Medir el grado de limpieza del intestino delgado en pacientes a los que se realiza CE tras preparación con Moviprep®, Citrafleet®, Pleinvue® o dieta líquida como única preparación y constatar cuál de estas cuatro preparaciones es la que permite obtener un estudio con mayor grado de limpieza.
- Medir el tiempo de tránsito gástrico en las distintas pautas de preparación.

- Medir el tiempo de tránsito intestinal en las distintas pautas de preparación.
- Medir el porcentaje de estudios completos.
- Investigar la tolerabilidad por parte del paciente a las distintas preparaciones mediante el uso de una encuesta de tolerancia validada previamente.

3. METODOLOGÍA Y DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1. PRIMERA FASE: Desarrollo un sistema de análisis de imagen basado en aprendizaje automático.

El objetivo principal del sistema de imagen desarrollado es que reconozca y pueda cuantificar el grado de suciedad de las imágenes de un estudio de cápsula endoscópica de forma automática. Este sistema fue elaborado en colaboración con el equipo de la Dra. Valeriana Naranjo catedrática de la Universidad Politécnica de Valencia (UPV) y supervisado en los aspectos médicos por tres expertos en CE (V.P.B, N.A.L y A.N), ya definidos en los objetivos del estudio. Dichos expertos son parte del equipo de la Unidad de Endoscopias del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Nuestro enfoque se fundamentó en algoritmos basados en inteligencia artificial utilizando Machine Learning (ML). Estos algoritmos son capaces de distinguir entre regiones limpias o sucias de imágenes de videos de CE. Las imágenes fueron recolectadas y anotadas por médicos expertos en lectura de procedimientos de CE de la Unidad de Endoscopias Digestivas. De las imágenes se extrajo información principalmente de las características relacionadas con el color y la textura. Estas características, junto con las anotaciones se utilizaron como base para el desarrollo de los algoritmos de donde se sustentó el aprendizaje del modelo. El modelo resultante fue utilizado para predecir si un área de una imagen nueva corresponde a contenido intestinal o no.

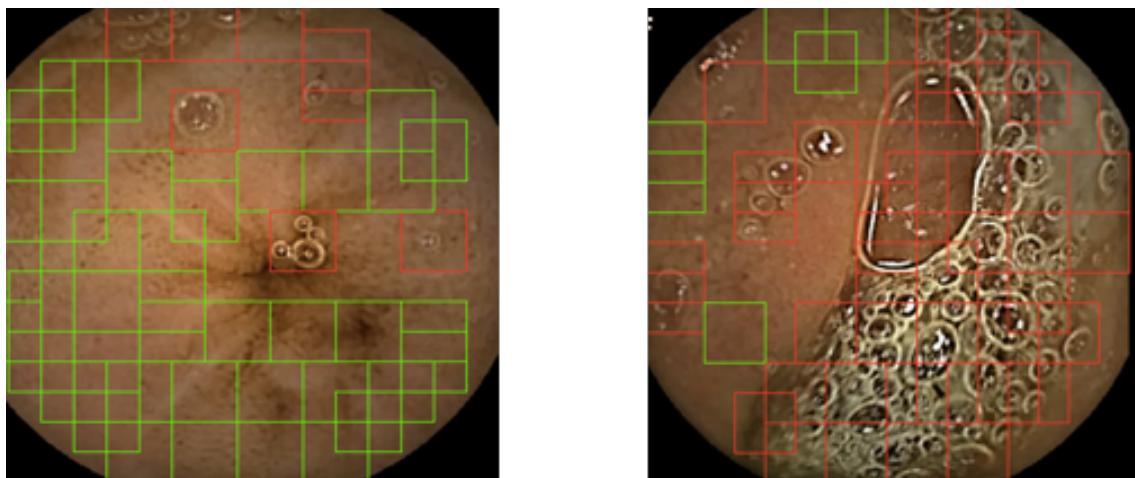
Esta fase del estudio fue aprobada por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitari i Politècnic La Fe con N.^o de registro 2018/0458 (Anexo 1).

3.1.1. Materiales

Se extrajeron un total de 563 imágenes de los videos de diferentes pacientes a los que se realizó un procedimientos de CE de ID utilizando el sistema PillCamTM SB3, previa la firma de un consentimiento informado. Todas las imágenes extraídas fueron previamente anonimizadas para evitar su correlación con información específica de ninguno de los pacientes que participaron en el estudio. Las imágenes se extrajeron con un intervalo regular de un minuto para asegurar disparidad entre imágenes consecutivas. La resolución de las imágenes fue de 576 x 576 píxeles.

Para etiquetar las áreas de las imágenes, se desarrolló un sistema de marcaje manual de fácil manejo para el experto clínico. Esta herramienta divide las imágenes en regiones de 64x64 pixeles, como se muestra en la figura 8.

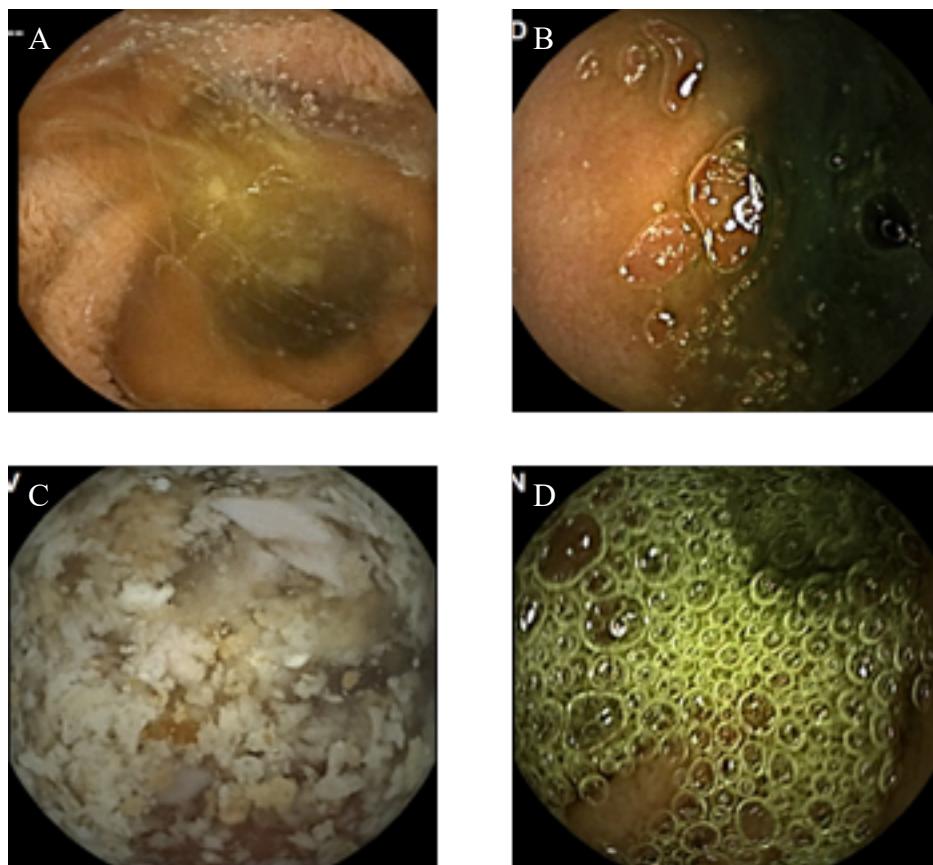
Figura 8 Herramienta para marcado manual de áreas con contenido intestinal y áreas sin contenido intestinal.



Las áreas marcadas con verde corresponden a las áreas sin contenido intestinal y las áreas marcadas con rojo corresponden a las áreas con contenido intestinal.

Cada región fue marcada como sucia (aquellas imágenes con contenido intestinal como son líquido biliar, fluidos, comida o burbujas) o limpia (aquellas imágenes donde se puede ver sin problemas la mucosa intestinal) por los lectores. Ejemplos de contenido intestinal que se pueden encontrar en estudios de CE se pueden observar en la figura 9 a continuación.

Figura 9 Ejemplos de contenido intestinal que se encuentran en los estudios de CE de ID.



Ejemplos de contenido intestinal: **A.** líquido bilioso. **B.** Líquido biliar obscuro. **C.** Contenido alimenticio. **D.** Burbujas.

3.1.2. Extracción de las características

El algoritmo diseñado extrajo información de dos características fundamentales de las imágenes endoscópicas: color y textura. Dichas características fueron analizadas tanto en las áreas etiquetadas como limpias como en las etiquetadas como sucias. Solo se analizaron aquellas características significativas para entrenar al modelo. Para ello tres expertos en lectura de estudios de CE de ID (V.P.B, N.A. y A.N.H) llegaron a un consenso de aquellos tipos de contenido intestinal que pueden causar mala visualización de las imágenes.

Respecto a la característica de color el estudio se enfocó en la diferencia entre los tonos de color verde y rojo entre dos áreas. A este respecto la mucosa limpia se distingue por tonos rojos, mientras que el contenido intestinal por presentar más tonos verdes. Se

extrajeron las características de color sobre una representación digital de los colores utilizando CIE-Lab color space, que discrimina mejor las diferencias entre estos tonos sobre los canales a y b, como se explica a continuación.

Un espacio de color es la organización específica de los colores en una imagen. Un modelo de color es un modelo geométrico que representa la gama de colores con números de manera tridimensional. Uno de los modelos matemáticos de referencia para definir un espacio de color es el espacio de color Lab¹²⁷.

El espacio de color Lab representa la gama de colores en las siguientes coordenadas:

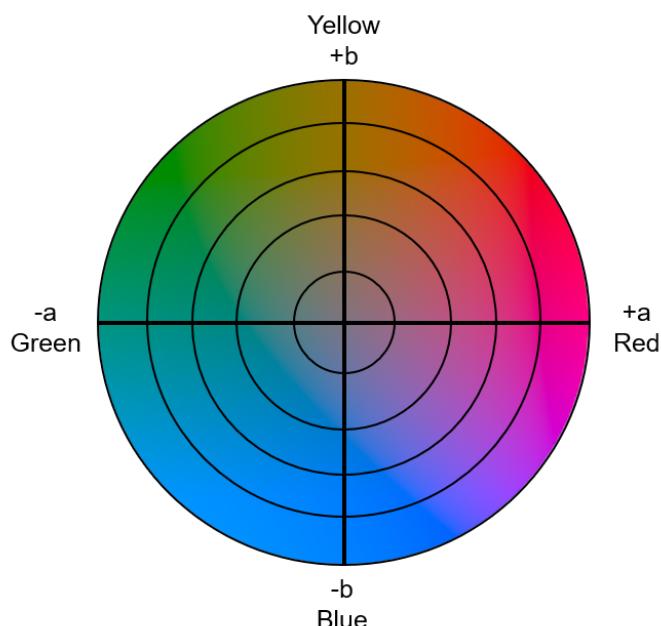
L: Luminosidad de negro a blanco (0 = negro/100 = blanco)

A: Posición entre magenta y verde (a^+ = magenta/ a^- = verde)

B: Posición entre amarillo y azul (b^+ = amarillo/ b^- = azul)

Por lo tanto, en una imagen se pueden medir de forma matemática las diferencias de colores de la misma y así desarrollar un algoritmo. En la figura 10 se observa un ejemplo de la escala Lab con énfasis en las coordenadas a y b.

Figura 10 Escala Lab para las diferentes gamas de colores

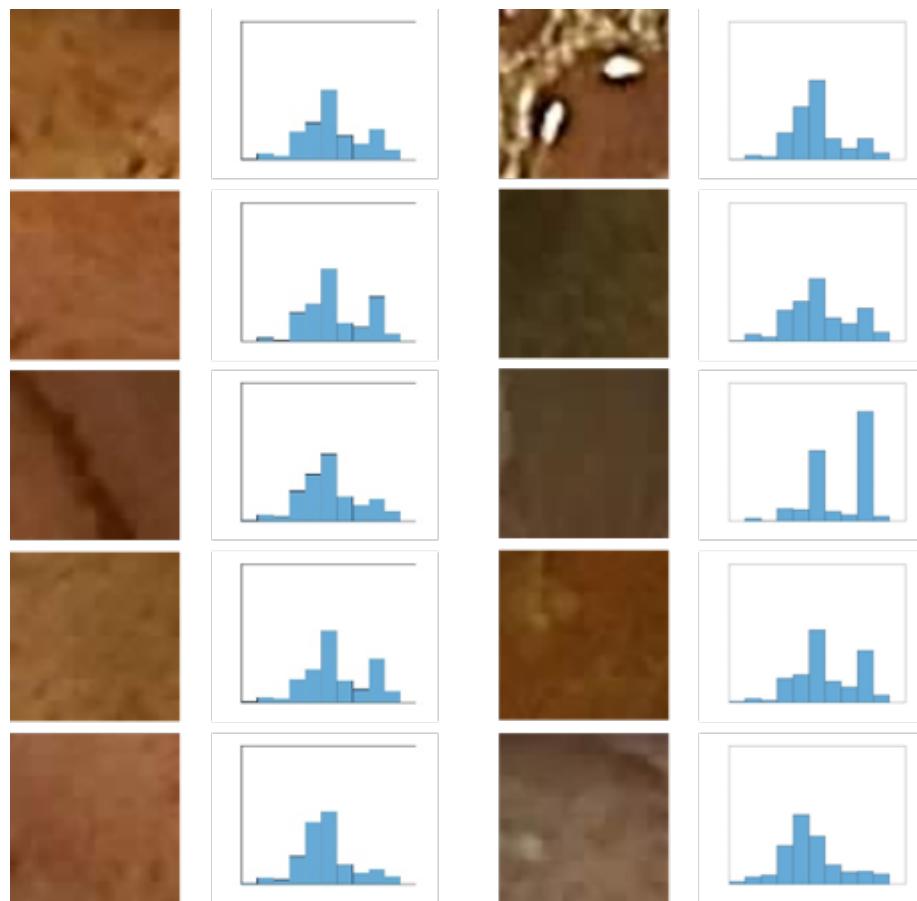


En nuestra evaluación se utilizaron solo los valores de los componentes de a que representa la cantidad de color verde y b que representa la cantidad de color azul. Se ignoran los valores de L porque estos solo representan la intensidad y no aportaron más información a la hora de desarrollar los algoritmos.

También existen varios métodos de análisis y descriptores de las características de textura como son la matriz de co-ocurrencia y el denominado Local Binary Pattern (LBP). Este último es un sistema de textura de escalas de gris que etiqueta cada pixel de la imagen y analiza las variaciones locales alrededor del mismo; lo que permite identificar la forma en que estos se encuentran combinadas o ligadas entre sí para luego clasificarlos¹²⁸. Es decir, analiza si cada pixel vecino supera un determinado umbral de gris y cada comparación se codifica con un número binario. El sistema LBP es utilizado de manera amplia por su bajo coste computacional y su gran poder de discriminación y por tanto es el sistema que se ha utilizado para el análisis de las imágenes en este estudio.

Empleando esta herramienta se extrajeron las diferencias de intensidad entre un píxel y cada píxel adyacente, lo que genera un histograma distinto entre aquellas imágenes con contenido y aquellas imágenes limpias, como se puede observar en la figura 11.

Figura 11 Ejemplo de áreas originales de imágenes de CE y sus imágenes correspondientes de LBP.



Las imágenes de la primera fila corresponden a áreas sin contenido intestinal, las imágenes de la tercera fila corresponden a áreas con contenido intestinal. La otras filas representan los histogramas obtenidos con Local Binary Pattern (LBP).

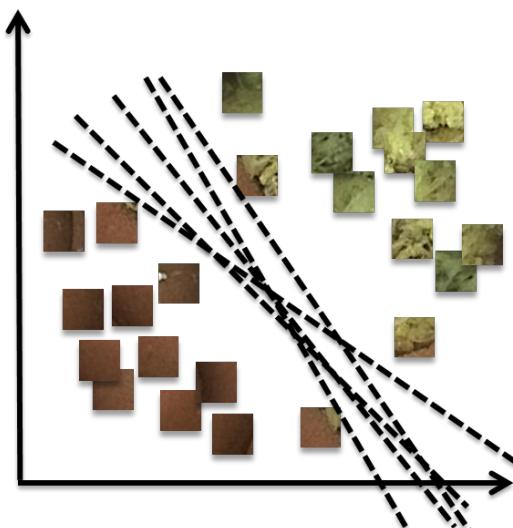
3.1.3. Clasificación

Para generar un modelo algorítmico capaz de catalogar y determinar aquellas imágenes limpias y aquellas imágenes con contenido intestinal, se realizó un entrenamiento preliminar del mismo con las características extraídas de las imágenes y sus anotaciones correspondientes aplicando un clasificador. El clasificador es empleado para extraer las diferencias mediante un modelo matemático de las características tanto de color como de textura. En este estudio se empleó el denominado Support Vector Machine (SVM) que es un algoritmo ampliamente utilizado y efectivo, éste selecciona un conjunto de datos estratégicos que contienen información significativa, para así obtener un mejor resultado.

Separa las clases a espacios lo más amplios posibles mediante un hiperplano o conjunto de hiperplanos en un espacio de dimensionalidad alta, lo que se denomina como vector entre dos puntos, creando los denominados vectores de soporte, sobre los cuales se basa la clasificación. En nuestro estudio se creó un plano de 32 dimensiones.

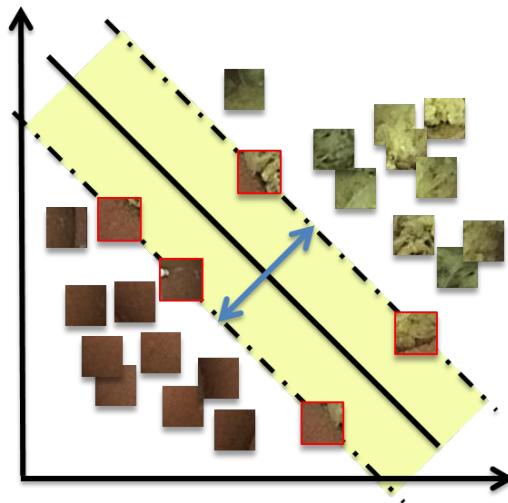
Se escogió la línea con la mejor separación o margen entre dos clases. El margen es el máximo de separación entre el área de dos líneas paralelas equidistantes del borde que no contienen datos. En las figuras 12 y 13 se da un ejemplo bidimensional de los vectores de soporte utilizados en nuestro estudio. Como se observa los vectores en los bordes del área (zona amarilla) son los utilizados para la clasificación.

Figura 12 Conjunto de hiperplanos obtenidos en la clasificación mediante SVM



Ejemplo de diferentes líneas que separan nuestros vectores.

Figura 13 Borde óptimo de separación para la clasificación de los datos utilizando SVM



El borde óptimo encontrado en nuestro algoritmo para la clasificación de los datos, los vectores de soporte marcados en rojo, el margen representado por la flecha azul y el margen marcado como amarillo.

Tras la evaluación de nuestro sistema mediante estos métodos se utilizó un modelo de CNN. El CNN está formado por dos partes: las capas inferiores que realizan el trabajo de extracción de las características de la imagen, denominados el modelo base y las capas superiores que sirven como clasificadores, denominados top-model. Las características se extraen de capas convolucionales como se explicó en la introducción en el apartado 1.2. Las capas más altas pueden aprender a detectar características más complejas de las capas inferiores mediante combinaciones no lineares activando ciertas funciones. Para ello se utilizaron las siguientes funciones para la extracción de las características de las imágenes: Rectified Linear Unit (ReLU), Exponential Linear Unit (ELU) y Leaky ReLU.

Posteriormente se diseñó una arquitectura nueva con alto rendimiento para la clasificación del contenido intestinal con menor número de parámetros que permitió obtener un modelo más ligero, con menor tiempo de predicción y una utilización de recursos más limitados. La arquitectura propuesta consistía en 4 bloques. El primero utilizaba dos capas convolucionales donde se utilizó la función Leaky ReLu y batch normalization (normalización de lotes que se utiliza para que las redes neuronales artificiales sean más rápidas y estables). El resto de los bloques solo utilizó una capa convolucional. Así mismo las primeras capas consistían en 128 neuronas, mientras que

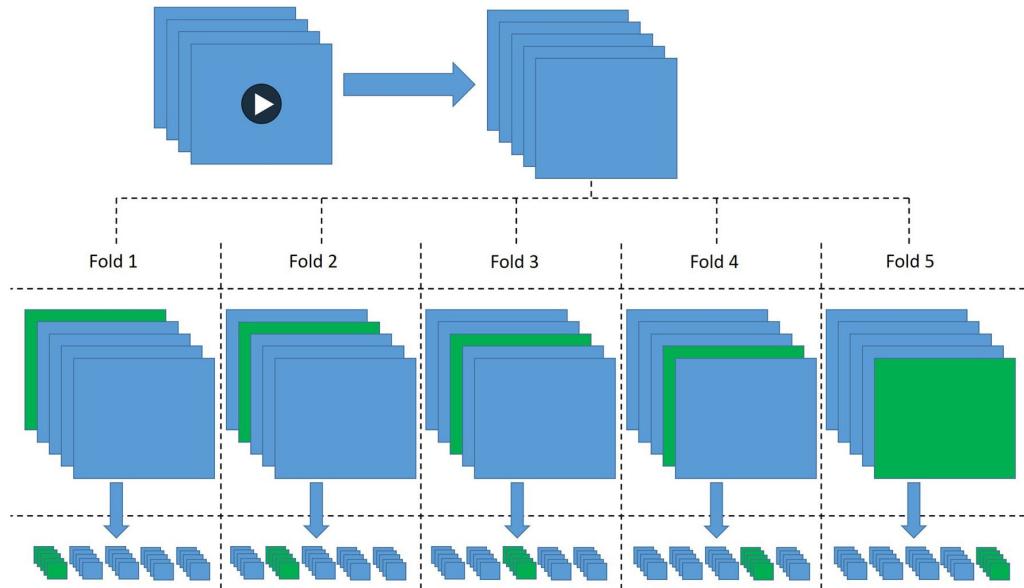
la capa final la constituyan 2 neuronas. El resultado de la señal de salida final fue la probabilidad que la imagen obtenida correspondiese con una de las dos clases establecidas: sucia o limpia.

Dado que el análisis de cada imagen se realizó por regiones, a partir de la clasificación obtenida en cada región, se determinó el porcentaje de suciedad presente en toda la imagen. Este porcentaje se utilizó para determinar diferentes grados de suciedad, según criterios del personal clínico que participó en el estudio. Del mismo modo, el grado de suciedad de las imágenes extraídas de un mismo video se usaron para definir el grado de suciedad de los videos completos.

3.1.4. Evaluación

Para evaluación del rendimiento del modelo creado, separamos las imágenes en dos grupos; un grupo de entrenamiento y otro grupo de prueba. El 80% de las imágenes se utilizaron para el grupo de entrenamiento y el 20% para el de prueba. Se entrenó el método en cinco modelos diferentes para la evaluación de su desempeño mediante validación cruzada, denominada en inglés como *five cross validation*. Esta es un tipo de técnica utilizada en IA para evaluar los resultados y garantizar que los mismos son independientes entre los datos de entrenamiento y los datos de prueba. Las regiones con contenido intestinal o sucias y las regiones sin contenido intestinal o limpias fueron representadas de forma equivalente tanto en el grupo de entrenamiento como en el grupo de prueba. Utilizando las anotaciones, pudimos determinar si un modelo predijo la clase de forma correcta o si la región fue clasificada de manera errónea. En la figura 14 se observa un ejemplo de la validación cruzada realizada.

Figura 14 Validación cruzada del grupo de entrenamiento y del grupo de prueba

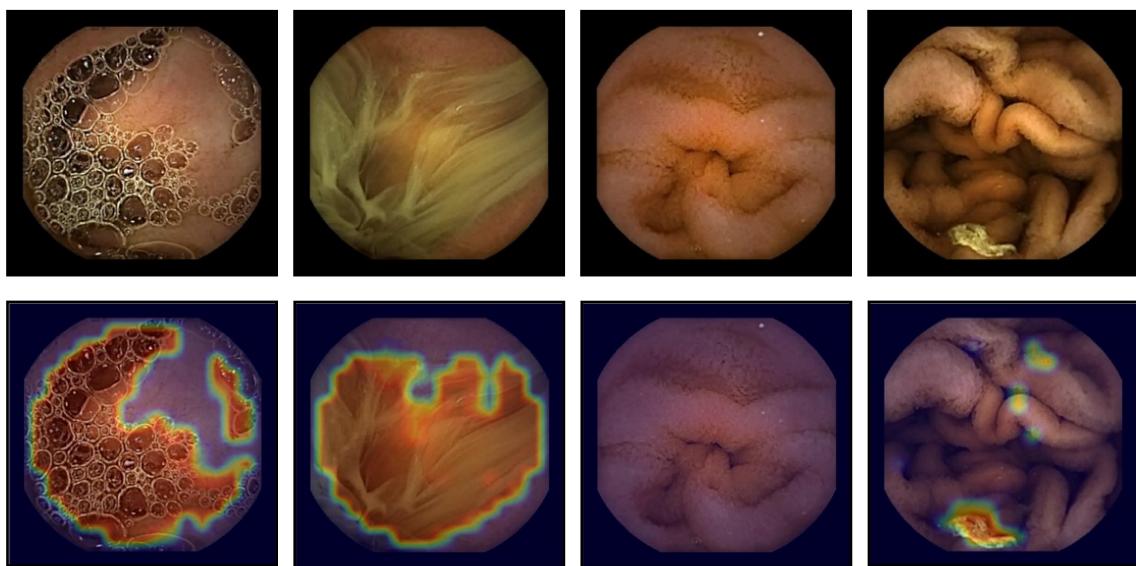


Los cuadrados verdes representan el set de prueba y los azules el set de entrenamiento.

3.1.5. Aplicación

Para procesar una imagen, se extrajo cada región de la misma, de forma similar a la que se realizó en la fase de entrenamiento; con una superposición entre regiones de la mitad horizontal y vertical. Luego se utilizó el modelo generado para determinar si una región era limpia o presentaba contenido intestinal. El modelo no solo etiquetó cada región, también nos proporcionó una estimación de la probabilidad de que una región esté limpia o tenga contenido intestinal hasta un nivel de píxel. Al interpolar estas probabilidades a un nivel de píxel, se creó un mapa de calor intercalado en la imagen original, como se puede observar en la figura 15.

Figura 15 Mapa de calor obtenido utilizando el modelo de clasificación



La fila superior muestra las imágenes originales. La fila inferior muestra el mapa de calor con las probabilidades estimadas por el modelo.

Al utilizar nuestro modelo para realizar predicciones en vídeos, se procesó cada vídeo imagen por imagen, repitiendo el procedimiento explicado con anterioridad. Con estos resultados se obtuvieron valores numéricos para ser utilizados como comparación objetiva de diferentes vídeos de CE de ID. De las probabilidades calculadas de todas las imágenes de un video, se extrajo el porcentaje de contenido intestinal tanto en cada imagen como en todo el video. El tiempo de procesamiento de nuestro algoritmo fue de aproximadamente 5 segundos por imagen.

3.2. SEGUNDA FASE: Correlación y reproductibilidad del sistema de análisis desarrollado

Una vez optimizado el modelo; para validar si el sistema funcionó, se utilizó el sistema automático diseñado en videos completos. De esta forma también se pudo observar si el modelo era reproducible. Para ellos se incluyeron a todos los pacientes que se realizaron de forma consecutiva estudios de CE de ID con PillCam™ SB3 entre agosto a octubre de 2018 en la Unidad de Endoscopias Digestivas del Hospital La Fe. Se excluyeron a pacientes con sospecha de obstrucción o perforación gastrointestinal, menores de 18 años y aquellos que se realizaron el estudio con otro tipo de cápsula.

En estos se midió el grado de limpieza con el sistema automático diseñado. Estos mismos estudios fueron analizados de forma paralela por dos médicos expertos en CE (N.A.L y A.N.H), clasificando el grado de limpieza de las imágenes de manera manual. En cada video se extrajo una imagen cada minuto en formato mpg. Las imágenes repetitivas se eliminaron para así obtener solamente imágenes únicas. Cada imagen fue analizada de forma aleatoria por el sistema de análisis y los lectores, que fueron ciegos a los resultados del sistema de análisis automático y entre ellos. Cada imagen fue evaluada por dos ocasiones: una clasificando los segmentos de cada imagen en limpio o sucio utilizando la herramienta de marcaje manual antes comentada. La segunda evaluación se realizó clasificando la imagen completa según una escala subjetiva de limpieza ya publicada y validada por nuestro grupo en la publicación realizada por Pons Beltrán V, et al⁵¹. (ver tabla 19). Se obtuvo el grado de limpieza de cada imagen de los videos según la clasificación de los segmentos y se calculó el promedio de limpieza del vídeo completo, extraído a partir del grado de limpieza de cada imagen incluida.

Tabla 19 Escala subjetiva del grado de limpieza del intestino delgado

| Calificación | Características | Porcentaje de visibilidad de la mucosa |
|--------------|--|--|
| Excelente | Se puede estudiar sin problemas íleon y ciego | > 75% |
| Buena | Hay restos en íleon terminal y ciego | 50 – 74% |
| Regular | Restos líquidos y sólidos en delgado pero que permiten valorarlo | 25 – 49% |
| Mala | Restos que impiden valorar el estudio | < 24% |

Se validaron los resultados comparando la clasificación del modelo con la clasificación manual y se correlacionaron los resultados.

3.2.1. Variables analizadas en la fase de correlación:

Se variables analizadas en esta fase fueron:

Variables dependientes:

- Variables demográficas: edad, género, motivo de solicitud, diagnóstico encontrado.

Variables independientes:

- Porcentaje de limpieza analizado con el sistema automático.
- Porcentaje de limpieza analizado por el médico.

Esta fase fue aprobada por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitari i Politècnic La Fe con N.^o de registro 2018/0458 (Anexo 1).

3.3. TERCERA FASE: Estudio multicéntrico observacional

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. Se administró la preparación para los estudios de CE de intestino delgado utilizada en la práctica clínica habitual de cada uno de los centros participantes, utilizando el sistema PillCamTM SB3. Se incluyeron mediante invitación a hospitales en España con más de 10 años de experiencia en CE y con una media de 100 procedimientos al año. Durante el estudio no se realizó ninguna intervención diagnóstica o de seguimiento que no fuese la habitual en la práctica rutinaria en aquellos pacientes que se realizaron este procedimiento.

Los estudios de CE de ID incluidos fueron analizados por el propio investigador encargado de visualizar los estudios de CE en cada uno de los centros incluidos y quien estableció el grado de limpieza correspondiente a cada estudio utilizando la escala de limpieza cuantitativa antes mencionada (ver tabla 19).

Posteriormente todos los videos incluidos (un total de 372) fueron analizados también por el sistema de análisis automático denominado de ahora en adelante como “Endoclean”. Este sistema no se trata de un producto sanitario por cuanto no está incorporado al sistema de lectura de la cápsula endoscópica. No se utiliza para diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad, compensación de una lesión o de una deficiencia, ni para investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico. Según lo definido por la AEMPS en la CIRCULAR N.^o 07 / 2004.

3.3.1. Población a estudio

Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos que se realizaron CE de intestino delgado con PillCam™ SB3 en los hospitales participantes entre abril de 2020 hasta completar el número de exploraciones necesarias según el tamaño muestra calculado. Se les administró la preparación de acuerdo con lo establecido en la práctica clínica habitual de cada centro.

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes consecutivos a los que se les indicó un estudio de CE de intestino delgado con PillCam SB3® entre abril de 2020 hasta completar tamaño de muestra calculado.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que presenten enfermedad hepática, cardiovascular o renal graves que contraindiquen la preparación Moviprep®, Citrafleet® o Pleinvue®.
- Sospecha de obstrucción intestinal o perforación gastrointestinal.
- Sospecha de hipersensibilidad a alguno de los componentes de Moviprep®, Citrafleet® o Pleinvue®.
- Menores de 18 años

3.3.2. Preparaciones

Se incluyeron aquellos centros donde, en el momento de realizar un estudio de CE de ID se administraron las siguientes opciones de preparación como parte de su práctica clínica habitual.

Todos los medicamentos utilizados han sido previamente aprobados para la preparación de la colonoscopia, por lo que su empleo no difiere de uso para lo que son especificados. No se administró ningún otro producto que no sea parte de la práctica clínica habitual de los centros que participaron, ni tampoco existió interferencia con los hábitos de prescripción de los médicos participantes. En la tabla 20 se observa la composición de los diferentes tipos de preparación que utilizan laxantes.

