



Universitat Autònoma de Barcelona

# **Evaluación de la motilidad intestinal mediante análisis de las imágenes endoluminales**

**Memoria presentada por Carolina Malagelada Prats**

**para optar al grado de Doctor**

**Programa de Doctorado en Medicina**

Barcelona, febrero de 2010

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

Tesis Doctoral dirigida por Fernando Azpiroz Vidaur





Universitat Autònoma de Barcelona

FERNANDO AZPIROZ VIDAUR, Profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona

HAGO CONSTAR

Que la memoria titulada “Evaluación de la motilidad intestinal mediante análisis de las imágenes endoluminales” presentada por CAROLINA MALAGELADA PRATS para optar al grado de Doctor se ha realizado bajo mi dirección, y al considerarla concluida, autorizo su presentación para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos firmo la presente.

Barcelona, febrero de 2010

Dr. Fernando Azpiroz Vidaur

Director de la tesis



La imagen de la portada es una contracción del intestino delgado visualizada mediante cápsula endoscópica.



Quiero dar un sincero agradecimiento a todas las personas que de una manera u otra han colaborado en la realización de esta tesis.

Al Dr. Fernando Azpiroz, esta tesis se la debo. Me introdujo al mundo de la investigación y espero seguir aprendiendo a su lado durante mucho tiempo.

A mi padre, sus consejos tanto personales como profesionales son imprescindibles para mí.

Al grupo del Centro de Visión por Computadora de Bellaterra: Petia Radeva, Jordi Vitrià, Fernando Vilariño, Panagiota Spyridonos, Laura Igual y todos los que han contribuido a esta nueva herramienta diagnóstica. Muy especialmente le quiero dar las gracias a Santi Seguí, por la ilusión con la que entró al proyecto y por haberle dado el empujoncito que necesitaba.

A la Dra. Fosca de Iorio, mi compañera italiana del proyecto. Gracias por el trabajo que dedicaste a este proyecto que tanto ha tardado en dar frutos.

A la Dra. Anna Accarino, por tu apoyo y por haberme transmitido la pasión por la motilidad digestiva.

A María Maluenda y Sara Méndez, ¡cuantas cápsulas hemos dado!  
Gracias, me ha encantado trabajar a vuestro lado.

A todo el servicio de Digestivo de la Vall d'Hebron, por todo lo que he  
aprendido y por vuestro apoyo desde que aparecí por aquí hace 9 años.

A Toni, por haber estado a mi lado incondicionalmente y por tu paciencia  
desde que me decidí por el difícil camino de la medicina.

A mis niños, Miguel y Guillermo, por recordarme cada día lo que es  
verdaderamente importante.



*A mi familia*



## ÍNDICE

### INTRODUCCIÓN

1. FISIOLÓGÍA MOTORA DEL INTESTINO DELGADO	1
1.1. Historia y métodos de estudio	1
1.2. Estructura anatómica	3
1.3. Movimiento del contenido intraluminal	4
1.4. Actividad contráctil	5
1.4.1. Musculatura circular y longitudinal	6
1.4.2. Características de las contracciones intestinales	6
1.5. Patrones de contracciones	8
1.5.1. Complejo motor migratorio	8
1.5.2. Patrón postprandial	10
1.5.3. Otros patrones	11
1.5.4. Correlación de los patrones y el movimiento intraluminal	12
1.6. Regulación de la motilidad del intestino delgado	13
2. ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO	16
2.1. Etiopatogenia	16
2.2. Manifestaciones clínicas	18
2.3. Diagnóstico	19
2.4. Tratamiento	21
3. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN MOTORA INTESTINAL	23
3.1. Manometría gastrointestinal	23
3.1.1. Patrón manométrico normal	26
3.1.2. Patrones manométricos anormales	28

3.2. Gammagrafía intestinal	32
3.3. Test del aliento de lactulosa	33
3.4. Tránsito de gas	33
3.5. Métodos potencialmente aplicables	35
4. CÁPSULA ENDOSCÓPICA	36
4.1. Aspectos técnicos e indicaciones	37
4.2. Cápsula Agile	40
4.3. Procedimiento	41
<b>HIPÓTESIS</b>	47
<b>OBJETIVOS</b>	51
<b>PUBLICACIÓN 1: NEW INSIGHT INTO INTESTINAL MOTOR FUNCTION VIA NON-INVASIVE ENDOLUMINAL IMAGE ANALYSIS</b>	55
Abstract	56
Introduction	57
Methods	59
Participants	59
Endoluminal imaging	63
Test procedure	63
Analysis of specific patterns	64
Statistical analysis	69
Algorithm for discrimination between patients and healthy subjects	70
Results	74
Healthy subjects	74
Patients with manometric criteria of intestinal dysmotility	74

Discrimination between patients and healthy subjects	
by machine learning technique	77
Discussion	78
References	83
<b>PUBLICACIÓN 2: INTESTINAL MOTOR ACTIVITY, ENDOLUMINAL</b>	
<b>MOTION AND TRANSIT</b>	89
Abstract	90
Introduction	91
Methods	92
Participants	92
Endoluminal imaging and capsule displacement	92
Experimental procedure	93
Experimental design	93
Data analysis	94
Statistical analysis	98
Results	99
Fasting activity	99
Effect of glucagon	99
Effect of body motion	102
Discussion	103
References	107
<b>DISCUSIÓN GENERAL</b>	113
<b>CONCLUSIONES</b>	121
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	125



# INTRODUCCIÓN





## **1. FISIOLÓGÍA MOTORA DEL INTESTINO DELGADO**

### **1.1 Historia y métodos de estudio**

El intestino delgado lleva a cabo la digestión final y absorción de nutrientes tras la digestión inicial gástrica, y vacía los residuos en el colon, por lo que cuenta con un sistema de propulsión del contenido regulada de forma precisa.

Los primeros estudios de la motilidad intestinal se iniciaron a mediados del siglo XVIII. Muchas de los estudios iniciales consistieron en la observación directa del intestino a través de hernias y fístulas de la pared abdominal, o a través de laparotomías en animales anestesiados. Estas técnicas permitieron observaciones prolongadas y descripción de las contracciones intestinales pero no datos cuantitativos registrables. Técnicas radiológicas fueron introducidas por Cannon a principios del siglo pasado (Cannon WB, 1902). Describió el movimiento del bismuto a través del intestino delgado del gato no anestesiado. Muchas de los términos empleados en sus trabajos todavía se emplean hoy en día. La radiología tiene la ventaja que permite seguir el movimiento de materiales a través de la luz intestinal en animales conscientes. Sin embargo, las contracciones intestinales no pueden ser visualizadas directamente y no pueden ser cuantificadas. Además, la superposición de las asas dificulta el estudio de todas las áreas del intestino delgado porque resulta imposible distinguir en que zona se encuentra el contenido.

Al final del siglo XVIII se desarrollaron métodos de registro gráfico para medir las contracciones del intestino delgado en animales anestesiados. La técnica de introducir un balón en la luz intestinal para registrar las contracciones de la capa muscular se difundió tras los trabajos de Bayliss y Starling (Bayliss WM, 1899). Esta técnica permite cuantificar las contracciones y obtener un registro

permanente. Modificaciones posteriores han permitido desarrollar las sondas de perfusión, es decir, catéteres con una apertura en la luz intestinal y perfundidos con agua. La presión sobre la columna de agua permite el registro de las oclusiones de la luz intestinal. La principal desventaja de estos métodos es que requieren la colocación de un catéter hasta el interior del intestino y que no permiten medir el efecto de las contracciones sobre el contenido intestinal.

A mediados del siglo pasado el interés se centró en la monitorización de las contracciones mediante colocación de sensores sobre la superficie del intestino. Se estudió tanto la actividad mecánica como mioeléctrica del intestino. La electromiografía presenta la ventaja de que los electrodos se colocan directamente sobre la serosa, sin estimular los receptores mucosos. Los electrodos son pequeños y pueden ser implantados en múltiples puntos del intestino para monitorización simultánea. Además permiten registrar la actividad de tanto el intestino que se contrae como el que se encuentra en reposo (Bass P, 1961). La principal desventaja es que se debe asumir la correlación de la actividad eléctrica con la mecánica. Se han desarrollado dos tipos de sensores mecánicos. Transductores de tensión se emplean para medir la fuerza de la contracción. Los sensores se cosen directamente sobre el intestino y se pueden orientar para detectar la capa circular o longitudinal. Los transductores de desplazamiento se han utilizado menos. Permiten medir la distancia entre dos sensores, por lo que son especialmente útiles para estudiar esfínteres.

El tránsito intestinal se puede estudiar siguiendo el progreso de un material marcado a través de la luz. Se han empleado múltiples modelos experimentales. Entre ellos, la simple determinación en las heces de una

sustancia ingerida previamente. Posteriormente se desarrollaron técnicas de marcaje de alimentos con radioisótopos y registro mediante gammagrafía (Hansky J, 1962). Las pruebas del aliento de hidrógeno emplean azúcares no absorbibles. A su llegada al colon se inicia su fermentación y se produce un incremento en el hidrógeno exhalado (Corbett CL, 1981). Por tanto, mediante esta técnica se mide conjuntamente el tránsito gástrico y del intestino delgado. La presencia de sobrecrecimiento bacteriano puede dificultar la interpretación de los resultados de estas pruebas. Asimismo, en algunos casos, es difícil detectar el momento preciso en el que se inicia el incremento en la exhalación de hidrógeno.

La combinación de las pruebas previamente descritas en estudios *in vivo* podría dar mayor información sobre el tipo y patrones de contracciones que producen la propulsión. Por ejemplo, se ha combinado el registro de contracciones con técnicas radiológicas para obtener información sobre la función propulsiva de las contracciones (Friedman G, 1965).

## **1.2 Estructura anatómica**

El intestino delgado es una estructura tubular que se extiende desde el estómago hasta el ciego. Su longitud varía entre 5 y 8 metros. Dentro de la cavidad abdominal se encuentra suspendido del mesenterio, con movimiento libre de las asas. Su diámetro se calcula como la mitad de la del colon, aunque no es constante y decrece a lo largo del intestino. El intestino delgado es una estructura continuada, pero se divide funcionalmente en tres partes: duodeno, yeyuno e íleon. El duodeno constituye los primeros 25-30 cm y el yeyuno e íleon las 2/5 y 3/5 partes restantes respectivamente.

A todos los niveles, el intestino delgado se compone de cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular externa y serosa. La mucosa es la capa más interna y por tanto, la que entra en contacto con los alimentos ingeridos. Sus funciones básicamente son la digestión y la absorción. La submucosa, tal como su nombre indica, se encuentra bajo la mucosa y se compone principalmente de tejido conectivo, linfático y vascular. La muscular presenta dos capas, una más interna gruesa en la que las células se orientan en sentido circular y otra más externa y delgada en la que las células se orientan en sentido longitudinal. Ambas se componen de fibra muscular lisa y se extienden a lo largo de todo el intestino. Las células de músculo liso son fusiformes con una longitud aproximada de 40 a 100  $\mu\text{m}$  y un diámetro de 2 a 8  $\mu\text{m}$ . Presentan comunicación eléctrica directa a través de uniones estrechas (“gap junctions”), formando un sincitio que permite una actividad contráctil como unidad. La capa más externa del intestino, la serosa, se compone de una fina capa de células epiteliales y tejido conectivo (Johnson L, 1987).

### **1.3 Movimiento del contenido intraluminal**

Aproximadamente de 6 a 12 litros de nutrientes parcialmente digeridos, agua y secreciones atraviesan el intestino delgado diariamente. De esta cantidad, solamente 1500 ml llegan al colon. Por tanto, la mayoría de nutrientes, electrolitos y agua son absorbidos a su paso por el intestino delgado. Las contracciones coordinadas de las capas de músculo liso permiten la mezcla de los nutrientes con las enzimas digestivas, la distribución del contenido para su absorción y la propulsión distal del contenido para aclarar los residuos del tubo digestivo (Johnson L, 1987).

Se ha demostrado que el contenido intestinal se mueve tanto en dirección proximal como distal, sin embargo, globalmente el movimiento es caudal. La velocidad del tránsito varía a lo largo del intestino. El mayor enlentecimiento se produce en el íleon (Kerlin P and Phillips, 1982). Estudios realizados con fibra no digerible demuestran una retención en el íleon de varias horas (Kerlin P, 1982).

El tránsito de líquidos y sólidos en el intestino delgado es similar (Malagelada JR, 1984), a diferencia del estómago en el que los líquidos se vacían más rápidamente que los sólidos. El tipo de contenido puede modificar el tránsito. Así, el tiempo de tránsito disminuye al administrar sustancias no-absorbibles, osmóticamente activas (Read NW, 1982) o al perfundir líquido directamente en el intestino (Williams NS, 1984). En cambio, la infusión directa de lípidos en el íleon disminuye el tiempo de tránsito (Kinsman RI, 1984).

El tránsito a través del intestino es irregular y complejo. Así, el contenido puede permanecer en un mismo punto durante periodos prolongados. Posteriormente se fracciona en segmentos que son mezclados con un movimiento de tipo vaivén. Finalmente, algunos segmentos se unen y son propulsados a velocidad variable a una región más distal (Cannon WB, 1902).

#### **1.4 Actividad contráctil**

Las diferentes regiones del intestino presentan diferencias en cuanto a su inervación, distribución de hormonas digestivas y neurotransmisores, respuesta a diferentes sustancias químicas y en los patrones de contractilidad (Nowak TV, 1985;Phillips SF, 1988). Las diferencias más pronunciadas aparecen en ambos extremos del intestino delgado. El duodeno debe acomodar los

contenidos evacuados del estómago y tiene un papel regulador del vaciado gástrico (Weisbrodt NW, 1969). En el otro extremo, el íleon debe propulsar su contenido al colon. Cada zona del intestino difiere en sus funciones digestivas y absortivas, por lo que la motilidad debería ser estudiada en todos los niveles.

#### 1.4.1 Musculatura circular y longitudinal

El estudio "in vivo" de cada capa muscular de forma individual es complejo y los resultados son discrepantes. Se han estudios realizado mediante diversas técnicas como transductores de presión, marcadores subserosos y electrodos de superficie. Aparentemente ambas capas son capaces de contraerse independientemente, pero algunos estudios sugieren que el papel de la capa longitudinal es mínimo (Bortoff A, 1972). Tampoco se ha determinado si las contracciones de ambas capas son simultáneas o si se produce relajación de una mientras la otra se contrae. Las contracciones de ambas capas podrían ser las responsables del movimiento del quimo intestinal, pero las contracciones de la capa circular se consideran fundamentales para la propulsión distal del contenido (Melville J, 1975). Los registros combinados de presión intraluminal y radiología, muestran que la mayor parte de los movimientos de quimo tienen lugar durante contracciones de la musculatura circular que incrementan la presión intraluminal (Friedman G, 1965).

#### 1.4.2 Características de las contracciones intestinales

Es complejo determinar la longitud del segmento intestinal que se contrae. El intestino delgado se puede considerar como una serie de unidades contráctiles solapadas. Así, la longitud de un segmento en contracción dependerá de cuantas de estas unidades se encuentran activadas simultáneamente. Las células de músculo liso del intestino presentan cambios del potencial de

membrana que controlan la excitabilidad muscular. Estos cambios de potencial son sincrónicos en múltiples células de modo que un segmento relativamente largo puede ser excitado simultáneamente. La longitud del segmento depende de múltiples variables incluyendo la especie y la región del intestino estudiada. Además, el hecho de que una región esté preparada para contraerse, no quiere decir que necesariamente se vaya a contraer. Por tanto, solo se puede predecir la longitud máxima que podría contraerse simultáneamente, no la longitud que finalmente lo hará (Johnson L, 1987).

La fuerza de la musculatura circular y el aumento de la presión intraluminal producido por las contracciones intestinales son igualmente complejos de determinar. Los valores obtenidos dependen tanto de la técnica empleada como de la especie y de las condiciones experimentales. En humanos, los valores de presión intraluminal obtenidos varían entre  $< 5\text{mmHg}$  y  $> 50\text{mmHg}$  (Foulk WT, 1954;Kewenter J, 1960).

Contracciones y cambios en la presión intraluminal se dividen en dos tipos básicamente, fásicas y tónicas. Las contracciones fásicas presentan un inicio y un fin bien definido y duración de escasos segundos. Las contracciones tónicas generalmente consisten en elevaciones de la presión basal, con inicio y fin difícil de determinar y con duración de hasta varios minutos. En humanos, la mayoría de contracciones son fásicas de aproximadamente 5 segundos de duración (Foulk WT, 1954). Las contracciones tónicas pueden ser prolongadas (se han registrado hasta de 8 minutos) (Foulk WT, 1954;Code CF, 1957) y generalmente se acompañan de contracciones fásicas superpuestas. Este tipo de contracciones no se conocen bien. Se observan sobretodo en estudios manométricos con registro de presión intraluminal, sin embargo, no se

observan en estudios mioeléctricos. Se ha sugerido que estas contracciones no son imprescindibles para un correcto tránsito del contenido intestinal (Friedman G, 1965; Christensen J, 1971).

Las contracciones se producen en múltiples puntos a lo largo del intestino delgado. El efecto de las contracciones sobre el contenido depende de la distribución espacial y temporal de las contracciones en puntos adyacentes.

Si un segmento intestinal se contrae y relaja mientras los segmentos proximal y distal al mismo se encuentran inactivos, el contenido será desplazado en ambas direcciones. Si las zonas de contracción y relajación se producen en segmentos largos del intestino, se producirá una división del contenido en segmentos con escasa propulsión neta. Este tipo de patrón contráctil se ha denominado segmentación. En cambio, si las contracciones en zonas adyacentes se producen en una secuencia de proximal a distal, se produce tránsito del contenido. Este tipo de movimiento se denomina peristaltismo (Schuster MM, 2002). Bayliss y Starling describieron el reflejo peristáltico: cuando se distiende el intestino en un punto, se produce contracción por encima del punto y relajación por debajo (Bayliss WM, 1899).

## **1.5 Patrones de contracciones**

### **1.5.1 Complejo motor migratorio**

Registrando periodos prolongados de la motilidad digestivo en perros con transductores de tensión Carlson et al describieron cuatro patrones de contractilidad (Carlson GM, 1970). El patrón denominado intermedio se observó en animales tras la ingesta. Consistía en contracciones aleatorias de amplitud variable. Los otros tres patrones, basal, “preburst” y “burst”, se observaron en



perros que se encontraban en ayunas desde hacía más de 12h y seguían un orden cíclico. La actividad basal se caracterizaba por la ausencia de contracciones durante aproximadamente 50 minutos. A continuación, el patrón de actividad “preburst” se caracterizaba por contracciones que incrementaban en número e intensidad durante aproximadamente 10 minutos. Finalmente se producía el periodo llamado “burst”, en el que aparecen contracciones de elevada amplitud a la máxima frecuencia que permite el duodeno. Este último periodo duraba aproximadamente 15 minutos y terminaba de forma brusca seguido por un nuevo periodo de actividad basal. En 1969 Szurszewski confirmó estos hallazgos con registros de la actividad mioeléctrica en perros conscientes (Szurszewski JH, 1969). Además, observó que el patrón de actividad intensa (que él denominó complejo eléctrico) se iniciaba en el duodeno o yeyuno proximal y migraba a lo largo del intestino. Cuando un complejo alcanzaba el íleon, ya se había iniciado otro en el intestino proximal.

La descripción de estos patrones cíclicos en el perro fue completado por Carlson et al. y por Code y Marlett (Carlson GM, 1972; Code CF, 1975). Denominaron el ciclo completo de actividad motora en ayunas como complejo mioeléctrico interdigestivo y lo dividieron en cuatro fases. La fase 1 era el periodo con ausencia de contracciones. La fase 2 era el periodo en el que se producía una actividad eléctrica aleatoria. En la fase 3 aparecía la actividad contráctil máxima, y finalmente la fase 4 correspondía a un periodo corto de retorno a la actividad de fase 1. Estas fases migraban a lo largo del intestino y también incluían el estómago.

Estudios mediante registros eléctricos y mecánicos confirmaron la presencia del complejo motor migratorio en el intestino humano. Vantrappen et al.

estudiaron las fases del complejo mediante catéteres de perfusión en voluntarios sanos (Vantrappen G, 1977). Los complejos motores se producían cada 84-112 minutos y migraban a una velocidad de 6 a 8 cm por minuto en el intestino proximal. No todos los complejos se iniciaban en el punto de registro más proximal. Así en humanos, más que en otras especies, el punto de inicio del complejo motor migratorio es variable (Kerlin P and Phillips, 1982; Kellow JE, 1986).

#### 1.5.2 Patrón postprandial

En la mayoría de las especies, el complejo motor migratorio se ve interrumpido cuando se ingiere alimento. El patrón intermedio descrito en perros por Carlson et al. (50) consistía en una actividad contráctil aleatoria, de amplitud variable. Este patrón se ha descrito en otras especies, incluyendo el hombre (Vantrappen G, 1977).

En el perro, el número de contracciones por unidad de tiempo observado durante el periodo postprandial depende de la composición del alimento ingerido. El efecto de nutrientes específicos fue estudiado por Schang et al. (Schang JC, 1978). El suero salino no inducía ningún efecto sobre la actividad mioeléctrica. Glucosa, caseína y triglicéridos de cadena infundidos en el duodeno independientemente, interrumpían la actividad del complejo motor migratorio. La glucosa producía el mayor número de potenciales de acción, después los péptidos y finalmente los lípidos. Las diferencias entre la administración de 7.5 y 15 kcal/kg fueron escasas.

La duración del patrón postprandial depende de la especie estudiada, así como de la cantidad y la composición del alimento que se ha ingerido. Así, DeWever et al. demostraron que la interrupción del complejo motor migratorio era mas

prolongada a mayor cantidad de alimento ingerido (DeWever I, 1978). En los estudios de Schang et al. la administración de nutrientes intraduodenales mostró hallazgos similares y demostró que según si se infundían carbohidratos, proteínas o lípidos, la duración del periodo era diferente (Schang JC, 1978). Así, la infusión intraduodenal de 15 kcal/kg de péptidos, glucosa y triglicéridos de cadena media produjo patrones postprandiales de 165, 285 y 450 minutos respectivamente. El periodo postprandial en humanos es más breve. Vantrappen et al. demostraron que una comida de 450 kcal resultaba en una interrupción del complejo motor migratorio de 3,5 horas (Vantrappen G, 1977). El periodo postprandial consiste en la sustitución del complejo motor migratorio por actividad motora continua de baja intensidad. Los estudios para caracterizar este patrón han sido escasos. Dusdieker y Summers emplearon electrodos próximos sobre el intestino y demostraron que aproximadamente la mitad de las contracciones se producían en un único electrodo sin extenderse a las zonas adyacentes (Dusdieker NS, 1980).

### 1.5.3 Otros patrones

El patrón llamado ritmo minuto ha sido descrito en varias especies. Este patrón consiste en escasas salvas de contracciones que aparecen en el intestino proximal y que pueden migrar o no a lo largo del intestino. Si aparece en el periodo post-prandial sugiere obstrucción intestinal (Summers RW, 1983), pero también se ha observado en pacientes afectos de intestino irritable (Kellow JE, 1990).

En casos de diarrea por gastroenteritis o por administración de laxantes se han observado contracciones de gran amplitud que migran a lo largo del intestino con actividad propulsiva (Coremans G, 1987).

Se ha descrito asimismo, un patrón motor intestinal previo al vómito. Consiste en una o más contracciones que se inician en el intestino medio o distal y que migran en dirección proximal. La llegada de las contracciones al duodeno coincide con el inicio del vómito (Thompson DG, 1982).

#### 1.5.4 Correlación de los patrones de contracciones y el movimiento del contenido luminal

Reinke et al. observaron que la actividad de la fase 3 se correlacionaba con la expulsión de moco a través de una cánula colocada en el intestino delgado (Reinke DA, 1967). Tras estas observaciones, Szurszewski y Code postularon que el complejo motor migratorio podría ser el responsable de la “limpieza” del intestino, manteniéndolo libre de residuos tras el patrón postprandial (Szurszewski JH, 1969). Code y Schlegel combinaron cineradiología con registros de la actividad mioeléctrica para demostrar que efectivamente el contenido intestinal era propulsado por delante de la actividad motora de la fase 3. Si se inyectaba un material en una asa en fase 3, rápidamente era propagado a tramos distales. En cambio, si se inyectaba en fase 1, no se detectaba ningún movimiento (Code CF, 1979). Bueno et al. estudiaron el movimiento de un marcador no absorbible a través del intestino. El tiempo que tardaba un bolo en atravesar el intestino dependía de la fase del complejo motor migratorio en la que se administraba. Si el marcador se administraba en fase 2, tardaba 4 veces menos que si se introducía en fase 1 (Bueno L, 1975). Estudios en humanos obtuvieron resultados similares. Kerlin et al. combinaron manometría y dilución de un marcador para monitorizar el flujo intestinal. Durante el periodo de ayunas, el 50% del flujo se produjo durante la fase 3 del complejo motor migratorio, a pesar de que la fase 3 únicamente ocupaba el

30% del tiempo de registro. Con la ingesta se produjo un incremento en el flujo intestinal; en el periodo postprandial aproximadamente 60% de los alimentos había sido excretado del intestino delgado. Sin embargo, tras el primer complejo motor migratorio, más del 90% del contenido intestinal había sido excretado (Kerlin P, 1982).

Así, dado que algunas fases del complejo motor migratorio son altamente propulsivas, Vantrappen et al. propusieron que en algunas patologías podía haber ausencia o alteración de estas fases. En 12 pacientes con sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, demostraron que en 5 de ellos había una alteración clara del complejo motor migratorio (Vantrappen G, 1977). Otros estudios en ratas mostraron que la inhibición farmacológica del complejo motor migratorio producía un incremento en las bacterias del contenido intestinal (Scott LD, 1982). También se ha demostrado que el propio sobrecrecimiento bacteriano produce una inhibición de la actividad motora intestinal. Así, en ratas con sobrecrecimiento bacteriano se demostró una reducción en el número de complejos motores migratorios (Justus PG, 1984).

### **1.6 Regulación de la motilidad del intestino delgado**

La motilidad intestinal se regula a tres niveles: localmente, mediante el sistema nervioso entérico y las hormonas digestivas de acción paracrina; periféricamente mediante el sistema nervioso autónomo que incluye arcos reflejos nerviosos y participación humoral suprarrenal; y centralmente mediante el sistema nervioso central (Schuster MM, 2002).

Los circuitos neuronales del sistema nervioso entérico organizan y coordinan localmente las funciones del tubo digestivo. Aunque es independiente, su

funcionamiento es modulado por el sistema nervioso central y autónomo. Se encuentra localizado en los plexos intramurales del tubo digestivo: el plexo mientérico de Auerbach, situado entre las capas musculares circular y longitudinal de la pared digestiva y el plexo submucoso de Meissner, situado entre la capa muscular circular y la mucosa. Estos plexos se extienden de forma continua a lo largo de todo el tubo digestivo. Las neuronas entéricas se dividen en excitatorias o inhibitorias según el tipo de neurotransmisores que contienen. Así, la liberación coordinada de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios producen el reflejo peristáltico y por tanto, la actividad propulsiva del intestino (Malagelada J-R, 1989; Rouillon JM, 1991).

El sistema nervioso autónomo modula el sistema nervioso entérico por medio de arcos reflejos y además sirve de vía de conexión entre el tubo digestivo y los centros superiores del sistema nervioso central. Tanto las vías parasimpáticas como simpáticas conducen información al sistema nervioso central para la regulación de la función digestiva a través de arcos reflejos (King BF, 1989). El sistema simpático además contiene vías que recogen información sensitiva que producen la percepción de sensaciones abdominales (Accarino AM, 1992; Serra J, 1998).

El potencial eléctrico en reposo del músculo liso intestinal se encuentra entre -60 y -65 mV. Este potencial se interrumpe de forma cíclica por intervalos de despolarización denominados ondas lentas. Las células intersticiales de Cajal, también llamadas células marcapaso, son las responsables de estas ondas lentas. Su frecuencia desciende a lo largo del intestino delgado: en el duodeno la frecuencia máxima es de 12 ondas por minuto y en íleon de 7 ondas por minuto. Las ondas lentas primero se propagan de forma circular y

posteriormente en dirección ascendente y descendente formando anillos de despolarización. No todas las ondas lentas generan una contracción intestinal, pero sí determinan su frecuencia máxima. Solamente cuando un potencial de acción se dispara sobre la onda lenta se produce un rápido incremento en el calcio intracelular y se contraen las fibras musculares. Cuando se produce una contracción, la propagación de las ondas lentas produce también una propagación de las contracciones intestinales a lo largo de un segmento intestinal de longitud variable (Schuster MM, 2002).

## **2. ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO**

Las alteraciones de la motilidad del intestino delgado se producen por afectación de la capa muscular del intestino o por afectación de los sistemas de regulación neural. En algunos casos no se produce ninguna manifestación clínica y pasan desapercibidas, como por ejemplo en la neuropatía visceral asintomática de la diabetes. Si se producen síntomas, estos pueden ser variables. Algunos pacientes presentan síntomas de tipo inespecífico que pueden simular un cuadro de dispepsia o intestino irritable (Soffer E, 1996). Los casos graves se pueden manifestar como cuadros que asemejan una obstrucción intestinal, pseudo-obstrucción intestinal o bien, síntomas post-prandiales severos que les impiden una ingesta calórica suficiente para mantener el peso corporal. En nuestro trabajo nos vamos a centrar en los síndromes severos de tipo pseudo-obstrutivo o intolerancia a la ingesta.