Tabla 20 Composición de los diferentes tipos de laxantes utilizados en la preparación de la CE.

| Sustancia activa | Moviprep® | Citrafleet® | Pleinvue® |
|------------------|---|--|---|
| Principio activo | Macrogol 3350 100g Sulfato de sodio anhidro 7,500 g Cloruro de sodio 2,691 g Cloruro de potasio 1,015 g Ac. Ascórbico 4,700 g Ascorbato de sodio 5,900 g | Picosulfato sódico 10 mg Oxido de magnesio 3,5 g Ac. Cítrico 10,97 g | Macrogol 3350 100 g Sulfato de sodio anhidro 9 g Cloruro de sodio 2 g Cloruro de potasio 1 g |
| Electrolitos | | | |
| Sodio | 181,6 mmol/l | 5 mmol | 160,9 mmol/500 ml |
| Potasio | 14,2 mmol/l | 1 mmol | 13,3 mmol/500 ml |
| Sulfato | 52,8 mmol/l | | 160,9 mmol/500 ml |
| Cloruro | 59,8 mmol/l | | 47,6 mmol/500 ml |
| Ascorbato | 29,8 mmol/l | | |

A continuación, se detallan las indicaciones de las preparaciones utilizadas durante el estudio y que se les aportó a los centros participantes previa la inclusión de los pacientes.

Opción A: Sin preparación, solo dieta.

- Día previo a la prueba el paciente deberá llevar una **dieta líquida** durante todo el día, evitando líquidos que contengan residuos. **Podrá ingerir:** agua sin gas, caldos filtrados, zumos colados claros, infusiones, bebidas sin burbujas.
- **NO podrá ingerir:** zumo de tomate, evitar productos lácteos (leche, yogures, etc.), zumos con pulpa, café.
- Deberá tomar durante el día por lo menos 4 litros de líquidos.
- El paciente deberá acudir a la prueba sin desayunar.

Opción B: Moviprep® una dosis la mañana del estudio

- Día previo a la prueba deberá llevar una **dieta líquida** durante todo el día, evitando líquidos que contengan residuos. **Puede ingerir:** agua sin gas, caldos filtrados, zumos colados claros, infusiones, bebidas sin burbujas.
- **NO podrá ingerir:** zumo de tomate, evitar productos lácteos (leche, yogures, etc.), zumos con pulpa, café.
- Deberá tomar durante el día por lo menos 4 litros de líquidos.
- A las 6:00 horas del día del procedimiento debe diluir **un sobre de A y un sobre B de Moviprep®** en un litro de agua. Tomará 1 vaso de dicha solución cada 15 minutos. Posterior a la ingesta de los sobres deberá beber un litro de agua adicional.
- El paciente deberá acudir a la prueba sin desayunar.

Opción C: Citrafleet® una dosis la mañana del estudio

- Día previo a la prueba deberá llevar una **dieta líquida** durante todo el día, evitando líquidos que contengan residuos. **Puede ingerir:** agua sin gas, caldos filtrados, zumos colados claros, infusiones, bebidas sin burbujas.
- **NO podrá ingerir:** zumo de tomate, evitar productos lácteos (leche, yogures, etc.), zumos con pulpa, café.
- Deberá tomar durante el día por lo menos 4 litros de líquidos.
- A las 06:00 horas del día del procedimiento debe diluir **un sobre de Citrafleet®** en un vaso de agua fría. En las siguientes 1 – 2 horas el paciente deberá beber entre un litro y 1,5 litros de líquidos claros.
- El paciente deberá acudir a la prueba sin desayunar.

Opción D: Pleinvue® una dosis la mañana del estudio

- Día previo a la prueba deberá llevar una **dieta líquida** durante todo el día, evitando líquidos que contengan residuos. **Puede ingerir:** agua sin gas, caldos filtrados, zumos colados claros, infusiones, bebidas sin burbujas.
- **NO podrá ingerir:** zumo de tomate, evitar productos lácteos (leche, yogures, etc.), zumos con pulpa, café.
- Deberá tomar durante el día por lo menos 4 litros de líquidos.
- A las 6:00 horas del día del procedimiento, deberá diluir **un sobre A y un sobre B de Pleinvue® en 500 ml de agua** en 30 minutos. Posterior a la ingesta de los sobres, el paciente deberá beber 500 ml de agua o líquidos claros en 30 minutos.
- El día del examen el paciente deberá ir en ayunas.

■ **Indicaciones para la administración de Cápsula endoscópica :**

- El día de la prueba el paciente acudirá a las 8:00 horas y en ayunas.
- Junto con la cápsula se administrarán 2 ml (200 mg) de simeticona.

En cada centro se realizó la metodología habitual para realizar la prueba, con las recomendaciones apropiadas. A cada paciente se le entregó una hoja informativa en donde se explica las normas a seguir tras la deglución de la cápsula.

3.3.3. Centros participantes en el estudio según preparación

Tabla 21 Centros participantes según preparación

| Comunidad Autónoma | Centro participante | Ciudad | Preparación |
|----------------------------|--|-----------|-------------|
| Andalucía | Hospital Virgen de la Macarena | Sevilla | PLEINVUE® |
| Castilla-La Mancha | Complejo Hospitalario de Toledo | Toledo | CITRAFLEET® |
| Cataluña | Hospital Clinic | Barcelona | MOVIPREP® |
| Valencia | Hospital La Fe | Valencia | DIETA |
| | Consorcio Hospitalario General Universitario | Valencia | MOVIPREP® |
| Galicia | Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo | Vigo | MOVIPREP® |
| Madrid | Hospital Clínico San Carlos | Madrid | DIETA |
| | Hospital Gregorio Marañón | Madrid | CITRAFLEET® |
| Murcia | Hospital Virgen de la Arrixaca | Murcia | DIETA |
| Comunidad Foral de Navarra | Clínica Universidad de Navarra | Pamplona | PLEINVUE® |
| País Vasco | Hospital de Basurto | Bilbao | CITRAFLEET® |

3.3.4. Variables analizadas en estudio multicéntrico observacional

■ **Variable independiente principal:**

Grado de limpieza del intestino delgado:

- Porcentaje de limpieza analizado con el sistema Endoclean.
- Calidad de limpieza analizado por el médico con una escala de limpieza cuantitativa (Tabla 19).
- Calidad de limpieza con escala subjetiva Endoclean

El investigador encargado de visualizar los estudios de CE fue también el facultativo en establecer el grado de limpieza correspondiente. La valoración se realizó al finalizar el estudio, categorizándolo de forma global.

El valor obtenido del análisis realizado con la herramienta Endoclean se le asignó un número en porcentaje para su análisis estadístico. En la siguiente figura se observa un ejemplo de estas variables.

Figura 16 Variables relacionadas con la preparación

| | |
|--|--|
| Tipo de preparación utilizada * debe aportar un valor | <input type="text" value="dieta líquida"/> |
| Hora de ingesta de preparación * debe aportar un valor | <input type="text" value="08:00"/> Ahora H:M |
| Hora ingesta de la cápsula * debe aportar un valor | <input type="text" value="09:00"/> Ahora H:M |
| Calidad del estudio * debe aportar un valor | <input type="text" value="buena (visibilidad mucosa 50 %- 74%)"/> |
| Calidad de estudio sistema Endoclean | <input type="text" value="0.47"/> <small>Dato será rellenado por centro coordinador</small> |

Ejemplo del cuaderno de recogida de datos de REDCap-SEED.

▪ **Variables secundarias:**

▪ **Variables dependientes secundarias:**

- Variables demográficas: edad, género.
- Variables clínicas: antecedentes patológicos de importancia, toma de medicamentos reciente, paciente encamado o no.
- Variables relacionadas con la petición de cápsula endoscópica: se establecieron tanto síntomas como signos y sospecha patológica, como se observa en detalle en la figura 17.

Figura 17 Variables relacionadas con la petición de la CE según el cuaderno de recogida de datos.

| | |
|---|---|
| Síntomas | <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input checked="" type="checkbox"/> Diarrea crónica <input type="checkbox"/> Síndrome constitucional <input type="checkbox"/> Sospecha de síndrome de malabsorción |
| Signos | <input type="radio"/> Hemorragia digestiva de origen oscuro visible <input checked="" type="radio"/> Hemorragia digestiva de origen oculto <input type="radio"/> Alteración prueba de imagen |
| restablecer el valor | |
| Hemorragia digestiva origen oculto | <input checked="" type="checkbox"/> Anemia ferropénica <input type="checkbox"/> SOH positivo |
| restablecer el valor | |
| Patología | <input type="checkbox"/> Sospecha de Enfermedad de Crohn <input type="checkbox"/> Enfermedad de Crohn establecida <input type="checkbox"/> Sospecha de enfermedad celiaca <input type="checkbox"/> Enfermedad celiaca establecida <input type="checkbox"/> Control de síndromes polipósicos (FAP, Peutz Jeghers) <input type="checkbox"/> Sospecha de lesión tumoral <input type="checkbox"/> Sospecha de isquemia intestinal <input type="checkbox"/> Otros |

Ejemplo del cuaderno de recogida de datos de REDCap-SEED. de Red-CAP

- Variables relacionadas con procedimientos realizados con anterioridad: se incluye la realización y los hallazgos de aquellos procedimientos como endoscopia digestiva alta, colonoscopia, resonancia magnética, TAC, cápsula endoscópica previa o cápsula Patency previa. Un ejemplo de estas variables se observa en la figura 18.

Figura 18 Variables relacionadas con procedimientos previos

| | | |
|--|---|--|
| EDA * debe aportar un valor | <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> No | Save & Exit For Guardar e ir al -Cancelar - |
| Colonoscopia * debe aportar un valor | <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> No | restablecer el valor |
| Fecha | <input type="text"/> 17-10-2019 <input type="button"/> Hoy <input type="button"/> D-M-Y | |
| Centro donde se realiza | <input checked="" type="radio"/> Propio centro <input type="radio"/> Otro centro | restablecer el valor |
| Ciego | <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> No | restablecer el valor |
| Ileoscopy | <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> No | restablecer el valor |
| Hallazgos | Hiperplasia folicular linfoide <input type="button"/> Expandir | |
| Resonancia magnética * debe aportar un valor | <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> No | restablecer el valor |
| TAC * debe aportar un valor | <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> No | restablecer el valor |
| Cápsula endoscópica * debe aportar un valor | <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> No | restablecer el valor |
| Cápsula Patency * debe aportar un valor | <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> No | restablecer el valor |

Ejemplo del cuaderno de recogida de datos de REDCap-SEED.

- Variables relacionadas con los hallazgos donde se describen el tipo de lesiones, el número, localización segmentaria o difusa, localización anatómica, afectación. Estos datos se pueden ver con detalle en el anexo 2 del cuaderno de recogida de datos.
- Variables relacionadas con el diagnóstico y si este es definitivo y relevante. El diagnóstico definitivo o probable se define como el grado de certeza para establecer el diagnóstico.
En el caso del diagnóstico relevante o no relevante se define si las lesiones encontradas logran explicar el cuadro clínico del paciente.
- Establecer si el hallazgo de lesiones clínicamente significativas (rendimiento diagnóstico) de la cápsula endoscópica se ve incrementado con el uso de preparación. Las lesiones clínicamente significativas fueron consideradas como aquellas que logran explicar el cuadro clínico del paciente.

- **Variable independiente secundarias:**

- Tiempo de tránsito gástrico (TTG): se define como el tiempo que transcurre desde la primera imagen gástrica hasta la primera imagen duodenal. Este valor se expresa en minutos y se extrajo de forma automática en el programa donde se visualizan los estudios.
- Tiempo de tránsito del intestino delgado (TTID): se define como el tiempo que transcurre desde la primera imagen duodenal hasta la primera imagen cecal. Cuando en el estudio no alcance el ciego, se consideró como primera imagen cecal la última imagen del estudio y se indicó que este no ha alcanzado el ciego. Este valor se expresó en minutos y se extrajo de forma automática en el programa donde se visualizan los estudios.
- Porcentaje de estudios completos: Se consideró como estudio completo cuando se alcanzó el ciego durante el tiempo de grabación.
- Tolerabilidad de la preparación: expresa el grado de aceptación o no aceptación por parte del paciente a la preparación. Para este fin se realizó un cuestionario no validado, el mismo que fue auto administrado y que se expone en el anexo 3.

3.3.5. Fuente de información

La recogida de datos se la realizó mediante una base de datos desarrollada en SEED-REDCap. REDCap cuyas siglas provienen de Research Electronic Data Capture es un software utilizado para diseñar bases de datos de investigación en ensayos clínicos. El consorcio REDCap es una red internacional colaborativa de más de 5500 instituciones en 143 países que tienen actualmente alrededor de 130 000 proyectos activos. La Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) es parte de esta red internacional, esto posibilita que los investigadores y socios de la SEED accedan de forma gratuita a la aplicación on-line REDCap.

Los médicos que participan en el estudio fueron responsables de la base de datos desarrollada y estos datos fueron complementados de manera prospectiva y de manera anonimizada. El cuaderno de recogida de datos completo se puede observar en el anexo 2.

A su vez los videos anonimizados fueron subidos a un servidor proporcionado por la UPV, al cual solo tuvieron acceso los investigadores principales. Eso se hacía a través de una plataforma segura, también proporcionada por la UPV, a la que se podía acceder usando cualquier navegador de internet común. La comunicación a dicha plataforma siempre fue encriptada usando el protocolo TLS y además fue protegida por contraseñas personales. Cada institución solo disponía de permiso para subir información (de escritura) y nunca de lectura. Al generar los vídeos anonimizados, se creó una clave la cual se utilizó como identificación de los datos y el vídeo de los pacientes incluidos.

Esta fase fue evaluada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y clasificado como “Estudio de Posautorización de seguimiento prospectivo” (abreviado EPA-SP) con fecha 10 de abril de 2019 (ver anexo 4). Fue aprobada por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitari i Politècnic La Fe con acta N°462 el 26 de junio de 2019 (ver anexo 5).

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la primera fase no fue necesario el cálculo del tamaño muestral ya que la necesidad de información que se utilizó era dependiente de los resultados que se obtuvieron con el entrenamiento del modelo de detección automática. Se obtuvo información de aquellas regiones que fueron clasificadas como verdaderas positivas, verdaderas falsas, falsas positivas y falsas negativas. A partir de esta información se obtuvo la exactitud o precisión (ACC), especificidad (E) y sensibilidad (S) con la que el modelo logra clasificar las imágenes.

La segunda fase se incluyeron 30 videos consecutivos de CE para una adecuada correlación del sistema con la escala manual y la escala subjetiva de limpieza. Los resultados descriptivos son presentados como porcentajes, media y desviación estándar. Se extrajo el coeficiente de correlación interclase (CCI) entre el sistema diseñado y el personal clínico que clasificó las imágenes mediante la escala manual tanto en cada imagen como en el promedio de los vídeos analizados. Además, se realizó un gráfico de Bland Altman para comparar las medidas de esta clasificación. Para el análisis de concordancia medida con la escala subjetiva se utilizó el índice de Kappa.

En lo que respecta al índice de Kappa se consideró el grado de concordancia o acuerdo de la siguiente forma: no acuerdo (<0,00); leve (0,01 – 0,02); bajo (0,21 – 0,40); moderado (0,41 – 0,60); bueno (0,61 – 0,80) y muy bueno (0,81 – 1,00)¹²⁹.

El cálculo del tamaño muestral en la tercera fase se basó en la hipótesis de que al dar una preparación laxante mejora el grado de limpieza del ID en un 50% a un 70%. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 en un contraste bilateral, se precisan 93 sujetos en el primer grupo (dieta líquida) y 93 para cada preparación, para detectar una diferencia igual o superior al 0.20 (20%) entre las preparaciones. Se asume una proporción del 0.5 (50%) de limpieza en uno de los grupos (dieta líquida). Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. El número de pacientes incluido por preparación se especifica en la tabla 22.

Tabla 22 **Tipo de preparación y número de pacientes incluidos**

| Tipo de preparación | Número de pacientes |
|---------------------|---------------------|
| Dieta líquida | 93 |
| Citrafleet® | 93 |
| Moviprep® | 93 |
| Pleinvue® | 93 |

Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de Kolgomorov-Smirnov para valoración de su distribución normal, las variables con distribución no normal se compararon mediante la prueba de Kruskal-Wallis y las de distribución normal con la prueba de ANOVA. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de chi-cuadrado. Se extrajo la concordancia entre los lectores del estudio, para cuantificar el acuerdo interobservador con el índice de Kappa de Cohen y con varios lectores el índice de Kappa de Fleiss. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 29.0.0.0.

5. ASPECTOS ÉTICOS ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO

Todos los pacientes que participaron en este estudio firmaron un consentimiento informado. Los pacientes fueron ampliamente informados del objetivo del estudio, los procedimientos, los riesgos y beneficios potenciales, las garantías de que su participación fue voluntaria y la protección de la confidencialidad, acorde a la legislación vigente. Para este fin también se redactó una hoja de información para los pacientes tanto de los objetivos del estudio como con información específica de la preparación proporcionada en los centros participantes (anexo 6).

Los videos extraídos de los estudios de CE fueron previamente anonimizados con un código que se genera al realizar la creación de un clip de vídeo. Este código no identifica directamente al paciente y los únicos que lo conocen son los investigadores principales de cada centro. Estos vídeos fueron posteriormente cargados a un navegador creado en la UPV para este fin, como se explica en el apartado de métodos. Una carpeta exclusiva para cargar los archivos de vídeo fue creada para cada institución la que está protegida por una clave a la cual solo tenían acceso los investigadores de cada institución y el investigador coordinador.

El navegador creado está protegido con Secure Socket Layer (SSL), por lo que todos los datos enviados a través del mismo fueron encriptados. Esta carpeta solo permite cargar archivos, sin que se puedan ver ni descargar los contenidos de esta por otras personas que no sean los investigadores principales.

La recogida de datos se realizó de forma centralizada, para ello se generó un cuaderno de recogida datos construido en REDCap (SEED-RED-Cap) a la cual solo tienen acceso los investigadores de los centros participantes. A cada paciente se le otorgó un código que no lo identifica directamente y que está relacionado con el centro donde se realizó el examen y el código generado en la creación del video que se obtiene utilizando RapidReader®. Dicho código se genera de forma automática en el sistema al copiar el video sin identificación; como por ejemplo: Y7Qkqw33. El código de cada hospital viene dado por sus iniciales; siendo el código final si el paciente pertenece por ejemplo al Hospital La Fe: HULF Y7Qkqw33.

El responsable general de la base de datos SEED - RED-Cap es el Coordinador de la plataforma. Solo el Coordinador Plataforma tiene derecho a dar de alta nuevos usuarios

en el sistema. Por tanto, todos aquellos investigadores que participaron en el proyecto y no tenían cuenta de usuario RED-Cap-SEED, fueron dados de alta en el sistema antes de ser incluidos en el proyecto. Una vez dados de alta se les confirió una clave exclusiva para cada uno con la que se generó acceso a la plataforma.

El estudio de investigación se realizó de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y con plena aceptación de las normas vigentes de la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación y el del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Fe de Valencia como se recogen en la tabla 23 y en los anexos 1 y 5.

Tabla 23 Evaluación del CEIm para las diferentes fases del estudio

| Partes del estudio | Fecha y número de revisión |
|--------------------------------------|----------------------------|
| Primera y segunda parte | 2018/0458 |
| Tercera parte: Estudio Observacional | 2019/0462 |

El estudio observacional también fue presentado y evaluado por la AEMPS cumpliendo con el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Se clasificó el estudio como “Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo” (EPA-SP) como se puede ver en el anexo 4.

Se solicitó y se obtuvo autorización del mismo a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se llevó a cabo el estudio, como se demuestra en el anexo 7 .

5.1. Confidencialidad de los datos:

Los datos recogidos para el estudio están identificados mediante un código proporcionado de forma encriptada por la UPV. Dicho código se generó en la UPV utilizando las iniciales de los hospitales participantes y de forma aleatoria (ejemplo: HULFY7Qkqw33). Solo los investigadores principales y los colaboradores podrán relacionar dichos datos con el paciente y su historia clínica. La identidad del paciente solo será revelada en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Los datos del paciente que sean incorrectos se

limitaran su tratamiento ya sea solicitando una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad).

El acceso a la información personal del paciente quedará restringido al investigador principal y sus colaboradores, autoridades sanitarias (AEMPS), al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo con la legislación vigente.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó también a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales que deroga la Ley Orgánica 15/1999, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (Reglamento de protección de datos RGPD).

De acuerdo con lo que establece la legislación de protección de datos, el paciente podrá ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de los datos, para lo cual deberá dirigirse al médico encargado del estudio.

5.2. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico:

Los fármacos propuestos para el estudio son productos que han sido utilizados ampliamente para la preparación de la colonoscopia según su ficha técnica, por lo que su uso no difiere del uso para lo que son especificados. No se administró ningún otro producto que no es parte de la práctica clínica habitual de los centros que participaron, como se especifica en el diseño del estudio. Ni tampoco hubo interferencia con los hábitos de prescripción de los médicos participantes.

El estudio de investigación cumplió la legislación española vigente en materia de estudios observacionales: La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos, el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, La Orden SAS/3470/2009 de 16 de Diciembre por la que se publican las directrices sobre Estudios Posautorización de tipo

observacional para medicamentos de uso humano, Convenio de 4 de Abril de 1997, para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del ser humano con respecto a las obligaciones de la Biología y la medicina, ratificado por instrumento de 23 de Julio de 1999- fecha de entrada en vigor en España el día 1 de Enero de 2000, y demás normas concordantes.

Este estudio de investigación se realizó conforme a las Disposiciones de la Declaración de Helsinki, en su última versión y a los principios fundamentales establecidos en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma y los derechos humanos.

El estudio ha sido parcialmente financiado por la Unión Europea bajo las acciones H2020 Marie Skłodowska-Curie como parte del Innovative Training Network (ITN), WiBEC proyecto N.º 675353.

6. RESULTADOS

6.1. PRIMERA FASE: Desarrollo un sistema de análisis de imagen basado en aprendizaje automático.

Se extrajeron un total de 563 imágenes de videos de CE de ID de 35 pacientes diferentes, de los cuales se obtuvieron 26 746 regiones limpias y 28 547 regiones con contenido intestinal que fueron clasificadas por especialistas en lectura de CE (V.P.B, N.A.L, A.N.H). El tamaño de las regiones clasificadas fue de 64 x 64 píxeles. Previamente se desarrollaron pruebas con tamaños de 16 x 16 píxeles y 32 x 32 píxeles, obteniendo mejores resultados con el tamaño de 64 x 64. Cada región tenía una superposición de medio ancho y medio alto.

Se realizó una asignación automática al azar, donde el 80% de las imágenes fueron asignadas al grupo de entrenamiento y el 20% al grupo de prueba y se aseguró que las regiones con y sin contenido intestinal fueran representadas de forma equivalente tanto en el grupo de entrenamiento como en el grupo de prueba. Se aseguró también que las imágenes de los pacientes incluidos en el grupo de entrenamiento no sean las mismas que las utilizadas en el grupo de prueba.

Con las imágenes utilizadas para el grupo de prueba se comprobó el rendimiento de nuestro modelo calculando la precisión (ACC), sensibilidad (S) y especificidad (E). Se repitió esta comprobación en cinco diferentes modelos, utilizando distintas imágenes en cada prueba realizando una validación cruzada, como se demuestra en la figura 14 y se explica en el apartado de métodos.

De estas imágenes se extrajeron las regiones clasificadas como limpias y sucias en grupos equivalentes. En la tabla 24 se encuentra el número total de regiones limpias y sucias utilizadas en la validación cruzada.

Tabla 24 Número de regiones por grupo de validación cruzada

| Grupo | Entrenamiento | | Validación | | Prueba | |
|-------|---------------|--------|------------|--------|--------|--------|
| | Sucio | Limpio | Sucio | Limpio | Sucio | Limpio |
| 1 | 13 579 | 13 902 | 3 395 | 3 476 | 4 541 | 4 823 |
| 2 | 13 086 | 14 343 | 3 272 | 3 586 | 4 971 | 4 55 |
| 3 | 13 063 | 14 310 | 3 266 | 3 578 | 5 283 | 4 809 |
| 4 | 13 206 | 14 255 | 3 302 | 3 564 | 5 077 | 4 888 |
| 5 | 14 018 | 13 667 | 3 504 | 3 417 | 3 911 | 4 162 |

En la tabla 25 se observan los resultados de nuestra evaluación.

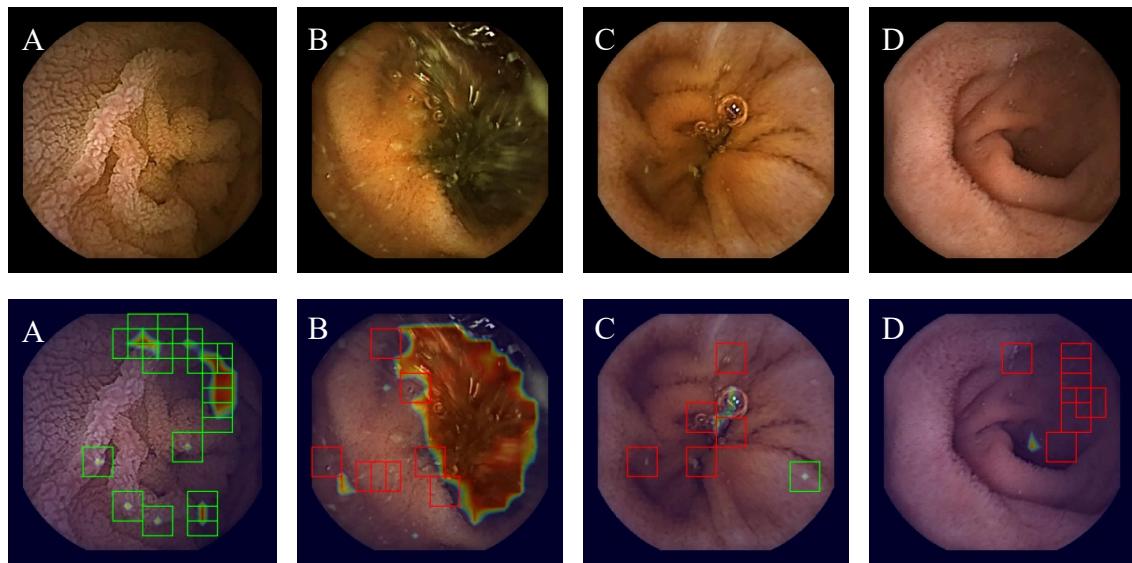
Tabla 25 Resultados obtenidos en los cinco modelos de prueba utilizando Support Vector Machine (SVM)

| MODELO | Precisión | Sensibilidad | Especificidad |
|----------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | 85.32% | 89.43% | 80.42% |
| 2 | 87.62% | 86.94% | 88.21% |
| 3 | 86.64% | 89.83% | 84.12% |
| 4 | 87.83% | 93.64% | 82.23% |
| 5 | 88.75% | 89.60% | 87.50% |
| Promedio | 87.23% | 89.89% | 84.50% |

Se obtuvo una precisión promedio de 87,23%, sensibilidad de 89,89% y una especificidad del 84,50%.

Se evaluó aquellos falsos positivos y falsos negativos obtenidos por nuestro sistema, observando que en la mayoría de los casos la detección difiere de la clasificación debido a la presencia de escaso contenido intestinal que no ocuye totalmente la mucosa. En la figura 19 se demuestran algunos ejemplos de ellos.

Figura 19 Ejemplos de falsos positivos y falsos negativos obtenidos con nuestro sistema



Algunos ejemplos de falsos negativos y falsos positivos observados durante el análisis de desempeño de nuestro sistema. Los cuadrados en verde corresponden a los falsos positivos y los rojos a los falsos negativos.

La columna **A** demuestra ejemplos de imágenes con mucosa atípica, por lo que la textura y la luz parecen confundir a nuestro sistema, principalmente en las regiones más opacas. Las columnas **B** y **C** demuestran que el sistema deja algunas regiones con escaso contenido intestinal no detectado; excepto en la columna **C**, donde el sistema reconoce un pequeño conjunto de contenido intestinal que fue considerado como no importante por los médicos especialistas, generando un falso negativo. En la columna **D** se observa otro ejemplo donde la región clasificada pudo haber confundido al especialista por la obscuridad, ya que se puede apreciar la mucosa. Estos hallazgos fueron consistentes en la mayoría de los falsos positivos y falsos negativos que se obtuvieron durante el proceso de análisis.

Utilizando la metodología con CNN se obtuvieron los siguientes resultados tras realizar la validación cruzada:

Tabla 26 Resultados obtenidos en los cinco modelos de prueba utilizando CNN

| Modelo | Precisión | Sensibilidad | Especificidad |
|----------|-----------|--------------|---------------|
| 1 | 94.96 | 95.92 | 93.94 |
| 2 | 95.67 | 94.84 | 96.44 |
| 3 | 95.05 | 98.09 | 92.28 |
| 4 | 94.77 | 96.64 | 92.97 |
| 5 | 95.71 | 95.41 | 96.04 |
| Promedio | 95.23 | 96.18 | 94.33 |

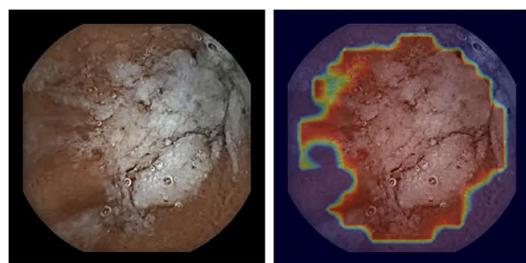
El tiempo de estimado al evaluar las imágenes con nuestro método fue de 0.50 segundos.

Se analizaron además de forma separada los resultados de la proporción de limpieza obtenida en aquellas imágenes que presentan patología. Se identificaron 10 imágenes con patologías claras: 2 con sangrado activo, 3 úlceras, 5 angiectasias y 1 pólipos. De estas solo una de las imágenes de úlcera fue parcialmente detectada como contenido intestinal, mientras que las otras patologías fueron clasificadas correctamente como intestino limpio por nuestro método.

Un ejemplo de esto lo podemos observar en la figura 20 donde se observa contenido de burbujas y restos sólidos sobre una úlcera en el ID.

Figura 20

Ejemplo de úlcera identificada en CE vs nuestro sistema.



6.2. SEGUNDA FASE: Validación, correlación y reproductibilidad del sistema de análisis desarrollado

Se incluyeron 30 procedimientos de CE de ID realizados en la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Se extrajeron un total de 852 imágenes en formato mpg, obteniendo este número de imágenes al eliminar aquellas imágenes repetitivas como fue explicado en materiales y métodos. Estas fueron independientemente analizadas en orden aleatorio por el sistema automático y por dos expertos en lectura de CE de ID con la metodología previamente expuesta.

Del total de pacientes incluidos 17 de ellas fueron de género femenino y 13 masculino, con una edad promedio de 64 años (rango 23 – 85 años). En la tabla 27 se puede observar los diferentes motivos de solicitud del procedimiento.

Tabla 27 Motivo de solicitud de CE

| MOTIVO | NÚMERO | PORCENTAJE |
|---|--------|------------|
| Hemorragia de origen obscuro | 13 | 43,33 |
| Anemia crónica de probable origen digestivo | 9 | 30 |
| Sospecha de enfermedad de Crohn | 5 | 16,66 |
| Dolor abdominal crónico | 1 | 3,33 |
| Control de síndromes polipósicos | 1 | 3,33 |
| Busca de TNE primario | 1 | 3,33 |
| TOTAL | 30 | 100 |

En la tabla 28 se observan los hallazgos encontrados. De los 30 procedimientos analizados, 4 de ellos fueron incompletos.

Tabla 28 Hallazgos encontrados en los estudios de CE utilizados para la validación del sistema.

| MOTIVO | NÚMERO | PORCENTAJE |
|---------------------|--------|------------|
| Erosiones o úlceras | 11 | 36,66 |
| Lesiones vasculares | 8 | 26,66 |
| Sangrado activo | 2 | 6,66 |
| Pólips | 2 | 6,66 |
| Otras inespecíficas | 7 | 23,33 |
| TOTAL | 30 | 100 |

Se extrajo el grado de limpieza de cada imagen con el promedio de la clasificación de los segmentos evaluados y posteriormente el promedio de limpieza del total de cada uno de los videos incluidos. Con estos valores se evaluó la concordancia entre los lectores y el sistema.

El Coeficiente de Concordancia Interclase (CCI) entre los dos lectores y entre los lectores y el sistema en el promedio de los videos completos fue el siguiente: entre los dos lectores fue de 0.94 (95% IC 0.82-0.27), del primer lector vs el sistema 0.91 (95% IC 0.81-0.95) y del segundo lector vs el sistema 0.86 (95% CI 0.73-0.93) (tabla 29). Al calcular el grado de limpieza del total de imágenes evaluadas el CCI fue de 0.93, 0.83 y 0.85 respectivamente (tabla 30).