### **2.1 Etiopatogenia**

Las alteraciones de la motilidad del intestino delgado se pueden producir por afectación de cualquiera de los elementos implicados en la función motora, desde el sistema nervioso central hasta la fibra muscular. Según si la alteración es a nivel de la capacidad contráctil de la pared intestinal o a nivel de los elementos de control de la motilidad digestiva, los trastornos motores intestinales se clasifican como de tipo miopático o neuropático respectivamente (Rosa-E-Silva, 2006; Antonucci A, 2008).

La mayoría de casos son de causa idiopática (95% en una serie extensa italiana) (Stanghellini V, 2005), aunque siempre deben descartarse las causas de trastorno motor secundario por su potencial tratamiento. Se han descrito



formas hereditarias debidas a mutaciones tanto de herencia dominante, recesiva o ligada al cromosoma X, aunque la mayoría de casos son esporádicos. En los casos secundarios, las causas más frecuentes son las enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico), la amiloidosis, algunas miopatías somáticas (distrofia miotónica) y enfermedades endocrinas (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo) (Greydanus MP, 1989). La afectación del sistema nervioso autónomo a nivel central (Parkinson, síndrome de Shy-Drager, accidente vascular cerebral, neoplasia) o periférico (neuropatía diabética) puede afectar a los sistemas de control de la motilidad intestinal. La enfermedad de Chagas, que afecta el plexo mientérico, puede producir cuadros de pseudo-obstrucción, pero es muy rara fuera de las zonas endémicas. Los pacientes con cáncer pueden presentar alteraciones de la motilidad intestinal por una neuropatía paraneoplásica. El tumor más frecuentemente asociado a este tipo de síndrome es el carcinoma de células pequeñas del pulmón, seguido de el tumor carcinoide, cáncer de mama, de ovario, linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple (Chinn JS, 1988). El mecanismo en esos casos se debe a la presencia de anticuerpos contra el plexo mientérico (Lennon VA, 1991). La infiltración intestinal difusa por linfocitos o eosinófilos, así como la enfermedad celíaca pueden alterar la motilidad intestinal. Siempre se debe descartar la causa farmacológica, especialmente el uso de clonidina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y opiáceos. Los trastornos motores primarios generalmente se deben a miopatías o neuropatías viscerales de tipo familiar o esporádico. Las miopatías mitocondriales son causa de dismotilidad intestinal (Amiot A, 2009); la que se asocia con mayor frecuencia a este cuadro es la encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal (MNGIE). Se trata de

una enfermedad autosómica recesiva originada por una mutación del gen de la enzima timidin-fosforilasa. La acumulación de sus metabolitos produce toxicidad mitocondrial y afectación de la función neuromuscular del intestino (Giordano C, 2008).

## **2.2 Manifestaciones clínicas**

En general los pacientes presentan síntomas gastrointestinales crónicos de inicio insidioso, que evolucionan a crisis pseudo-oclusivas similares a una obstrucción mecánica aguda. Durante las crisis agudas los pacientes presentan un cuadro de dolor abdominal, distensión, náuseas y vómitos. En la radiología simple de abdomen en bipedestación aparecen niveles hidroaéreos, que pueden llevar al paciente a una intervención quirúrgica innecesaria. Con tratamiento conservador estas crisis generalmente evolucionan favorablemente. En las pruebas complementarias endoscópicas y/o de imagen no se objetiva ninguna causa mecánica de la crisis. En pacientes que han sido sometidos a repetidas cirugías, pueden producirse adherencias intestinales concomitantes que contribuyen todavía más a dificultar el diagnóstico. Posterior a las crisis, el paciente puede quedar asintomático o presentar algún síntoma residual, como distensión abdominal, dolor, diarrea o estreñimiento (Mann SD, 1997).

Algunos pacientes no presentan crisis agudas de oclusión intestinal, y refieren síntomas gastrointestinales crónicos. El diagnóstico clínico en estos pacientes se basa en la imposibilidad de mantener un estado nutricional correcto acompañado de síntomas digestivos: dolor abdominal, distensión, plenitud postprandial, estreñimiento y/o náuseas y vómitos (Lindberg G, 2009a). Si

presentan diarrea y/o esteatorrea, generalmente es secundario a sobrecrecimiento bacteriano. Algunos pacientes presentan afectación de otros tramos del tubo digestivo como el esófago, en forma de disfagia o del estómago en forma de gastroparesia. Dado que con frecuencia se trata de enfermedades sistémicas, también debe investigarse la afectación neuromiopática del sistema urinario y la presencia de síntomas disautonómicos.

### **2.3 Diagnóstico**

El objetivo inicial del estudio del paciente con sospecha de alteración de la motilidad intestinal debe ser excluir una lesión orgánica que produzca suboclusión mecánica intestinal. El estudio debe ser minucioso y debe incluir pruebas endoscópicas y de imagen. Una vez descartada, se inicia el estudio de un posible trastorno de la motilidad intestinal. La manometría intestinal es actualmente la principal prueba diagnóstica en estos pacientes (ver descripción detallada en la sección siguiente) (Camilleri M, 2008). Los patrones motores anormales pueden corresponder a una miopatía, a una neuropatía o a una obstrucción intestinal. En caso de miopatía existe una disminución de la capacidad contráctil intestinal, pero con una organización de la actividad motora normal. En las neuropatías se produce el patrón opuesto: el intestino es capaz de generar contracciones de amplitud normal, pero la actividad está desorganizada. Por último, si existe obstrucción mecánica parcial del intestino, se detectan unas contracciones rítmicas que corresponden a un peristaltismo de lucha. En estos casos se debe sospechar una oclusión mecánica parcial que ha pasado desapercibida en las exploraciones previas.

Sin embargo, un trazado normal no permite excluir que estos pacientes tengan formas menores de alteración de la motilidad, no detectables por manometría.

Según la evolución clínica se puede repetir la prueba al cabo de unos meses.

Si se detecta una alteración manométrica de tipo miopático o neuropático hay que determinar si se trata de una forma secundaria y si otros segmentos del tubo digestivo (esófago, estómago, colon, ano-recto) están afectados. Los trastornos motores del intestino con frecuencia se acompañan de sobrecrecimiento bacteriano que hay que descartar mediante pruebas específicas.

En casos graves de causa desconocida, se pueden realizar biopsias transmurales del intestino que pueden ayudar a aclarar el diagnóstico.

Mediante laparotomía o laparoscopia se realiza una revisión cuidadosa de la cavidad abdominal y, una vez confirmada la ausencia de alteraciones mecánicas, se toman biopsias de todo el grosor de la pared del intestino delgado (Knowles CH, 2008). El estudio anatomopatológico es complejo y, por tanto, solo debe realizarse en centros especializados de referencia (Knowles CH, 2009). Histológicamente las alteraciones de la motilidad intestinal se dividen en neuropatías, mesenquimopatías y miopatías, según si predomina la afectación de las neuronas entéricas, células intersticiales de Cajal o fibras de músculo liso respectivamente. Las neuropatías intestinales se subdividen en neuropatías inflamatorias y degenerativas, según la presencia de un infiltrado linfocitario alrededor de los plexos mientéricos (ganglionitis mientérica). Con frecuencia, las neuropatías inflamatorias son secundarias a otras patologías, de tipo autoinmune, infeccioso o paraneoplásico y pueden responder a tratamientos específicos. Las formas degenerativas se caracterizan por la

pérdida de neuronas en los plexos mientéricos, y proliferación de la glía. En las mesenquimopatías intestinales se produce una alteración en el número y estructura de las células intersticiales de Cajal. Existe evidencia creciente de que estas células tienen un importante papel en la regulación de la motilidad intestinal (Jain D, 2003). Las alteraciones histológicas en las miopatías intestinales pueden ser evidentes, en forma de fibrosis y vacuolización de la capa muscular. Otros casos muestran únicamente una alteración en el análisis inmunohistoquímico de proteínas musculares ( $\alpha$ -actina y miosina) (De Giorgio R, 2004; Lindberg G, 2009b).

## **2.4 Tratamiento**

En caso de crisis aguda de pseudo-obstrucción, el paciente debe ser tratado de forma similar a las obstrucciones mecánicas. Se mantiene el paciente en ayunas, con fluidos y electrolitos por vía endovenosa y se debe realizar descompresión abdominal mediante sonda naso-gástrica en aspiración. Si el episodio es prolongado debe administrarse nutrición parenteral. Eritromicina, octreotido o neostigmina pueden ser empleados para estimular la motilidad gastrointestinal.

En la mayoría de casos el paciente presenta un estado nutricional pobre. Con frecuencia precisan ingestas pequeñas, frecuentes y bajas en grasas y fibra. Algunos pacientes precisan suplementos nutricionales orales. En los pacientes con afectación gástrica o duodenal que no toleran la ingesta por vía oral, se puede administrar nutrición enteral a través de una sonda yeyunal. En los casos más graves, con insuficiencia intestinal, el paciente precisa nutrición parenteral domiciliaria. Este tipo de nutrición se encuentra limitada por las

complicaciones asociadas: insuficiencia hepática, sepsis o trombosis de los catéteres intravasculares. Si aparecen este tipo de complicaciones y si el paciente no presenta contraindicaciones, se indica el trasplante intestinal (Quigley EM, 1996).

Los estomas de descarga son efectivos en los pacientes con importante retención de secreciones. La resección intestinal puede proporcionar mejoría en caso de dilatación segmentaria, pero generalmente estos procesos son difusos y la intervención puede deteriorar al paciente.

El objetivo del tratamiento farmacológico en la mayoría de casos es controlar los síntomas. Se emplean antieméticos, antisecretores, espasmolíticos, laxantes, antidiarreicos y analgésicos. Los procinéticos incluyen cisaprida (retirado de la mayoría de mercados por sus efectos cardiotóxicos), cinitaprida, eritromicina, neostigmina, octreotido, metoclopramida y domperidona (Camilleri M, 1996). En caso de sobrecrecimiento bacteriano se deben administrar antibióticos cíclicos por vía oral. Si es posible, se dará preferencia a los antibióticos no reabsorbibles como la rifaximina por sus menores efectos secundarios. Existe un pequeño subgrupo de pacientes, en los que la biopsia intestinal objetiva una neuropatía inflamatoria. En estos casos está indicado realizar un intento terapéutico con corticoides e inmunosupresores con el objetivo de reducir la inflamación y revertir el trastorno motor.

La respuesta al tratamiento y el pronóstico son variables. Las miopatías suelen seguir un curso progresivo. Algunos pacientes con neuropatía presentan una enfermedad benigna con brotes agudos muy espaciados a lo largo del tiempo, o bien con síntomas crónicos bien tolerados y períodos de remisión. Con un manejo adecuado los casos graves con intolerancia alimentaria pueden

evolucionar favorablemente y reiniciar la dieta oral. En los casos secundarios, el pronóstico también depende de la enfermedad causal (Connor FL, 2006; Stanghellini V, 2007).

### **3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN MOTORA INTESTINAL**

#### **3.1 Manometría gastrointestinal**

Convencionalmente para estudios diagnósticos se utiliza un sistema manométrico de perfusión compuesto por una sonda de múltiples luces (sonda manométrica) conectada a transductores de presión y perfundida con agua por una bomba neumohidráulica.

La sonda manométrica típica mide 170 cm. y tiene un diámetro externo de 4.8 mm. Tiene una luz central abierta al extremo distal y ocho luces distribuidos radialmente cada una con apertura lateral a distintos niveles. Según la distribución de los orificios laterales, existen dos tipos de sonda manométrica: una con cinco orificios distales separados 10 cm. entre ellos y otros tres orificios proximales separados por 1 cm (aperturas a los 10, 20, 30, 40, 50, 60, 61, 62 cm) (Figura 1) y otra con tres orificios distales con 10 cm de separación y cinco proximales separados por 1 cm (aperturas a los 10, 20, 30, 40, 41, 42, 43 y 44 cm). En ambos casos, los orificios proximales separados por 1 cm permiten el estudio de la región antroduodenal y los orificios distales más separados, el estudio del intestino.

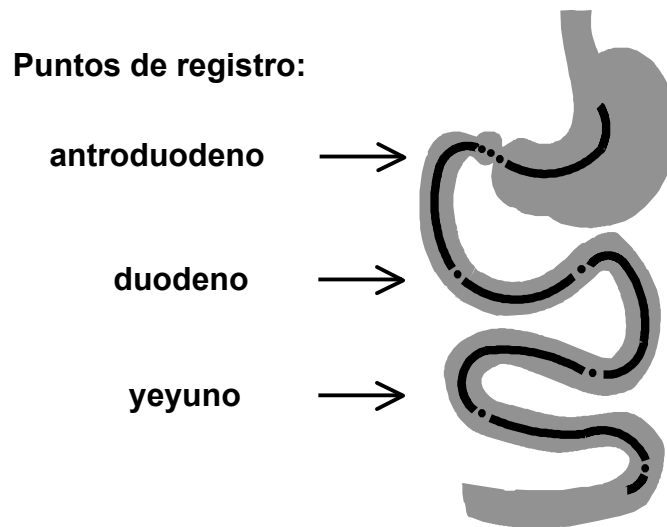


Figura 1. Sonda de manometría gastrointestinal con tres puntos de registro en antroduodeno y cinco en duodeno-yeyuno.

La bomba de perfusión se compone de un tanque de agua conectado a tubos capilares. El tanque se presuriza mediante inyección de nitrógeno que propulsa el agua a través de los tubos capilares conectados a las luces de la sonda manométrica. Este sistema neumohidráulico proporciona una perfusión continua de bajo débito (0.1 ml/minuto) a través de los orificios laterales de la sonda.

Cada una de las luces de la sonda de manometria está conectada a un transductor de presión. El sistema de perfusión mantiene las luces llenas de agua, de modo que cualquier cambio de presión en los orificios laterales de la sonda manométrica se transmite a su respectivo transductor de presión. Estos transductores transforman los cambios de presión en impulsos eléctricos que quedan registrados.



Existe un sistema manométrico alternativo mediante sondas con transductores de presión. Estos sistemas no precisan perfusión de agua y por tanto permiten registros ambulatorios prolongados en los que se observan varios complejos motores migratorios, más de un periodo postprandial y registros de la variación diurna / nocturna del patrón motor (Lindberg G, 1990; Quigley EM, 1997). Las principales desventajas son el coste de las sondas y la imposibilidad de tener sensores de presión a menos de 2 cm de separación, lo que dificulta el estudio de la región pilórica. Además, un estudio que comparó ambas metodologías demostró que el registro durante 6 horas con un sistema de perfusión permitía las mismas conclusiones diagnósticas que el sistema ambulatorio de 24 horas en más de una 90% de los casos (Soffer EE, 1997).

La prueba se realiza tras una cena líquida la noche anterior y ayuno nocturno. Todas las medicaciones que puedan afectar la motilidad intestinal se suspenden durante 24 horas.

La sonda se introduce a través de la boca y se coloca entre el lateral de los dientes y la cara interna de la mejilla de forma que la molestia sea mínima. Bajo control radiológico y con la ayuda de una guía metálica, se dirige la sonda hasta el yeyuno proximal. En algunos casos la introducción manual de la sonda no es posible y se realiza con la ayuda de un endoscopio.

Una vez colocada la sonda, ésta se conecta al sistema neumohidráulico y el paciente se mantiene acostado con una inclinación de 30°. La actividad motora intestinal se registra durante tres horas en ayunas y dos horas después de una comida estándar de 450 kcal. En nuestro centro esta comida se compone de una tortilla de jamón dulce, 20 g de pan, 7,5 g de mantequilla, 12 g de mermelada y 200 ml de zumo de fruta. Esta comida proporciona un aporte

calórico y volumétrico y una relación líquido-sólido que induce una actividad motora gastrointestinal normal en sujetos sanos. Antes de ingerir la comida, la sonda debe introducirse 4 cm más en el estómago para evitar que con la dilatación gástrica se desplacen proximalmente los orificios de la región antropilórica.

Tras la extubación, los pacientes pueden referir ligeras molestias faríngeas que ceden espontáneamente.

La exploración manométrica requiere colaboración por parte del paciente. Los aumentos de la presión intraabdominal por movimientos producen artefactos, que pueden dificultar la interpretación del trazado. La evaluación de la actividad motora posprandial requiere la ingestión completa de la comida y el paso de nutrientes al intestino. El vómito después de la ingestión impide la evaluación de la actividad posprandial.

### 3.1.1 Patrón manométrico normal

En ayunas, las ondas de presión fásica muestran el patrón del ciclo motor interdigestivo en el que se alternan periodos de quiescencia (fase 1) con periodos de actividad (complejo motor migratorio). Los complejos motores migratorios se componen de un periodo de actividad irregular (fase 2) seguida de una fase de actividad regular e intensa de 10 – 12 ondas/minuto (fase 3) (Figura 2). Los complejos motores migratorios se originan en el antro o intestino proximal y progresan distalmente (Sarna SK, 1985). En la mayoría de individuos sanos se observa al menos una fase III en ayunas, aunque en algunos casos no (Malagelada J.R, 1986).

Tras la ingesta, las ondas antrales se presentan a un ritmo de tres por minuto y en el intestino la actividad fásica es irregular (Figura 3). La duración del patrón postprandial es variable y depende del alimento ingerido (Soffer EE, 1992).

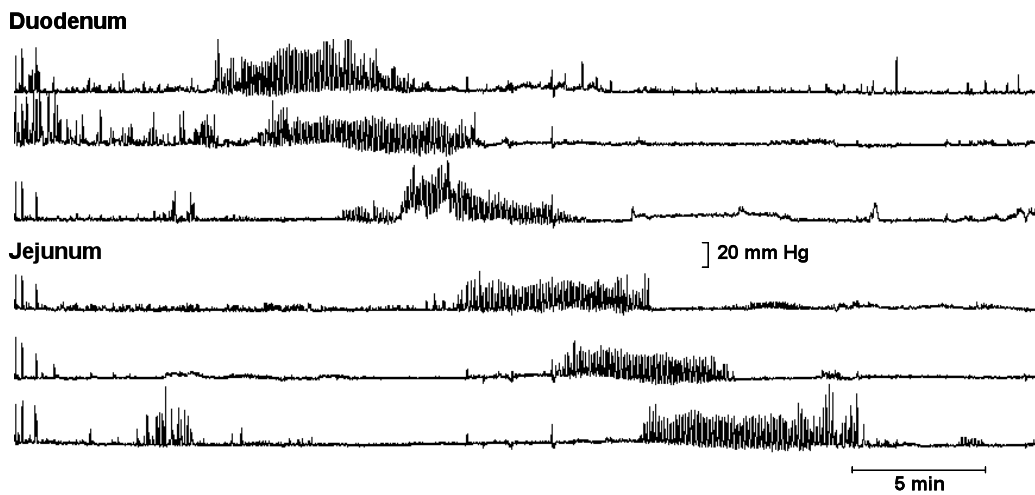


Figura 2. Patrón manométrico normal en ayunas.

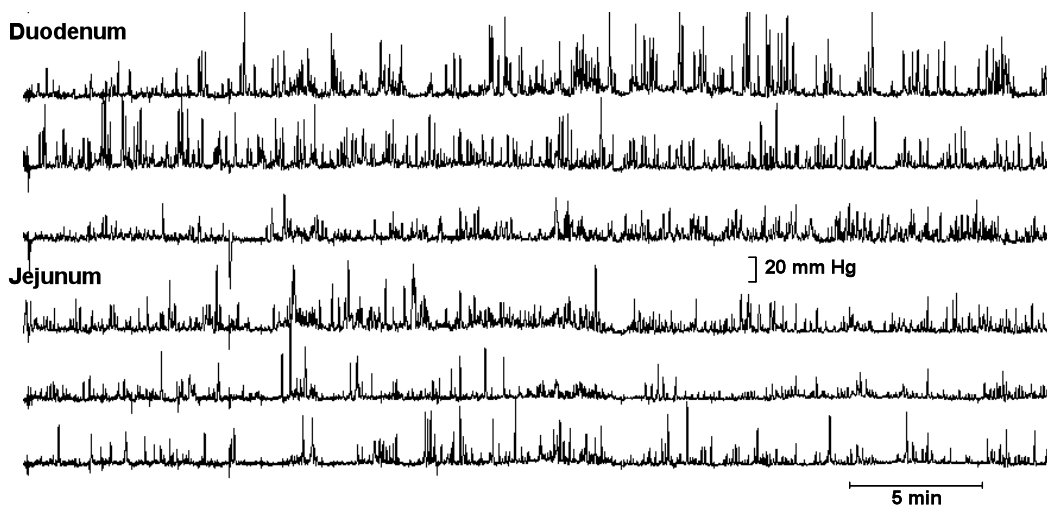


Figura 3. Patrón manométrico normal postprandial

### 3.1.2 Patrones manométricos anormales

Básicamente existen tres patrones manométricos patológicos: el patrón miopático, el patrón neuropático y el patrón obstructivo. Estos patrones están definidos mediante criterios estrictos muy restrictivos que se detallan a continuación (Stanghellini V, 1987). Su especificidad es elevada, pero la sensibilidad es baja y no permiten diagnosticar formas menores de trastornos de la motilidad intestinal.

El patrón miopático se caracteriza por la disminución de la capacidad contráctil de la pared del intestino sin compromiso de los mecanismos de control. Manométricamente se observa un patrón de hipomotilidad con contracciones de baja amplitud (< 10mmHg en general o <20 mmHg durante la fase III), con una organización normal de la actividad en ayunas y postprandial (Figura 4).

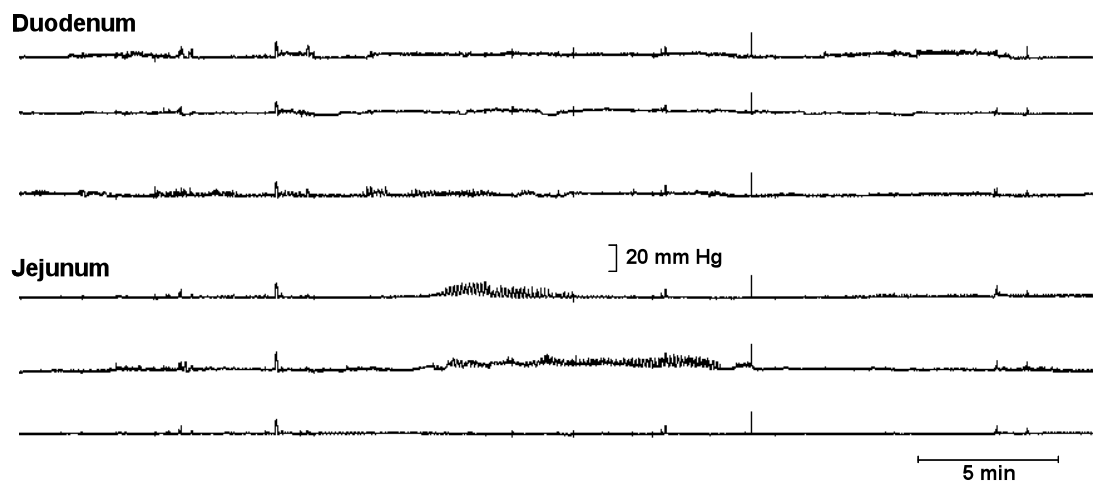


Figura 4. Patrón miopático

El patrón neuropático se produce por una alteración en los mecanismos de regulación de la motilidad intestinal. Se caracteriza por ondas fásicas de amplitud normal pero con una desorganización de los patrones de ayunas y postprandial, que puede ser de diferentes tipos, según se describe a continuación.

Configuración anormal de la fase III: Elevación tónica de la presión basal por encima de una amplitud de 30 mmHg y durante más de tres minutos.

Propagación anormal de la fase III: Propagación simultánea o retrógrada en un segmento intestinal  $\geq 20$  cm (Figura 5).

Incapacidad para generar un patrón postprandial tras una ingesta adecuada: ausencia de patrón postprandial o actividad motora tipo fase III en el periodo postprandial (excluyendo los primeros 20 min tras la ingesta y antes de 2 horas postingesta).

Salvas de actividad presora fásica no propagada: Al menos un periodo  $\geq 5$  minutos o dos periodos  $\geq 2$  minutos de duración con actividad fásica de elevada amplitud ( $\geq 20$ mmHg) y elevada frecuencia (10-12/min), no seguidos por un periodo de quiescencia (Figura 6).

Actividad presora fásica incoordinada: Actividad fásica prolongada ( $\geq 30$  minutos), de elevada amplitud ( $\geq 20$ mmHg) y elevada frecuencia (10-12/min) que ocurre en un segmento intestinal cuando en los otros puntos de registro la actividad es normal o reducida.

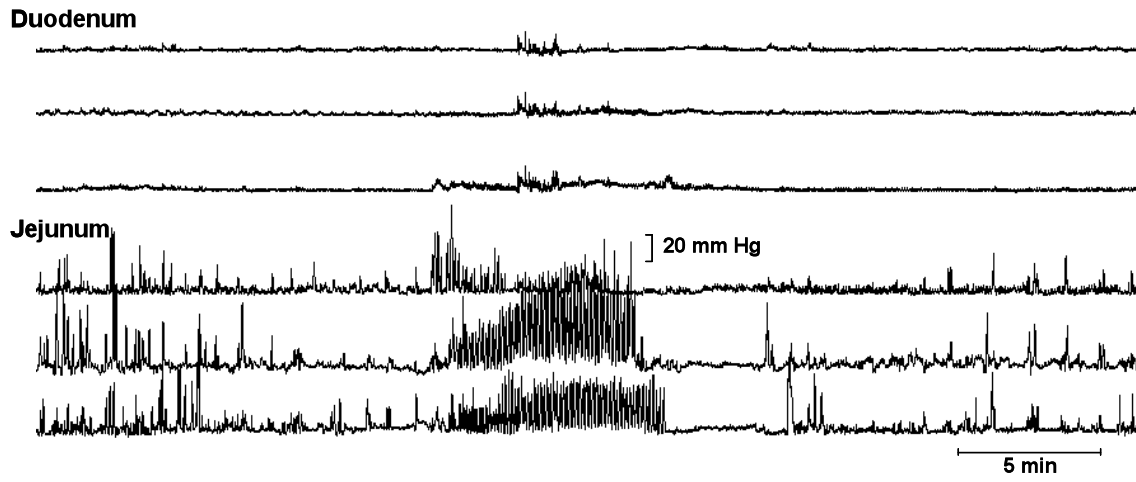


Figura 5. Propagación simultánea de la fase 3

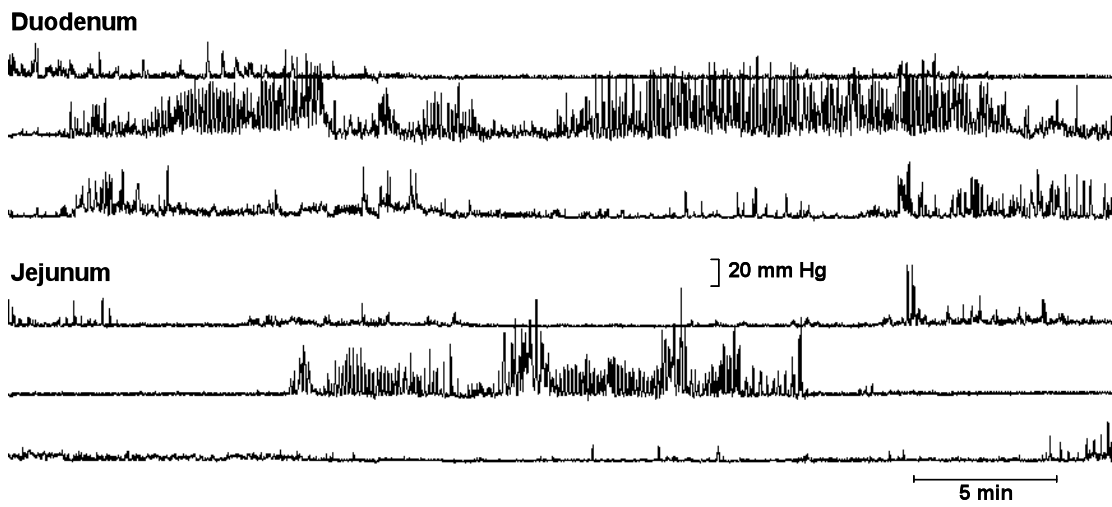


Figura 6. Salvas de actividad fásica no propagada

En el caso de obstrucción mecánica parcial, puede aparecer en la fase postprandial un patrón manométrico de actividad periódica intermitente llamado “ritmo minuto”. Se caracteriza por contracciones en salvas que se repiten cada 1-3 min (Figura 7). En ayunas, este patrón puede aparecer en personas sanas (Camilleri M, 1989). La presencia de contracciones prolongadas no propagadas (contracciones repetidas de > 20mmHg y > 8 segundos de duración) (Figura 8) se asocia asimismo a oclusión mecánica intestinal (Frank JW, 1994).