Tabla 29 CCI entre los lectores y el sistema en el promedio de los videos completos

| Comparación | CCI (IC 95%) | Valor P |
|-------------|------------------------|---------|
| L1 vs L2 | 0,942 (IC 0,821-0,977) | <0,001 |
| L1 vs Sys | 0,906 (IC 0,815-0,954) | <0,001 |
| L2 vs Sys | 0,866 (IC 0,738-0,934) | <0,001 |

Coeficiente de Correlación Interclase (CCI) entre el Lector 1 (L1), Lector 2 (L2) y el Sistema (Sys) en el promedio de los videos completos; IC Intervalo de confianza

Tabla 30 CCI entre los lectores y el sistema en las 852 imágenes

| Comparación | CCI (IC 95%) | Valor P |
|-------------|--------------------------|---------|
| L1 vs L2 | 0,931 (IC 0,915 – 0,944) | <0,001 |
| L1 vs Sys | 0,837 (IC 0,815 – 0,856) | <0,001 |
| L2 vs Sys | 0,850 (IC 0,830 – 0,868) | <0,001 |

Coeficiente de Concordancia (CCI) entre el Lector 1 (L1), Lector 2 (L2) y el sistema (Sys) en las 852 imágenes; IC Intervalo de confianza

Los resultados numéricos obtenidos mediante el sistema Endoclean en el promedio de los vídeos completos fueron transformados a la escala subjetiva (tabla 19) y se calculó el índice de kappa para la correlación entre los lectores y el sistema. Se calculó también el Kappa de Fleiss por categoría de limpieza según la escala. Los resultados se observan en la tabla 31.

**Tabla 31 Correlación kappa (CK) y kappa de Fleiss (CK Fleiss)
interobservador según la escala de limpieza y según categoría**

| Comparación | CK | 1 | 2 | 3 | 4 | Valor P |
|-------------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| | | Excelente | Muy bueno | Bueno | Malo | |
| L1 vs L2 | 0,689 | 0,808 (IC 0,740 – 0,875) | 0,574 (IC 0,506 – 0,641) | 0,601 (IC 0,534 – 0,669) | 0,732 (I 0,665 – 0,800) | <0,001 |
| L1 vs Sys | 0,544 | 0,709 (IC 0,642 – 0,776) | 0,379 (IC 0,312 – 0,446) | 0,439 (IC 0,372 – 0,506) | 0,585 (IC 0,518 – 0,652) | <0,001 |
| L2 vs Sys | 0,548 | 0,721 (IC 0,654 – 0,788) | 0,348 (IC 0,281 – 0,416) | 0,454 (IC 0,387 – 0,521) | 0,617 (IC 0,550 – 0,684) | <0,001 |

Correlación Kappa (CK) entre Lector 1 (L1), Lector 2 (2) y el Sistema (Sys) utilizando la escala subjetiva de limpieza; IC Intervalo de confianza.

Al comparar la medición de los dos lectores observamos una concordancia moderada, que es buena cuando la escala subjetiva es excelente y mala. Al comparar las mediciones de los dos lectores con el sistema, vemos que también la correlación es moderada y que esta también mejora en las categorías extremas (excelente y mala).

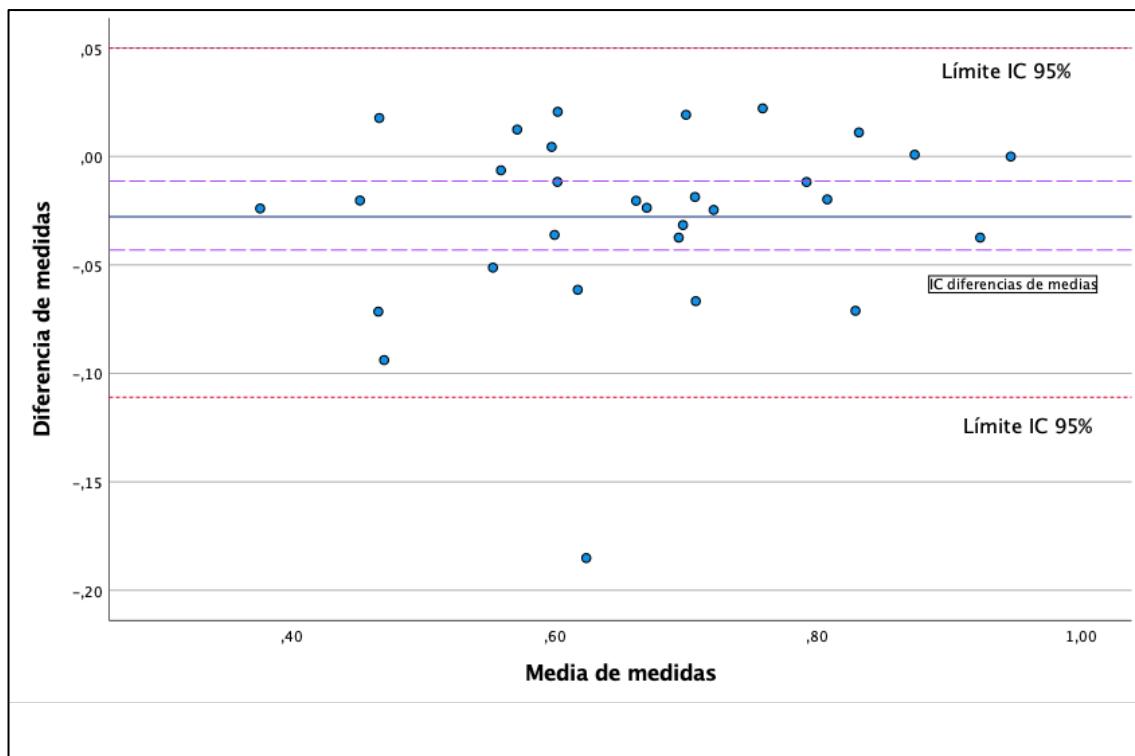
Se construyó un diagrama de Bland Altman para medir la concordancia entre los lectores y el sistema (como se observa en la figura 2), para aquellas variables con distribución normal; como fue en el caso del promedio de los vídeos completos. Los valores están representados como proporción siendo 1 correspondiente al 100% de limpieza.

Con estos gráficos se puede observar la dispersión de los datos obtenidos al calificar el promedio de limpieza de un vídeo completo. Se compara la diferencia de las mediciones entre cada pareja de valores (eje y), frente a la media de cada pareja de valores (eje x) obtenidos de las medidas proporcionadas por los lectores y el sistema. Los puntos se ubican de forma aleatoria en uno y otro lado de la diferencia 0 entre medidas. La línea gris es el promedio de las diferencias, las líneas rojas son los límites de confianza para esas diferencias (límites de concordancia), esto se ve con detalle en las tablas inmediatas a cada gráfico.

Cuanto mayor sea el grado de dispersión, peor será el acuerdo entre los dos métodos, es por ello por lo que se espera que las diferencias obtenidas se encuentren dentro de los límites de concordancia establecidos. Además si la diferencia media de las medidas se encuentra lejos del cero, significa que los dos métodos producen resultados diferentes.

Figura 21 Gráfico de Bland Altman donde demuestra la concordancia entre lectores y el sistema para establecer región/imagen como limpia o sucia en el promedio de los videos completos.

L1 vs L2

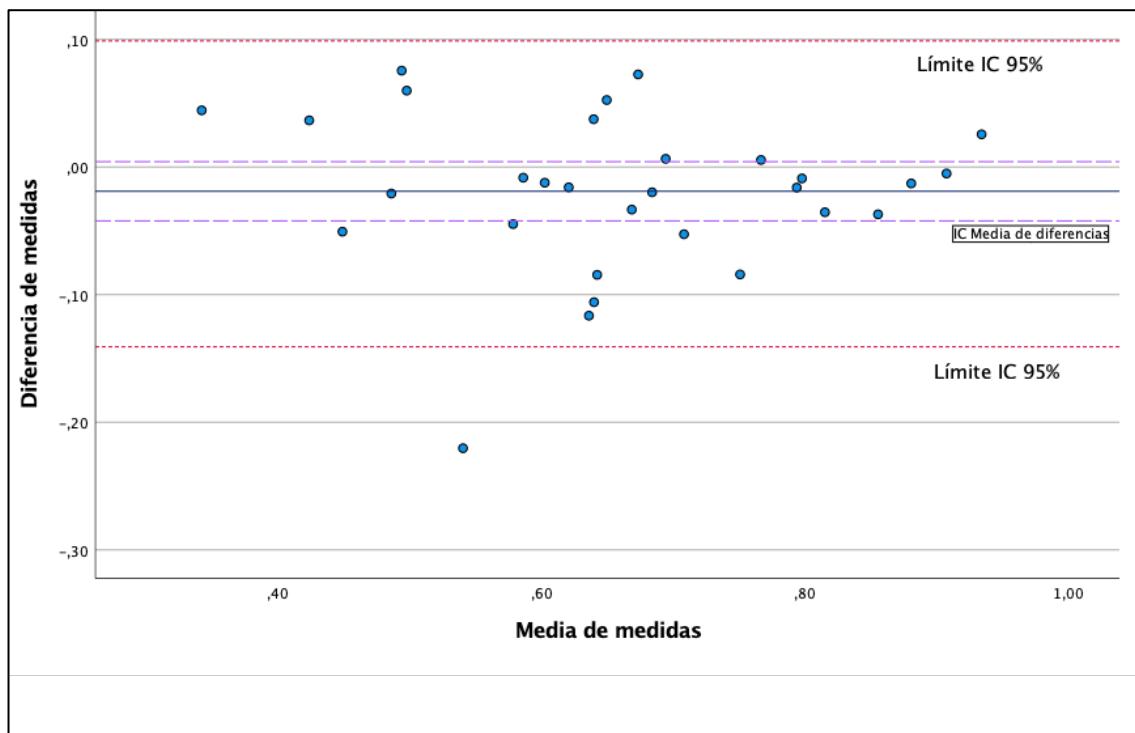


| L1 vs L2 | Valor | IC (95%) | |
|------------------------|---------|----------|---------|
| Media de diferencias | -0,0277 | -0,0431 | -0,0113 |
| DE* de las diferencias | 0,0425 | | |
| Media +1,96DE* | 0,0556 | 0,0285 | 0,0827 |
| Media - 1,96DE* | -0,1111 | -0,1382 | -0,084 |

L1 Lector 1; L2 lector 2

*DE: Desviación estándar; IC Intervalo de Confianza

L1 vs Sys

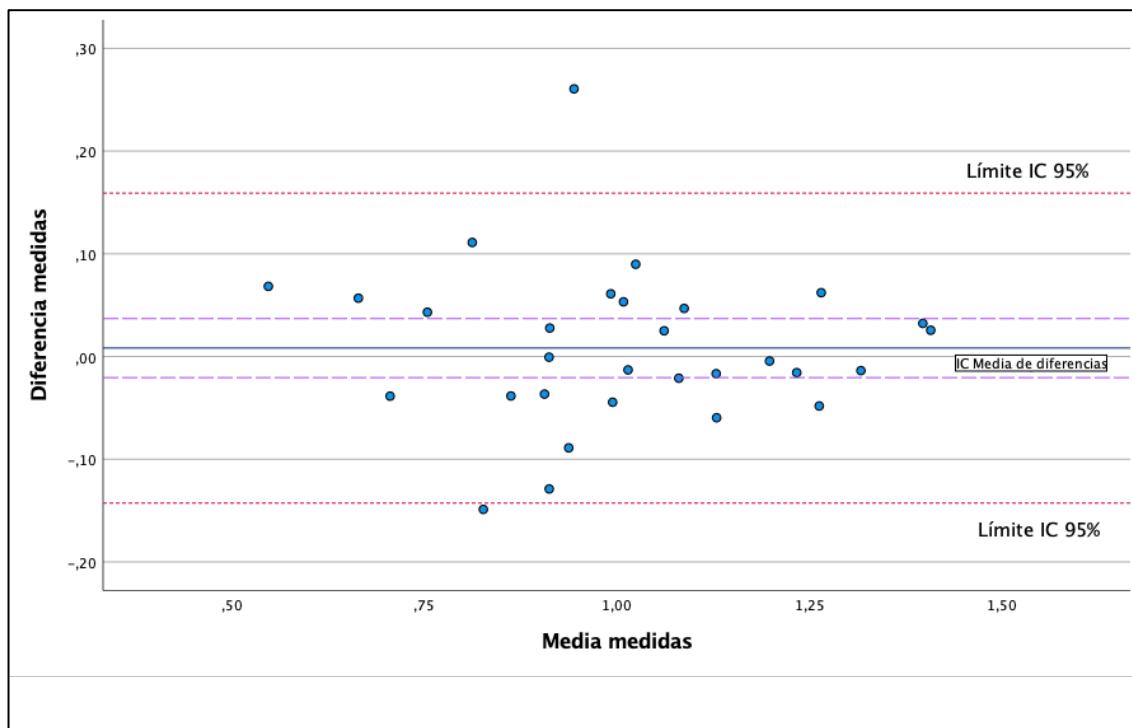


| L1 vs Sys | Valor | IC (95%) | |
|------------------------|---------|----------|--------|
| Media de diferencias | -0,0189 | -0,0422 | 0,0043 |
| DE* de las diferencias | 0,0622 | | |
| Media + 1,96DE* | 0,103 | 0,0512 | 0,1548 |
| Media - 1,96DE* | -0,1408 | -0,192 | -0,089 |

L1 Lector 1; Sys Sistema

*DE: Desviación estándar; IC Intervalo de Confianza

L2 vs Sys



| L2 vs Sys | Valor | IC (95%) | |
|------------------------|---------|----------|--------|
| Media de diferencias | 0,0083 | -0,0205 | 0,0370 |
| DE* de las diferencias | 0,0770 | | |
| Media + 1,96DE* | 0,1592 | 0,1509 | 0,1674 |
| Media - 1,96DE* | -0,1426 | -0,1508 | -0,134 |

L1 Lector 1; Sys Sistema

*DE: Desviación estándar; IC Intervalo de Confianza

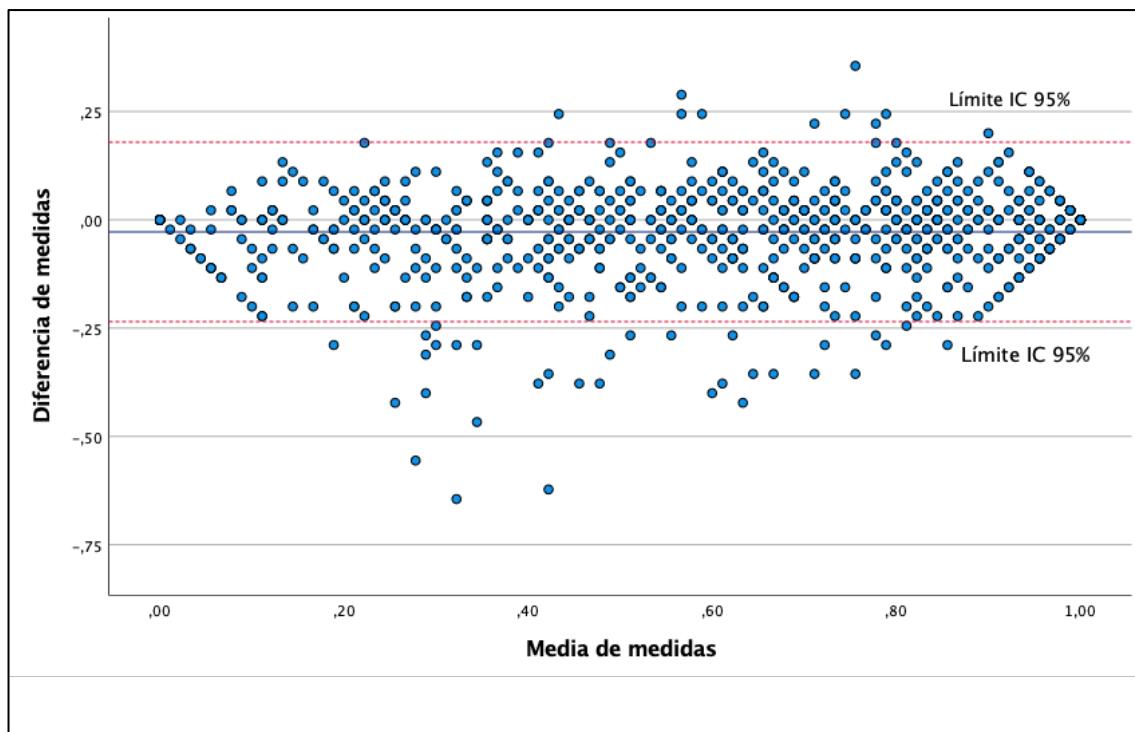
Diagrama de Bland Altman para demostrar la correlación entre el Lector 1 (L1), Lector 2 (L2) y el Sistema (Sys) en los promedios de limpieza de los vídeos analizados.

Se puede observar una mejor concordancia entre los lectores y el sistema, pero no existe una concordancia adecuada entre los dos lectores, al no encontrar la línea de equidad (línea 0) dentro de los límites de confianza de la media de las diferencias, tal como se puede observar en los gráficos y las tablas que le siguen a la figura 21.

Al realizar el análisis con el total de las imágenes evaluadas se obtuvieron los siguientes gráficos que se pueden observar en la figura 22.

Figura 22 Gráfico de Bland Altman observando la concordancia entre lectores y el sistema para establecer región/imagen como limpia o sucia en el total de las 852 imágenes.

L1 vs L2

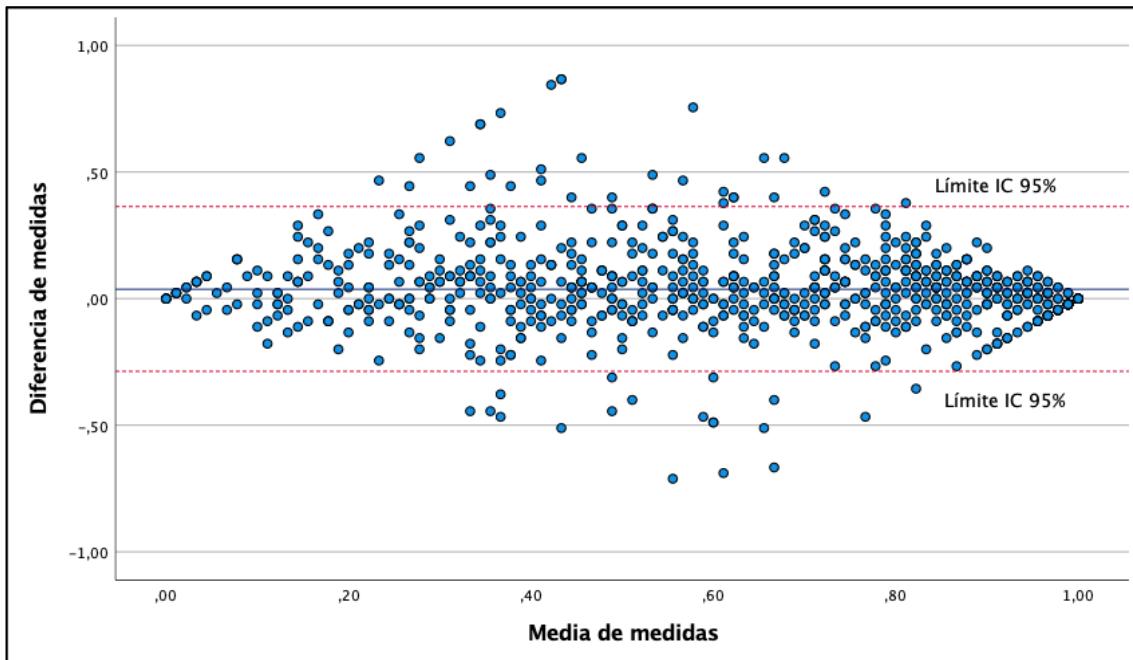


| L1 vs L2 | Valor | IC (95%) | |
|------------------------|---------|----------|---------|
| Media de diferencias | -0,0277 | -0,0348 | -0,0206 |
| DE* de las diferencias | 0,1057 | | |
| Media + 1,96DE* | 0,1794 | -0,6282 | 0,987 |
| Media - 1,96DE* | -0,2348 | -1,0424 | 0,5728 |

L1 Lector 1; L2 lector 2

*DE: Desviación estándar; IC Intervalo de Confianza

L1 vs Sys

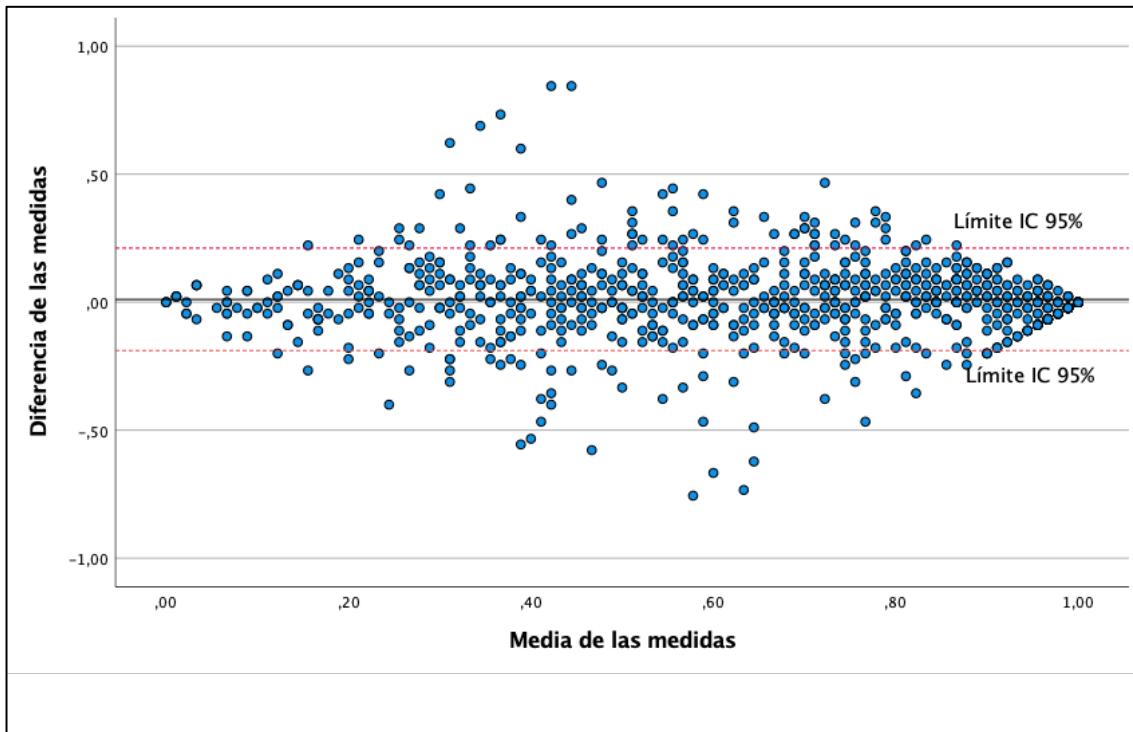


| L1 vs Sys | Valor | IC (95%) | |
|------------------------|---------|----------|--------|
| Media de diferencias | 0,0388 | 0,0276 | 0,0500 |
| DE* de las diferencias | 0,1664 | | |
| Media + 1,96DE* | 0,3649 | 0,3262 | 0,4036 |
| Media - 1,96DE* | -0,1597 | -0,1984 | -0,121 |

L1 Lector 1; Sys Sistema

*DE: Desviación estándar; IC Intervalo de Confianza

L2 vs Sys



| L1 vs Sys | Valor | IC (95%) | |
|------------------------|---------|----------|---------|
| Media de diferencias | 0,0111 | 0,0007 | 0,0216 |
| DE* de las diferencias | 0,1554 | | |
| Media + 1,96DE* | 0,3156 | 0,3044 | 0,3267 |
| Media - 1,96DE* | -0,2934 | -0,3045 | -0,2822 |

L1 Lector 1; Sys Sistema

*DE: Desviación estándar; IC Intervalo de Confianza

Diagrama de Bland Altman para demostrar la correlación entre el Lector 1 (L1), Lector 2 (L2) y el Sistema (Sys) en los promedios de limpieza de los vídeos analizados.

La distribución de los datos que corresponden a las 852 imágenes no es normal, por lo que en el gráfico de Bland Altman se observa que no existe un acuerdo adecuado entre los lectores y al comparar los lectores con el sistema. La línea de equidad (0) se encuentra fuera de los intervalos de confianza de las medias de los valores obtenidos. Sin embargo el gráfico de Bland Altman nos permite observar que los datos obtenidos mediante el sistema son reproducibles ya que siguen el mismo patrón al comparar las medidas del sistema con la de los lectores expertos.

6.3. TERCERA FASE: Estudio multicéntrico observacional

6.3.1 Características demográficas de los pacientes incluidos, según grupo de preparación.

Se incluyeron un total de 372 pacientes; 93 en el grupo de dieta, 92 en el grupo de Moviprep®, 94 en el grupo de Citrafleet® y 93 en el grupo de Pleinvue®. Un paciente del grupo de Moviprep® no fue incluido por un error producido al cargar el vídeo en el navegador para su análisis sin que este se pueda recuperar. De este total 208 son de género femenino (55,9%) y 164 de género masculino (44,1%). La edad media de la población incluida es de 58,14 (DE +/- 18,29) con una edad mínima de 18 años y una edad máxima de 93 años.

La hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM); 135 (36,3%) y 77 (20,7%) fueron los antecedentes patológicos más frecuentes encontrados en la población estudiada.

En la tabla 32 se observan las características demográficas de los pacientes incluidos en la tercera fase y las diferencias entre los diferentes grupos que son estadísticamente significativas.

Tabla 32 Características demográficas de los pacientes incluidos según los grupos de preparación.

| Datos demográficos | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------|
| Género: mujer/hombre (%) | 50/43 (53,76/46,24) | 51/41 (55,43/44,57) | 57/37 (60,64/39,36) | 50/43 (53,76/44,24) | 208/164 (55,91/44,09) | NS |
| Edad promedio mujer/hombre | 60,63/62,51 | 56,16/58,05 | 61,11/60,35 | 51,68/55,35 | 57,44/59,03 | ^0,012 |
| Encamado/ Ambulante (%) | 8/85 (91,40%) | 4/88 (95,65%) | 5/89 (94,68%) | 5/88 (94,62%) | 22/350 (94,09%) | NS |
| Antecedentes Patológicos* (%) | 50 (53,76%) | 50 (54,35%) | 60 (63,83%) | 41 (44,09%) | 201 (54,03%) | |
| HTA | 37 (39,8%) | 29 (31,5%) | 41 (43,6%) | 28 (30,1%) | 135 (36,3%) | NS |
| DM | 26 (28%) | 10 (10,9%) | 23 (24,5%) | 18 (19,4%) | 77 (20,7%) | 0,025 |
| Antecedentes QX | 7 (7,5%) | 15 (16,3%) | 15 (16%) | 8 (8,6%) | 45 (12,1%) | NS |
| Otras patologías | 32 (34,4%) | 17 (18,4%) | 28 (29,7%) | 15 (15,9%) | 92 (24,6%) | NS |
| Medicación habitual | | | | | | |
| Ninguna medicación | 35 (37,6%) | 58 (63%) | 34 (36,2%) | 38 (40,9%) | 165 (44,4%) | <0,001 |
| Antiagregantes | 18 (19,4%) | 11 (12%) | 17 (18,1%) | 11 (11,8%) | 57 (15,3%) | NS |
| Anticoagulantes | 18 (19,4%) | 11 (12%) | 11 (11,7%) | 7 (7,5%) | 47 (12,6%) | NS |
| AINES | 4 (4,3%) | 3 (3,3%) | 2 (2,1%) | 5 (5,4%) | 14 (3,8%) | NS |
| Otros medicamentos | 34 (36,6%) | 11 (12%) | 36 (38,3%) | 38 (40,9%) | 119 (32%) | <0,001 |

NS No significativo

^ Diferencias significativas de edad entre grupo de Pleinvue® y Citrafleet®; Pleinvue® y dieta líquida.

* Antecedentes patológicos: tienen una o más patologías. HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; Qx: quirúrgicos.

En negrita se resalta aquellos grupos con diferencias significativas.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la edad entre el grupo de Pleinvue® al compararlo con el grupo de Citrafleet® y dieta líquida; ya que el primero incluye a pacientes con menor edad. Al comparar la distribución de la edad y género, no existen diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto a los antecedentes patológicos previos solo existe una menor cantidad de pacientes con diabetes mellitus dentro de los pacientes incluidos en el grupo de

Moviprep®, siendo esta diferencia significativa. Similar diferencia se observa en el grupo de pacientes con la preparación Moviprep® donde el número de pacientes que no llevan ninguna medicación al momento de realizarse la CE es mayor, esta significancia puede ser dada por la menor presencia de pacientes con DM.

6.3.2 Motivo de solicitud de CE y procedimientos realizados con anterioridad según grupo de preparación.

En la tabla 33 se enumeran los motivos de solicitud para realización de la cápsula endoscópica y las diferencias entre los grupos de preparación.

Tabla 33 Motivo de solicitud de los pacientes sometidos a cápsula endoscópica según tipo de preparación.

| Motivo de solicitud N (%) | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|--------------|
| HDOO Total | 62 (66,66%) | 54 (58,69%) | 66 (70,21%) | 41 (44,08%) | 223 (59,94%) | NS |
| HDOO oculto | 49 (71%) | 36 (60%) | 52 (74,3%) | 32 (68,1%) | 169 (68,7%) | NS* |
| HDOO oscuro visible | 13 (18,8%) | 18 (30%) | 14 (20%) | 9 (19,1%) | 54 (22%) | NS |
| Diarrea crónica | 17 (18,3%) | 21 (22,8%) | 21 (22,3%) | 18 (19,4%) | 77 (20,7%) | NS |
| Sospecha de EC | 21 (22,6%) | 17 (18,5%) | 15 (16%) | 22 (23,7%) | 75 (20,2%) | NS |
| Dolor abdominal | 18 (19,4%) | 11 (12%) | 22 (23,4%) | 13 (14%) | 64 (17,2%) | NS |
| Síndrome constitucional | 8 (8,6%) | 1 (1,1%) | 8 (8,5%) | 5 (5,4%) | 22 (5,9%) | NS |
| EC establecida | 5 (5,4%) | 7 (7,6%) | 6 (6,4%) | 7 (7,5%) | 25 (6,7%) | NS |
| Alteración de prueba de imagen | 7 (10,1%) | 6 (10%) | 4 (5,7%) | 6 (12,8%) | 23 (9,3%) | NS |
| Enf. celiaca sospecha/establecida | 7 (7,52%) | 4 (4,34%) | 2 (2,12%) | 3 (3,19%) | 16 (4,28%) | NS |
| Sospecha de sind. de malabsorción | 3 (3,2%) | 0 (0%) | 4 (4,3%) | 3 (3,2%) | 10 (2,7%) | NS |
| Control Sd. polipósicos | 1 (1,1%) | 6 (6,5%) | 1 (1,1%) | 3 (3,2%) | 11 (3%) | NS |
| Sospecha de lesión tumoral | 0 | 3 (3,3%) | 8 (8,5%) | 7 (7,5%) | 18 (4,8%) | 0,024 |
| Sospecha isquemia intestinal | 0 | 0 | 0 | 1 (1,1%) | 1 (0,3%) | NS |
| Otros | 1 (1,1%) | 0 | 1 (1,1%) | 2 (2,2%) | 4 (1,08%) | NS |

HDOO: Hemorragia digestiva de origen oscuro. HDOO oscuro visible: hemorragia digestiva evidente ya sea como melenas, hematoquecia o rectorragia; NS No significativo

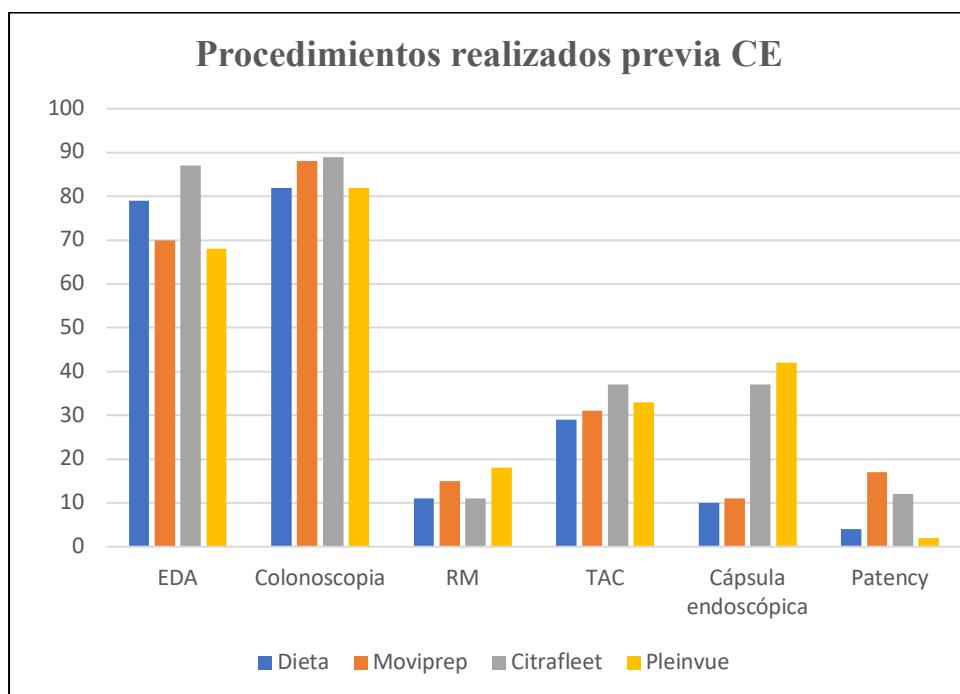
* Diferencias significativas entre grupos Pleinvue® y Moviprep® al subanalizar motivo de solicitud como anemia ferropénica.