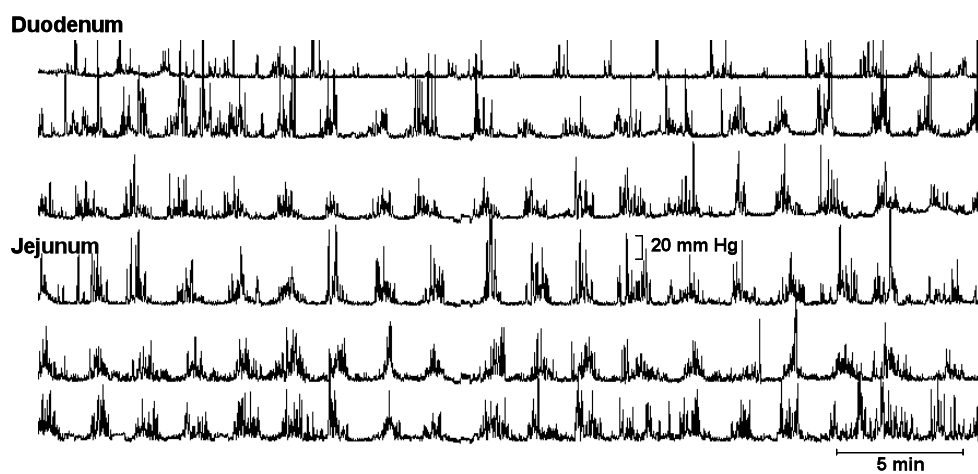


Figura 7. Patrón ritmo minuto

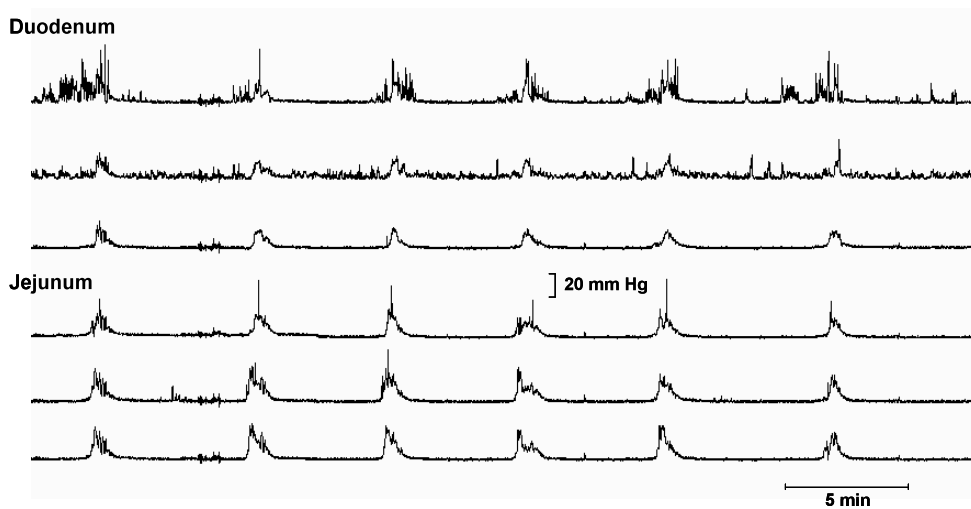


Figura 8. Contracciones prolongadas no propagadas

### **3.2 Gammagrafía intestinal**

La gammagrafía intestinal es una técnica que permite medir el tiempo de tránsito mediante un marcado radioactivo de líquidos o sólidos. La comida marcada se ingiere por vía oral, y el paso intestinal se produce tras el vaciamiento gástrico. Por este motivo, el tránsito intestinal se mide de manera indirecta a partir del tránsito orocecal (Schuster MM, 2002). El tiempo de tránsito de líquidos y sólidos es similar (Malagelada JR, 1984). Sin embargo, el líquido se ventaja de su rápida salida gástrica (excepto en la gastroparesia severa), con lo que se reduce la influencia del vaciamiento gástrico sobre el tiempo de tránsito.

La fórmula más empleada para medir el tiempo de tránsito intestinal a partir de gammagrafía es la diferencia de tiempo desde el momento en que se produce el 10% de llenado cecal y el momento en el que se llega al 10% de vaciamiento gástrico. Presenta el inconveniente de que mide únicamente el tiempo de tránsito de la parte delantera del isótopo. El método más preciso, pero también más complejo, supone la comparación de las curvas de llenado colónico y de vaciado gástrico (Malagelada JR, 1980; Camilleri M, 1998).

La interpretación de los resultados es difícil, dada la gran variabilidad interindividual del tiempo de tránsito intestinal (Argenyi EE, 1995). Asimismo, una aceleración del tránsito puede indicar tanto un aumento de la motilidad intestinal como un aumento en la secreción intestinal. Por todo ello es una prueba poco utilizada en la clínica. Con mayor frecuencia es empleada en el contexto de la investigación farmacológica, en la que cada sujeto a estudio puede ser su propio control.



### **3.3 Test del aliento de lactulosa**

Esta prueba se basa en que la llegada al colon de un carbohidrato no absorbible produce un incremento en el hidrógeno exhalado. Este aumento se debe a que las bacterias del colon fermentan el carbohidrato y liberan hidrógeno. Este gas atraviesa la mucosa colónica, pasa al riego sanguíneo y posteriormente es eliminado por el pulmón mediante el aliento.

El tiempo de tránsito intestinal se mide tras la ingesta de lactulosa disuelta en agua. Es una medida indirecta, en la que tiene un papel el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal y la función de la válvula ileocecal (Hirakawa M, 1988). Un aumento en las secreciones intestinales puede disminuir el tiempo de tránsito intestinal, de forma similar a la gammagrafía.

El sobrecrecimiento bacteriano intestinal también puede producir un falso pico precoz en el hidrógeno exhalado. Para descartar el sobrecrecimiento, se puede realizar una prueba administrando glucosa, que normalmente se absorbe completamente en el intestino delgado, por lo que un pico precoz del hidrógeno exhalado indica la presencia de bacterias en tramos proximales del intestino.

Esta técnica se ha empleado para el estudio del tiempo de tránsito intestinal en pacientes con intestino irritable. Se ha objetivado un aumento en el tiempo de tránsito en los pacientes con estreñimiento y un descenso en los pacientes con diarrea. También se ha objetivado una aceleración del tránsito intestinal post-vagotomía (Read N.W., 1989).

### **3.4 Tránsito de gas**

Esta técnica mide el tránsito intestinal mediante la infusión de un gas (de composición idéntica a los gases venosos para evitar su difusión) a través de

una sonda yeyunal y su recogida mediante una sonda rectal. En individuos sanos, el volumen de gas infundido es idéntico al evacuado y no produce distensión ni sintomatología abdominal. En individuos con intestino irritable y/o distensión funcional se ha demostrado una alteración del tránsito del gas en forma de retención en el intestino delgado. Además, estos pacientes presentan distensión y molestias abdominales durante la prueba. Mediante marcaje nuclear y toma de imágenes gammagráficas se ha podido cuantificar esta retención (Salvioli B, 2005) (Figura 9).

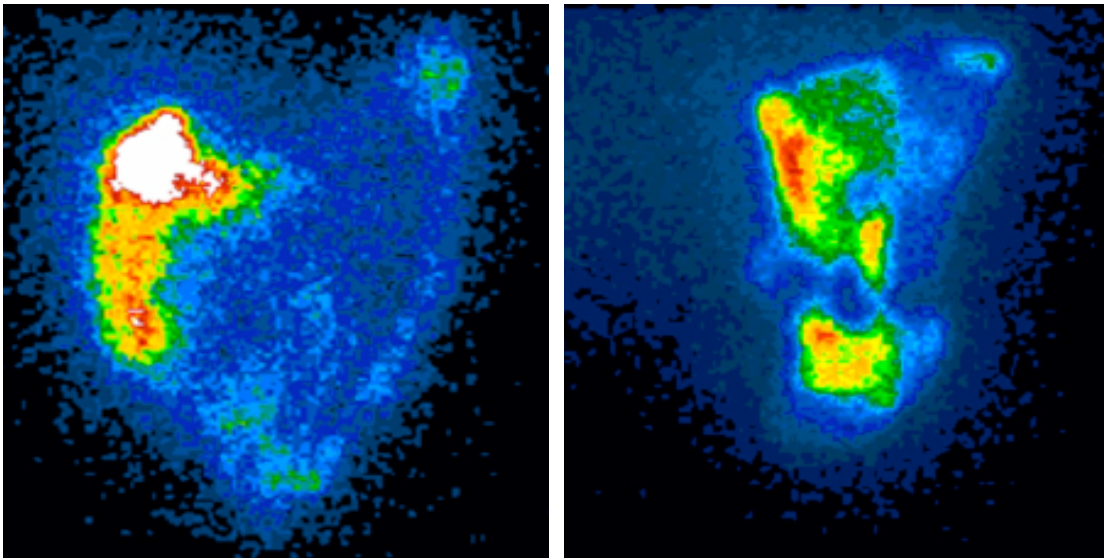


Figura 9. Ejemplos de gammagrafía intestinal 15 minutos después de la inyección de un bolo de gas marcado con  $^{133}\text{Xe}$ . En el paciente afecto de intestino irritable (derecha) se observa retención intestinal de gas a diferencia del individuo sano (izquierda) donde la acumulación es en colon.

Recientemente se ha demostrado que el tránsito de gas también se encuentra alterado en pacientes con trastornos graves de la motilidad intestinal (Serra J, 2006). La retención de gas en estos pacientes es superior a los pacientes con intestino irritable. Estas diferencias sugieren que, en al menos un subgrupo de

pacientes afectos de intestino irritable, existe un trastorno motor leve subyacente.

### **3.5 Métodos potencialmente aplicables para el estudio de la motilidad intestinal**

En los últimos años se ha desarrollado una cápsula endoscópica para la visualización de la luz intestinal, que se ha aplicado para el diagnóstico de lesiones intestinales orgánicas. Basados en nuestra hipótesis (ver en la sección correspondiente), nos planteamos si estos nuevos métodos se podrían utilizar para la evaluación de la motilidad intestinal (Spyridonos P, 2006; Vilarino F, 2009; Sharma VK, 2009). La cápsula endoscópica se describe en la sección siguiente.

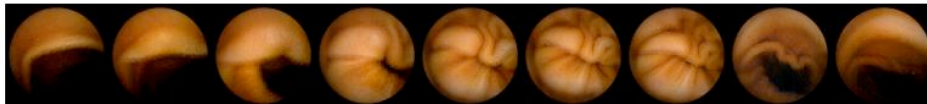


Figura 10. Contracción intestinal visualizada mediante cápsula endoscópica.

#### 4. CÁPSULA ENDOSCÓPICA

La cápsula endoscópica es una nueva tecnología, no invasiva, desarrollada para el estudio del tubo digestivo, especialmente del intestino delgado dada su difícil accesibilidad con endoscopios convencionales. Fue desarrollada en Israel a principios de los años 90 por ingenieros militares. Tras reconocer su potencial uso médico, en 1994 se creó la empresa GIVEN Imaging dedicada al desarrollo y comercialización del dispositivo. No fue hasta el año 2001 en el que fue aprobada para su uso en humanos (Figura 11). Actualmente es una técnica habitual en la práctica clínica para el estudio de las enfermedades del intestino delgado.

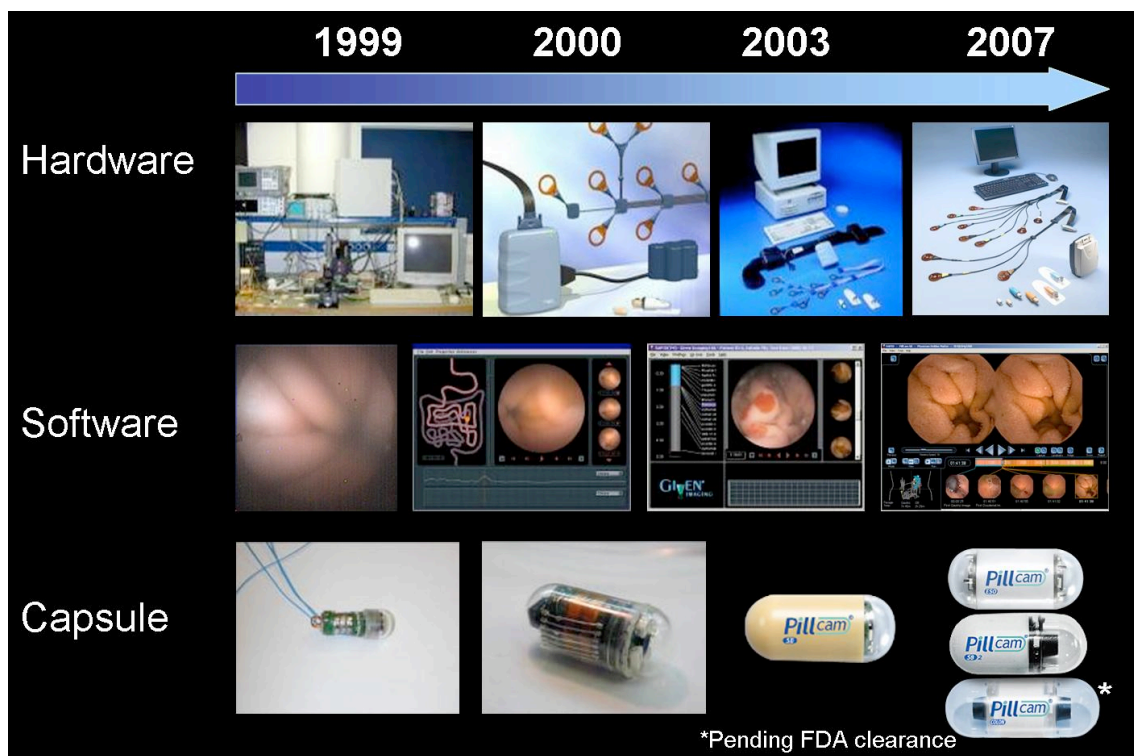


Figura 11. Historia de la cápsula endoscópica

#### 4.1 Aspectos técnicos e indicaciones

La cápsula endoscópica es un pequeño cilindro de 26 mm de longitud y 11 mm de diámetro que contiene una batería, una videocámara con 6 focos de iluminación (LEDS) y un transmisor de radiofrecuencia (Figura 12). La videocámara toma 2 imágenes por segundo que se transmiten a 8 sensores que el sujeto lleva adheridos al abdomen. Estos sensores se encuentran conectados a una grabadora externa donde se registran las imágenes (Iddan G, 2000). La duración del procedimiento se encuentra limitado por la duración de la batería, actualmente de 8 horas. Tras la finalización de la grabación, las imágenes son descargadas desde la grabadora a un ordenador para su visualización con un programa específico denominado RAPID (Reporting and Processing of Images and Data) (Balanzo J., 2008) (Figura 13). Mediante un lector en tiempo real (Figura 14) es posible ver las imágenes en el mismo momento que se están adquiriendo, sin precisar la descarga a un ordenador.



Figura 12. Cápsula endoscópica. Componentes.

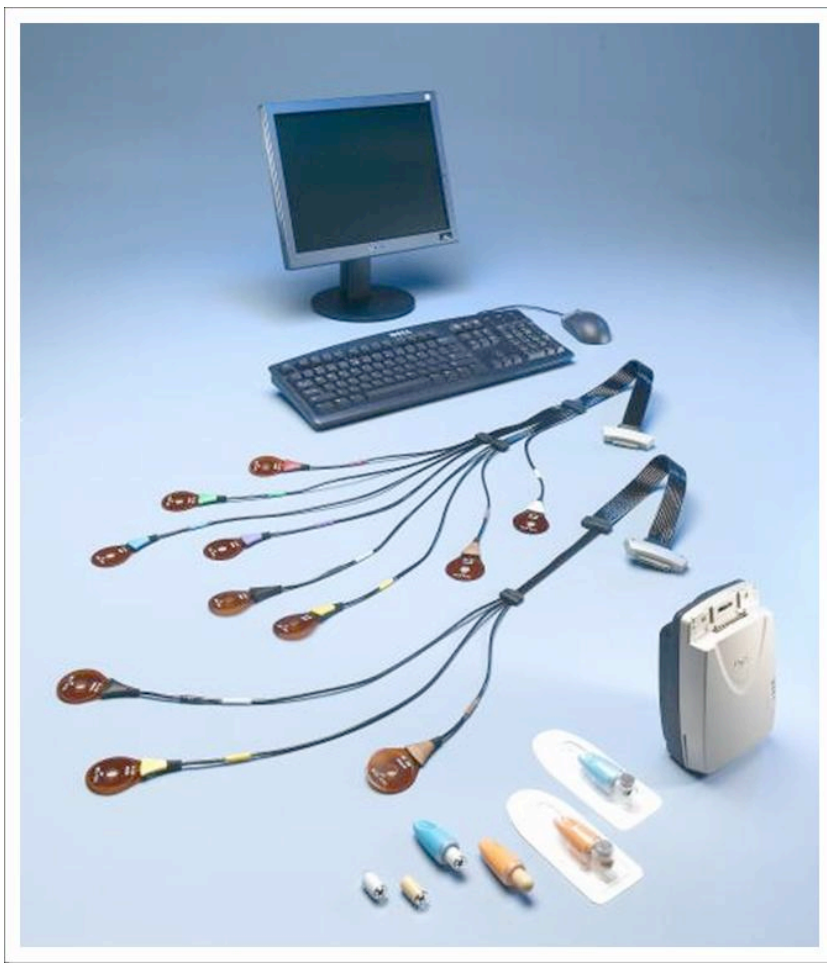


Figura 13. Estación de trabajo, antenas, grabadora y cápsulas

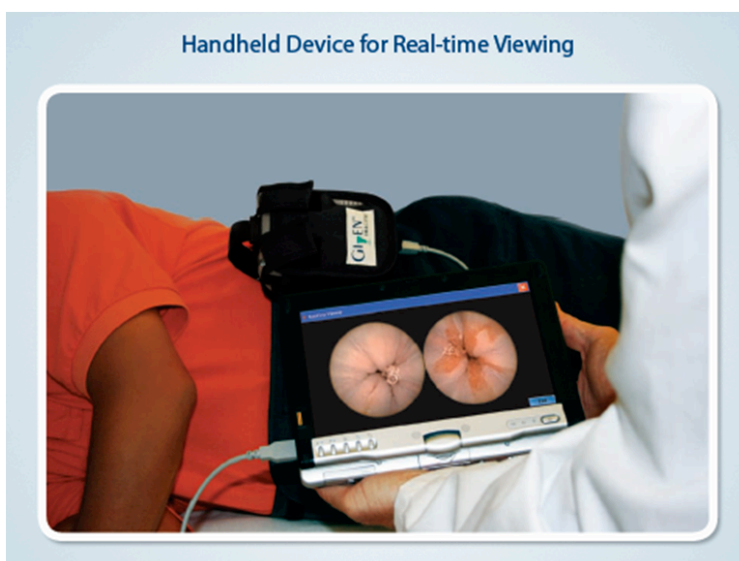


Figura 14. Real Time Viewer

Las principales indicaciones actuales de la cápsula endoscópica son para el estudio del intestino delgado (Sidhu R, 2008) (Figura 15). La indicación primordial es la hemorragia digestiva de origen indeterminado persistente o recurrente (Figura 16). El estudio mediante fibrogastroscofia y colonoscopia no permite identificar el origen en el 5% de las hemorragias gastrointestinales. Se ha demostrado que entre el 45 y 75% de estos casos la hemorragia proviene del intestino delgado (Raju GS, 2007). Un meta-análisis sobre el estudio de las hemorragias de origen indeterminado demostró que la cápsula endoscopia y la enteroscopia objetivan lesiones clínicamente significativas en 56% y 26%, respectivamente.

Otras indicaciones de estudio del intestino delgado incluyen la sospecha de enfermedad de Crohn, lesiones tumorales o polipoideas, lesiones por anti-inflamatorios no esteroideos o complicaciones intestinales de la enfermedad celíaca.



Figura 15. Intestino sano

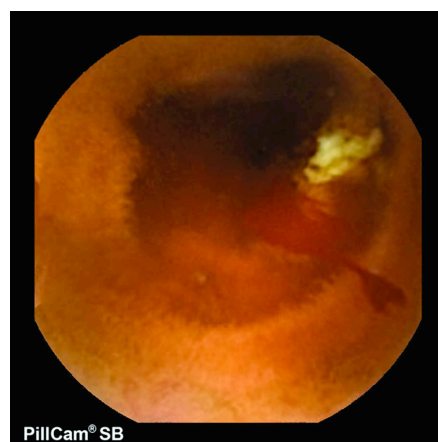


Figura 16. Hemorragia intestinal

Se ha desarrollado recientemente una cápsula específica para el estudio del colon que permitirá realizar estudios de cribaje de cáncer de colon y detección de pólipos colónicos (Van Gossum A, 2009). En la actualidad se están realizando estudios multicéntricos que comparan su capacidad diagnóstica respecto a la colonoscopia convencional.

Existe asimismo una cápsula específica para el estudio del esófago. Permite detectar lesiones como esofagitis, esófago de Barret o varices esofágicas (Galmiche JP, 2008).

La cápsula endoscópica presenta ventajas sobre otros métodos para visualizar el intestino delgado como la enteroscopia de balón. Es no invasiva, permite visionar el intestino delgado en su totalidad y es de muy elevada resolución. Posiblemente sus principales desventajas son la imposibilidad de tomar muestras de intestino o realizar intervenciones terapéuticas y la ausencia de un sistema preciso para localizar las lesiones si estas requieren alguna intervención.

Un estudio reciente investigó si los hallazgos de la cápsula endoscópica tenían un impacto sobre el manejo clínico de los pacientes. Se incluyeron 98 pacientes controlados por 40 especialistas, la mayoría gastroenterólogos. En un 67% de los casos el resultado de la cápsula modificó el manejo del paciente (Ahmad NA, 2008).

### **4.2 Cápsula Agile**

La cápsula Agile es una cápsula de idénticas dimensiones que la cápsula endoscópica convencional, pero que se disuelve en caso de estancamiento (Figura 17). Permite descartar la presencia de una estenosis intestinal que



podiera retener la cápsula y evitar una intervención quirúrgica para su recuperación. Se compone de un cuerpo de lactosa y bario y un pequeño cuerpo cilíndrico que permite visualizarla radiológicamente.

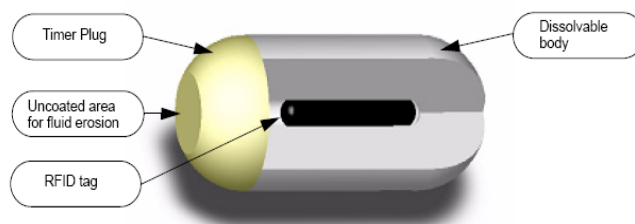


Figura 17. Cápsula Agile

La cápsula Agile se administra previo al estudio con la cápsula endoscópica en pacientes con sospecha de estenosis intestinal. Si se elimina del intestino delgado en menos de 40 horas, se puede asegurar el correcto tránsito a través del intestino delgado y por tanto, se puede administrar la cápsula convencional con seguridad. Si queda retenida no debe administrarse la cápsula endoscópica por riesgo de obstrucción intestinal (Delvaux M, 2005; Caunedo-Alvarez A, 2008). A partir de las 40 horas se inicia su disolución; en algunos casos se ha descrito síntomas de oclusión intestinal transitoria hasta su disolución completa (máximo a las 100 horas post-ingesta).

### 4.3 Procedimiento

El día de la exploración el paciente debe estar en ayunas desde 10-12 horas antes (generalmente la noche anterior a la prueba) y no debe ingerir ninguna medicación. Tras deglutir la cápsula, la cápsula se desplaza gracias al

peristaltismo intestinal sin ningún tipo de sistema de propulsión o de insuflación de aire. Las imágenes son transmitidas por radiotelemedicina a los sensores adheridos a la pared abdominal, que a su vez las transmiten a la grabadora externa que el paciente lleva en un cinturón. Cuando la cápsula se emplea para estudios endoscópicos convencionales, el paciente no requiere hospitalización y puede realizar sus actividades habituales. A las 2 horas puede iniciar ingesta de líquidos, y a las 4 horas puede realizar una comida ligera. A las 8 horas el paciente acude de nuevo a la consulta, retirándose los sensores y la grabadora. La cápsula se elimina espontáneamente por las heces (generalmente al cabo de 24-36h) y es desechable (Delvaux M, 2008).

La lectura de las imágenes (aproximadamente 55000 por video) se puede realizar a una velocidad entre 5 y 40 imágenes por segundo (lo ideal se considera entre 15 –18). La visualización puede ser simple o múltiple, en la que se puede ver simultáneamente entre 2 y 4 imágenes. El programa permite señalar la entrada y salida del intestino delgado, además de otras imágenes que le parezcan relevantes al examinador (Figura 18). El tiempo de revisión del video oscila entre 1 y 4 horas, dependiendo del caso y de la experiencia del examinador. Es importante destacar que anomalías relevantes pueden aparecer únicamente en una o dos imágenes, por lo que la revisión debe ser exhaustiva. Además de las imágenes, el programa RAPID incluye una gráfica que muestra un mapa del desplazamiento de la cápsula en dos dimensiones tal como lo han detectado los sensores abdominales.

Dos situaciones pueden complicar el estudio del intestino delgado. Una de ellas es la presencia de secreciones intestinales que tapan la mucosa y que impiden su correcta visualización. En algunos centros se realiza una preparación

intestinal con polietilenglicol, de modo similar a una colonoscopia. La otra posible situación es la imposibilidad de visualizar el intestino delgado en toda su longitud por ausencia de llegada a ciego en las 8 horas de duración de la batería. Esto puede ocurrir tanto por tránsito lento en el intestino como por un retraso en la salida del estómago de la cápsula, consumiéndose una parte importante de la batería antes de la entrada a duodeno. Se han realizado estudios con administración de procinéticos con resultados no concluyentes.

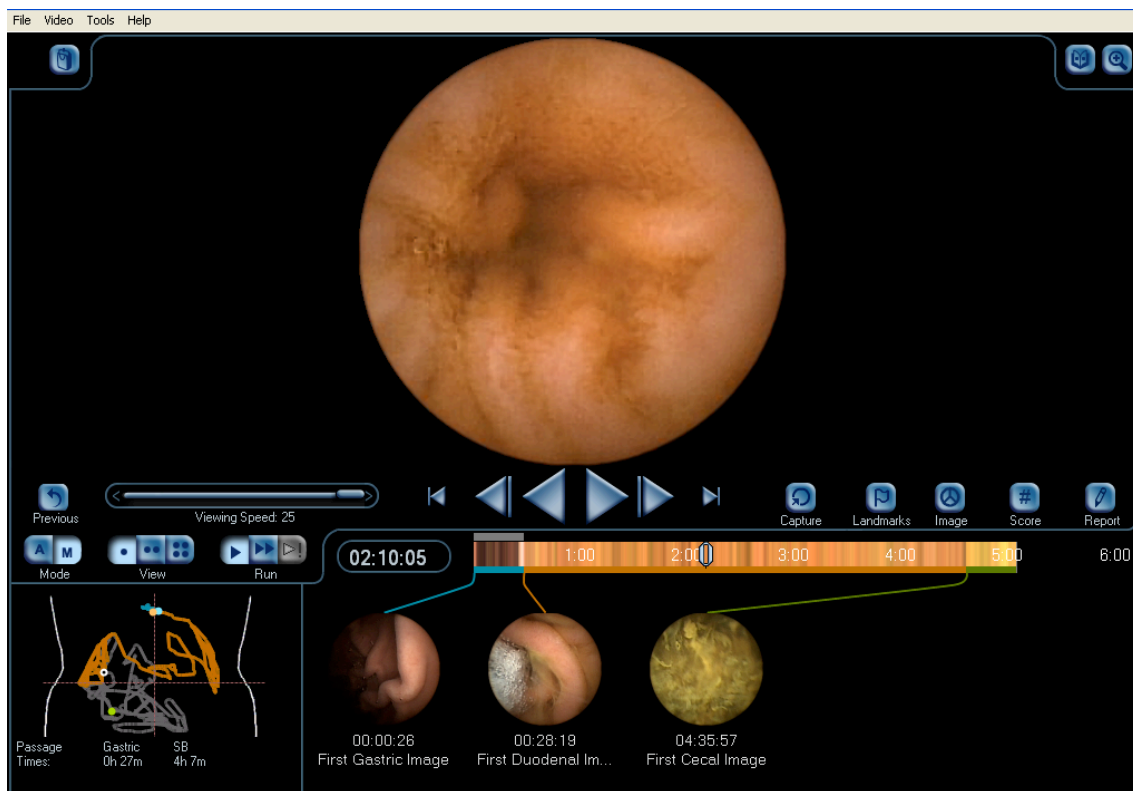


Figura 18. Programa RAPID para la lectura de los videos.



## **HIPÓTESIS**



## **HIPÓTESIS**

La hipótesis general de la presente tesis es que el análisis de imágenes endoluminales, obtenidas mediante la cápsula endoscópica, permite la evaluación de la motilidad intestinal.