En negrita se resalta aquellos grupos con diferencias significativas.

Los motivos de solicitud por los que se realiza la CE no tienen diferencias significativas entre los grupos de preparación, excepto la anemia ferropénica donde se observa menor número de pacientes incluidos con este motivo en el grupo Pleinvue® y más pacientes en el grupo de Citrafleet®. Existe diferencias estadísticamente significativas en pacientes con sospecha de lesión tumoral con más estudios incluidos en el grupo Citrafleet® y Pleinvue®, aunque en un número reducido de pacientes.

Se realizó así mismo un análisis de los procedimientos realizados previa a la cápsula endoscópica según los grupos de preparación. Se efectuaron mayor cantidad de EDA en el grupo que utilizó Citrafleet® como preparación y menor número de pacientes se sometieron a este estudio en el grupo de Pleinvue® ($p = 0,002$). También se evidenció diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que se realizaron previamente una cápsula endoscópica y en los que se administró la cápsula Patency como se observa en la figura 23.

Figura 23 Procedimientos realizados previa a CE según tipo de preparación.



Procedimientos realizados previa administración de CE según tipo de preparación

EDA: Endoscopia Digestiva Alta; RM: Resonancia magnética; TAC: Tomografía Axial Computarizada

Se puede observar que los pacientes incluidos en el grupo de Citrafleet® y Pleinvue® tenían más CE realizada previamente y en el grupo Moviprep® también existen más pacientes en los que se ha administrado la cápsula Patency ($p <0,001$).

6.3.3 Hallazgos y diagnóstico de CE según tipo de preparación.

Se evaluaron los hallazgos encontrados en los diferentes grupos de preparación utilizados en los pacientes incluidos en esta fase, los que se observan en la tabla 34. No se observan diferencias significativas en ninguno de los grupos.

Tabla 34 Hallazgos de la CE según tipo de preparación.

| Hallazgos observados en la cápsula endoscópica | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|---------|
| Erosiones | 20 (21,5%) | 16 (17,4%) | 18 (19,15) | 25 (26,9%) | 79 (21,2%) | NS |
| Úlceras | 9 (9,7%) | 8 (8,7%) | 13 (13,8%) | 19 (20,4%) | 49 (13,2%) | NS |
| Estenosis | 1 (1,1%) | 4 (4,3%) | 4 (4,3%) | 7 (7,5%) | 16 (4,3%) | NS |
| Lesión vascular | 25 (26,9%) | 27 (29,3%) | 16 (17%) | 15 (16,1%) | 83 (22,3%) | NS |
| Pólipos | 6 (6,5%) | 8 (8,7%) | 5 (5,3%) | 3 (3,2%) | 22 (5,9%) | NS |
| Tumor | 0 | 0 | 1 (1,1%) | 0 | 1 (0,3%) | NS |
| Alteración de la mucosa | 18 (19,4%) | 14 (15,2%) | 24 (25,5%) | 20 (21,5%) | 76 (20,4%) | NS |
| Tumoración submucosa | 3 (3,2%) | 6 (6,5%) | 3 (3,2%) | 1 (1,1%) | 13 (3,5%) | NS |
| Ningún hallazgo | 23 (24,7%) | 22 (23,9%) | 28 (29,8%) | 24 (25,8%) | 97 (26,1%) | NS |

NS No significativo

Los diagnósticos observados con la CE se observan en la tabla 35. Las diferencias significativas se evidencian en los pacientes diagnosticados con úlcera con más pacientes en el grupo Pleinvue® y menos en el grupo Moviprep®; más pacientes con diagnóstico de lesiones vasculares en el grupo dieta y Moviprep®. Se observa además en el grupo Citrafleet® más pacientes diagnosticados de sangrado de origen desconocido y enteritis que se diagnosticó solo en pacientes dentro del grupo de dieta y Moviprep®, pero en un número muy reducido de pacientes.

Tabla 35 Diagnósticos más frecuentes observados en la CE según grupo de preparación.

| Diagnóstico | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|--------------|
| Erosión | 15 (16,1%) | 10 (10,9%) | 13 (13,8%) | 22 (23,7%) | 60 (16,1%) | NS |
| Úlcera | 5 (5,4%) | 3 (3,3%) | 11 (11,7%) | 13 (14%) | 32 (8,6%) | 0,028 |
| Lesión vascular | 24 (25,8%) | 24 (26,1%) | 13 (13,8%) | 13 (14%) | 74 (19,9%) | 0,037 |
| Tumor | 0 | 1 (1,1%) | 0 | 0 | 1 (0,3%) | NS |
| Sangrado de origen desconocido | 3 (3,2%) | 0 | 6 (6,4%) | 1 (1,1%) | 10 (2,7%) | 0,037 |
| Enf. celiaca | 2 (2,2%) | 7 (7,6%) | 1 (1,1%) | 1 (1,1%) | 11 (3%) | NS |
| Enf. Crohn | 8 (8,6%) | 5 (5,4%) | 7 (7,4%) | 14 (15,1%) | 34 (9,1%) | NS |
| Polípos | 4 (4,3%) | 4 (4,3%) | 4 (4,3%) | 1 (1,1%) | 13 (3,5%) | NS |
| Poliposis familiar | 1 (1,1%) | 4 (4,3%) | 0 | 2 (2,2%) | 7 (1,9%) | NS |
| Enteritis | 5 (5,4%) | 1 (1,1%) | 0 | 0 | 6 (1,6%) | 0,009 |
| Divertículos | 0 | 1 (1,1%) | 3 (3,2%) | 2 (2,2%) | 6 (1,6%) | NS |
| Linfangiectasias | 11 (11,8%) | 2 (2,2%) | 7 (7,4%) | 7 (7,5%) | 27 (7,3%) | NS |
| Otros diagnósticos | 12 (12,9%) | 17 (18,5%) | 23 (24,5%) | 16 (17,2%) | 68 (18,3%) | NS |

NS No significativo

En negrita se resalta aquellos grupos con diferencias significativas.

Dentro de las patologías calificadas como otros diagnóstico se encuentran: eritema inespecífico, lesiones submucosas, entre otros. No existen diferencias significativas en este grupo pese al número alto de pacientes. Se puede observar que el grupo con más número de otros diagnósticos es el de Citrafleet®, como se observa en la tabla 36.

Tabla 36 Otros diagnósticos según preparación.

| Diagnóstico | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|---------|
| Eritema inespecífico | 0 | 0 | 7 | 1 | 8 | |
| Lesión submucosa | 3 | 3 | 1 | 0 | 7 | |
| Estenosis | 1 | 1 | 2 | 2 | 6 | |
| Atrofia de vellosidades | 2 | 0 | 1 | 2 | 5 | |
| Puntos rojos | 1 | 0 | 4 | 0 | 5 | |
| Divertículos | 0 | 3 | 0 | 1 | 4 | |
| HDOO | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 | |
| Hipertrofia folicular linfoidea | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 | |
| Anastomosis | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 | |
| Aftas | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | |
| Retención | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | |
| Ileítis inespecífica | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | |
| Xantomas | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | |
| Enteropatía por AINES | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| Lesión nodular | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Compresión extrínseca | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| Lesión vascular de colon | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| Cicatriz de duodeno | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| Edema de pared | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Flebectasia | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| Lesión polipoide | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Duodenitis | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| Linfangiectasias | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Parásitos | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Gastropatía de la hipertensión portal | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Invaginación | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Área deprimida | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| Tatuaje | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| Hernia hiatal | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| Total | 12 | 17 | 22 | 18 | 68 | |

NS

NS No significativo; HDOO Hemorragia de origen desconocido

6.3.4 Grado de limpieza del intestino delgado.

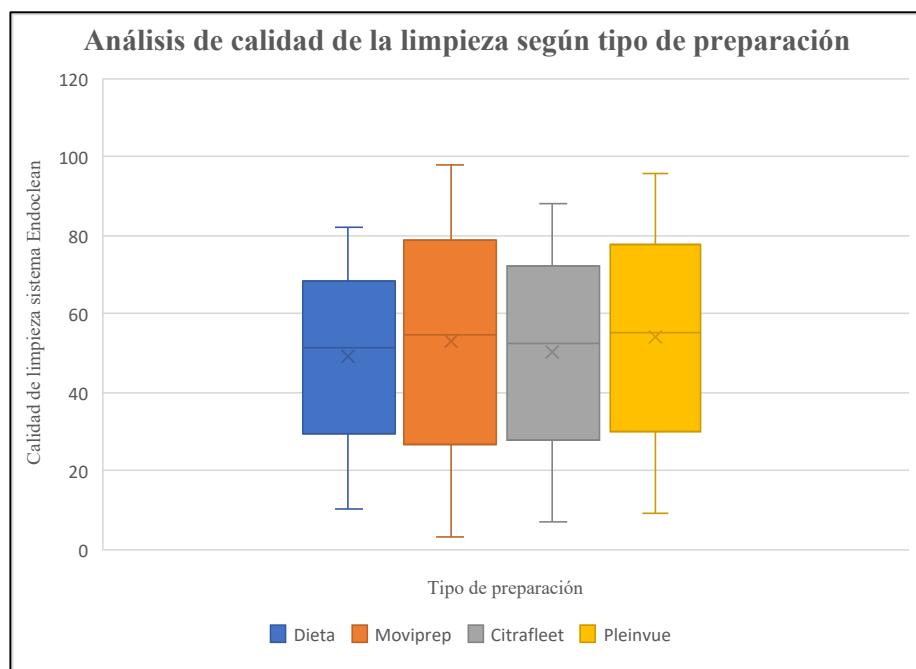
Se obtuvieron los siguientes resultados cuando se evaluó la calidad de limpieza del intestino delgado en los vídeos obtenidos con el sistema Endoclean, como se observa en la tabla 37 y la figura 24:

Tabla 37 Análisis de la calidad de limpieza con el sistema Endoclean según grupo de preparación.

| Resultados lectura porcentaje de limpieza sistema Endoclean | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Valor P |
|---|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------|
| Valor Mínimo | 10 | 3 | 7 | 9 | |
| Valor Máximo | 82 | 98 | 88 | 96 | |
| Media | 51,28 | 54,79 | 52,44 | 55,34 | |
| IC | | | | | |
| Límite inferior | 48,33 | 50,23 | 48,82 | 50,99 | |
| Límite superior | 54,23 | 59,35 | 56,05 | 59,69 | |
| Desviación estándar | 14,304 | 22,026 | 17,656 | 21,121 | 0,415 |

IC Intervalo de confianza

Figura 24 Histograma de la calidad de limpieza según tipo de preparación



No se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos en cuanto a calidad de limpieza del ID. Se realizó un subanálisis de los vídeos con proporción de limpieza mayor de 75 y menor de 24; comparando la media de las mismas. En los vídeos con calidad de limpieza mayor a 75, se observa una mayor cantidad de estudios en los grupos de preparación de Moviprep® y Pleinvue®, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. Así mismo no se evidencian diferencias estadísticamente significativas de los procedimientos con peor calificación de limpieza entre los grupos de preparación a pesar de que el grupo de Citrafleet® tiene más procedimientos con peor calidad de limpieza y el grupo dieta menos estudios con peor calidad de limpieza, como se observa en la tabla 38.

Tabla 38 Evaluación de calidad de preparación con el sistema Endoclean entre peor calidad y mejor calidad, según grupos de limpieza.

| Resultados lectura sistema Endoclean | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Valor P |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------|
| Calidad limpieza < 24% | 2 | 9 | 10 | 8 | 0,064 |
| Media | 14,50 | 13,78 | 19,30 | 13,75 | |
| Calidad de limpieza > 75% | 6 | 19 | 8 | 17 | 0,231 |
| Media | 78,33 | 84,05 | 81,88 | 84,06 | |

6.3.5 Calidad de limpieza según escala cualitativa Endoclean y grupos de preparación.

Para evaluar la calidad de limpieza de los vídeos incluidos en el estudio se calificaron globalmente siguiendo el patrón de una escala cualitativa de limpieza ya publicada y validada por nuestro grupo y a la que se hace referencia en el apartado de la segunda fase del estudio y en la tabla 19. Los resultados numéricos obtenidos del análisis automático con el sistema Endoclean se transformaron a la escala antes mencionada. Aquellos valores mayores a 75 se calificaron como excelente, valores entre 74 y 50 como muy bueno, valores entre 49 y 25 como bueno y menores de 25 como mala. A esta escala se la denominará de ahora en adelante como escala cualitativa Endoclean. Se puede observar

que existe una diferencia estadísticamente significativa en el caso de calidad de limpieza buena con más estudios en el grupo de dieta a diferencia de las otras preparaciones, sin evidenciar diferencias significativas en el resto de la escala como se puede comprobar en la tabla 39.

Tabla 39 Escala cualitativa Endoclean según tipo de preparación.

| Calidad de la limpieza según escala cualitativa Endoclean | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P corregido* |
|---|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|--------------------|
| Excelente | 7 | 19 | 8 | 17 | 51 | NS |
| Muy buena | 39 | 38 | 50 | 41 | 168 | NS |
| Buena | 45 | 26 | 26 | 27 | 124 | < 0,001 |
| Mala | 2 | 9 | 10 | 8 | 29 | NS |

NS No significativo

*Valor p corregido utilizando análisis post-hoc de tablas de contingencia¹³⁰.

Se agruparon en un solo grupo a la escala excelente, muy buena y buena. Con este análisis se observó que la preparación Citrafleet® presentó mayor número de procedimientos con mala preparación, aunque no estadísticamente significativo, como se observa en la tabla 40.

Tabla 40 Agrupación de escala cualitativa en Buena y Mala según tipo de preparación.

| Calidad de la limpieza según escala cualitativa Endoclean agrupada | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P corregido* |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|--------------------|
| Buena | 91 | 83 | 84 | 85 | 343 | |
| Mala | 2 | 9 | 10 | 8 | 29 | 0,123 |

*Valor p corregido utilizando análisis post-hoc de tablas de contingencia¹³⁰.

Ante estas diferencias se realizó un análisis comparando el uso de preparación con laxantes vs solo dieta. Se comprobó que con la escala cualitativa Endoclean, la dieta obtuvo mejor preparación que el uso de laxantes.

Tabla 41 Preparación laxante vs dieta según calidad de estudio

| Preparación utilizada según escala cualitativa Endoclean | Calidad del estudio | | Valor P corregido* |
|---|---------------------|------|-----------------------|
| | Buena | Mala | |
| Laxantes | 252 | 27 | |
| Dieta | 91 | 2 | 0,019 |

*Valor p corregido utilizando análisis post-hoc de tablas de contingencia¹³⁰.

6.3.6 Hallazgos según tipo de preparación vs calidad de limpieza Endoclean

Se realizó un análisis detallando los tipos de hallazgos encontrado en los estudios de CE según tipo de preparación y calidad de limpieza utilizando la escala cualitativa ya antes mencionada. Se observaron diferencias significativas con mayor número de pacientes que presentan úlceras con la preparación de Pleinvue® con calidad de limpieza excelente y lesiones vasculares en el grupo de dieta con calidad de limpieza buena. El resto de los hallazgos no tienen diferencias significativas entre grupos.

Tabla 42 Hallazgos según tipo de preparación vs calidad de limpieza utilizando la escala cualitativa Endoclean.

| Hallazgo según escala cualitativa Endoclean | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|---|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|---------|
| Úlceras | | | | | | |
| Excelente | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0,034 |
| Lesión vascular | | | | | | |
| Buena | 15 | 9 | 1 | 4 | 29 | 0,012 |

*Valor p corregido utilizando análisis post-hoc de tablas de contingencia¹³⁰.

Se realizó además descripción de los hallazgos según su ubicación, número, tamaño, etc., que no se detallarán de todos ellos por la longitud de estos resultados. Los que si presentamos son aquellos hallazgos que presentaron diferencias significativas en los

pacientes incluidos en nuestro estudio y que se pueden observar en las tablas 43 y 44 (anexo 8).

6.3.7 Diagnóstico, tipo de diagnóstico vs calidad de preparación vs tipo de preparación.

En cuanto a la presencia de un diagnóstico, si este es relevante o no o si es definitivo o probable; entre los grupos de preparación según el grado de limpieza, no se observaron diferencias significativas. Es decir ninguno de los grupos presentó más diagnósticos definitivos o relevantes, según la calidad de la preparación; como se observa en la tabla 45. No obstante cabe resaltar, en el grupo de Moviprep® se encontró menor número de pacientes marcados con diagnóstico relevante y no relevante.

Tabla 45 Diferencias entre tipo de diagnóstico y calidad de la limpieza según tipo de preparación.

| Tipo de diagnóstico según escala cualitativa Endoclean y tipo de preparación | Excelente | Muy bueno | Bueno | Malo | Valor P |
|--|-----------|-----------|-------|------|---------|
| Diagnóstico definitivo | | | | | |
| Dieta | 5 | 22 | 26 | 0 | NS |
| Moviprep® | 7 | 22 | 13 | 5 | |
| Citrafleet® | 4 | 26 | 9 | 3 | |
| Pleinvue® | 7 | 13 | 11 | 3 | |
| Diagnóstico probable | | | | | |
| Dieta | 0 | 12 | 14 | 2 | NS |
| Moviprep® | 9 | 15 | 10 | 3 | |
| Citrafleet® | 1 | 14 | 7 | 2 | |
| Pleinvue® | 6 | 23 | 10 | 2 | |
| Diagnóstico relevante | | | | | |
| Dieta | 4 | 16 | 18 | 1 | NS |
| Moviprep® | 1 | 1 | 3 | 0 | |
| Citrafleet® | 3 | 6 | 8 | 4 | |
| Pleinvue® | 6 | 15 | 7 | 4 | |

NS No significativo

De la misma forma se comparó la escala de limpieza según el tipo de preparación y el diagnóstico establecido en los procedimientos. En este caso solo se vieron diferencias significativas en el caso de pacientes con diagnóstico de sangrado de origen desconocido

y poliposis familiar con más pacientes con estos diagnósticos en el grupo Citrafleet® y Moviprep® respectivamente (tabla 46).

Tabla 46 Diferencias entre calidad de limpieza y diagnóstico establecido.

| Diagnóstico según escala cualitativa Endoclean | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|---|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|---------|
| Sangrado de origen desconocido | | | | | | |
| Buena | 2 | 0 | 2 | 0 | 4 | < 0,001 |
| Mala | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | < 0,001 |
| Poliposis familiar | | | | | | |
| Muy buena | 1 | 3 | 0 | 1 | 5 | < 0,001 |

*Valor p corregido utilizando análisis post-hoc de tablas de contingencia¹³⁰.

6.3.8 Diferencias entre diagnóstico relevante frente a indicación de la CE.

Se efectuó un análisis entre el diagnóstico relevante y la indicación de la CE entre los grupos de preparación para establecer si alguna preparación presentó más diagnósticos relevantes que expliquen la razón por la que se solicitó la CE en primer lugar. No se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los grupos como se observa en la tabla 47.

Tabla 47 Diagnóstico relevante vs indicación de CE según grupo de preparación.

| Diagnóstico relevante vs indicación CE | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|---------|
| Dolor abdominal | 8 | 0 | 2 | 5 | 15 | NS |
| Diarrea crónica | 7 | 1 | 5 | 5 | 18 | NS |
| Sd. constitucional | 4 | 0 | 1 | 1 | 6 | NS |
| Sd. malabsorción | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | NS |
| Signos (HDOO visible. (HDOO/ Alt. Pruebas de imagen) | 29 | 4 | 16 | 14 | 63 | NS |
| Melenas | 3 | 1 | 4 | 2 | 10 | NS |
| Hematoquecia | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | NS |
| Rectorragia | 2 | 0 | 1 | 2 | 5 | NS |
| Anemia ferropénica | 21 | 3 | 9 | 7 | 40 | NS |
| SOH | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | NS |
| Sospecha EC | 11 | 1 | 2 | 11 | 25 | NS |
| EC establecida | 1 | 0 | 3 | 2 | 6 | NS |
| Sospecha Enf. Celiaca | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | NS |
| Celiaquía establecida | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | NS |
| Sd. Polipósico | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | NS |
| Lesión tumoral | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | NS |
| Isquemia intestinal | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | NS |
| Otros motivos | 7 | 0 | 4 | 6 | 17 | NS |

NS No significativo

No se observan diferencias significativas entre los tipos de preparación y los diagnósticos encontrados, es decir ninguna preparación observó más diagnósticos relevantes en comparación con la dieta.

6.3.9 Tiempos de tránsito vs tipos de preparación.

Se analizaron según los distintos tipos de preparación los tiempos de estudio, para establecer si alguna preparación influye en ellos. Se analizaron los siguientes tiempos:

- Tiempo de tránsito gástrico (TTG)
- Tiempo de tránsito del intestino delgado (TTID)

No se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos, como se observa en la tabla 48.

Tabla 48 Diferencias entre grupos de preparación y tiempos de tránsito en la CE.

| Tiempos de tránsito de la CE en minutos Media | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Valor P |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------|
| Tiempo de tránsito gástrico en minutos (TTG) | 41,82 | 41,65 | 52,76 | 49,74 | NS |
| Tiempo de tránsito intestino delgado en minutos (TTID) | 254,52 | 272,32 | 262,77 | 239,36 | NS |

NS No significativo

6.3.10. Pacientes encamados, estudio incompleto y retenciones.

Del total de pacientes incluidos, 22 (5,9%) estaban encamados en el momento de la realización del procedimiento sin evidenciar diferencias significativas entre los grupos de preparación (tabla 49). Solo hubo dos estudios incompletos, pertenecientes a los grupos de dieta y Pleinvue®.

En el caso de los pacientes encamados que se incluyeron en nuestro estudio, el utilizar preparación no demostró mejor calidad de limpieza de los estudios al analizarlos con la escala subjetiva Endoclean (ver tabla 49).

Tabla 49 Calidad de estudio pacientes encamados según tipo de preparación.

| Calidad de estudio escala cualitativa Endoclean | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|---|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|---------|
| Excelente | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| Muy buena | 4 | 1 | 1 | 0 | 6 | |
| Buena | 4 | 3 | 4 | 3 | 14 | |
| Mala | 0 | 4 | 0 | 2 | 2 | |
| Total | 8 | 4 | 5 | 5 | 22 | |

NS No significativo

Se registraron 19 (5%) estudios incompletos. El grupo Pleinvue® obtuvo más número de estudios incompletos (0,001) (tabla 50). No se encontraron diferencias significativas en la calidad de la preparación (ver tabla 51).

Tabla 50 Estudios completos e incompletos según tipo de preparación.

| Estudios completos vs no completos | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Valor P |
|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------|
| CE llega a ciego | 91 (97,8%) | 87 (94,6%) | 92 (97,9%) | 83 (89,2%) | 0,01* |
| CE no llega a ciego | 2 (2,2%) | 5 (5,4%) | 2 (2,1%) | 10 (10,8%) | 0,01* |

*Valor p corregido utilizando análisis post-hoc de tablas de contingencia¹³⁰.

Tabla 51 Calidad de estudio pacientes con estudios incompletos según tipo de preparación.

| Calidad de estudio escala cualitativa Endoclean | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|---------|
| Excelente | 0 | 2 | 0 | 2 | 4 | NS |
| Muy buena | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | |
| Buena | 0 | 3 | 0 | 4 | 7 | |
| Mala | 1 | 0 | 1 | 3 | 5 | |
| Total | 2 | 5 | 2 | 10 | 19 | |

NS No significativo

De los 19 procedimientos incompletos, 8 fueron por retenciones de la CE. Cinco de ellas fueron debido a estenosis no franqueable, dos por retención en divertículo de intestino delgado y otro por retención en anastomosis íleo-cólica. Cuatro pertenecían al grupo Moviprep® y cuatro al grupo Pleinvue®. Los procedimientos restantes que no llegan a ciego no se especifican la causa. En lo que respecta a las retenciones no existe diferencias significativas en la calidad de limpieza entre las dos preparaciones.

6.3.11. Calidad de limpieza según escala subjetiva.

Se analizó la calidad de limpieza según la escala subjetiva de limpieza validada por nuestro grupo, de la cual se hace referencia en los apartados anteriores y se puede comprobar en la tabla 19. Esta escala fue calificada por los lectores de cada uno de los hospitales que participaron en este estudio. Solo se realizará un resumen de los hallazgos más significativos observados.

Tabla 52 Escala subjetiva de limpieza según tipo de preparación.

| Calidad de limpieza según escala subjetiva | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P corregido* |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|-----------------------|
| Excelente | 32 | 42 | 20 | 20 | 114 | < 0,001 |
| Muy buena | 44 | 32 | 60 | 59 | 195 | < 0,001 |
| Buena | 15 | 10 | 13 | 11 | 49 | NS |
| Mala | 2 | 8 | 1 | 3 | 14 | < 0,001 |

NS No significativo

*Valor p corregido utilizando análisis post-hoc de tablas de contingencia¹³⁰

En la tabla 52 se puede observar diferencias estadísticamente significativas principalmente con el grupo Moviprep® por el mayor número de procedimientos con escala subjetiva excelente; menor número de estudios con limpieza subjetiva muy buena (se observan más en el grupo Citrafleet® y Pleinvue®); y más estudios de mala calidad. Al agrupar la escala en buena y mala, se observa mayor número de pacientes con preparación mala en el grupo Moviprep®, siendo esto estadísticamente significativo (tabla 53). Sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas al agrupar a todos los laxantes vs dieta.

Tabla 53 Agrupación de escala subjetiva en Buena y Mala según tipo de preparación.

| Calidad de la limpieza según escala subjetiva agrupada | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P corregido* |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|-----------------------|
| Buena | 91 | 84 | 93 | 90 | 358 | |
| Mala | 2 | 8 | 1 | 3 | 14 | 0,032 |

*Valor p corregido utilizando análisis post-hoc de tablas de contingencia¹³⁰.

Tanto los hallazgos como el diagnóstico observados utilizando la escala subjetiva obtuvieron similares resultados que los presentados anteriormente, sin que esto altere el resultado final de nuestro estudio.

6.3.12. Correlación escala cualitativa Endoclean con escala subjetiva de limpieza.

Se realizó la correlación entre la escala subjetiva y el resultado de la calidad de limpieza obtenido con el sistema Endoclean transformado a escala (tabla 54). Se observó una correlación muy baja con un promedio de 0,123. Esta misma tendencia se observó en las cuatro preparaciones, siendo estadísticamente significativa en el grupo de Citrafleet® y Pleinvue® (tabla 55).

Tabla 54 Correlación entre escala subjetiva de limpieza y escala cualitativa Endoclean.

| Escala subjetiva | Escala cualitativa Endoclean | | | | Total |
|------------------|------------------------------|------------|------------|-----------|------------|
| | Excelente | Muy buena | Buena | Mala | |
| Excelente | 30 | 64 | 17 | 3 | 114 |
| Muy buena | 18 | 92 | 74 | 11 | 195 |
| Buena | 2 | 10 | 26 | 11 | 49 |
| Mala | 1 | 2 | 7 | 4 | 14 |
| Total | 51 | 168 | 124 | 29 | 372 |

Tabla 55 Índice de correlación de Kappa (CK) obtenido entre escala subjetiva y escala cualitativa Endoclean según tipo de preparación.

| Preparación | CK | Valor P |
|-------------------------|-------|---------|
| Dieta | 0,075 | 0,204 |
| Moviprep® | 0,113 | 0,057 |
| Citrafleet® | 0,136 | 0,032 |
| Pleinvue® | 0,132 | 0,036 |
| Medida de acuerdo total | 0,123 | <0,001 |

CK: Correlación Kappa

A su vez se realizó la correlación Kappa de Fleiss de múltiples lectores según tipo de preparación y calidad de limpieza obteniendo una correlación entre bajo y ninguna correlación. Esto al analizarlo globalmente obtuvo una significancia estadística como se puede observar en la tabla 56.

Tabla 56 Índice de correlación de Kappa de Fleiss (CK) obtenido entre escala subjetiva y escala cualitativa Endoclean según tipo de preparación.

| Tipo de preparación | CK | 1 | 2 | 3 | 4 | Valor P |
|---------------------|-------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------|
| | | Excelente | Muy bueno | Bueno | Malo | |
| Dieta | 0,011 | 0,124 (IC - 0,079 – 0,327) | -0,066 (IC - 0,269 – 0,137) | 0,016 (IC - 0,187 – (0,219)) | -0,022 (IC - 0,225 – 0,181) | 0,878 |
| Moviprep® | 0,082 | 0,191 (-0,014 – 0,395) | 0,032 (IC - 0,173 – 0,236) | 0,033 (-0,171 – 0,237) | 0,028 (IC - 0,177 – 0,232) | 0,211 |
| Citrafleet® | 0,115 | 0,161 (IC – 0,041 – 0,363) | 0,080 (IC - 0,122 – 0,282) | 0,126 (IC – 0,076 – 0,329) | 0,131 (IC - 0,071 – 0,333) | 0,095 |
| Pleinvue® | 0,107 | 0,157 (IC - 0,047 – 0,360) | 0,005 (IC - 0,198 – 0,208) | 0,140 (IC - 0,063 – 0,343) | 0,324 (IC - 0,120 – 0,527) | 0,117 |
| Total | 0,098 | 0,182 (IC 0,081 – 0,284) | 0,037 (IC - 0,065 – 0,139) | 0,089 (IC - 0,013 – 0,190) | 0,136 (IC - 0,034 – 0,238) | 0,004 |

CK: Correlación Kappa; IC: Intervalo de confianza

6.3.13. Tolerabilidad de la preparación.

La tolerabilidad de las distintas preparaciones se analizó mediante una encuesta de satisfacción validada por nuestro grupo en estudios anteriores y que puede observarse en el anexo 3. En la encuesta se consideraron varias preguntas relacionadas con la tolerancia, como se enumera a continuación con sus respectivas tablas.

■ **Tabla 57** ¿Qué tan fácil fue tomar la preparación?

| Dificultad de preparación | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total | Valor P |
|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------|---------|
| Muy fácil | 34 | 17 | 12 | 11 | 74 | <0,001 |
| Fácil | 46 | 33 | 57 | 21 | 157 | <0,001 |
| Tolerable | 10 | 27 | 18 | 48 | 103 | 0,05 |
| Difícil | 3 | 10 | 5 | 12 | 30 | NS |
| Muy difícil | 0 | 5 | 2 | 1 | 8 | 0,05 |

NS No significativo

Se observó mayor tolerabilidad en el grupo de dieta y Citrafleet®, con menos tolerancia en el grupo de Pleinvue® y Moviprep®. Esto se confirma al comparar si la toma fue difícil o no. Al excluir la dieta de los grupos de preparación se objetivó que esta diferencia viene dada por la mejor tolerabilidad de la dieta.

■ **Tabla 58** ¿Qué opina de la cantidad de líquidos administrados?

| Opinión cantidad de líquido administrado | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total | Valor P |
|--|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------|---------|
| No mucho | 57 | 28 | 46 | 25 | 156 | <0,001 |
| Poco abundante | 4 | 41 | 23 | 43 | 111 | <0,001 |
| Muy abundante | 1 | 23 | 25 | 25 | 74 | NS |

*NS No significativo entre los grupos de laxantes

La cantidad de líquidos administrados se percibió como menor en el grupo de dieta, como se observa en la tabla 58.

■ **Tabla 59** ¿Suspendió alguna de sus actividades por la preparación?

| Suspendió actividades debido a la preparación | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total | Valor P |
|---|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------|---------|
| Si | 4 | 17 | 15 | 21 | 57 | NS |
| No | 89 | 75 | 79 | 72 | 315 | NS |

NS No significativa

La suspensión de las actividades se produjo por el uso de laxantes, con más pacientes en el grupo de Pleinvue®. Al analizar entre laxantes solo y la suspensión de actividades, no se observaron diferencias significativas entre ellos. Se preguntó también si durante el trabajo se encontraron incomodos o no trabajaron, pero no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de preparación.