## **OBJETIVOS**



## **OBJETIVOS**

1. Determinar si el análisis de imágenes endoluminales permite realizar una evaluación de la motilidad intestino delgado.
2. Validar la sensibilidad de la técnica para diferenciar períodos de quietud motora, inducida farmacológicamente, y períodos de actividad fisiológica.
3. Establecer la relación entre diferentes parámetros que determinan la motilidad intestinal: contracción muscular, movimiento de la pared, dinámica del contenido intraluminal y propulsión a lo largo del intestino.
4. Aplicar esta metodología para el diagnóstico de pacientes con alteraciones de la motilidad digestiva utilizando como método de referencia la manometría intestinal.
5. Comparar la sensibilidad de esta técnica con respecto a la manometría.



# **PUBLICACIÓN 1**



**NEW INSIGHT INTO INTESTINAL MOTOR FUNCTION VIA NON-INVASIVE  
ENDOLUMINAL IMAGE ANALYSIS**

Carolina Malagelada, Fosca De Iorio, Fernando Azpiroz, Anna Accarino, Santi Seguí\*, Petia Radeva\*, Juan-R Malagelada

Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd); Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain. \* Computer Vision Center, Bellaterra, Spain

Gastroenterology. 2008 Oct;135(4):1155-62

ABSTRACT

**Background and aims:** Evaluation of small bowel motility by intestinal manometry is invasive and requires expertise for interpretation. Our aim was to use capsule technology for evaluation of small bowel motor function based on a fully computerized image analysis program.

**Methods:** Thirty-six consecutive patients with severe intestinal motor disorders (19 fulfilling manometric criteria of intestinal dysmotility and 17 not) and 50 healthy subjects received the endoscopic capsule (Pillcam, Given Imaging). Endoluminal image analysis was performed with a computer vision program specifically developed for the detection of contractile patterns (phasic luminal closure and radial wrinkles by wall texture analysis), non-contractile patterns (tunnel and wall appearance by Laplacian filtering), intestinal content (by color decomposition analysis) and endoluminal motion (by chromatic stability). Automatic classification of normal and abnormal intestinal motility was performed by means of a machine learning technique.

**Results:** As compared to healthy subjects, patients exhibited less contractile activity (25% less phasic luminal closures;  $p < 0.05$ ), and more non-contractile patterns (151% more tunnel pattern;  $p < 0.05$ ), static sequences (56% more static images;  $p < 0.01$ ) and turbid intestinal content (94% more static turbid images;  $p < 0.01$ ). On cross-validation, the classifier identified as abnormal all but one patient with manometric criteria of dysmotility, and as normal all healthy subjects. Out of the 17 patients without manometric criteria of dysmotility, 11 were identified as abnormal and 6 as normal.

**Conclusion:** Our study shows that endoluminal image analysis, by means of computer vision and machine learning techniques, constitutes a reliable, non-invasive and automated diagnostic test of intestinal motor disorders.



## INTRODUCTION

Small bowel motor dysfunction may cause severe clinical syndromes, such as intestinal pseudoobstruction, reduced tolerance to feeding and inability to maintain normal body weight. The current gold standard for the evaluation of small bowel motor function is intestinal manometry.<sup>1,2</sup> However, the application of this technique has been restricted to few referral centers owing to the complex technical procedure and the expertise demanded in the interpretation of results. Furthermore, manometry is an invasive diagnostic method that entails some degree of discomfort for the patient.

Recently, the technology of capsule endoscopy has been developed.<sup>3</sup> The PillCam capsule transmits endoluminal images every 1/2 s to an external receptor over 8 h. As opposed to manometry, which only detects the pressure changes produced by occlusive phasic contractions, endoluminal imaging provides continuous visualization of the intestinal walls, lumen and content, and permits detection of contractile events (both complete and incomplete luminal occlusions), as well as non-contractile patterns (open tunnel and smooth wall patterns), type of contents (chyme, secretions), and movement of parietal and endoluminal structures.

We hypothesized that small bowel motor function can be quantitatively evaluated by endoluminal image analysis; consequently, our aim was to develop a non-invasive, simple procedure for automatic identification of intestinal motor dysfunction. To this end, we applied advanced computer vision technology. Using a multidisciplinary team approach, we created a series of tools, i.e. algorithms, for computer analysis of various endoluminal features. Fine tuning of computer vision analysis was implemented by multiple-step visual

feedback of the computer algorithm output. To prove its clinical validity, the discriminatory power of this technology was then tested against manometry in a group of patients with clinical symptoms suggestive of severe intestinal motor dysfunction.<sup>4</sup>

## METHODS

### **Participants**

A series of 36 consecutive patients (10 men, 26 women; age range: 18-78 yrs) referred for evaluation of severe symptoms suggestive of small bowel motor dysfunction and 50 healthy subjects (23 men, 27 women; age range 18-36 yrs) without gastrointestinal symptoms were included in the study. After mechanical intestinal obstruction and gut lesions had been ruled out by a thorough work-up, all patients underwent conventional small bowel manometry. In this pilot study no formal sample size calculations could be performed, and the total number of participants (patients plus healthy subjects) was estimated based on the number of parameters included in the diagnostic algorithm (see below).

Patients presented either a) relapsing acute episodes of intestinal pseudoobstruction with radiologic evidence of intestinal air-fluid levels (mean  $\pm$ SE  $2.8\pm 1.7$  episodes per year) interspersed with relatively symptom-free intervals (n=16), b) chronic abdominal symptoms and distension resembling partial mechanical obstruction of the gut (n=2), or c) postprandial symptoms (nausea, vomiting, abdominal discomfort/pain, bloating) with reduced feeding tolerance and inability to maintain normal body weight, i.e. BMI below 18.7 in women and 20.1 in men (n = 18).

Small bowel manometry was performed using a standard technique, as previously described.<sup>4</sup> Briefly, after an overnight fast, a manometric tube (9012X1106 Special Manometric Catheter, Medtronic, Skovlunde, Denmark) was orally introduced into the jejunum under endoscopic guidance. Five manometric ports spanned at 10-cm intervals were positioned from the proximal

duodenum to the mid jejunum under fluoroscopic control. Stationary recording was performed for 3 hours during fasting and 2 hours after ingestion of a solid-liquid meal (450 Kcal). Manometric diagnosis of abnormal motility was established using the criteria routinely used in our unit (Table 1) that are based on previously published data.<sup>4,5</sup> Nineteen patients fulfilled these manometric criteria of intestinal dysmotility and 17 did not (Table 2). The protocol for the study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Vall d'Hebron, and all participants gave their written informed consent.

**Table 1. Manometric criteria of abnormal motility**

- A. **Abnormal configuration of interdigestive Phase III:** Tonic rises of baseline pressure over 30 mmHg amplitude  $\geq$  3 minute duration.
- B. **Abnormal propagation of interdigestive Phase III:** Simultaneous or retrograde propagation over  $\geq$  20 cm intestinal segment.
- C. **Absence of normal fed pattern:** No changes in activity during postprandial period (no fed pattern) or phase III-like activity during postprandial period (while disregarding the first 20 minute after beginning of meal)
- D. **Bursts:** At least one period of  $\geq$  5 minutes, or two periods of  $\geq$  2 minute duration with continuous high amplitude ( $\geq$  20 mmHg) and high frequency (10-12/min) phasic pressure activity not followed by motor quiescence.
- E. **Sustained contractions:** Prolonged ( $\geq$  30 minutes duration), high amplitude ( $\geq$  20 mm Hg) and high frequency (10/min) phasic pressure activity at an intestinal segment with normal or reduced activity recorded at other levels.
- F. **Hypomotility:** Low amplitude contractions (no contractions  $>$  10 mm Hg).

Based on these criteria 16 manometric tracing were classified as neuropathic-type pattern (at least one criteria from A to E), 3 as myopathic-like pattern (generalized hypomotility) and 17 did not fulfill criteria of abnormality.

**Table 2. Clinical and manometric data**

Clinical data	Manometric criteria of abnormality			Subtotal
	Neuropathic	Myopathic	No criteria	
Acute pseudoobstruction	7 (+)	0	6 (+) / 1(-)*	14
Chronic pseudoobstruction	0	0	2 (+)	2
Food intolerance	9 (+)	3(+)	5 (+) / 3(-)	20
Subtotal	16	3	17	

Data are number of patients classified as normal (-) or abnormal (+) by endoluminal image analysis.

\* Among these 7 patients, 1 patient had a single burst < 5 min duration, 4 patients (3 abnormal by endoluminal image analysis; 1 normal) exhibited a minute rhythm pattern (defined as regular bursts of 30-60 s every 1-3 min during  $\geq$  30 min of the postprandial period without demonstrable luminal compromise), and 2 patients had normal manometry (1 later diagnosed of intestinal myopathy and the other of neuropathy by full thickness biopsy).

## **Endoluminal imaging**

The PillCam capsule (Pillcam SB video capsule, Given Imaging, Yokneam, Israel) was used to visualize the intestinal lumen at a twice-per-second rate. Six external antennae were fixed to the anterior abdominal wall to register intraluminal images transmitted from the capsule. The battery in the capsule permitted a total recording time of 8 hours.

## **Test procedure**

The same preparatory procedures were observed as for conventional intestinal manometry, e.g. no medications that could affect gastrointestinal motility, overnight fast and, in the case of gastric retention of food residues, nasogastric suction and / or prolonged (>24h) fasting. It should be noted that in patients with recurrent episodes of acute intestinal pseudoobstruction, evaluation of intestinal motility, either by manometry or capsule endoscopy, was performed during periods of clinical remission.

After ingestion, gastric exit of the capsule was monitored by endoluminal visualization (intestinal mucosa pattern) at 10-min intervals using a real-time viewer monitor (RAPIDAccess, Given Imaging, Yokneam, Israel). Sixty minutes later, participants were asked to ingest a liquid meal (Ensure HN, Abbott, Zwolle, The Netherlands; 300 ml, 1kcal/ml). The study was continued for a total recording time of 8 hours with the subjects lying comfortably on a hospital bed with the trunk 30° above the horizontal. In a series of preliminary feasibility studies, the optimal characteristics of the meal for inducing a potent and consistent motor response without impairing endoluminal vision were determined.<sup>6</sup> Furthermore, with the capsule fixed to an endoluminal tube, we

also established that the depth of view of endoluminal images was 1-3 cm and the image patterns were similar with either antegrade or retrograde vision. All studies were first analysed visually to rule out intestinal lesions.

### **Analysis of specific patterns**

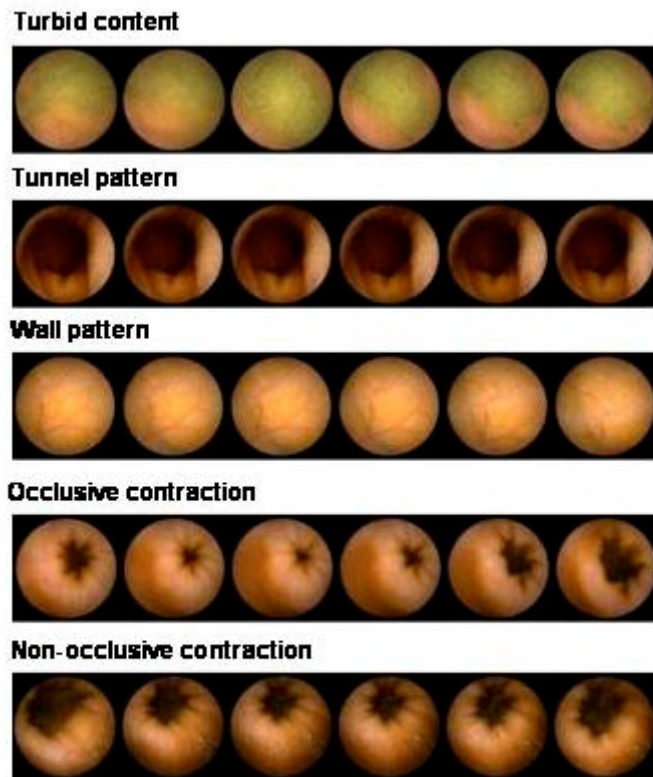
Gastric exit of the capsule and arrival in the cecum were visually detected, and small bowel images were analyzed. Endoluminal image analysis was performed by means of a computer vision program specifically developed for the evaluation of intestinal motility. Tools for analysis were developed and are sequentially detailed below.

#### Turbid content

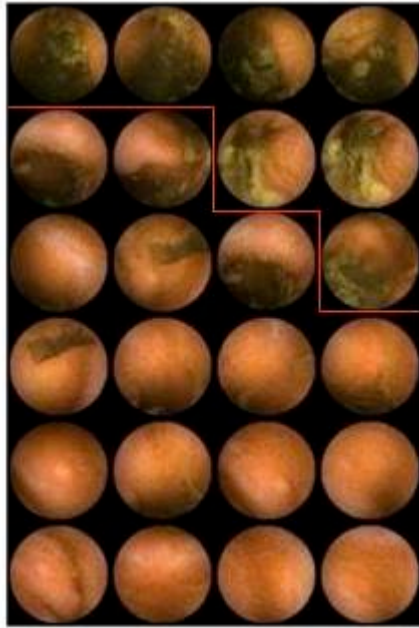
Gas or liquid intestinal content, usually transparent, permits a nitid, clear view of the intestinal walls and lumen. However, some images are blurred by turbid intestinal content (Figure 1). Turbid images were detected by color analysis using the opponent color decomposition technique.<sup>7</sup> Each image was defined by two parameters representing the mean value (chromacity) of the blue-yellow versus the red-green component. Visualization of all the images, i.e. frames, from a study was simplified by self organizing maps (Figure 2): similar images are grouped together, and representative images of each group are then displayed in two dimensions ordered by similarity, similar groups in vicinity and the distance reflecting dissimilarity.<sup>8</sup> Using this representation, turbid images were selected using a semi-supervised approach: the investigator selected clear examples of turbid and non-turbid (clear) images, and the



computer algorithm, using these examples as a training set, completed the classification (turbid/non-turbid) of all the images in the video.



**Figure 1.** Endoluminal image patterns. Examples of six-frame sequences. Note phasic luminal closure and radial wrinkles in occlusive and non-occlusive contractions.