■ **Tabla 60 Si ha tenido molestias durante la preparación, indique cuáles.**

| Molestias durante la preparación | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total | Valor P |
|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------|---------|
| Por dieta líquida | 11 | 4 | 4 | 4 | 23 | 0,028 |
| Por ayuno | 26 | 11 | 9 | 7 | 53 | <0,001 |
| Por laxantes | 0 | 28 | 4 | 36 | 68 | <0,001 |
| Por todo | 0 | 8 | 14 | 17 | 39 | 0,020 |
| No molestias | 53 | 41 | 63 | 28 | 185 | <0,001 |

El grupo que menor cantidad de molestias presentó es el de la dieta y Citrafleet®. Las preparaciones que presentaron mayores molestias fueron la de Moviprep® y Pleinvue®, que viene dado principalmente por el uso de laxantes.

■ **Tabla 61 Experiencia global con la preparación.**

| Experiencia global con preparación | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total | Valor P |
|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------|---------|
| Excelente | 18 | 7 | 9 | 6 | 40 | 0,006 |
| Buena | 49 | 43 | 53 | 30 | 175 | <0,001 |
| Normal | 26 | 42 | 31 | 56 | 155 | <0,001 |

Las diferencias de la experiencia global de la preparación vienen dadas por presencia de más pacientes con experiencia global excelente y buena en el grupo de dieta y más pacientes con experiencia normal en el grupo de Pleinvue®. Al comparar la experiencia global con la calidad de la limpieza no se observaron diferencias significativas según el tipo de preparación entre los que mejor experiencia subjetiva tuvieron y presentaron excelente calidad del estudio, ni peor experiencia con peor calidad del estudio como se puede ver en la tabla 62.

■ **Tabla 62 Experiencia global según calidad de la preparación y según preparación.**

| Tipo de preparación | Experiencia global con la preparación | Calidad de la preparación | | | | Valor P |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------------|-----------|-------|------|---------|
| | | Excelente | Muy buena | Buena | Mala | |
| Dieta | Excelente | 4 | 11 | 3 | 0 | NS |
| | Buena | 17 | 23 | 8 | 1 | |
| | Normal | 11 | 10 | 4 | 1 | |
| Moviprep® | Excelente | 3 | 2 | 1 | 1 | NS |
| | Buena | 19 | 13 | 5 | 6 | |
| | Normal | 20 | 17 | 4 | 1 | |
| Citrafleet® | Excelente | 4 | 4 | 1 | 0 | NS |
| | Buena | 13 | 34 | 5 | 1 | |
| | Normal | 3 | 21 | 7 | 0 | |
| Pleinvue® | Excelente | 3 | 3 | 0 | 0 | NS |
| | Buena | 7 | 19 | 3 | 1 | |
| | Normal | 10 | 36 | 8 | 2 | |

NS No significativa

■ **Tabla 63 Si tiene que repetir el procedimiento, ¿le gustaría recibir la misma preparación?**

| Se repetiría el procedimiento | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total | Valor P |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------|---------|
| Si | 92 | 71 | 76 | 58 | 297 | <0,001 |
| No | 1 | 21 | 18 | 35 | 92 | |

Mayor número de pacientes en el grupo de dieta se repetirían el estudio de CE, más pacientes del grupo Pleinvue® no se repetirían el procedimiento nuevamente, siendo esto estadísticamente significativo.

7. DISCUSIÓN

La cápsula endoscópica es una herramienta diagnóstica que es fundamental para el estudio del intestino delgado, siendo confirmada su eficacia en diversas patologías que se producen en él y que pueden ser establecidas por este procedimiento. Su utilización se ha ido ampliando cada vez más al igual que sus avances tecnológicos lo que ha posibilitado el desarrollo de nuevas generaciones de cápsulas que permiten una lectura más eficiente y rápida. Sin embargo; a pesar de estos grandes adelantos, permanecen algunos escenarios que generan discusión y no han sido resueltos aún. Uno de ellos está relacionado con la preparación y la adecuada limpieza del intestino delgado a la hora de realizarse una cápsula endoscópica; tema fundamental en el que se ha desarrollado el estudio.

Uno de los mayores inconvenientes con la cápsula endoscópica de intestino delgado es la preparación intestinal inadecuada que se puede presentar en algunos de los estudios. Tanto la calidad de visualización como la capacidad diagnóstica de la cápsula endoscópica puede verse afectada por la presencia de fluidos, residuos intestinales o burbujas⁵⁸. Como se ha mencionado anteriormente, las recomendaciones por parte de los fabricantes previa a la realización de este procedimiento es dieta líquida y ayuno de por lo menos 12 horas. Sin embargo esto no es suficiente en todos los pacientes, razón por la cual se han estudiado diversos productos que puedan ayudar en la limpieza del intestino delgado; tal y como se ha hecho al estudiar la adecuada preparación del colon para la colonoscopia. La valoración de la preparación intestinal y si ésta influye en la calidad de visualización de imágenes de la cápsula endoscópica, ha sido publicada en numerosos estudios clínicos. Sin embargo, hoy en día no existe ningún consenso en el tipo de preparación ideal, en la dosis, ni en el momento de su administración.

Contribuye a este hecho la ausencia de un método aceptado y validado para la evaluación de la limpieza a lo largo del intestino en procedimientos de cápsula endoscópica. Estudios publicados incluyen sistemas cualitativos y cuantitativos que evalúan mediante escalas de calificación el grado de limpieza del intestino delgado. La mayoría de estas escalas son subjetivas, dependientes del operador y presentan una correlación y acuerdo entre lectores bajo a moderado⁸⁹.

Muchos de los trabajos de investigación que comparan diferentes tipos de preparación para la cápsula endoscópica han utilizado diferentes tipos de escalas. Muchas de ellas son complejas de usar y requieren emplear un mayor tiempo para su evaluación, no han sido

validadas adecuadamente y su aplicación para comparar diferentes tipos de preparación son en ocasiones incompatibles. Estas escalas en su mayoría demandan un proceso tedioso para su realización lo que añade mayor duración de evaluación a una prueba que ya de por sí es prolongada.

Una de las escalas subjetivas más utilizadas es la propuesta por Brotz C, et al⁶² y ha sido evaluada recientemente en un estudio randomizado multicéntrico prospectivo en 155 estudios de cápsula endoscópica de tercera generación. En dicho estudio realizado por Dray X, et al¹³¹, se observó el acuerdo inter e intra observador de las tres escalas propuestas por Brotz y obtuvo un coeficiente de correlación kappa entre baja y moderada, con cifras que oscilan entre 0,37 a 0,71; en el mejor de los casos. Este estudio concluye que las escalas existentes no son lo suficientemente reproducibles y son necesarios otros métodos de evaluación de la limpieza del intestino delgado. Aunque se tenía conocimiento de este resultado en otros estudios y con otras escalas, con estos hallazgos se estable una vez más que las escalas operador dependientes no son las más adecuadas para la evaluación del grado de limpieza del intestino delgado.

Como consecuencia de ello, escalas automáticas dependientes de ordenadores han sido creadas. Una de las primeras fue la desarrollada por Van Weyenberg SJB, et al⁸¹, este describe en su estudio una escala cuantitativa basada en la medida de las intensidades de los colores verde y rojo de la barra de colores incorporada en el sistema de lectura de los procedimientos de cápsula endoscópica. Esta herramienta también fue validada por otros autores, demostrando su reproductibilidad y fiabilidad, incluso en sistemas de cápsulas de colon^{83,84,86,132}.

Así mismo Klein A, et al⁸⁴, diseñó y validó una escala automática utilizando la barra de colores antes mencionada, de donde se extrajeron pixeles que se correlacionaban con segmentos con preparación adecuada o no adecuada. Ambas escalas dependientes del ordenador tienen un desempeño adecuado; sin embargo, utilizan imágenes completas para su evaluación.

Hashimoto S, et al⁸⁵, realizó un enfoque diferente en su estudio donde se diseñó un sistema de cuantificación automático para identificar áreas visibles en imágenes de cápsula endoscópica de intestino delgado utilizando muestreo aleatorio de pixeles

enfocados en los valores de los colores rojo, verde y negro (RGB color values) aplicados en un programa de auto aprendizaje. Obtuvieron una alta sensibilidad y tasa de reconocimiento con una especificidad baja. Una de las limitaciones del estudio fue el número reducido de imágenes utilizadas para su evaluación (solo 180). Además no ha sido utilizada en otros estudios para comprobar si los hallazgos son fidedignos.

Estas escalas asistidas por ordenador han demostrado su aplicabilidad; sin embargo, es importante establecer que este tipo de sistemas dependen del análisis de color de imágenes completas, que no siempre se correlaciona con la presencia de residuos. Este tipo de sistemas omiten otra información relevante como es la textura; lo que podría traducirse como niveles de exactitud más bajos.

Pietri et al⁸⁸, creó un algoritmo para la evaluación de la abundancia de burbujas en estudios de cápsula endoscópica de intestino delgado. Este algoritmo reconoce patrones circulares en imágenes de cápsula endoscópica con un alto rendimiento diagnóstico; no obstante, solo evalúo imágenes completas y solo detectó uno de los posibles restos que se pueden encontrar a lo largo de todo el procedimiento.

En una reciente publicación por Houdeville C, et al¹²⁵, se utilizó un algoritmo empleando Machine Learning que logra medir la proporción de burbujas en vídeos de cápsula endoscópica en un estudio que compara dos preparaciones con Polietilenglicol con o sin simeticona, en pacientes con hemorragia digestiva de origen oscuro. Utilizando Machine Learning se creó un algoritmo denominado grey-level of co-occurrence matrix (GLCM) que detecta la textura de la imagen, además de analizar la proporción entre pixeles rojos y blancos.

En este estudio se analizaron un total de 105 vídeos de cápsula endoscópica de tercera generación y se evalúo la proporción de imágenes con burbujas, calificando a las imágenes con poca cantidad de burbujas (menos del 10% de la imagen) y las imágenes con abundante cantidad de burbujas ($> 10\%$ de la imagen). Se observó que el grupo que utilizó simeticona presentó menor cantidad de imágenes con abundante cantidad de burbujas; sin embargo no se evidenció un mayor rendimiento diagnóstico en este grupo.

En nuestro trabajo hemos creado un modelo fundamentado en Inteligencia Artificial, basado en Convolutional Neural Network (CNN), capaz de distinguir de manera automática regiones con contenido (ya sea con presencia de burbujas, fluidos o residuos) y sin contenido intestinal utilizando características tanto de color como de textura a nivel de pixel. Se utilizaron en un inicio 26,746 regiones limpias y 28,547 regiones sucias para desarrollar el sistema. Tras su ejecución hemos demostrado una alta precisión para distinguir entre regiones sucias y limpias. Esta precisión obtenida se desarrolla por la combinación de estas dos características (color y textura); mientras que el sistema permite detectar contenido intestinal a nivel de pixel, utilizando anotaciones por regiones y basados en regiones superpuestas. Al mismo tiempo, esto permitió determinar el porcentaje de contenido intestinal en cada imagen de vídeo que por consiguiente calcula el porcentaje en todo el vídeo y convierte la cantidad de contenido intestinal en una escala de puntuación más exacta que las escalas subjetivas desarrolladas.

El desarrollo de nuestro sistema de inteligencia artificial basado en CNN permitió una evaluación automática rápida y reproducible del grado de limpieza del intestino delgado en los estudios de cápsula endoscópica. Ha demostrado una sensibilidad y especificidad elevada (Sensibilidad 96.18%, Especificidad 94.33%), con una precisión también significativa de 95.23%. En comparación con el trabajo de Leenhardt R, et al¹²³, donde se desarrolló un algoritmo basado en Neural Network para evaluar de forma automática la limpieza de estudios de cápsula endoscópica se obtuvieron resultados algo similares pero de menor magnitud (Sensibilidad 90.3%, Especificidad 83.3% y Precisión 89,7%). Este grupo evaluó un total de 78 vídeos de cápsula endoscópica.

Nam JH, et al¹²⁴, otro grupo que desarrolló un sistema basado en inteligencia artificial para la evaluación de la limpieza del intestino delgado, obtuvo una precisión del 93% (Sensibilidad 81% y Especificidad 81%) . Este estudio utilizó 100 vídeos para diseñar el modelo y lo validó en 50 vídeos distintos a los utilizados para el diseño del modelo. Este grupo está a favor del uso de algoritmos basados en inteligencia artificial para la evaluación de calidad de preparación del intestino delgado.

La validación de nuestro sistema se realizó con la inclusión de 30 nuevos estudios consecutivos, extrayendo un total de 852 imágenes nuevas para evaluar el grado de concordancia de nuestro sistema con el de dos lectores expertos de un mismo centro. El

coeficiente de concordancia de nuestro sistema obtuvo una correlación fuerte (Lector 1 vs Lector 2: 0,94; Lector1 vs Sistema: 0,90; Lector 2 vs Sistema: 0,86); demostrando que una escala cuantitativa es mejor que una cualitativa y que es necesario una calificación objetiva para la evaluación de la limpieza del intestino delgado en procedimientos de cápsula endoscópica. Además mediante el método de Bland Altman se pudo observar que existe un adecuado acuerdo entre los lectores y el sistema automático al analizar los promedios de limpieza de los vídeos, no así entre lectores donde la diferencia interobservador se ve reflejada por la subjetividad con la que se califica la limpieza de los estudios de cápsula endoscópica, aunque estos sean expertos.

Además tras comparar los resultados obtenidos con el sistema automático transformados a la escala subjetiva de limpieza del intestino delgado, publicada por nuestro grupo (Pons Beltrán V, et al⁵¹); se vio una correlación moderada (k 0,54). Dicha correlación es más patente en aquellas imágenes calificadas con preparación excelente obteniendo una correlación buena (k 0,70 y 0,72) y las calificadas como mala preparación obteniendo una correlación moderada (k 0,58 y 0,61). Las escalas de muy buena y buena obtuvieron una correlación aceptable (k 0,34 – 0,45), que puede ser debido a la subjetividad que tienen este tipo de escalas entre los lectores de cápsula endoscópica.

Al analizar los videos donde el sistema tuvo un acuerdo bajo con los lectores, nuestro sistema demostró mejor rendimiento que los lectores a la hora de discriminar contenido intestinal. Cuando se revisaron aquellas imágenes que obtuvieron mayor desacuerdo de los lectores con nuestro sistema, muchas veces se vio que el puntaje asignado por el especialista en el primer análisis no concuerda con el puntaje que se dio al revisar nuevamente dichas imágenes. Esto demostró que, aunque el coeficiente de concordancia entre lectores es mejor, ésta varía tras repetidas lecturas y calificación de las áreas; mientras que el sistema presenta el mismo resultado tras múltiples evaluaciones de una misma imagen. Esta subjetividad puede deberse a otras variables que pueden estar presentes en el momento que un lector evalúa estudios de cápsula endoscópica, como por ejemplo son el cansancio, la distracción, entre otras. Dichas variables no están presentes en nuestro sistema automático ya que los resultados obtenidos por el mismo son consistentes tras varias lecturas. Esto demuestra que el sistema es reproducible de forma fehaciente.

En nuestro estudio también realizamos una revisión de aquellas imágenes que fueron catalogadas como falsos positivos y falsos negativos por nuestro sistema para optimizar su funcionamiento. Se observó que en la mayoría de los casos la detección difiere de la clasificación debido a la presencia de escaso contenido intestinal que no ocluye totalmente la mucosa. Aquellos falsos positivos se produjeron por presencia de mucosa atípica y una luminosidad no adecuada de la imagen; que hace confundir al sistema y clasifica estas imágenes como sucias. Aquellas imágenes clasificadas como falsos negativos se produjeron porque el sistema reconoce pequeñas regiones con escaso contenido intestinal como sucias y que es considerado por los lectores que evaluaron la imagen como no importante. Otro ejemplo se da en aquellas imágenes con escasa iluminación que el lector percibió como suciedad aunque la mucosa se aprecia de forma adecuada. Tomando en cuenta la presencia de estas imágenes que pueden dar a error de interpretación por parte de nuestro sistema, se realizaron las correcciones necesarias en el mismo para evitarlas en futuras evaluaciones.

Nuestro sistema incluyó adicionalmente imágenes con patología y este reconoció correctamente presencia de restos hemáticos, angiectasias, muchas de las úlceras observadas en las imágenes de las cápsulas utilizadas para el entrenamiento y un pólipos, que fueron calificadas por nuestro sistema como imágenes sin contenido intestinal; es decir como áreas limpias. Otros estudios donde se utiliza sistemas de detección automática de limpieza intestinal excluyen en su mayoría estudios con patologías como sangrado activo o presencia de úlceras, como es en el caso de Leenhardt R, et al¹²³ y Nam JH, et al¹²⁴ que solo incluyeron pacientes con hemorragia digestiva de origen oculto sin presencia de sangrados extensos o úlceras grandes. En el caso de Houdeville C, et al¹²⁵, que desarrolló un algoritmo para la medición de la proporción de burbujas en intestino delgado, incluyeron pacientes solo con sospecha de sangrado digestivo de origen oculto; excluyendo a pacientes con sangrado activo y a aquellos pacientes hospitalizados.

Desarrollamos por lo tanto ayudados por inteligencia artificial un algoritmo basado en CNN con una precisión elevada, que permite una determinación de la calidad de la limpieza del intestino delgado en estudios completos de cápsula endoscópica y que al ser validado ha demostrado que su funcionamiento es adecuado y lo que es también importante; que puede ser utilizado para poder obtener una escala de limpieza objetiva del intestino delgado de forma automática. Nuestro sistema además ha tomado en cuenta

patologías que pueden estar presentes en este tipo de procedimientos sin que su presencia altere el resultado final y además no las analiza como restos de contenido intestinal, si no como áreas limpias.

Los resultados obtenidos nos permitieron utilizar el sistema automático desarrollado para calificar la limpieza de la cápsula endoscópica de intestino delgado en un estudio multicéntrico en la que participaron 11 hospitales expertos en este procedimiento en España, evaluando con dicho sistema más de 350 vídeos completos y cuatro tipos de preparaciones diferentes (Dieta líquida, Moviprep®, Citrafleet® y Pleinvue®). En nuestro estudio no se excluyeron ninguno de los estudios para así valorar el sistema en todos los casos; es decir no se excluyeron patologías, estudios incompletos o pacientes encamados. Adicionalmente, se pudo evaluar diferentes tipos de preparación de cápsula endoscópica propuesto por nuestro grupo y comparar la calidad de limpieza entre las mismas en un estudio a gran escala utilizando inteligencia artificial; para poder de forma objetiva y automática establecer si el uso de preparaciones de limpieza del intestino en comparación con la dieta, contribuyen a una mejor calidad de limpieza del intestino delgado o a un mejor rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica.

En nuestro estudio se ha determinado con nuestro sistema automático que no existen diferencias significativas entre los tipos de preparación con laxantes y la dieta. Ni en aquellos estudios con mejor calidad de limpieza (estudios con más del 75% de limpieza), ni en los que presentaron menor calidad de limpieza (estudios con menos del 25% de limpieza). Es decir que no existe ninguna preparación que añada una mejor calidad de limpieza a los estudios de cápsula endoscópica. Cabe mencionar que el grupo Citrafleet® y Moviprep® sí que obtuvieron más estudios con peor preparación en comparación con las otras preparaciones, aunque esto no fue estadísticamente significativo.

Al analizar estos resultados con la escala de calidad de limpieza subjetiva utilizada y valorada por los lectores de los estudios, se observó que de forma subjetiva existen más estudios que califican la preparación como excelente y muy buena en el grupo de Moviprep®, siendo esto estadísticamente significativo. De mismo modo se observó que en este grupo existen más procedimientos con mala preparación, hecho que se confirma al unificar la escala entre buena y mala; tal y como se había observado con la escala

automática. Además si se analiza el uso de laxantes como un solo grupo versus solo dieta no se observa que los laxantes mejoren la calidad de la limpieza.

El hecho de que se observen diferencias significativas entre los diferentes niveles de limpieza de la escala utilizada según el tipo de preparación se debe en gran parte a la subjetividad con la que se califica el grado de limpieza del intestino delgado al utilizar este tipo de escalas nominales, incluso con aquellas que se han utilizado más ampliamente. La mayoría de los estudios, por este motivo agrupan la calidad de visualización entre adecuada y no adecuada. Sin embargo sigue siendo una calificación subjetiva sin que exista hasta la fecha una definición estandarizada para ello.

En nuestro estudio se utilizó la escala de limpieza subjetiva ya antes mencionada para calificar el grado de limpieza, por este motivo se convirtieron los resultados numéricos obtenidos por el sistema automático Endoclean a dicha escala. Es decir aquellos valores que se obtuvieron con el sistema mayores de 75 se les calificó como excelente, entre 50 a 74 como muy buena, entre 25 a 49 como buena y menor de 25 como mala preparación. Se realizaron similares análisis con la escala de limpieza Endoclean para demostrar si el uso de laxantes mejora la calidad de limpieza; en este caso se demostró (con significación estadística) que la dieta tiene más estudios con buena preparación y que por sí sola la dieta tiene mejor calidad de preparación que los laxantes. Se observó además que existen mayor cantidad de pruebas con peor calidad de limpieza en el grupo de laxantes (27) frente a solo 2 estudios con mala preparación en el grupo de dieta, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de laxantes. No obstante se observó que la dieta obtuvo más estudios con mejor calidad de limpieza.

En este sentido nuestro trabajo difiere del presentado recientemente por el grupo de Rahmi G, et al¹³³ (2022) donde realizaron un estudio multicéntrico randomizado y controlado y compararon la dieta líquida con el uso de dos tipos de preparación utilizando Polietilenglicol (500 ml de PEG tras ingesta de la cápsula y 2 litros de PEG antes del procedimiento y 500 ml de PEG tras toma de cápsula) para analizar el rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica en pacientes con sospecha de sangrado digestivo proveniente del intestino delgado, se observó en ellos una mejora de la limpieza del intestino delgado con las preparaciones con laxantes en comparación con la dieta; hecho que no se demostró en nuestro estudio. En este estudio la limpieza del intestino delgado

fue evaluada por una escala subjetiva, sin que se utilice ningún sistema automático dependiente de un ordenador para la medición de la calidad de la limpieza. Una de las ventajas de este estudio es que fue realizado de forma prospectiva y randomizada en comparación con nuestro estudio que es un estudio observacional, aunque es prospectivo y que además utiliza una escala objetiva para valorar la limpieza como es la escala automática Endoclean, otorgando a los resultados un mayor fiabilidad y poder estadístico.

Como se ha explicado anteriormente, una preparación deficiente del intestino delgado puede resultar en la falta de reconocimiento de lesiones en la mucosa. El rendimiento diagnóstico (RD), es decir la capacidad de diagnosticar lesiones significativas se ve afectada por la presencia de contenido intestinal, obteniendo imágenes de baja calidad que infra diagnostican lesiones; este hecho es de especial importancia en las lesiones vasculares como la angiodisplasia o lesiones vasculares planas⁴⁹.

Por este motivo hemos querido analizar también si una preparación con laxantes para la cápsula endoscópica nos aporta un mayor porcentaje de hallazgos positivos y si estos hallazgos son considerados como diagnósticos relevantes en comparación con la dieta líquida. Esto nos permite evaluar el rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica en aquellos casos donde se han utilizado preparaciones especiales para la limpieza del intestino delgado.

En una revisión sistemática y meta-análisis publicado por Yung D, et al⁵⁵ donde se analizaron diversos estudios en los cuales utilizan diferentes tipos de preparación como polietilenglicol, picosulfato sódico, citrato de magnesio, picosulfato con magnesio, manitol y dieta; se observó una ligera mejoría de la calidad de visualización en estudios donde se utilizó picosulfato sódico y simeticona, siendo este hallazgo estadísticamente significativo (OR 2.10, 95% IC: 1.03-4.29; P: <0.001). Sin embargo en este estudio no existe una mejoría del RD de la cápsula endoscópica a favor de ninguna de las preparaciones utilizadas. Cabe mencionar además, que a la hora de realizar esta revisión no se habían incluido estudios que hayan utilizado inteligencia artificial para la medición del grado de limpieza del intestino delgado en estos procedimientos por lo que la mayoría de los estudios fueron calificados con las escalas subjetivas existentes.

En una reciente revisión sistemática realizada por Marmo C, et al¹³⁴(2022) donde se evalúo el horario de administración de laxantes previo a realización de un estudio de cápsula endoscópica no se observaron diferencias significativas entre las soluciones utilizadas con respecto a una mejor calidad de limpieza. En cuanto al RD se observó un pequeño incremento significativo en el grupo que toma laxante comparado solo con ayuno. Sin embargo, una de las limitaciones de este artículo fue la heterogeneidad de los estudios incluidos y la falta de una escala de validación de limpieza única ya que la mayoría de los estudios utilizan distintas escalas subjetivas.

En el estudio realizado por Rahmi G, et al¹³³ (2022), del que se hace mención previamente, tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a los tres tipos de preparación en lo que respecta al rendimiento diagnóstico, es decir ninguna de las tres preparaciones detectó más lesiones que la otra

Los hallazgos observados en los procedimientos de cápsula endoscópica incluidos en nuestro estudio presentan diferencias significativas cuando se comparan estos con la escala subjetiva Endoclean; observando más pacientes con hallazgos de úlcera en el grupo de Pleinvue® y dieta. En el caso de los diagnósticos establecidos se observaron diferencias significativas en los diagnósticos de úlcera, lesiones vasculares, sangrado de origen desconocido y enteritis; estos dos últimos diagnósticos con un número pequeño de pacientes.

Se analizó si estos diagnósticos establecidos fueron relevantes o no y se observaron diferencias estadísticamente significativas debido a que en el grupo Moviprep® existieron menor número de estudios calificados como tal; una de las razones se debe a que esta parte del cuestionario fue omitido en muchos de los pacientes. No obstante, al analizar los diferentes tipos de preparación según la calidad de limpieza de la escala subjetiva Endoclean y el tipo de diagnóstico (diagnóstico probable/definitivo; diagnóstico relevante/no relevante), no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Es decir ninguna de las preparaciones aportó más diagnósticos; hecho que difiere de otros estudios ya antes mencionados. Además se observó que los hallazgos encontrados en los estudios de cápsula endoscópica incluidos en nuestro trabajo no presentaron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con la presencia de un diagnóstico relevante.

Se decidió analizar finalmente si los diagnósticos establecidos como relevantes están relacionados con la indicación de la CE; para establecer si alguna preparación presenta más diagnósticos relevantes que expliquen por qué se solicitó la CE en un inicio. En ninguno de los grupos se observó una diferencia estadísticamente significativa, con lo que se puede concluir que utilizar preparación laxante en la cápsula endoscópica no aporta una mayor capacidad diagnóstica evidente para ninguna de las preparaciones en comparación con la dieta. Sin embargo esto puede llevar a un error de interpretación por el menor número de pacientes con diagnóstico relevante incluidos en el grupo Moviprep®, como se ha mencionado anteriormente.

Si bien es cierto que la mayoría de los estudios relacionados con este tema son heterogéneos, no se ha demostrado que por sí solo el uso de laxantes en los estudios de intestino delgado de cápsula endoscópica mejore el RD de este procedimiento; los estudios analizados sí que demuestran una mejoría en la calidad de visualización de la mucosa del intestino delgado hecho que en nuestro estudio no se pudo comprobar con la escala numérica automática que hemos diseñado. La mayoría de los estudios publicados anteriormente utilizaron escalas subjetivas y como se ha mencionado antes, hasta la fecha no se han evidenciado estudios con inteligencia artificial a gran escala que comparen diferentes tipos de preparación para cápsula endoscópica de intestino delgado, lo que hace que nuestro trabajo sea de momento pionero en este sentido.

Dentro de los objetivos secundarios de nuestro estudio también se analizó si el uso de laxantes para la preparación de la cápsula endoscópica produce algún efecto en el tránsito gástrico y en el tránsito del intestino delgado, sin evidenciar diferencias significativas en estos parámetros con ninguna de las preparaciones. Estos hallazgos van en concordancia con el meta-análisis publicado en 2018 por Gkolfakis P, et al⁵⁶, donde no se observaron diferencias significativas de los tiempos de tránsito con ninguna de las preparaciones utilizadas en los estudios incluidos en este análisis, así como de otros estudios similares al nuestro. Nuevamente podemos concluir que el utilizar laxantes no apresuran los tiempos de estudio de la cápsula endoscópica ni influyen en los mismos cuando son utilizados, especialmente en pacientes encamados incluidos en nuestro estudio.

Otro de nuestros objetivos secundarios fue evaluar el porcentaje de estudios incompletos, es decir el número de estudios que no llegan a ciego. Este es uno de los parámetros utilizados para medir el adecuado desempeño de los estudios de cápsula endoscópica. En la publicación de 2019 de Spada C, et al⁹³ se recomienda que la tasa de estudios incompletos debe ser menor del 20%. En el caso de nuestro estudio ninguna de las preparaciones obtuvo una tasa de estudios incompletos mayor a este porcentaje. Sin embargo, sí que se observaron mayor número de pacientes con estudios incompletos en el grupo de Pleinvue®, siendo esto estadísticamente significativo.

En este grupo se observó además mayor número de pacientes con retención, razón por la que puede explicar estas diferencias. Además, en este grupo se administraron menos cápsula Patency (solo dos) en comparación con los otros grupos. Las retenciones que se pueden observar en los pacientes incluidos en nuestro estudio se deben en su mayoría a estenosis no franqueables.

En el subanálisis realizado en aquellos pacientes encamados los laxantes tampoco obtuvieron ni más procedimientos completos, ni estudios de mayor calidad de limpieza de forma significativa. Además en el grupo Moviprep® que incluyó menor número de pacientes con diabetes mellitus, tampoco se observaron más estudios completos.

En un estudio publicado por Ponte A, et al¹³⁵ (2018); se analizaron factores predictores de estudios incompletos. En el mismo se observó que es más factible que la cápsula no llegue a ciego en pacientes ingresados, con alto nivel de dependencia o antecedentes de cirugías previas. En estudios previos se asoció la edad elevada y presencia de diabetes mellitus. En nuestro estudio; a pesar del pequeño número de estudios incompletos (19); no se observó ninguna asociación significativa con ninguna de las patologías que pueden incrementar casos de estudios incompletos como son diabetes mellitus ni antecedentes de cirugías abdominales previas; así como tampoco existe asociación de los estudios incompletos y edad avanzada.

En nuestro trabajo evaluamos la correlación entre la escala subjetiva y el resultado de la calidad de limpieza con la escala subjetiva Endoclean. En nuestro caso se observó una correlación muy baja con un promedio de 0,123. Esta misma tendencia se observó en las cuatro preparaciones, siendo estadísticamente significativa en el grupo de Citrafleet® y

Pleinview®. A su vez se realizó la correlación Kappa de Fleiss de múltiples lectores según tipo de preparación y calidad de limpieza obteniendo una correlación entre bajo e insignificante (0,20 -0,00) en todas las escalas. Esto demuestra que el utilizar escalas subjetivas presenta escasa correlación, hecho que se ha comprobado en el último estudio publicado por Dray X, et al¹³¹, del cual ya se ha hecho mención antes. Por lo tanto se puede concluir que el uso de escalas subjetivas obtendrá una correlación baja entre los lectores y que es necesario establecer una escala objetiva y en la medida de lo posible automática para poder evaluar la calidad de limpieza de los estudios de cápsula endoscópica. Nuestro trabajo va encaminado a esta meta como se puede ver con los resultados presentados. Aunque es importante mencionar que en nuestro estudio los valores de correlación son más bajos que en otros estudios, esto se puede deber al gran número de lectores de diferentes instituciones que colaboraron para el desarrollo del mismo. Esto demuestra una vez más que la subjetividad a la hora de calificar la calidad de limpieza de estudios de intestino delgado está muy ligada al lector y probablemente a la escala utilizada.

En cuanto a la tolerancia de las diferentes preparaciones utilizadas en nuestro estudio se vio que la mayor tolerabilidad se da en el grupo de dieta y Citrafleet® considerados como muy fácil y fácil tolerados. Los laxantes menos tolerados fueron Moviprep® y Pleinview®, siendo el más difícil de tolerar Moviprep®. Al excluir la dieta para la valoración de la tolerancia, entre los laxantes no se observan diferencias significativas entre ellos. Esto demuestra en nuestro estudio que los laxantes son menos tolerados que la dieta líquida en sí, hecho que se debe tomar en cuenta a la hora de decidir el uso de los mismos para los estudios de cápsula endoscópica ya que debemos siempre optar por ofrecer un procedimiento más confortable a los pacientes y que les permita conseguir un estudio completo.

Esta menor tolerancia hacia los laxantes se demostró por la mayor cantidad de líquidos que toman los pacientes para su preparación, hecho que se confirmó cuando se les pregunta a los pacientes si le parece abundante la cantidad de líquido ingerido. Esto es estadísticamente significativo nuevamente en los pacientes dentro del grupo Moviprep® y Pleinview® (aunque lo califican como poco abundante). Se observó además que en el grupo de laxantes hay más pacientes que suspenden su actividad diaria normal, especialmente con Pleinview®; aunque esto no es estadísticamente significativo.

Las preparaciones que menos molestias produjeron a los pacientes fueron la dieta y el grupo Citrafleet®; las que más molestias causaron a los pacientes fueron los del grupo Moviprep® y Pleinvue®. Estos grupos presentaron más molestias por el hecho de recibir laxantes. En concordancia con los anteriores hallazgos podemos concluir por tanto que en nuestro trabajo se toleraron menos los laxantes antes mencionados en comparación con la dieta líquida. Nuevamente podemos observar por tanto que, el añadir laxantes a la preparación de la cápsula endoscópica; aunque pueda mejorar la calidad de la visualización del intestino delgado en varios de los trabajos publicados anteriormente, también puede influir en la adecuada tolerancia de los pacientes a estos productos que pueden llegar a incomodar con su administración y que esto a su vez puede repercutir en una inadecuada calidad de limpieza del intestino delgado a la hora de realizar el procedimiento.

En lo que respecta a la experiencia global entre las preparaciones, el grupo de dieta fue el que mejor experiencia presenta y es además el grupo en el cuál más pacientes repetirían el procedimiento. Concluimos con esto que en nuestro trabajo la preparación mejor tolerada y con mejor experiencia es la dieta. Estos mismos resultado se observaron en el trabajo de nuestro grupo presentado en 2011; donde se utilizó la misma encuesta de tolerancia (Pons Beltrán V, et al⁵¹). Además podemos recomendar por mejor tolerancia el uso de Citrafleet® en el caso de que sea necesario repetir el estudio de cápsula endoscópica por mala preparación si se ha utilizado como preparación la dieta previamente.

Al comparar la experiencia global con la calidad de la limpieza no se observaron relación ni diferencias significativas entre los grupos. Es decir la mejor tolerancia de la dieta o el tipo de preparación con laxante utilizado tampoco tuvo relación con una mejor o peor calidad de estudio. En nuestro estudio no se realizó un análisis en el tiempo de ingestión de la preparación por lo que no podemos sacar conclusiones al respecto. Estos resultados son similares a aquellos evaluados por Rahmi G, et al¹³³ (2022), donde los diferentes tipos de preparación utilizada no mejoraron el rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica en comparación con la dieta; aunque hubo mejor tolerancia por uno de ellos, sin que esto influya en el resultado final.

La mala tolerancia del uso de laxantes en estudios de cápsula endoscópica se ha reflejado en un reciente estudio multicéntrico realizad por Lamba M, et al (2022)¹³⁶, donde compara el uso de un litro o dos litros de Polietilenglicol comparados con dieta líquida previa la administración de la cápsula endoscópica en pacientes con sospecha de hemorragia digestiva intestinal. En dicho estudio se observa una menor tolerancia de los pacientes al uso de laxantes en comparación con la dieta líquida. Además de que no se observa un mejor rendimiento diagnóstico en ninguno de los grupos.

Aunque en nuestro estudio la tolerancia por la preparación no modificó de manera directa en la calidad del estudio, la poca tolerancia de las preparaciones puede influir en que se pueda obtener una preparación inadecuada a lo largo del intestino delgado y probablemente influya en obtener un estudio completo. Si bien es cierto no fue uno de nuestros objetivos principales y no tenemos datos al respecto, creemos que es importante el poder ofrecer a nuestros pacientes una preparación que sea tolerable y aceptada; como ya lo hemos mencionado antes.

Por lo tanto basados en los resultado presentados por nuestro estudio, se reconoce que la dieta líquida previa a la administración de cápsula endoscópica sigue siendo una preparación efectiva para lograr una calidad de limpieza adecuada en el intestino delgado; sin que se haya comprobado que los laxantes aporten una mejor calidad de visualización ni de rendimiento diagnóstico en los estudios incluidos. La dieta es además bien tolerada y por lo tanto más aceptada por los pacientes que el uso de otros laxantes empleados.

En el caso de aquellos procedimientos de cápsula endoscópica donde se observa una mala preparación y se considere la utilización de laxantes, nuestra recomendaciones por mejor tolerabilidad es Citrafleet®. Aunque se ha observado que tiene mayor número de estudios con mala preparación; esto no es estadísticamente significativo y la diferencia solo es de uno estudio en comparación con los otros laxantes.

Las ventajas y objetivo principal de nuestro estudio radican en haber creado un método automático de evaluación de la calidad de limpieza del intestino delgado en procedimientos de cápsula endoscópica basado en inteligencia artificial con un alta eficacia y precisión. La arquitectura propuesta es en base a CNN que obtuvo mejores resultados que otros modelos similares (Noorda R, et al¹²²). Además este algoritmo

permite estimar probabilidades de encontrar contenido intestinal a nivel de pixel en las imágenes obtenidas y finalmente convierte esta estimación en un promedio objetivo del grado de limpieza del intestino delgado del todo el estudio de forma automática. Al poder validarla de forma apropiada ha permitido que podamos utilizar este sistema en un estudio multicéntrico a gran escala y en mayor cantidad de procedimientos de cápsula endoscópica para evaluar diferentes tipos de preparación, hecho que no se ha analizado hasta la publicación de nuestros resultados.

En una reciente publicación realizada por Messman H, et al¹³⁷ acerca del uso de inteligencia artificial en endoscopia gastrointestinal; recomienda el desarrollo de una clasificación automática de la preparación del intestino delgado para estandarizar su calificación y así disminuir la variabilidad interobservador. El objetivo principal de nuestro trabajo ha sido precisamente el desarrollo de esta herramienta; lo que ha permitido que objetivemos con ella la calidad de limpieza de varios tipos de preparaciones.

Se ha comparado por tanto la calidad de la limpieza de tres tipos de preparaciones con laxantes (Moviprep®, Citrafleet®, Pleinvue®) comparados con dieta líquida con un sistema basado en inteligencia artificial, de forma automática y objetiva en más de 350 estudios en 11 centros con gran experiencia en toda España. Objetivando con este sistema que la preparación con laxantes no mejora el rendimiento diagnóstico de la prueba por encima de la dieta ni tampoco mejora la calidad de la limpieza del intestino delgado. El estudio llevado a cabo es prospectivo; en comparación con otros donde utilizan modelos para evaluación de la limpieza del intestino delgado con ayuda de inteligencia artificial que son en su mayoría retrospectivos y con menor número de pacientes incluidos en ellos, como ya se había mencionado anteriormente.

Nuestro estudio demuestra nuevamente la subjetividad de las escalas para evaluar la limpieza del intestino delgado, hecho que ya ha sido ampliamente comprobado en otros estudios ya mencionados y publicados hasta la fecha. Es por eso por lo que estamos de acuerdo con otros grupos que es importante obtener un sistema que permita valorar la calidad de la limpieza del intestino delgado de forma objetiva y en medida de lo posible que esta estimación sea automática para así evitar prolongar la lectura de este tipo de procedimientos. Creemos que nuestro sistema puede ser de gran ayuda para los

encargados en la lectura de cápsula endoscópica, facilitando así el poder estimar este parámetro de una manera más rápida y precisa.

Nuestro estudio además incluyó dentro de su análisis a pacientes con diversas patologías, no solo sangrado digestivo de origen desconocido. El sistema Endoclean pudo discriminar aquellas imágenes con patología sin que se las incluya como imágenes con contenido intestinal. Muchos de los estudios realizados con inteligencia artificial para evaluar la calidad de la limpieza del intestino delgado evitan utilizar estudios con patologías en el momento de desarrollar estos sistemas ya que la inclusión de las mismas puede ver afectada la efectividad de los algoritmos utilizados. Nuestro sistema en cambio utilizó estas imágenes sin que afecten en su precisión, tal y como lo habíamos explicado antes, siendo esta otra de las ventajas del trabajo presentado.

Por tanto nuestro trabajo ofrece una herramienta útil para la evaluación de la limpieza del intestino delgado en cápsula endoscópica, no sujeta a la subjetividad del lector. Esta herramienta puede permitir estandarizar esta evaluación y que en un futuro si se permite su desarrollo; pueda darnos esta estimación de forma automática. Esta herramienta proporcionará al lector un dato que puede ser de ayuda para toma de decisiones como por ejemplo repetir nuevamente el estudio si no ha sido satisfactoria la limpieza. Además se puede utilizar para control de la calidad de este tipo de procedimientos.

El comparar los resultados de nuestro sistema con la escala subjetiva utilizada, nos ha demostrado una correlación muy baja; con niveles inferiores a otro tipo de escalas como lo presentado en el estudio de Dray X, et al¹³¹, donde emplean la escala de Brotz que ha sido ampliamente utilizada en diversos ensayos clínicos. La escala subjetiva utilizada en este estudio nos ha permitido confirmar que estas diferencias son dependientes del operador y por lo tanto es mejor utilizar un sistema que permita obtener la calidad de la limpieza del intestino delgado mediante una escala automática.

Las limitaciones de la primera parte de nuestro estudio; relacionadas con el desarrollo del sistema automático para la evaluación de la limpieza del intestino delgado en imágenes de cápsula endoscópica, son concernientes a la validación. Se ha visto un coeficiente de correlación adecuado entre el sistema y los lectores en el momento de validar el desempeño del algoritmo creado, además de que la validación se realizó de forma

independiente entre los lectores participantes; asegurando el uso de vídeos diferentes tanto para entrenar al sistema como para la validación. Sin embargo, los dos lectores que participaron en esta etapa del estudio trabajan habitualmente en la misma unidad de endoscopia, siendo los encargados en analizar los procedimientos de cápsula endoscópica. Este hecho hace proclive a que la percepción subjetiva de limpieza sea similar entre ellos, situación que podría resultar diferente en el caso de lectores de diferentes instituciones. Además en la validación solo participaron dos lectores, lo que hace que nuestro método se ajuste la percepción subjetiva de los mismos en lo que respecta a lo que es sucio o limpio.

Por otra parte, las limitaciones del estudio multicéntrico son derivadas del diseño observacional del mismo. La decisión de realizarlo de esta forma se originó a razón de evitar cambiar las condiciones reales de la práctica clínica de los hospitales participantes relacionados con los tipos de preparación que se manejan de forma habitual en ellos. Esto no ha permitido un control sobre la clasificación de los grupos de estudio y tampoco se pueden dividir estos al azar. Aunque ofrece datos reales de la práctica clínica habitual, lo que también es una ventaja.

El realizar un estudio observacional puede producir sesgos ya conocidos en este tipo de estudios como son por ejemplo el sesgo de selección que en nuestro caso lo minimizamos al incluir a todos los pacientes que se realizaron la cápsula endoscópica sin excluir patologías o pacientes encamados o con estudios incompletos. Además se ha visto que las características basales de los pacientes de los diferentes grupos en su mayoría no difieren significativamente entre ellas y los que tienen diferencias como la edad; no influyen en el resultado final.

Así mismo se observó diferencias entre la subjetividad con la que se calificaban los hallazgos encontrados en los estudios. Por ejemplo en nuestro cuaderno de recogida de datos (ver anexo 2) se observa la descripciones de las lesiones vasculares (flebectasias, telangiectasias, etc.) y muchos centros esto no fue especificado; puede deberse talvez a una falta de estandarización en la nomenclatura de este tipo de lesiones. Por este motivo se decidió no incluir esta información tan detallada en nuestro estudio, además que creemos que esto no influyó en el resultado final a pesar de su heterogeneidad.

Si bien es cierto que nuestro estudio es de carácter observacional, creemos que es importante poder realizar un estudio donde se pueda utilizar el sistema automático que evalúe la limpieza del intestino delgado con diferentes tipos de preparaciones pero que sea randomizado. Esto evitaría los sesgos antes mencionados y probablemente pueda comprobar de una forma más concluyente si el uso de laxantes puede mejorar la calidad de la limpieza del intestino delgado y si esto mejora el rendimiento diagnóstico.

Nuestro estudio también solo incluyó a centros donde utilizan un sistema de cápsula endoscópica existente en el mercado que es la PillCam SB^{MT}, sin que nuestro algoritmo automático haya sido probado con otro tipos de sistemas; por lo que no podemos generalizar nuestros hallazgos a otros tipos de cápsula endoscópica. Sin embargo, es importante señalar que la cápsula PillCam SB^{MT} es la que más comúnmente se utiliza en los hospitales de España.

Finalmente hay que mencionar que la inteligencia artificial ha tomado gran relevancia en el ámbito de la medicina, siendo su progreso amplio y acelerado; adquiriendo gran importancia en el desarrollo de sistemas que faciliten y contribuyan al diagnóstico de patologías o que puedan proveer de otras herramientas que permitan mejorar el rendimiento de muchos procedimientos. Si bien es cierto que los avances en endoscopia en este sentido se dan más en la caracterización de lesiones; otras áreas están siendo estudiadas y parecen tener un futuro prometedor. Ante esta premisa el proporcionar de un sistema que permita una adecuada evaluación de la limpieza del intestino delgado y que sea automática; puede aportar mucha ayuda a los estudios de cápsula endoscópica en el futuro y es lo que hemos pretendido con nuestro trabajo.

8. CONCLUSIONES

1. Endoclean es un nuevo sistema de análisis de imagen basado en inteligencia artificial para la evaluación de la calidad de limpieza del intestino delgado en estudios de cápsula endoscópica de forma automática con una alta sensibilidad, especificidad y precisión.
2. El sistema automático Endoclean permite identificar contenido intestinal a nivel de pixel en las imágenes obtenidas y finalmente convierte esta estimación en un promedio objetivo del grado de limpieza del intestino delgado de todo el estudio.
3. La validación del sistema automático Endoclean ha confirmado una adecuada reproductibilidad y una fuerte correlación con los lectores de cápsula endoscópica.
4. La dieta líquida previa a la administración de cápsula endoscópica sigue siendo una preparación efectiva para lograr una calidad de limpieza adecuada en el intestino delgado.
5. La herramienta Endoclean confirma que la administración de laxantes como preparación previa a la realización de un estudio de cápsula endoscópica no aportan una mejor calidad de visualización ni de rendimiento diagnóstico en estudios de cápsula endoscópica.
6. Endoclean proporciona al lector un estimación automática del grado de limpieza del intestino delgado en los estudios de cápsula endoscópica, lo que puede ser de ayuda para toma de decisiones como lo es el repetir el estudio si la limpieza no ha sido satisfactoria.
7. Si por alguna circunstancia se considera la utilización de un laxante como preparación previa a la cápsula endoscópica, la mejor opción es el Citrafleet® por su mejor tolerabilidad y su no diferencia en el grado de limpieza respecto al resto de laxantes analizados.
8. La preparaciones analizadas en este estudio no influyen en el tránsito gástrico, tránsito intestinal ni en la obtención de mayor número de estudios completos.
9. La dieta es la preparación más tolerada y aceptada por los pacientes en comparación con el uso de laxantes.

10. La escala subjetiva utilizada en nuestro estudio presenta una correlación baja entre los lectores que participaron en el estudio multicéntrico, lo que demuestra que la subjetividad a la hora de calificar la limpieza del intestino delgado en los estudios de cápsula endoscópica está ligada al lector y la escala utilizada.

9. ANEXOS

Anexo 1: Aprobación Comité Ética primera y segunda parte



FPNT-CEIB-04 (B)

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. María Tordera Baviera, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

C E R T I F I C A

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **6 de febrero de 2019**, el Proyecto de Investigación:

Título: "ENDOCLEAN: SISTEMA DE DETECCIÓN DEL GRADO DE LIMPIEZA EN VIDEOS DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA."

Nº de registro: **2018/0458**

Versión/fecha de la memoria del proyecto: **19 de enero de 2019**

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: **2/ 14 de noviembre de 2018**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la Dr. / Dra. Jannina Andrea Nevárez Heredia del servicio/unidad/grupo de investigación de **ENDOSCOPIA DIGESTIVA** como Investigador Principal.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 6 de febrero de 2019



Fdo.: Dra. María Tordera Baviera
Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

Anexo 2: Cuaderno de recogida de datos

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Fecha nacimiento: //// Género: M F

Código paciente: Código hospital + Paciente N.º:

Código del video Código generado al grabar vídeo en formato mpg: Código hospital + Código video:

Antecedentes de importancia:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Diabetes | <input type="checkbox"/> Ninguna |
| <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial | <input type="checkbox"/> Antiagregantes |
| <input type="checkbox"/> Patología tiroidea | <input type="checkbox"/> Anticoagulantes |
| <input type="checkbox"/> Patología hepática grave | <input type="checkbox"/> AINES |
| <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca congestiva | <input type="checkbox"/> Otros: |
| <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica | |
| <input type="checkbox"/> Portador de marcapasos | |
| <input type="checkbox"/> Portador de dispositivo DAI | |
| <input type="checkbox"/> Antecedentes quirúrgicos (resección intestinal, anastomosis ileocólica, esófago operado, estómago operado) | |

Toma de medicamentos reciente:

- | | |
|--------------------------|-----------------|
| <input type="checkbox"/> | Ninguna |
| <input type="checkbox"/> | Antiagregantes |
| <input type="checkbox"/> | Anticoagulantes |
| <input type="checkbox"/> | AINES |
| <input type="checkbox"/> | Otros: |

Motivo de solicitud:

Síntomas:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Dolor abdominal | |
| <input type="checkbox"/> Diarrea crónica | |
| <input type="checkbox"/> Síndrome constitucional | |
| <input type="checkbox"/> Sospecha de síndrome de malabsorción | |

Signos:

- | | | |
|--|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hemorragia digestiva origen oscuro visible: | <input type="checkbox"/> melenas. | <input type="checkbox"/> hematoquecia |
| | <input type="checkbox"/> rectorragia | |
| <input type="checkbox"/> Hemorragia digestiva origen oculto: | <input type="checkbox"/> anemia ferropénica | <input type="checkbox"/> SOH + |
| <input type="checkbox"/> Alteración en prueba de imagen | Especificar: _____ | |

Patologías:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Sospecha de enfermedad de Crohn | |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad de Crohn establecida | |
| <input type="checkbox"/> Sospecha de enfermedad celiaca | |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad celiaca establecida | |
| <input type="checkbox"/> Control de síndromes polipoideas (FAP, Peutz Jeghers) | |
| <input type="checkbox"/> Sospecha lesión tumoral | |
| <input type="checkbox"/> Sospecha de isquemia intestinal | |
| <input type="checkbox"/> Otros. Especificar: _____ | |

Procedimientos realizados con anterioridad:

EDA: NO SI Fecha: //// Centro donde se realiza: La propia unidad En otra unidad

Hallazgos:

Colonoscopia: NO SI Fecha: / /
Centro donde se realiza: La propia unidad En otra unidad
Ciego: NO SI Ileoscopia: NO SI

Hallazgos:

Resonancia magnética: NO SI Fecha: / /
Centro donde se realiza: Propio centro Otro centro

Hallazgos:

TAC: NO SI Fecha: / /
Centro donde se realiza: Propio centro Otro centro

Hallazgos:

Cápsula endoscópica: NO SI Fecha: / /
Centro donde se realiza: Propio centro Otro centro

Hallazgos:

Cápsula Patency: NO SI Fecha: / /
Centro donde se realiza: Propio centro Otro centro

Hallazgos:

Paciente encamado: NO SI

Hallazgos de la capsula endoscópica: (puede elegirse más de una opción)

Erosiones/Aftas

- Número: única escasas (2-7) múltiples (≥ 8)
- Localización: segmentario difusa
- Localización anatómica: Esófago Estómago Duodeno
Intestino delgado: Yeyuno Íleon
 Proximal Medio Distal

Úlceras

- Número: única escasas (2-7) múltiples (≥ 8)
- Tamaño: pequeñas (< 0.5 cm) medianas (0.5 a 2 cm)
 grandes (> 2 cm)
- Localización: segmentario difuso
- Afectación longitudinal:
 segmento corto ($< 10\%$) segmento largo ($> 11 - 50\%$) todo el segmento
- Afectación circunferencial: < 1/4 1/4 - 1/2 > 1/2
- Localización anatómica: Esófago Estómago Duodeno
Intestino delgado: Yeyuno Íleon
 Proximal Medio Distal
- Sangrado activo: si no

Estenosis

- Ulcerada: si no
- Número: única escasas (2 – 3) múltiples (> 3)
- Franqueable: si no
- Localización anatómica: Esófago Estómago Duodeno

Intestino delgado: Yeyuno Íleon
 Proximal Medio Distal

Lesión vascular

- Tipo: angiectasia telangiectasia flebectasia várices Dielafoy's
 otros
- Número: única escasas (2-7) múltiples (>8)
- Sangrado activo: si no
- Potencial de sangrado: si posible no
- Localización anatómica:
 Intestino delgado: Esófago Estómago Duodeno
 Yeyuno Íleon
 Proximal Medio Distal

Pólipos

- Tipo: plano sésil pediculado. incierto
- Tamaño: pequeñas (< 0.5 cm) medianas (0.6 a 0.9 cm)
 grandes (> 1 cm)
- Número: única escasas múltiples
- Sangrado activo: si no
- Localización anatómica:
 Intestino delgado: Esófago Estómago Duodeno
 Yeyuno Íleon
 Proximal Medio Distal

Tumor

- Tamaño: pequeño (< 0.5 cm) mediano (0.5 a 2 cm)
 grande (>2 cm)
- Ulcerado: si no
- Sangrado activo: si no
- Sospecha de malignidad: alta baja
- Localización anatómica:
 Intestino delgado: Esófago Estómago Duodeno
 Yeyuno Íleon
 Proximal Medio Dista

Tumoración submucosa de intestino delgado

- Localización anatómica: Duodeno Yeyuno Íleon
 Proximal Medio Distal
- Tamaño: pequeño (< 0.5 cm) mediano (0.5 a 2 cm)
 grande (>2 cm)

Alteraciones en la mucosa:

- Tipo: eritema edema atrofia granular
 nodular
- Localización: segmentario en parches difuso
- Localización anatómica:
 Duodeno Yeyuno Íleon
 Proximal Medio Distal

Diagnóstico:

- Normal
- Erosión
- Úlcera
- Lesión vascular

- Tumor
 - GIST
 - TNE
 - Adenocarcinoma
 - Linfoma
- Metástasis
- Otro

- Sangrado de origen desconocido
- Enfermedad de Celiaca
- Enfermedad de Crohn
- Pólipo
- Poliposis familiar
 - PAF
 - Peutz-Jeghers
 - Otro
- Enteritis
 - AINES
 - Radioterapia
 - Eosinofílica
 - EICH
- Isquémica
- Infecciosa
- Otra
- Indeterminado

- Divertículo
- Linfangiectasias
- Otra: Especificar

Respecto al diagnóstico es:

- Definitivo
- Probable
- Relevante
- No relevante

Datos del procedimiento:

Tiempo de estudio: : (:)

Tiempo de tránsito gástrico TTG: : (:)

Tiempo de tránsito intestino delgado TTID: : (:)

Ciego NO SI

Datos relacionados con la preparación:

Tipo de preparación utilizada:

- Dieta líquida
- Moviprep® ½ dosis la mañana del examen
- Citrafleet® ½ dosis la mañana del examen
- Pleinvue® ½ dosis la mañana del examen

Hora de ingesta de preparación: :

Hora de ingesta de cápsula: :

Calidad del estudio según escala de visibilidad a nivel global:

- Excelente Visibilidad de la mucosa ≥ 75%

- | | | |
|--------------------------|---------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Buena | Visibilidad de la mucosa 50 – 74% |
| <input type="checkbox"/> | Regular | Visibilidad de la mucosa 49 – 25% |
| <input type="checkbox"/> | Mala | Visibilidad de la mucosa ≤ 24% |

Calidad del estudio resultado Endoclean a nivel global este dato será rellenado por el centro coordinador: _____

Anexo 3: Cuestionario de satisfacción con la preparación

CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN

DATOS: Ha ser llenado por el médico responsable

Centro donde se realiza el procedimiento:

Preparación:

Código paciente:

Escoja en cada pregunta una respuesta relacionada con la preparación que realizó antes de realizarse la cápsula endoscópica

1. ¿Qué tan fácil fue tomar la preparación?

- Muy fácil
- Fácil
- Tolerable
- Difícil
- Muy difícil

2. ¿Qué opina de la cantidad de volumen de los líquidos administrados?

- No fue mucho
- Un poco abundante
- Muy abundante

3. El día anterior a su examen, durante la preparación, ¿tuvo que suspender alguna de sus actividades habituales?

- Si, no pude ir al trabajo ni realizar mis actividades habituales.
- Si, pude ir al trabajo y realizar mis actividades habituales, pero me sentía incomodo
- Pude realizar mi actividad habitual sin problema

4. La noche anterior a la realización de la cápsula endoscópica usted:

- Pude dormir y descansar con normalidad
- Tuve problemas para descansar con normalidad a causa de la preocupación por la prueba
- Tuve problemas para descansar con normalidad a causa de la preparación realizada: necesidad continua de ir al baño, dolor abdominal, etc.
- No pude descansar en toda la noche a causa de la preocupación por la prueba
- No pude descansar en toda la noche a causa de la preparación realizada: necesidad continua de ir al baño, dolor abdominal, etc.

5. Si ha tenido molestias durante la preparación, indique la razón:

- Por la dieta líquida
- Por el ayuno

- Por el laxante ingerido (en el caso de que su preparación fue con laxante)
 - Por todo ello
6. Su experiencia global con la preparación fue:
- Excelente
 - Buena
 - Normal
 - Mala
 - Muy mala
7. ¿En el caso de que tenga que repetirse el procedimiento, le gustaría recibir la misma preparación?
- Si
 - No

Anexo 4: Clasificación AEMPS estudio observacional



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. VICENTE PONS BELTRÁN

Vista la solicitud formulada con fecha 9 de abril de 2019, por D. VICENTE PONS BELTRÁN, para la clasificación del estudio titulado “ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA LA EVALUACIÓN DE DIFERENTES PREPARACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA MEDIANTE UN SISTEMA DE DETECCIÓN AUTOMÁTICA.”, con código VPB-MAC-2019-01, y cuyo promotor es D. VICENTE PONS BELTRÁN, se emite propuesta de resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables⁽¹⁾, propone clasificar el estudio citado anteriormente como “Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-SP)

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico).

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacopei@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento d clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plaz de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o lo que a su derecho convenga.

Madrid, a 10 de abril de 2019

La Jefe de División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

María Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y funcionamiento de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMI (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Anexo 5: Aprobación Comité Ética tercera parte



CEIm-F-PE-01-14 Ed.01

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Serafin Rodríguez Capellán, licenciado en derecho, vocal del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia y miembro de la secretaría técnica de este comité, por delegación de la Dra. María Tordera Baviera, Titular de la secretaría técnica del CEIm,

CERTIFICA

Que **este** Comité, ha evaluado en su sesión de fecha 26 de junio de 2019, con acta nº 462, la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Código de protocolo del promotor: VPB-MAC-2019-01

Código de protocolo AEMPS: VPB-MAC-2019-01

Versión/fecha del protocolo: 30 de mayo de 2019

Versión/fecha de la Hoja de Información y consentimiento informado para el paciente: 2/ 30 de mayo de 2019

Título: "ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA LA EVALUACIÓN DE DIFERENTES PREPARACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA MEDIANTE UN SISTEMA DE DETECCIÓN AUTOMÁTICA."

Promotor: INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA LA FE

Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Y emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en este centro, en el servicio de MEDICINA DIGESTIVA, por ella Dr./Dra. Vicente Pons Beltrán como investigador principal.

Que el Comité, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente:

Dra. Adela Cañete Nieto (Oncología Pediátrica)

Vicepresidente:

Dr. Salvador Aliño Pellicer (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretaria Técnica:

Dra. María Tordera Baviera (Farmacéutica del Hospital)

Miembros:

Dr. Bonaventura Casanova Estruch (Neurología)

Dra. M. Isabel Izquierdo Macián (Neonatología)

Dr. Luis Vicente Martínez Dolz (Cardiología)

Página 1 de 2

Dra. Paula Ramírez Galleymore (Medicina Intensiva - Miembro de la Comisión de Investigación)
Dra. Sara Brugger Frigols (Radiodiagnóstico)
D. Serafín Rodríguez Capellán (Licenciado en derecho - Ajeno a las profesiones sanitarias)
Dña. María Victoria Paricio Gómez (Enfermería)
Dr. José María Canelles Gamir (Farmacéutico de Atención Primaria)
Dr. Matteo Frasson (Cirugía General y Aparato Digestivo)
Dr. José Vicente Solanas Prats (Atención Primaria)
Dr. Javier Lluna González (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial - Formación acreditada en Bioética)
D. Miguel Ángel Cano Torres (Secretario de ASLEUVAL - Miembro Lego - Ajeno a las profesiones sanitarias)
D. Vicente Inglada Alcaide (Secretario Unión de Consumidores de Valencia - Miembro ajeno a las profesiones sanitarias)
D. Antonio Juan Orduña Galán (Experto en Protección de Datos)

Lo que firmo en Valencia, a 26 de junio de 2019

Fdo.: D. Serafín Rodríguez Capellán
Vocal del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

Anexo 6: Hojas de información al paciente según los diferentes tipos de preparación

Hoja Informativa Dieta

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

PREPARACIÓN PARA LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA OPCIÓN A. SIN PREPARACIÓN, SOLO DIETA.

1. Evitar utilizar medicamentos que puedan alterar la motilidad del tubo digestivo los 3 días previos a la prueba (procinéticos como Motilium, Levogastrol, etc.).
2. En el caso de tomar tratamiento con **hierro oral**, debe suspender el tratamiento 10 días antes de la prueba.
3. El resto de tratamiento que tome lo puede hacer de forma normal, hasta las 22 horas del día previo a la prueba.
4. **No deberá fumar** 24 horas previa a la prueba.
5. **Dieta:**
 - Día previo a la prueba deberá llevar una **dieta líquida** durante todo el día, evitando líquidos que contengan residuos. **Puede ingerir:** agua sin gas, caldos filtrados, zumos colados claros, infusiones, bebidas sin burbujas.
 - **NO puede ingerir:** zumo de tomate, evitar productos lácteos (leche, yogures, etc.), zumos con pulpa, café.
 - Deberá tomar durante el día por lo menos 4 litros de líquidos.
6. **NO deberá ingerir o tomar** nada a partir de las 22:00.
7. Deberá acudir el día de la prueba sin desayunar.
8. Acudirá el día de la prueba al lugar y hora indicada, donde se le explicará en qué consiste el procedimiento y tras colocarle el sistema de registro ingerirá la cápsula. Debe presentarse con camiseta interior, preferentemente de algodón.
9. Se le administrará la cápsula con un vaso de agua en la que su médico ha añadido 2ml (200 mg) de Simeticona. Este medicamento no aporta sabor al agua y permite eliminar las burbujas de su intestino para una mejor visualización.
10. Por la tarde, acudirá al mismo lugar para desconectar el sistema. El médico le indicará la hora exacta.
11. Posteriormente se podrá marchar y eliminará la cápsula con las heces.
12. Debe llamar al teléfono abajo indicado para comunicar día y hora de la expulsión de la cápsula (**No es reutilizable**).
13. En caso de no haber expulsado la cápsula en 10 días, deberá acudir nuevamente al hospital para que se le realice una radiografía abdominal de control.
14. El médico que realiza el estudio remitirá un informe con el resultado de la prueba al médico que la solicitó.

Hoja informativa Moviprep®

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

PREPARACIÓN PARA LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA OPCIÓN B. MOVIPREP® UNA DOSIS EN LA MAÑANA DEL ESTUDIO.

1. Evitar utilizar medicamentos que puedan alterar la motilidad del tubo digestivo los 3 días previos a la prueba (procinéticos como Motilium, Levogastrol, etc.).
2. En el caso de tomar tratamiento con **hierro oral**, debe suspender el tratamiento 10 días antes de la prueba.
3. El resto de tratamiento que tome lo puede hacer de forma normal, hasta 10 horas antes del día de la prueba.
4. **No deberá fumar** 24 horas previa a la prueba.
5. **Dieta:**
 - Día previo a la prueba deberá llevar una **dieta líquida** durante todo el día, evitando líquidos que contengan residuos. **Puede ingerir:** agua sin gas, caldos filtrados, zumos colados claros, infusiones, bebidas sin burbujas.
 - **NO puede ingerir:** zumo de tomate, evitar productos lácteos (leche, yogures, etc.), zumos con pulpa, café.
 - Deberá tomar durante el día por lo menos 4 litros de líquidos.
6. **Preparación con Moviprep®:**
 - A las 6:00 horas del día del procedimiento diluir en un litro de agua **1 sobre A y 1 sobre B de Moviprep®**. Tomar 1 vaso de dicha solución cada 15 minutos. Posterior a la ingesta de los sobres deberá beber **un litro de agua adicional**.
7. Deberá acudir el día de la prueba sin desayunar.
8. Acudirá el día de la prueba al lugar y hora indicada, donde se le explicará en qué consiste el procedimiento y tras colocarle el sistema de registro ingerirá la cápsula. Debe presentarse con camiseta interior, preferentemente de algodón.
9. Se le administrará la cápsula con un vaso de agua en la que su médico ha añadido 2ml (200 mg) de Simeticona. Este medicamento no aporta sabor al agua y permite eliminar las burbujas de su intestino para una mejor visualización.
10. Por la tarde, acudirá al mismo lugar para desconectar el sistema. El médico le indicará la hora exacta.
11. Posteriormente se podrá marchar y eliminará la cápsula con las heces.
12. Debe llamar al teléfono abajo indicado para comunicar día y hora de la expulsión de la cápsula (**No es reutilizable**).
13. En caso de no haber expulsado la cápsula en 10 días, deberá acudir nuevamente al hospital para que se le realice una radiografía abdominal de control.
14. El médico que realiza el estudio remitirá un informe con el resultado de la prueba al médico que la solicitó.

Hoja informativa Citrafleet®

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

PREPARACIÓN PARA LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA OPCIÓN C. CITRAFLEET® UNA DOSIS EN LA MAÑANA DEL EXAMEN.

1. Evitar utilizar medicamentos que puedan alterar la motilidad del tubo digestivo los 3 días previos a la prueba (procinéticos como Motilium, Levogastrol, etc.).
2. En el caso de tomar tratamiento con **hierro oral**, debe suspender el tratamiento 10 días antes de la prueba.
3. El resto de tratamiento que tome lo puede hacer de forma normal, hasta 10 horas antes del día de la prueba.
4. **No fume** 24 horas antes de la prueba.
5. **Dieta:**
 - Día previo a la prueba deberá llevar una **dieta líquida** durante todo el día, evitando líquidos que contengan residuos o que contengan mucho color. **Puede ingerir:** agua sin gas, caldos filtrados, zumos colados claros, infusiones, bebidas sin burbujas.
 - **NO puede ingerir:** zumo de tomate, evitar productos lácteos (leche, yogures, etc.), zumos con pulpa, café.
 - Deberá tomar durante el día por lo menos 4 litros de líquidos.
6. **Preparación con Citrafleet®:**
 - A las 06:00 horas del día del procedimiento diluir **un sobre de Citrafleet®** en un vaso de agua fría. En las siguientes 1 a 2 horas, **beba entre un litro y 1,5 litros de líquidos claros**.
7. Deberá acudir el día de la prueba sin desayunar.
8. Acudirá el día de la prueba al lugar y hora indicada, donde se le explicará en qué consiste el procedimiento y tras colocarle el sistema de registro ingerirá la cápsula. Debe presentarse con camiseta interior, preferentemente de algodón.
9. Se le administrará la cápsula con un vaso de agua en la que su médico ha añadido 2ml (200 mg) de Simeticona. Este medicamento no aporta sabor al agua y permite eliminar las burbujas de su intestino para una mejor visualización.
10. Por la tarde, acudirá al mismo lugar para desconectar el sistema. El médico le indicará la hora exacta.
11. Posteriormente se podrá marchar y eliminará la cápsula con las heces.
12. Debe llamar al teléfono abajo indicado para comunicar día y hora de la expulsión de la cápsula (No es reutilizable).
13. En caso de no haber expulsado la cápsula en 10 días, deberá acudir nuevamente al hospital para que se le realice una radiografía abdominal de control.
14. El médico que realiza el estudio remitirá un informe con el resultado de la prueba al médico que la solicitó.

Hoja informativa Pleinvue®

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

PREPARACIÓN PARA LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA OPCIÓN D. PLEINVUE® UNA DOSIS EN LA MAÑANA DEL EXAMEN

1. Evitar utilizar medicamentos que puedan alterar la motilidad del tubo digestivo los 3 días previos a la prueba (procinéticos como Motilium, Levogastrol, etc.).
2. En el caso de tomar tratamiento con **hierro oral**, debe suspender el tratamiento 10 días antes de la prueba.
3. El resto de tratamiento que tome lo puede hacer de forma normal, hasta 10 horas antes del día de la prueba.
4. **No fume** 24 horas antes de la prueba.
5. **Dieta:**
 - Día previo a la prueba deberá llevar una **dieta líquida** durante todo el día, evitando líquidos que contengan residuos o que contengan mucho color. **Puede ingerir:** agua sin gas, caldos filtrados, zumos colados claros, infusiones, bebidas sin burbujas.
 - **NO puede ingerir:** zumo de tomate, evitar productos lácteos (leche, yogures, etc.), zumos con pulpa, café.
 - Deberá tomar durante el día por lo menos 4 litros de líquidos.
6. **Preparación con Pleinvue®:**
 - A las 6:00 horas del día del procedimiento, **diluir los sobres de Pleinvue® A y B en 500 ml de agua** en 30 minutos. Posterior a la ingesta de los sobres, deberá beber 500 ml de agua o líquidos claros en 30 minutos.
7. Deberá acudir el día de la prueba sin desayunar.
8. Acudirá el día de la prueba al lugar y hora indicada, donde se le explicará en qué consiste el procedimiento y tras colocarle el sistema de registro ingerirá la cápsula. Debe presentarse con camiseta interior, preferentemente de algodón.
9. Se le administrará la cápsula con un vaso de agua en la que su médico ha añadido 2ml (200 mg) de Simeticona. Este medicamento no aporta sabor al agua y permite eliminar las burbujas de su intestino para una mejor visualización.
10. Por la tarde, acudirá al mismo lugar para desconectar el sistema. El médico le indicará la hora exacta.
11. Posteriormente se podrá marchar y eliminará la cápsula con las heces.
12. Debe llamar al teléfono abajo indicado para comunicar día y hora de la expulsión de la cápsula (No es reutilizable).
13. En caso de no haber expulsado la cápsula en 10 días, deberá acudir nuevamente al hospital para que se le realice una radiografía abdominal de control.
14. El médico que realiza el estudio remitirá un informe con el resultado de la prueba al médico que la solicitó.

Hoja informativa cápsula endoscópica

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

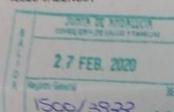
CÁPSULA ENDOSCÓPICA

1. Tras la deglución de la cápsula y durante la duración del procedimiento se recomienda andar y evitar estar sentado o acostado.
2. Recuerde que NO podrá realizarse un estudio mediante **Resonancia Magnética** hasta que no tenga seguridad de que ha expulsado la cápsula.
3. A partir de las 2:00 horas tras la deglución de la cápsula (□□:□□ horas) podrá ingerir agua o líquidos claros.
4. A partir de las 4:00 horas tras la deglución de la cápsula (□□:□□ horas) podrá iniciar con ingesta de sólidos en pequeñas cantidades.
5. Acudirá a la unidad para la desconexión del sistema a las □□:□□ horas.
6. Ante cualquier molestia o duda podrá contactar con esta unidad por teléfono:

□□□ □□□ □□□ Dr. _____

Anexo 7: Autorizaciones Comunidades Autónomas.

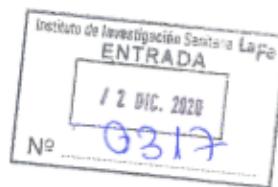
Andalucía

| <p>CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS Secretaría General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía</p> <p><i>Fecha: 26 de febrero de 2020 Protocolo: VPS-MAC-2019-01 Promotor: VICENTE PONS BELTRÁN Asunto: Comunicación de Resolución de estudio postautorización (0063/19 EPA-SP)</i></p> <p>D. Vicente Pons Beltrán Instituto de Investigación Sanitaria La Fe Avda. Fernando Abril Martorell, 106 Torre G, planta Baja Unidad de Endoscopia Digestiva 46020 VALENCIA</p>  | <p>JUNTA DE ANDALUCÍA CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS Secretaría General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía</p> <p>RESOLUCIÓN</p> <p>Visto el procedimiento de autorización administrativa para la realización del estudio posautorización con medicamentos código de protocolo VPB-MAC-2019-01 titulado: "Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsulas endoscópicas mediante un sistema de detección automática". Protocolo versión 4 de fecha 10 de enero de 2020, HIP/CI versión 4 de fecha 10 de enero de 2020, se constata lo siguiente:</p> <p>HECHOS</p> <p>PRIMERO.- Con fecha 2 de diciembre de 2019, D. Vicente Pons Beltrán, en nombre y representación del promotor, solicita la autorización administrativa para la realización del estudio anteriormente mencionado, cuyo promotor es VICENTE PONS BELTRÁN</p> <p>SEGUNDO.- Que el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía en su reunión del 19 de diciembre de 2019, ha evaluado el mencionado estudio solicitando aclaraciones menores al protocolo.</p> <p>TERCERO.- Que el promotor remite las respuesta a dichas aclaraciones con fecha 2 de febrero de 2020, valorándose las mismas por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía en su reunión de fecha 25 de febrero de 2020 (Acta 02/20) considerándolas adecuadas y emitiendo el correspondiente informe FABORABLE,</p> <p>FUNDAMENTOS JURÍDICOS</p> <p>PRIMERO.- Este Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía es competente para la emisión de la presente Resolución en virtud de las competencias atribuidas en el artículo 7.3d) del Decreto 8/2020, de 30 de enero, por el que se regulan los órganos de ética asistencial y de la investigación biomédica de Andalucía, BOJA núm. 24 de 5 de febrero de 2020.</p> <p>SEGUNDO.- De conformidad con lo establecido en el artículo 24 del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013, el estudio "Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsulas endoscópicas mediante un sistema de detección automática", cumple con la finalidad de completar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización.</p> <p>TERCERO.- Consiste en el procedimiento tramitado al efecto que el estudio "Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsulas endoscópicas mediante un sistema de detección automática", respete las directrices publicadas en la Orden SAS 3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, BOE núm. 310, de 25 de diciembre de 2009.</p> <p style="text-align: right;">Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Avenida 1. Apartado Correos 17111. 41095 Sevilla Tel: 95 500 61 06. Fax: 95 500 61 31</p> <p style="text-align: right;">Código Seguro de Verificación: https://wpspjk1bcf7969pkaspt08455. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://wpspjk1bcf7969pkaspt08455</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="4">Código Seguro de Verificación: https://wpspjk1bcf7969pkaspt08455. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://wpspjk1bcf7969pkaspt08455</th> </tr> <tr> <th>POR</th> <th>FECHA</th> <th>PÁGINA</th> <th>27/02/2020</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JOAQUÍN ALANIS LOPEZ</td> <td>27/02/2020</td> <td>1/1</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>WPSPJK1BCF7969PKASPT08455</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Código Seguro de Verificación: https://wpspjk1bcf7969pkaspt08455 . Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://wpspjk1bcf7969pkaspt08455 | | | | POR | FECHA | PÁGINA | 27/02/2020 | JOAQUÍN ALANIS LOPEZ | 27/02/2020 | 1/1 | 19 | WPSPJK1BCF7969PKASPT08455 | | | |
|---|---|---|------------|--|--|-----|-------|--------|------------|----------------------|------------|-----|----|---------------------------|--|--|--|
| Código Seguro de Verificación: https://wpspjk1bcf7969pkaspt08455 . Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://wpspjk1bcf7969pkaspt08455 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| POR | FECHA | PÁGINA | 27/02/2020 | | | | | | | | | | | | | | |
| JOAQUÍN ALANIS LOPEZ | 27/02/2020 | 1/1 | 19 | | | | | | | | | | | | | | |
| WPSPJK1BCF7969PKASPT08455 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Castilla La Mancha



Doña Sonia Galdón Tornero
Instituto de Investigación Sanitaria la Fe
Avda. Fernando Abril Martorell Torre G
Unidad de Endoscopias Digestivas
46026 Valencia



| | |
|------------------------------------|-----------------------|
| Castilla-La Mancha | CONSEJERÍA DE SANIDAD |
| DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA | |
| Fecha: 30 NOV 2020 | |
| REGISTRO ÚNICO | |
| Número: 1.095 842.- | |

Adjunto remitimos la resolución de la Dirección General de Salud Pública, concediendo autorización para la realización del Estudio Posautorización Observacional titulado "Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica (CE) mediante un sistema de detección automática", con código VPB-MAC-2019-01,

Un saludo.

Toledo, 25 de noviembre de 2020.



Fdo.: Gonzalo Gutiérrez Ávila
JEFE DE SERVICIO DE EPIDEMIOLOGÍA

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública
Servicio de Epidemiología
Avda. de Francia, 4
45071 Toledo

Tel.: 926 20 72 11
Correo-e: ve@ccm.es

www.castillalamancha.es



Castilla-La Mancha

El Director General

RESUELVO

Conceder la AUTORIZACIÓN a Doña Sonia Galdón Tornero actuando en nombre y representación de Instituto de Investigación Sanitaria la Fe con domicilio en Avda. Fernando Abril Martorell Torre G Unidad de Endoscopias Digestivas 46026 (Valencia), para la realización del estudio Postautorización de tipo observacional titulado: **"Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica (CE) mediante un sistema de detección automática"**, con código VPB-MAC-2019-01 en el Hospital Virgen de la Salud de Toledo

Contra la presente resolución, que no pone fin a la vía administrativa, podrá interponerse recurso de alzada ante la persona titular de la Consejería de Sanidad, en el plazo de un mes, a partir del día siguiente al de su notificación, de conformidad con lo establecido en los artículos 121 y 122 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas.

Toledo, 23 de noviembre de 2020

EL DIRECTOR GENERAL DE SALUD PÚBLICA

Fdo.: Juan José Camacho Parejo

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública
Avda. de Francia, 4
45007 Toledo

Tel.: 925 248 767
Correos: dgsal@juntade.to.es

www.juntade.to.es/dgsal

Cataluña

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut
Direcció General d'Ordenació
i Regulació Sanitària

En l'apartat 7.3 de l'Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre, per la qual es publiquen les directrius sobre estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà s'estableix que els òrgans competents de les CC.AA. avaluaran la pertinença de l'estudi i resoldran favorable o desfavorablement en el termini màxim de 90 dies naturals des de la seva recepció.

Fent ús de les atribucions que m'han estat conferides pel Decret 262/2018, de 4 de desembre, de reestructuració parcial del Departament de Salut,

RESOLC

Primer.- Emetre dictamen FAVORABLE per a la realització de l'estudi, "Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica mediante un sistema de detección automática", amb codi de protocol: VPB-MAC-2019-01, en els centres sanitaris de la xarxa sanitària d'utilització pública de Catalunya.

Segon.- Que el promotor haurà de signar un contracte amb les corresponents entitats proveïdores de serveis sanitaris, abans d'iniciar l'estudi. Aquest contracte ha d'incloure, com a mínim els següents aspectes: confidencialitat de les dades, compensació per costos directes e indirectes derivats de la realització de l'estudi, les condicions de publicació dels resultats de l'estudi i la forma de retribució als investigadors implicats en l'estudi.

Tercer.- Que el promotor haurà de complir els protocols i les guies de pràctica clínica estableerts pel Servei Català de la Salut en els centres i establiments sanitaris de la xarxa pública.

Quart.- Que el promotor haurà de comunicar a la Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitària la data efectiva de l'inici de l'estudi en cada un dels centres i, anualment, han de presentar un informe de seguiment.

Cinquè.- Que el promotor haurà de comunicar qualsevol canvi metodològic o incidència que afecti a l'estudi autoritzat.

Document signat electrònicament a Barcelona per Maria Sardà Raventós
Directora general d'Ordenació i Regulació Sanitària
EPA/2019-958/CAT

| | | | |
|--|--|---|--|
| | <p>Doc. original signat per: Maria Sardà Raventós 21/11/2019</p> | <p>Document electrònic garantit amb signatura electrònica. Podeu verificar la integritat d'aquest document a l'adreça web csv.gencat.cat</p> <p>Original electrònic / Còpia electrònica autèntica</p> <p>CODI SEGUR DE VERIFICACIÓ</p>  <p>0QH9KT15CF94YJ1NI0BET1CNUCEN8JIQ</p> | <p>Data creació còpia: 21/11/2019 16:26:37</p> <p>Data caducitat còpia: 21/11/2022 00:00:00</p> <p>Pàgina 2 de 2</p> |
|--|--|---|--|

Galicia



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE



Xerencia do Servizo
Galego de Saúde

galicia

DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CElm-G)

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CElm-G)

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 28/11/19:

Título: Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica (CE) mediante un sistema de detección automática

Promotor: Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

Tipo de estudio: EPA SP

Version: Versión 2 de 30 de mayo de 2019

Código del Promotor: VPB-MAC-2019-01

Código de Registro: 2019/591

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CElm-G de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

| Centros | Investigadores Principales |
|---------------------------|----------------------------|
| Hospital Álvaro Cunqueiro | Pamela Estevez Boullosa |



Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
ceic@sergas.es

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El comité cumple los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación.
2. El comité tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del comité es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula M^a López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Belen Pérez Marcos (Vicesecretaria). Farmacéutica de Atención Especializada
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belén Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
M^a José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica..

En Santiago de Compostela,

Madrid



Subdirección General de
Inspección y Ordenación Farmacéutica
Dirección General de
Inspección y Ordenación Sanitaria
CONSEJERÍA DE SANIDAD

RESUELVE

AUTORIZAR la solicitud formulada por D. Vicente Pons Beltrán (INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE), relativa a la autorización del estudio titulado: "Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica mediante un sistema de detección automática", con código VPB-MAC-2019-01, Protocolo: Versión 2.0, de 30 de mayo de 2019, Hoja de Información al Paciente/Consentimiento informado: Versión 2.0, de 30 de mayo de 2019.

La presente Resolución, que no pone fin a la vía administrativa, podrá ser recurrida en alzada en el plazo de un mes a partir del día siguiente al de su notificación, ante la Viceconsejería de Humanización Sanitaria de conformidad con lo establecido en los artículos 121 y 122 de la Ley 39/2015 de 1 de octubre, de Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, y el artículo 44.2d) de la Ley 1/1983, de 13 de diciembre, de Gobierno y Administración de la Comunidad de Madrid, todo ello sin perjuicio de interponer cualquier otro recurso que estime oportuno.



La autenticidad de este documento se puede comprobar en www.madrid.org/csv mediante el siguiente código seguro de verificación: 101847588042476348437

Madrid,
LA DIRECTORA GENERAL
DE INSPECCION Y ORDENACION SANITARIA

Firmado digitalmente por ELENA MANTILLA GARCIA
Organización: COMUNIDAD DE MADRID
Fecha: 2020.02.28 13:58:22 CET
Huella dig.: 53668646f1ddf5be0e49800e02d7fed1b28eca70

Calle Espronceda nº 24
28003 Madrid
Madrid
Tel.: +34 913702815/11/20/05
ensayosclinicos@salud.madrid.org

Murcia



Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

Servicio de Ordenación y
Atención Farmacéutica

NR: 1566

Asunto: VPB-MAC-2019-01

NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN RELATIVA A LA AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN OBSERVACIONAL CON MEDICAMENTOS

1. DESTINATARIO:

| | | | | | |
|--------------------|--|--------------------|--------------------|---------|-----------|
| D./Dº/RAZÓN SOCIAL | VICENTE PONS BELTRÁN (INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA “LA FE”) | | | NIF/CIF | 24331232S |
| DOMICILIO | AVDA. FERNANDO ABRIL MARTORELL 106 | | | | |
| CÓD.POSTAL | 40625 | LOCALIDAD | VALENCIA | | |
| TELÉFONO MÓVIL | ----- | CORREO ELECTRÓNICO | pons_vicbel@gva.es | | |

2. ESTUDIO CUYA EVALUACIÓN Y AUTORIZACIÓN SE SOLICITA:

| | | | |
|-------------------|---|--|--|
| TÍTULO | ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA LA EVALUACIÓN DE DIFERENTES PREPARACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA MEDIANTE UN SISTEMA DE DETECCIÓN AUTOMÁTICA. | | |
| CÓDIGO DE ESTUDIO | VPB-MAC-2019-01 | | |

3. PROMOTOR:

| | | | |
|--------------------|--|-----------|-----------|
| D./Dº/RAZÓN SOCIAL | VICENTE PONS BELTRÁN (INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA “LA FE”) | NIF/CIF | 24331232S |
| DIRECCIÓN POSTAL | AVDA. FERNANDO ABRIL MARTORELL 106 | LOCALIDAD | VALENCIA |

LLEGADA AL H.S. SEARE
04/03/2020 09:01:27

Este es una copia auténtica impresa de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, y los Reglamentos de la Ley 3/2015, de 30 de junio, de transposición en el sector público de la Directiva (CE) 2013/11/EU. Se mantiene en su formato original y se conserva en su integridad. Su contenido no se ha modificado en su trámite ni en su expedición. Se mantiene la fecha y hora de creación del documento y su firma digital. Se mantiene la fecha y hora de impresión. Se mantiene la firma digital del destinatario. Se mantiene la fecha y hora de impresión. Se mantiene la firma digital del destinatario.



c/ Pinares 6, planta baja – 30001 Murcia – T. 968 36 21 93 – F. 968 36 51 07



Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

Servicio de Ordenación y
Atención Farmacéutica

Por la presente, le notifico que la titular de la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano ha dictado, con fecha 2 de marzo de 2020, la siguiente RESOLUCIÓN:

**"RESOLUCIÓN DE LA DIRECTORA GENERAL DE PLANIFICACIÓN,
INVESTIGACIÓN, FARMACIA Y ATENCIÓN AL CIUDADANO, RELATIVA A LA
AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN CON MEDICAMENTOS"**

VISTA la solicitud de autorización de estudio posautorización, presentada por D. Vicente Pons Beltrán, en representación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y como promotor de dicho estudio, cuyo título es: "Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica mediante un sistema de detección automática", con código VPB-MAC-2019-01, con el correspondiente Protocolo (versión 2, de 30 de mayo de 2019); Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento informado (versión 2, de 30 de mayo de 2019), se dicta la presente Resolución, atendiendo a los siguientes hechos y fundamentos de derecho:

ANTECEDENTES DE HECHO:

- I. En fecha 2 de diciembre de 2019 tuvo entrada, en el Registro de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, la solicitud de autorización del estudio posautorización arriba indicado (nº registro CARM: 201900610027).
- II. En el protocolo del estudio figura que, el mismo, se realizará en el siguiente centro de la Región de Murcia: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

A los anteriores hechos son de aplicación los siguientes

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

- I. El órgano competente para resolver el presente procedimiento es la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano, en base a las atribuciones conferidas en el Decreto 176/2019, de 6 de septiembre, por el que se modifica el Decreto 73/2017, de 17 de mayo, por el que se establecen los Órganos Directivos de la Consejería de Salud.

DIRECCIÓN GENERAL DE PLANIFICACIÓN, INVESTIGACIÓN, FARMACIA Y ATENCIÓN AL CIUDADANO

Este es una copia digitalizada de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia según artículo 27.3.d) de la Ley 39/2015. Los firmantes y los teléfonos de firma se muestran en los resultados. Se autoriza su consulta y uso para el cumplimiento de los fines para los que fue redactado. Código de verificación (CSV): CARM-65596075-Serie-004-307a-000559fb0200



c/ Pinares 6, planta baja – 30001 Murcia – T. 968 36 21 93 – F. 968 36 51 07



- II. La normativa aplicable a la autorización de los estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano es la contenida en el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

Revisada y evaluada la documentación aportada al expediente de referencia cabe señalar que **PROCEDE LA AUTORIZACIÓN**, en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, del estudio posautorización observacional prospectivo (EPA-SP).

En virtud de todo lo cual, **RESUELVO**:

PRIMERO. AUTORIZAR la realización del estudio posautorización observacional prospectivo titulado: "Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica mediante un sistema de detección automática", con código VPB-MAC-2019-01, con el correspondiente Protocolo (versión 2, de 30 de mayo de 2019) y Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento informado (versión 2, de 30 de mayo de 2019), que se va a llevar a cabo en el siguiente centro de la Región de Murcia: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

SEGUNDO. Sin perjuicio de lo establecido en el punto primero, dicha autorización podrá ser revocada en el supuesto de que el interesado eluda las condiciones exigidas en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, o se produzcan cambios en la normativa y/o recomendaciones sanitarias en el caso de riesgos que desaconsejen la realización del estudio. El promotor deberá comunicar la fecha efectiva de comienzo del estudio en los centros sanitarios a la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Región de Murcia) y a las entidades proveedoras de servicios. Asimismo, enviará el informe de seguimiento anual y deberá comunicar cualquier incidencia relevante de forma inmediata. Tras la finalización del estudio, dentro de los 6 meses siguientes, deberá remitir el informe final del estudio a la AEMPS y a la citada Dirección General.

LÓBRETE SAMBAS, ISABEL

Este es una copia auténtica impresa de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.d de la Ley 39/2015. Los firmantes y los fechas de firma se muestran en los recuadros. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificadocumentos> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) CARM465906715aae-984c-3d7a-00055969e270





Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

Servicio de Ordenación y
Atención Farmacéutica

TERCERO. Notificar la presente Resolución al interesado, haciéndole saber que, contra la mencionada, que no pone fin a la vía administrativa, podrá interponer recurso de alzada ante el Excmo. Sr. Consejero de Salud de la Región de Murcia, en el plazo de un mes, a contar desde el día siguiente al de la recepción de la presente notificación, sin perjuicio de interponer cualquier otro recurso que estime procedente.

Lo que le notifico en cumplimiento de lo establecido en el artículo 40.1 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas.

**JEFA DEL SERVICIO DE ORDENACIÓN
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA**

(Documento firmado y fechado electrónicamente al margen)

Fdo.: Isabel Lorente Salinas

LORENTE SALINAS, ISABEL

04/03/2020 09:01:27

Este es un copy-puntero impreso de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.d de la Ley 39/2015. Los firmantes y los fechas de firma se muestran en los recuadros. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.com/syverificadocumentos> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) CARM44559A6715aae-984c-3d7a-00055969e270



c/ Pinares 6, planta baja – 30001 Murcia – T. 968 36 21 93 – F. 968 36 51 07

Navarra



RESOLUCIÓN 1192E/2019, de 10 de diciembre, del Director General de Salud, por la que se aprueba la realización de un estudio posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo denominado “Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica mediante un sistema de detección automática”, código de protocolo VPB-MAC-2019-01, protocolo v. 2 de 30 de mayo de 2019 y HIP/CI v. 2 de 30 de mayo de 2019 (Código interno 11.EXT33/2019), en el ámbito de la Comunidad Foral de Navarra.

| | |
|-----------------|---|
| REFERENCIA: | Código Expediente: 0001-EPA0-2019-000033 |
| UNIDAD GESTORA: | Departamento de Salud Planificación, Evaluación y Gestión del Conocimiento Sección de Investigación, Innovación y Gestión del Conocimiento Tfno.:848 422653 Fax: 848 422009 Dirección: Pabellón de Docencia. Irunlarrea, 3 31008 Pamplona Correo-Electrónico: investigacion.salud@navarra.es |

Doña Jannina Andrea Nevárez, en nombre del promotor Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, solicitó con fecha 23 de agosto de 2019, autorización para la realización del citado estudio posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo.

La Sección de Investigación Innovación y Gestión del Conocimiento del Servicio de Planificación, Evaluación y Gestión del Conocimiento emitió informe favorable para la realización del citado estudio con fecha 6 de noviembre, tras la evaluación positiva del Comité de Expertos para estudios posautorización al demostrar el promotor que el Pleinvue es un medicamento incluido en la Guía Farmacoterapéutica de la Clínica Universidad de Navarra.

De acuerdo con lo dispuesto en el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, y disposiciones concordantes.

En consecuencia, en ejercicio de las atribuciones conferidas en el artículo 32.1 d) de la Ley Foral 11/2019, de 11 de marzo, de la Administración de la Comunidad Foral de Navarra y del Sector Público Institucional Foral,

RESUELVO:

1. Aprobar la realización del estudio posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo denominado “Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica mediante un sistema de detección

automática”, código de protocolo VPB-MAC-2019-01, protocolo v. 2 de 30 de mayo de 2019 y HIP/CI v. 2 de 30 de mayo de 2019 (Código interno 11.EXT33/2019), en el ámbito de la Comunidad Foral de Navarra para los centros e investigadores que se relacionan:

Centro: Clínica Universidad de Navarra
Investigadora: Cristina Carretero Ribón

2. Previamente a comenzar el estudio el promotor deberá formalizar un contrato con la dirección del centro en el que va a realizar el estudio, en el que se han de especificar las condiciones de realización del mismo.

3. Encomendar a la Sección de Inspección Farmacéutica la realización de las inspecciones al presente estudio que fuesen preceptivas.

4. Notificar la presente Resolución a doña Jannina Andrea Nevárez, en nombre del promotor Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, advirtiendo que contra la misma cabrá la interposición de recurso de alzada ante el Consejero de Salud, en el plazo de un mes contando a partir del día siguiente al de su notificación.

5. Trasladar esta Resolución al Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra, al Servicio de Planificación, Evaluación y Gestión del Conocimiento y a la Sección de Investigación, Innovación y Gestión del Conocimiento, a la Clínica Universidad de Navarra, a los efectos oportunos.

Pamplona, 10 de diciembre de 2019

EL DIRECTOR GENERAL DE SALUD
CARLOS ARTUNDO PURROY

País Vasco



RESOLUCIÓN de 21 de enero de 2020, del Director de Farmacia, por la que se autoriza la realización del estudio: "ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA LA EVALUACIÓN DE DIFERENTES PREPARACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA MEDIANTE UN SISTEMA DE DETECCIÓN AUTOMÁTICA"

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto 102/2005, de 26 de abril por el que se regula la realización de estudios post-autorización de tipo observacional con medicamentos, habiéndose emitido dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Euskadi (CEIm-E) con fecha 21 de enero de 2020,

RESUELVO

Autorizar el estudio "**ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA LA EVALUACIÓN DE DIFERENTES PREPARACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA MEDIANTE UN SISTEMA DE DETECCIÓN AUTOMÁTICA**" promovido por **Instituto de Investigación Sanitaria la Fe**,

Versión Protocolo: VERSIÓN 3 12/12/2019

Versión Hoja de Información al Paciente evaluada:
ESCRITO / VERSIÓN 4 10/01/2020
ORAL ANTE TESTIGOS / VERSIÓN 4 10/01/2020
REPRESENTANTE LEGAL / VERSIÓN 4 10/01/2020

de forma que sea realizado por:

- Ainara Merino Zubizarreta (*Unidad de Endoscopias Digestivas*) Hospital Universitario Basurto

Vitoria-Gasteiz, a 21 de enero de 2020

Jon Iñaki Betolaza San Miguel

Director de Farmacia

IARG

Donostia - San Sebastián, 1 - 201010 VITORIA-GASTEIZ
Tel. 945 01 52 96 - Fax 945 01 92 00 - E-mail: csc.eeaz@euskadi.eus

Valencia



De conformidad con ello, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

RESUELVE

PRIMERO- AUTORIZAR la realización del estudio:

(Signature)
Título: Estudio observacional para la evaluación de diferentes preparaciones para la realización de cápsula endoscópica mediante un sistema de detección automática.
Versión Protocolo versión 2 30/05/2019. HIP/CI: versión 2 30/05/2019

Código:VPC-MAC-2019-01.

en los centros sanitarios propuestos en la solicitud:

| CENTROS | INVESTIGADORES |
|---------------------------|-----------------------|
| Hospital la Fe | Vicente Pons Beltrán |
| Hospital General Valencia | Marisol Luján Sanchis |

SEGUNDO- La realización del estudio está condicionada a que el Gerente del Departamento dé el visto bueno para su realización y firme el correspondiente contrato con el promotor.

TERCERO- El promotor deberá comunicar a esta Dirección General la fecha efectiva de comienzo del estudio en cada centro. Asimismo, enviará el informe de seguimiento anual y deberá comunicar cualquier incidencia relevante de forma inmediata. Tras la finalización de la recopilación de los datos, presentará el informe final del estudio antes de doce meses.



Contra esta Resolución, que no pone fin a la vía administrativa, podrá interponerse Recurso de Alzada ante la Secretaría Autonómica de Salud Pública y del Sistema Sanitario Público en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente al de la recepción de la presente notificación.

Valencia, 09 de diciembre de 2019

EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA
Y PRODUCTOS SANITARIOS


José Manuel Véntura Cerdá

Anexo 8: Descripción de los hallazgos con diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 43 Detalle de las características de los hallazgos catalogados como úlcera y diferencias entre los grupos de limpieza.

| Úlceras y características | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P según calidad de limpieza |
|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|-----------------------------------|
| Número de úlceras | | | | | | |
| Única | 3 | 4 | 6 | 3 | 16 | NS |
| Escaras | 1 | 3 | 4 | 13 | 21 | NS |
| Múltiple | 4 | 1 | 3 | 4 | 12 | NS |
| Tamaño úlcera | | | | | | |
| Pequeñas (< 0.5 mm) | 0 | 2 | 4 | 10 | 16 | NS |
| Medianas (0.5 mm – 2 cm) | 6 | 6 | 9 | 10 | 31 | NS |
| Grandes (> 2 cm) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | NS |
| Localización | | | | | | |
| Segmentaria | 8 | 6 | 11 | 11 | 36 | 0,027 |
| Difusa | 0 | 1 | 1 | 9 | 11 | 0,027 |
| Localización longitudinal | | | | | | |
| Segmento corto (< 10%) | 4 | 7 | 10 | 14 | 35 | NS |
| segmento largo (> 11 – 50%) | 4 | 1 | 1 | 6 | 12 | NS |
| todo el segmento | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| Afectación circunferencial | | | | | | |
| 1/4 | 4 | 5 | 10 | 15 | 34 | NS |
| 1/4 - 1/2 | 3 | 1 | 2 | 4 | 10 | NS |
| > 1/2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 | NS |
| Localización | | | | | | |
| Esófago | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| Estómago | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| Duodeno | 1 | 1 | 2 | 3 | 7 | NS |
| Yeyuno proximal | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | NS |
| Yeyuno medio | 1 | 0 | 1 | 6 | 8 | 0,11 |
| Yeyuno distal | 2 | 1 | 0 | 8 | 11 | 0,02 |
| Íleon proximal | 1 | 2 | 2 | 7 | 12 | NS |
| Íleon medio | 2 | 1 | 4 | 3 | 10 | NS |
| Íleon distal | 7 | 4 | 11 | 11 | 33 | NS |

NS No significativo

En el caso de las úlceras solo se observaron diferencias significativas en los pacientes con localización segmentaria y difusa que se encontraban en un mayor número en el grupo de Citrafleet® y Pleinvue® y localizadas anatómicamente en yeyuno medio y distal en más pacientes con la preparación de Pleinvue®.

Tabla 44 Detalle de las características de los hallazgos catalogados como lesión vascular y diferencias entre los grupos de limpieza.

| Lesión vascular y características | Grupo A Dieta líquida N=93 | Grupo B Moviprep® N=92 | Grupo C Citrafleet® N=94 | Grupo D Pleinvue® N=93 | Total N=372 | Valor P según calidad de limpieza |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|-----------------------------------|
| Tipo de lesión | | | | | | |
| Angiectasia | 21 | 19 | 10 | 13 | 63 | NS |
| Telangiectasia | 0 | 8 | 0 | 0 | 8 | <0,001 |
| Flebectasia | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0,028 |
| Várices | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| Dielafoy's | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | NS |
| Otros | 1 | 1 | 5 | 3 | 10 | NS |
| Número | | | | | | |
| Única | 11 | 5 | 8 | 7 | 31 | NS |
| Escasas (2-7) | 9 | 17 | 7 | 7 | 40 | NS |
| Múltiples (>8) | 5 | 5 | 1 | 1 | 12 | NS |
| Sangrado activo | | | | | | |
| Si | 3 | 4 | 2 | 2 | 11 | NS |
| Potencial de sangrado | | | | | | |
| Si | 8 | 6 | 4 | 8 | 26 | NS |
| Possible | 9 | 20 | 8 | 4 | 41 | 0,023 |
| No | 8 | 1 | 3 | 3 | 15 | NS |
| Localización | | | | | | |
| Esófago | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| Estómago | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | NS |
| Duodeno | 4 | 4 | 7 | 5 | 20 | NS |
| Yeyuno proximal | 4 | 16 | 3 | 3 | 26 | <0,001 |
| Yeyuno medio | 9 | 5 | 2 | 4 | 20 | NS |
| Yeyuno distal | 4 | 8 | 0 | 1 | 13 | 0,006 |
| Íleon proximal | 7 | 4 | 1 | 4 | 16 | NS |
| Íleon medio | 6 | 6 | 5 | 0 | 1 | NS |
| Íleon distal | 8 | 5 | 3 | 2 | 18 | NS |

NS No significativo

En el caso de las lesiones vasculares se observaron diferencias significativas en el grupo Moviprep® con más pacientes con telangiectasias y flebectasia en el grupo dieta; más pacientes con posible potencial de sangrado en el grupo de Moviprep® y mayor número de pacientes con localización de las lesiones en yeyuno proximal y distal en el grupo Moviprep®.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405:417. <https://doi.org/10.1038/35013140>.
2. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy*. November 2022. doi:10.1055/a-1973-3796
3. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology*. 2017;152(3):497-514. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.032
4. Delvaux M, Gay G. Capsule endoscopy: Technique and indications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(5):813-837. doi:10.1016/j.bpg.2008.06.003
5. Li Z, Liao Z, McAlindon M. *Handbook of Capsule Endoscopy*; 2014. doi:10.1007/978-94-017-9229-5
6. Pan G, Wang L. Swallowable wireless capsule endoscopy: Progress and technical challenges. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/841691
7. Bruaene C Van de. Small bowel capsule endoscopy: Where are we after almost 15 years of use? *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(1):13. doi:10.4253/wjge.v7.i1.13
8. Domagk D, Despott E, Spada C, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy*. 2018. doi:10.1055/a-0576-0566
9. Barkin JA, Barkin JS. Video Capsule Endoscopy: Technology, Reading, and Troubleshooting. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27(1):15-27. doi:10.1016/j.giec.2016.08.002
10. Song HJ, Shim K-N. Current status and future perspectives of capsule endoscopy. *Intest Res*. 2016;14(1):21. doi:10.5217/ir.2016.14.1.21
11. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(4):352-376. doi:10.1055/s-0034-1391855
12. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1265-1287. doi:10.1038/ajg.2015.246

13. Gurudu SR, Bruining DH, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2017. doi:10.1016/j.gie.2016.06.013
14. Jobin G, Fallone CA, Burtin P, et al. Randomized Controlled Trial Comparing Outcomes of Video Capsule Endoscopy with Push Enteroscopy in Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;29(2):85-90. doi:10.1155/2015/897567
15. Beccari G, De Franchis R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology.* 2004. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.057
16. Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, et al. Long-term Outcome of Patients With Obscure Gastrointestinal Bleeding Investigated by Double-Balloon Endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):151-158. doi:10.1016/j.cgh.2009.10.023
17. Singeap AM, Stanciu C, Cojocariu C, Sfarti C, Trifan A. Capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: Current applications. *Arch Iran Med.* 2015;18(6):379-383. doi:015186/AIM.0011
18. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):4014-4020. doi:10.3748/wjg.v24.i35.4014
19. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2013;7(12):982-1018. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.016
20. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, 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;101(5):954-964. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00506.x
21. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel crohn's disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1240-1248. doi:10.1038/ajg.2009.713
22. Rezapour M, Amadi C, Gerson LB. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(6):1157-1168.e2. doi:10.1016/j.gie.2016.12.024
23. Luján-Sanchis M, Sanchis-Artero L, Suárez-Callol P, Medina-Chulia E.

- Indicaciones de la cápsula endoscópica en la enfermedad de Crohn. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2014;106(1):37-44. doi:10.4321/S1130-01082014000100006
24. Pineton De Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):15-29. doi:10.1038/nrgastro.2009.203
 25. Le Berre C, Trang-Poisson C, Bourreille A. Small bowel capsule endoscopy and treat-to-target in Crohn's disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4534-4554. doi:10.3748/wjg.v25.i31.4534
 26. Jensen MD, Brodersen JB, Kjeldsen J. Capsule endoscopy for the diagnosis and follow up of crohn's disease: A comprehensive review of current status. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(2):168-178. doi:10.20524/aog.2016.0119
 27. Pons Beltrán V, Nos P, Bastida G, et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? {A figure is presented}. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(3):533-540. doi:10.1016/j.gie.2006.12.059
 28. Hosoe N, Naganuma M, Ogata H. Current status of capsule endoscopy through a whole digestive tract. *Dig Endosc.* 2015;27(2):205-215. doi:10.1111/den.12380
 29. Girelli CM, Porta P, Colombo E, Lesinigo E, Bernasconi G. Development of a novel index to discriminate bulge from mass on small-bowel capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(5):1067-1074. doi:10.1016/j.gie.2011.07.022
 30. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223-262. doi:10.1038/ajg.2014.435
 31. Vasen HFA, Mösllein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57(5):704-713. doi:10.1136/gut.2007.136127
 32. Galletto P, Leoza ML, Castells A, Balaguer F. Tumores desmoides intraabdominales en la poliposis adenomatosa familiar. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(9):580-586. doi:10.1016/j.gastrohep.2012.12.005
 33. Knudsen AL, Bülow S, Tomlinson I, Mösllein G, Heinemann K, Christensen IJ. Attenuated familial adenomatous polyposis: Results from an international collaborative study. *Color Dis.* 2010;12(10):243-249. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02218.x
 34. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, et al. Peutz - Jeghers syndrome: A

- systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975-986. doi:10.1136/gut.2009.198499
35. Latchford A, Cohen S, Auth M, et al. Management of peutz-jeghers syndrome in children and adolescents: A position paper from the espghan polyposis working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):442-452. doi:10.1097/MPG.0000000000002248
 36. Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Van Leerdam ME. High cancer risk in peutz-jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258-1264. doi:10.1038/ajg.2009.725
 37. Kim ER. Roles of capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy in the diagnosis and treatment of small-bowel tumors. *Clin Endosc*. 2020;53(4):410-416. doi:10.5946/ce.2020.161
 38. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613. doi:10.1177/2050640619844125
 39. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-676. doi:10.1038/ajg.2013.79
 40. Rokkas T, Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(3):303-308. doi:10.1097/MEG.0b013e32834fa914
 41. Lewis SK, Semrad CE. Capsule Endoscopy and Enteroscopy in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):73-84. doi:10.1016/j.gtc.2018.09.005
 42. Rondonotti E. Capsule retention: Prevention, diagnosis and management. *Ann Transl Med*. 2017;5(9):1-8. doi:10.21037/atm.2017.03.15
 43. Mitselos I V., Katsanos KH, Tsianos E V., Eliakim R, Christodoulou DK. Clinical use of patency capsule: A comprehensive review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2339-2347. doi:10.1093/IBD/IZY152
 44. Nakamura M, Watanabe K, Ohmiya N, et al. Tag-less patency capsule for suspected small bowel stenosis: Nationwide multicenter prospective study in Japan. *Dig Endosc Off J Japan Gastroenterol Endosc Soc*. 2021;33(1):151-161. doi:10.1111/den.13673
 45. Yung DE, Plevris JN, Koulaouzidis A. Short article: Aspiration of capsule

- endoscopes: A comprehensive review of the existing literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(4):428-434. doi:10.1097/MEG.0000000000000821
46. Bandorski D, Höltgen R, Stunder D, Keuchel M. Capsule endoscopy in patients with cardiac pacemakers, implantable cardioverter defibrillators and left heart assist devices. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):3-8.
 47. Wax JR, Pinette MG, Cartin A, Winn SS, Blackstone J. Cavernous Transformation of the Portal Vein Complicating Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;108(3):782-784. doi:10.1097/01.AOG.0000204872.46203.bf
 48. Hogan RB, Ahmad N, Hogan RB, et al. Video capsule endoscopy detection of jejunal carcinoid in life-threatening hemorrhage, first trimester pregnancy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(1):205-207. doi:10.1016/j.gie.2006.11.021
 49. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Pistiolas D, Ladas SD. Does purgative preparation influence the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy?: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):219-227. doi:10.1038/ajg.2008.63
 50. Beltrán VP, Carretero C, Gonzalez-Suárez B, Fernández-Urien I, Muñoz-Navas M. Intestinal preparation prior to capsule endoscopy administration. *World J Gastroenterol.* 2008;14(37):5773-5775. doi:10.3748/wjg.14.5773
 51. Pons Beltrán V, González Suárez B, González Asanza C, et al. Evaluation of different bowel preparations for small bowel capsule endoscopy: A prospective, randomized, controlled study. *Dig Dis Sci.* 2011;56(10):2900-2905. doi:10.1007/s10620-011-1693-z
 52. Kotwal VS, Attar BM, Gupta S, Agarwal R. Should bowel preparation, antifoaming agents, or prokinetics be used before video capsule endoscopy? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(2):137-145. doi:10.1097/MEG.0b013e328365b9d4
 53. Song HJ, Moon JS, Shim KN. Optimal bowel preparation for video capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1-7. doi:10.1155/2016/6802810
 54. Wu S, Gao Y-J, Ge Z-Z. Optimal use of polyethylene glycol for preparation of small bowel video capsule endoscopy: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1149-1154. doi:10.1080/03007995.2017.1308922
 55. Yung DE, Rondonotti E, Sykes C, Pennazio M, Plevris JN, Koulaouzidis A. Systematic review and meta-analysis: Is bowel preparation still necessary in small

- bowel capsule endoscopy? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(10):979-993. doi:10.1080/17474124.2017.1359540
56. Gkolfakis P, Tziatzios G, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Meta-analysis of randomized controlled trials challenging the usefulness of purgative preparation before small-bowel video capsule endoscopy. *Endoscopy.* 2018;50(7):671-683. doi:10.1055/s-0043-125207
57. Wu S, Zhong L, Zheng P, et al. Low-dose and same day use of polyethylene glycol improves image of video capsule endoscopy: A multi-center randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(4):634-640. doi:10.1111/jgh.14899
58. Viazis N, Sgouros S, Papaxoinis K, et al. Bowel preparation increases the diagnostic yield of capsule endoscopy: A prospective, randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):534-538. doi:10.1016/S0016-5107(04)01879-6
59. Niv Y, Niv G. Capsule endoscopy: Role of bowel preparation in successful visualization. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(10):1005-1009. doi:10.1080/00365520410003209
60. Caddy GR, Moran L, Chong AKH, Miller AM, Taylor AC, Desmond P V. The effect of erythromycin on video capsule endoscopy intestinal-transit time. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(2):262-266. doi:10.1016/j.gie.2005.07.043
61. van Tuyl S, den Ouden H, Stolk M, Kuipers E. Optimal preparation for video capsule endoscopy: a prospective, randomized, single-blind study. *Endoscopy.* 2007;39(12):1037-1040. doi:10.1055/s-2007-966988
62. Brotz C, Nandi N, Conn M, et al. *A Validation Study of 3 Grading Systems to Evaluate Small-Bowel Cleansing for Wireless Capsule Endoscopy: A Quantitative Index, a Qualitative Evaluation, and an Overall Adequacy Assessment.* Vol 69.; 2008. doi:10.1016/j.gie.2008.04.016
63. Kantianis A, Karagiannis S, Liatsos C, et al. Comparison of two schemes of small bowel preparation for capsule endoscopy with polyethylene glycol: A prospective, randomized single-blind study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(10):1140-1144. doi:10.1097/MEG.0b013e32832b2107
64. Park SC, Keum B, Seo YS, et al. Effect of Bowel Preparation with Polyethylene Glycol on Quality of Capsule Endoscopy. *Dig Dis Sci.* 2011;56(6):1769-1775. doi:10.1007/s10620-010-1500-2
65. Spada C, Riccioni ME, Familiari P, et al. Polyethylene glycol plus simethicone in

- small-bowel preparation for capsule endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2010;42(5):365-370. doi:10.1016/j.dld.2009.07.017
66. Chen S, Chen H, Zhang S, et al. Small Bowel Preparations for Capsule Endoscopy With Mannitol and Simethicone. *J Clin Gastroenterol.* 2010;45(4):337-341. doi:10.1097/mcg.0b013e3181f0f3a3
 67. Oliva S, Cucchiara S, Spada C, et al. Small bowel cleansing for capsule endoscopy in paediatric patients: A prospective randomized single-blind study. *Dig Liver Dis.* 2014;46(1):51-55. doi:10.1016/j.dld.2013.08.130
 68. Rosa BJF. Oral purgative and simethicone before small bowel capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(2):67. doi:10.4253/wjge.v5.i2.67
 69. Rayner-Hartley E, Alsahafi M, Cramer P, Chatur N, Donnellan F. Low volume polyethylene glycol with ascorbic acid, sodium picosulfate-magnesium citrate, and clear liquid diet alone prior to small bowel capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(11):433. doi:10.4253/wjge.v8.i11.433
 70. Matsuura M, Inamori M, Endo H, et al. Lubiprostone decreases the small bowel transit time by capsule endoscopy: An exploratory, randomised, double-blind, placebo-controlled 3-way crossover study. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/879595
 71. Alageeli M, Yan B, Alshankiti S, et al. KODA score: an updated and validated bowel preparation scale for patients undergoing small bowel capsule endoscopy. *Endosc Int Open.* 2020;08(08):E1011-E1017. doi:10.1055/a-1176-9889
 72. Albert J, Göbel CM, Leßke J, Lotterer E, Nietsch H, Fleig WE. Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: A systematic, single-blinded, controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(4):487-491. doi:10.1016/S0016-5107(04)00003-3
 73. Ninomiya K, Yao K, Matsui T, et al. Effectiveness of Magnesium Citrate as Preparation for Capsule Endoscopy: A Randomized, Prospective, Open-Label, Inter-Group Trial. *Digestion.* 2012;86(1):27-33. doi:10.1159/000337937
 74. Klein A, Dashkovsky M, Gralnek I, et al. Bowel preparation in “real-life” small bowel capsule endoscopy: A two-center experience. *Ann Gastroenterol.* 2016;29(2):196-200. doi:10.20524/aog.2016.0012
 75. Hookey L, Louw J, Wiepjes M, et al. Lack of benefit of active preparation compared with a clear fluid-only diet in small-bowel visualization for video capsule endoscopy: results of a randomized, blinded, controlled trial. *Gastrointest*

- Endosc.* 2017;85(1):187-193. doi:10.1016/j.gie.2016.07.028
- 76. Hansel SL, Murray JA, Alexander JA, et al. Evaluating a combined bowel preparation for small-bowel capsule endoscopy: A prospective randomized-controlled study. *Gastroenterol Rep.* 2020;8(1):31-35. doi:10.1093/gastro/goz054
 - 77. Dai N, Gubler C, Hengstler P, Meyenberger C, Bauerfeind P. Improved capsule endoscopy after bowel preparation. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(1):28-31. doi:10.1016/S0016-5107(04)02444-7
 - 78. Lapalus MG, Soussan E Ben, Saurin JC, et al. Capsule endoscopy and bowel preparation with oral sodium phosphate: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(7):1091-1096. doi:10.1016/j.gie.2007.11.053
 - 79. Esaki M, Matsumoto T, Kudo T, Yanaru-Fujisawa R, Nakamura S, Iida M. Bowel preparations for capsule endoscopy: a comparison between simethicone and magnesium citrate. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(1):94-101. doi:10.1016/j.gie.2008.04.054
 - 80. Hooks SB, Rutland TJ, Di Palma JA. Lubiprostone neither decreases gastric and small-bowel transit time nor improves visualization of small bowel for capsule endoscopy: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(5):942-946. doi:10.1016/j.gie.2009.04.045
 - 81. Van Weyenberg SJB, De Leest HTJI, Mulder CJJ. Description of a novel grading system to assess the quality of bowel preparation in video capsule endoscopy. *Endoscopy.* 2011;43(5):406-411. doi:10.1055/s-0030-1256228
 - 82. Hong-Bin C, Chun H, Lan-Hua G, et al. Evaluation of visualized area percentage assessment of cleansing score and computed assessment of cleansing score for capsule endoscopy. *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19(4):160. doi:10.4103/1319-3767.114512
 - 83. Ponte A, Pinho R, Rodrigues A, Silva J, Rodrigues J, Carvalho J. Validation of the computed assessment of cleansing score with the Mirocam® system. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2016;108(11):709-715. doi:10.17235/reed.2016.4366/2016
 - 84. Klein A, Gizbar M, Bourke MJ, Ahlenstiel G. Validated computed cleansing score for video capsule endoscopy. *Dig Endosc.* 2016;28(5):564-569. doi:10.1111/den.12599
 - 85. Hashimoto S, Ogiwara H, Suenaga M, et al. An Automated Self-Learning Quantification System to Identify Visible Areas in Capsule Endoscopy Images. *J Med Syst.* 2017;41(8). doi:10.1007/s10916-017-0769-5

86. Abou Ali E, Histace A, Camus M, et al. Development and validation of a computed assessment of cleansing score for evaluation of quality of small-bowel visualization in capsule endoscopy. *Endosc Int Open*. 2018;06(06):E646-E651. doi:10.1055/a-0581-8758
87. Oumrani S, Histace A, Abou Ali E, et al. Multi-criterion, automated, high-performance, rapid tool for assessing mucosal visualization quality of still images in small bowel capsule endoscopy. *Endosc Int Open*. 2019;07(08):E944-E948. doi:10.1055/a-0918-5883
88. Pietri O, Rezgui G, Histace A, et al. *Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific Automated Algorithm to Evaluate the Abundance of Bubbles in Small Bowel Capsule Endoscopy*. Vol 06.; 2018. doi:10.1055/a-0573-1044
89. Ponte A, Pinho R, Rodrigues A, Carvalho J. Review of small-bowel cleansing scales in capsule endoscopy: A panoply of choices. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(17):600-609. doi:10.4253/wjge.v8.i17.600
90. Gomes C, Pinho R, Rodrigues A, et al. Impact of the timing of capsule endoscopy in overt obscure gastrointestinal bleeding on yield and rebleeding rate - is sooner than 14 d advisable? Catarina Gomes, Rolando Pinho, Adélia Rodrigues, Ana Ponte, Joana Silva, Jaime Pereira Rodrigues, Mafalda So. *World J Gastrointest Endosc*. 2018;10(4):74-82. doi:10.4253/wjge.v10.i4.74
91. Barbi M, Garcia-Pardo C, Nevarez A, Pons Beltran V, Cardona N. UWB RSS-Based localization for capsule endoscopy using a multilayer phantom and in vivo measurements. *IEEE Trans Antennas Propag*. 2019;67(8):5035-5043. doi:10.1109/TAP.2019.2916629
92. Korman LY, Delvaux M, Gay G, et al. Capsule Endoscopy Structured Terminology (CEST): Proposal of a Standardized and Structured Terminology for Reporting Capsule Endoscopy Procedures. *Endoscopy*. 2005;37(10):951-959. doi:10.1055/s-2005-870329
93. Spada C, McNamara D, Despott EJ, et al. Performance measures for small-bowel endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(5):614-641. doi:10.1177/2050640619850365
94. Garcia Garcia de Paredes A, Gross SA, Hernandez-Lara AH, Hansel SL, Poppers DM, Rajan E. Colorectal Cancer and Polyp Detection Using a New Preparation-Free, Colon-Scan Capsule: A Pilot Study of Safety and Patient Satisfaction. *Dig*

Dis Sci. 2022;67(8):4070-4077. doi:10.1007/s10620-021-07289-4

95. Ching HL, Hale MF, McAlindon ME. Current and future role of magnetically assisted gastric capsule endoscopy in the upper gastrointestinal tract. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9(3):313-321. doi:10.1177/1756283X16633052
96. Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, et al. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology.* 2020;158(1):76-94.e2. doi:10.1053/j.gastro.2019.08.058
97. Domínguez Mínguez T. *Visión Artificial: Aplicaciones Prácticas Con OpenCV - Python.* Macombo. España; 2021.
98. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2019;28(2):73-81. doi:10.1080/13645706.2019.1575882
99. Sullivan P, Gupta S, Powers PD, Marya NB. Artificial Intelligence Research and Development for Application in Video Capsule Endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021;31(2):387-397. doi:10.1016/j.giec.2020.12.009
100. He YS, Su JR, Li Z, Zuo XL, Li YQ. Application of artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy. *J Dig Dis.* 2019;20(12):623-630. doi:10.1111/1751-2980.12827
101. Groof J de, van der Sommen F, van der Putten J, et al. The Argos project: The development of a computer-aided detection system to improve detection of Barrett's neoplasia on white light endoscopy. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(4):538-547. doi:10.1177/2050640619837443
102. de Groof AJ, Struyvenberg MR, Fockens KN, et al. Deep learning algorithm detection of Barrett's neoplasia with high accuracy during live endoscopic procedures: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2020;91(6):1242-1250. doi:10.1016/j.gie.2019.12.048
103. Guo LJ, Xiao X, Wu CC, et al. Real-time automated diagnosis of precancerous lesions and early esophageal squamous cell carcinoma using a deep learning model (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2020;91(1):41-51. doi:10.1016/j.gie.2019.08.018
104. Luo H, Xu G, Li C, et al. Real-time artificial intelligence for detection of upper gastrointestinal cancer by endoscopy: a multicentre, case-control, diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1645-1654. doi:10.1016/S1470-2045(19)30637-0

105. Zheng W, Zhang X, Kim JJ, et al. High Accuracy of Convolutional Neural Network for Evaluation of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images: Preliminary Experience. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(12):e00109. doi:10.14309/ctg.0000000000000109
106. Antonelli G, Gkolfakis P, Tziatzios G, Papanikolaou IS, Triantafyllou K, Hassan C. Artificial intelligence-aided colonoscopy: Recent developments and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2020;26(47):7436-7443. doi:10.3748/wjg.v26.i47.7436
107. Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, et al. Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2021;93(1):77-85.e6. doi:10.1016/j.gie.2020.06.059
108. Leenhardt R, Vasseur P, Li C, et al. A neural network algorithm for detection of GI angiectasia during small-bowel capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(1):189-194. doi:10.1016/j.gie.2018.06.036
109. Tsuboi A, Oka S, Aoyama K, et al. Artificial intelligence using a convolutional neural network for automatic detection of small-bowel angioectasia in capsule endoscopy images. *Dig Endosc Off J Japan Gastroenterol Endosc Soc*. 2020;32(3):382-390. doi:10.1111/den.13507
110. Houdeville C, Souchaud M, Leenhardt R, et al. A multisystem-compatible deep learning-based algorithm for detection and characterization of angiectasias in small-bowel capsule endoscopy. A proof-of-concept study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2021;53(12):1627-1631. doi:10.1016/j.dld.2021.08.026
111. Baopu Li, Meng MQH. Tumor Recognition in Wireless Capsule Endoscopy Images Using Textural Features and SVM-Based Feature Selection. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2012;16(3):323-329. doi:10.1109/TITB.2012.2185807
112. Yuan Y, Meng MQH. Deep learning for polyp recognition in wireless capsule endoscopy images: *Med Phys*. 2017;44(4):1379-1389. doi:10.1002/mp.12147
113. Blanes-Vidal V, Baatrup G, Nadimi ES. Addressing priority challenges in the detection and assessment of colorectal polyps from capsule endoscopy and colonoscopy in colorectal cancer screening using machine learning. *Acta Oncol*. 2019;58(sup1):S29-S36. doi:10.1080/0284186X.2019.1584404
114. Saito H, Aoki T, Aoyama K, et al. Automatic detection and classification of

- protruding lesions in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc.* 2020;92(1):144-151.e1. doi:10.1016/j.gie.2020.01.054
115. Zhou T, Han G, Li BN, et al. Quantitative analysis of patients with celiac disease by video capsule endoscopy: A deep learning method. *Comput Biol Med.* 2017;85:1-6. doi:10.1016/j.combiomed.2017.03.031
116. Wang X, Qian H, Ciaccio EJ, et al. Celiac disease diagnosis from videocapsule endoscopy images with residual learning and deep feature extraction. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020;187:105236. doi:10.1016/j.cmpb.2019.105236
117. Fan S, Xu L, Fan Y, Wei K, Li L. Computer-aided detection of small intestinal ulcer and erosion in wireless capsule endoscopy images. *Phys Med Biol.* 2018;63(16):165001. doi:10.1088/1361-6560/aad51c
118. Aoki T, Yamada A, Aoyama K, et al. Automatic detection of erosions and ulcerations in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc.* 2018;89(2):357-363.e2. doi:10.1016/j.gie.2018.10.027
119. Klang E, Barash Y, Margalit RY, et al. Deep learning algorithms for automated detection of Crohn's disease ulcers by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(3):606-613.e2. doi:10.1016/j.gie.2019.11.012
120. Iakovidis DK, Koulouzidis A. Automatic lesion detection in capsule endoscopy based on color saliency: Closer to an essential adjunct for reviewing software. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(5):877-883. doi:10.1016/j.gie.2014.06.026
121. Ding Z, Shi H, Zhang H, et al. Gastroenterologist-Level Identification of Small-Bowel Diseases and Normal Variants by Capsule Endoscopy Using a Deep-Learning Model. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1044-1054.e5. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.025
122. Noorda R, Nevárez A, Colomer A, Pons Beltrán V, Naranjo V. Automatic evaluation of degree of cleanliness in capsule endoscopy based on a novel CNN architecture. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-13. doi:10.1038/s41598-020-74668-8
123. Leenhardt R, Souchaud M, Houist G, et al. A neural network-based algorithm for assessing the cleanliness of small bowel during capsule endoscopy. *Endoscopy.* 2021. doi:10.1055/a-1301-3841
124. Nam JH, Hwang Y, Oh DJ, et al. Development of a deep learning-based software for calculating cleansing score in small bowel capsule endoscopy. *Sci Rep.*

- 2021;11(1):1-8. doi:10.1038/s41598-021-81686-7
125. Houdeville C, Leenhardt R, Souchaud M, et al. Evaluation by a Machine Learning System of Two Preparations for Small Bowel Capsule Endoscopy: The BUBS (Burst Unpleasant Bubbles with Simethicone) Study. *J Clin Med.* 2022;11(10):2822. doi:10.3390/jcm11102822
 126. Sidhu R, Chetcuti Zammit S, Baltes P, et al. Curriculum for small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2020;52(8):669-686. doi:10.1055/a-1185-1289
 127. Weatherall I, Coombs B. Skin color measurements in terms of CIELAB color space values. *J Invest Dermatol.* 1992;99(4):468-473.
 128. Ojala T., Pietikäinen M. MT. A Generalized Local Binary Pattern Operator for Multiresolution Gray Scale and Rotation Invariant Texture Classification. In: *Singh S., Murshed N., Kropatsch W. (Eds) Advances in Pattern Recognition — ICAPR 2001. ICAPR 2001. Lecture Notes in Computer Science.* Vol 2013. ; 2001.
 129. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-174.
 130. Beasley TM, Schumacher RE. Multiple regression approach to analyzing contingency tables: Post hoc and planned comparison procedures. *J Exp Educ.* 1995;64(1):79-93. doi:10.1080/00220973.1995.9943797
 131. Dray X, Houist G, Le Mouel JP, et al. Prospective evaluation of third-generation small bowel capsule endoscopy videos by independent readers demonstrates poor reproducibility of cleanliness classifications. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(6). doi:10.1016/j.clinre.2020.101612
 132. Becq A, Histace A, Camus M, et al. *Development of a Computed Cleansing Score to Assess Quality of Bowel Preparation in Colon Capsule Endoscopy.* Vol 06.; 2018. doi:10.1055/a-0577-2897
 133. Rahmi G, Cholet F, Gaudric M, et al. Effect of Different Modalities of Purgative Preparation on the Diagnostic Yield of Small Bowel Capsule for the Exploration of Suspected Small Bowel Bleeding: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(2):327-335. doi:10.14309/ajg.0000000000001597
 134. Marmo C, Riccioni ME, Pennazio M, Antonelli G, Spada C, Costamagna G. Small bowel cleansing for capsule endoscopy, systematic review and meta-analysis: Timing is the real issue. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc*

Study Liver. July 2022. doi:10.1016/j.dld.2022.07.002

135. Ponte A, Pinho R, Rodrigues A, et al. Predictive factors of an incomplete examination and inadequate small-bowel cleanliness during capsule endoscopy. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(10):605-611. doi:10.17235/reed.2018.4834/2017
136. Lamba M, Ryan K, Hwang J, et al. Clinical utility of purgative bowel preparation before capsule endoscopy: a multicenter, blinded, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2022;96(5):822-828.e1. doi:10.1016/j.gie.2022.07.010
137. Messmann H, Bisschops R, Antonelli G, et al. Expected value of artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2022;1211-1231. doi:10.1055/a-1950-5694