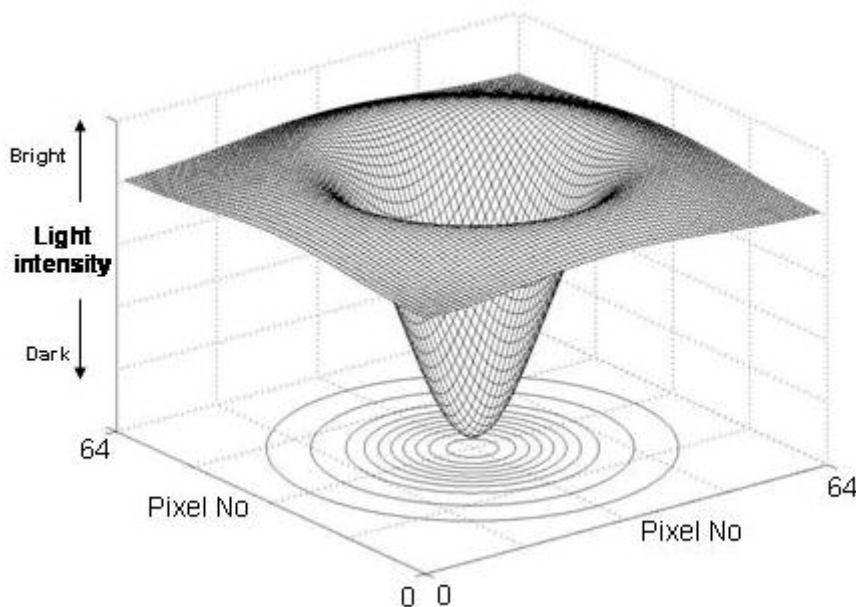


**Figure 2.** Example of a study visualized as a self-organizing map for turbid frame classification. Similar images are grouped together to permit a semi-supervised classification.

### Tunnel and wall patterns

In each image, the relationship between the intestinal walls and lumen was analyzed as follows. Images were first converted into a gray scale, and the intensity of light of the different pixels in the image was analyzed using a Laplacian of Gaussian model (second-order symmetry filter with a training parameter delta fixed at 3), which defines the three-dimensional curve (Figure 3) reflecting the relationship between the bright walls close to the light of the capsule and the dark lumen.<sup>9</sup> A tunnel pattern (open lumen) was visualized as a band of bright peripheral wall and a central lumen characterized by a large dark area. A frame was then labeled as tunnel (Figure 1) when the mean lumen area of the 9 neighbours (4 frames before and 4 after) was above a certain threshold. A tunnel sequence was defined as 60 or more consecutive frames with a tunnel pattern permitting gaps of 5 or fewer non-tunnel frames. Conversely, a wall

pattern, reflecting a transverse endoluminal view (Figure 1), was characterized by an image directly focussing on a smooth bright wall without a view of the lumen.



**Figure 3.** Laplacian of Gaussian model. The intensity of light of the pixels in each image was analyzed using a three dimensional curve that reflects the relationship between the bright walls close to the light of the capsule and the dark lumen.

### Static images

Visualization of the sequence of images in the video reflects endoluminal movement depending on the dissimilarity of sequential frames. Static sequences were detected by analysis of color differences in consecutive images using the Earth Mover's Distance method,<sup>10</sup> as follows. The color distribution of each frame is measured in a 64-color plot depending on the red-green-blue composition. The method measures the minimal amount of work (Euclidian distance) necessary to transform the plot corresponding to one frame

into the following one. A preliminary validation study was performed in six subjects, each of whom received an intravenous infusion of glucagon (4.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus followed by 9.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  for one hour) to determine the parameters reflecting lack of endoluminal movement (static images).<sup>11</sup> This dose of glucagon has been previously shown to produce complete inhibition of both tonic and phasic intestinal motor activity.<sup>12,13</sup> A frame was considered static when the mean Euclidian distance between 40 consecutive neighbors was below a certain threshold (0.01). A static sequence was then defined as 60 or more consecutive static frames permitting a gap of 10 or fewer non-static frames.

#### Phasic luminal closure

Phasic intestinal contractions (Figure 1) are visualized as reversible changes in lumen size (closure / opening) within a 9-frame sequence (4.5 s). These events were detected using a cascade of sequential steps.<sup>14</sup> In the first step, the images blurred by turbid contents were automatically filtered out using the turbid detection algorithm described above. In the second step, images corresponding to static sequences were automatically rejected using the static image filter described above. After having reduced the number of candidate sequences by this pre-treatment, the third step in the cascade applied a discrimination algorithm (classifier) based on a machine-learning technique (support vector machine).<sup>15</sup> From the Laplacian analysis of each image described above (see tunnel and wall pattern), 54 parameters were measured in each 9-frame sequence. Based on a series of examples of contraction sequences ( $n = 11046$ ) and non-contraction sequences ( $n = 44361$ ) selected by

visual analysis, the machine found the best discriminatory function to classify contractions as reversible lumen closure.

Luminal closure during intestinal contractions may be complete (occlusive contractions) or not (Figure 1). Discrimination between occlusive and non-occlusive contractions was performed by a second classifier (support vector machine) based on a training set of both types of contractions (n = 768) identified by visual analysis.

### Radial wrinkles

Contraction of the circular intestinal muscle produces wrinkles in the intestinal wall radial to the shrinking intestinal lumen (Figure 1). In each image, the amount of intestinal wrinkles was measured by structural tensor analysis,<sup>16,17</sup> as follows. The image was treated as a topographic map in which the crests and valleys were identified and skeletonized. The height of the crests and their direction towards the central lumen was measured to determine their global directional energy (entropy). Using a radial Gaussian basis function kernel with delta set at 4, the degree of wrinkles was measured from 0 to 1.

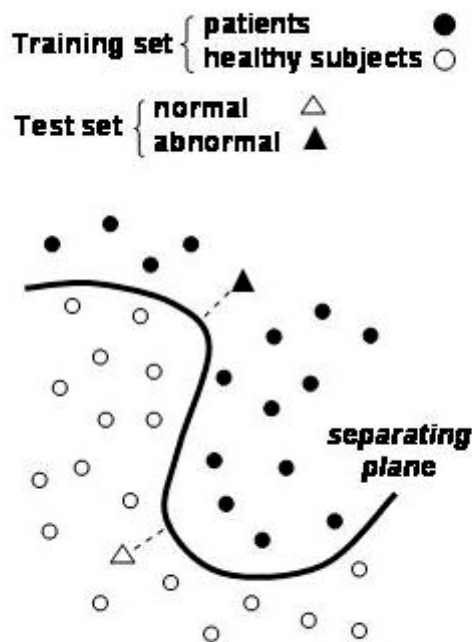
### **Statistical analysis**

Mean (or grand mean) values ( $\pm$  SE) of the parameters measured were calculated in each group of subjects. The normal range of each parameter was established as the 5th-95th percentile of the values in healthy subjects. Comparisons of individual parameters between different groups (healthy subjects versus patients; male versus female; older half versus younger half) were made by unpaired Student's *t*- test for parametric, normally-distributed

data; otherwise, the Mann-Whitney U test was used. Frequency analysis was performed by the Chi square test.

### **Algorithm for discrimination between patients and healthy subjects**

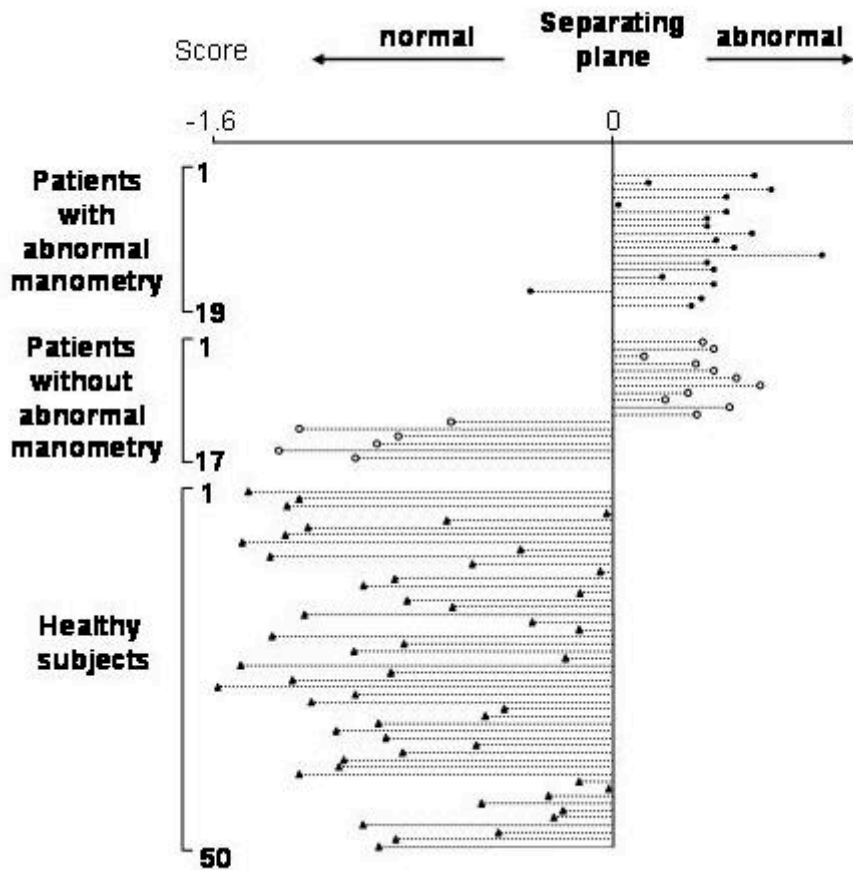
Discrimination between the two groups was performed using a machine-learning technique (support vector machine),<sup>15</sup> as follows. From the features analyzed, 42 parameters were measured; hence, each subject was defined by 42 dimensions. Given a series of examples, as a training set, the program draws the hyperplane that separates in a multidimensional space patients from healthy subjects with the maximum margin between them (Figure 4). In essence, based on the data of the training set, the program first learns to identify the differences, and instead of defining cut-offs for each individual parameter, finds the combinations of parameters that best discriminate both groups, and constructs the function that defines the separating plane. The group of patients with manometric criteria of dysmotility and the group of healthy subjects were used as the initial training set. With the resulting function, the patients not fulfilling manometric criteria of dysmotility were then tested, and those identified as abnormal by the program were used to expand the training set and thereby enhance the stability of the algorithm.<sup>18</sup>



**Figure 4.** Discrimination of patients by a machine learning technique. Each subject is defined by 19 parameters; based on a training set, the program first learns to identify the differences (combination of parameters) between healthy subjects (normal) and patients (abnormal), and draws the separating plane with maximum margin between them. Any new case (test set) is then classified as normal or abnormal, and its distance to the separating plane reflects the certainty of the diagnosis.

Cross validation of the algorithm was performed by partitioning the data sample into two subsets: one was used for training (training set) and the other was then tested (validation or testing set). From the various methods of cross validation, we selected the leave-one-out method:<sup>19</sup> one subject from the original data sample is retained as the testing set, and the remainder (all but himself) as the training set; the procedure is repeated for all subjects, and the distance of each subject to the separating plane reflects the certainty of the diagnosis (Figure 5). This method was also applied to reduce the number of parameters included in the algorithm to the minimum number that still preserved the discriminatory power of the function. Nineteen of the 42 parameters initially tested were found to have discriminative value in the classifier (Table 3). Since the discriminatory power of the support vector machine was not further improved by introducing additional parameters, these 19 discriminating parameters were retained for use in the classifier.





**Figure 5.** Cross validation of the classification algorithm. Each subject was sequentially tested using the remainder (all but himself) as the training set. Note that on cross-validation all subjects, but one patient with abnormal manometry, were correctly classified.

## RESULTS

### **Healthy subjects**

In 34 subjects, the capsule reached the colon, and mean transit time from the duodenum to the cecum was  $206 \pm 11$  min. Turbid content was detected  $27 \pm 2$  % of the time. Endoluminal images reflected a wall pattern  $22 \pm 1$  % of the time and an open tunnel pattern  $4 \pm 1$  % of the time. A tunnel pattern appeared in  $28 \pm 5$  s sequences. During the studies,  $925 \pm 53$  events of phasic luminal closure were detected ( $4.0 \pm 0.2$  events per min), in  $3.2 \pm 0.4$  % of which luminal closure was incomplete (non-occlusive contractions). A high degree of wrinkles ( $>0.7$ ) was detected in  $4.1 \pm 0.3$  % of frames. In the videos,  $24 \pm 1$  % of the images were static, i.e. corresponded to static sequences. The mean duration of static sequences was  $42 \pm 3$  s. The image was static in  $18 \pm 2$  % of frames showing turbid intestinal content,  $10 \pm 3$  % of those showing a tunnel pattern, and  $34 \pm 2$  % of those showing a wall pattern. No age and gender differences were detected.

### **Patients with manometric criteria of intestinal dysmotility**

The capsule reached the cecum in only 5 patients, and in them small bowel transit time was  $248 \pm 38$  min. Patients had more turbid content in the gut than healthy subjects ( $37 \pm 7$  %) and 11 were outside the normal range. Furthermore, in contrast to healthy subjects, turbid content in patients was frequently static ( $35 \pm 5$  % static turbid content;  $p=0.005$  vs healthy subjects). Wall pattern images were less frequent in patients ( $12 \pm 2$  %) than in healthy subjects ( $p=0.0001$ ). By contrast the tunnel pattern was more frequently seen in patients ( $11 \pm 2$  % of the time;  $p=0.01$  vs health subjects), and tunnel sequences ( $59 \pm 12$  s) were longer than in healthy subjects ( $p=0.008$ ). Another distinctive feature in patients was a reduced number of phasic luminal closures ( $3.0 \pm 0.6$

events per min;  $p=0.012$  vs healthy subjects) and, furthermore, a greater proportion of them were incomplete ( $8.4\pm 1.9$  % non-occlusive contractions;  $p=0.014$  vs healthy subjects). Overall, a high degree of wrinkles ( $>0.7$ ) was detected in a similar proportion to healthy subjects ( $5.0\pm 1.1$  % of the frames); however, the individual distribution differed, and 9 patients were outside the normal range. The intestine appeared more static in patients ( $38\pm 4$  % static images;  $p=0.006$  vs healthy subjects), and this applied to frames showing turbid content (see above) and also to non-turbid images ( $38\pm 5$  % were static;  $p=0.027$  vs healthy subjects). Furthermore, static sequences ( $73\pm 12$  s) were more prolonged than in healthy subjects ( $p=0.002$ ). No age differences were detected.

Out of the 19 parameters found to have discriminative value in the classifier (Table 3), patients with abnormal manometry showed a mean of  $7.5\pm 1.0$  parameters outside the normal range ( $p<0.0001$  vs  $1.5\pm 0.3$  in healthy subjects). In 15 of the 19 patients (84%), but only 6 of the 50 healthy subjects (16%), more than 2 parameters were outside the normal range ( $p<0.0001$ ).

As compared to the 16 patients with neuropathic type dysmotility, the 3 patients with myopathic-like dysmotility pattern had more turbid content ( $76\pm 21$  vs  $30\pm 7$  % of the images;  $p = 0.025$ ), less wrinkles ( $0.7\pm 0.2$  vs  $6.0\pm 1.1$  %;  $p = 0.04$ ) and less phasic luminal closures ( $0.5\pm 0.3$  vs  $3.5\pm 0.6$  events per min;  $p = 0.034$ ).

**Table 3**

Parameters used in the classifier to discriminate patients and healthy subjects

<u>Parameters</u>	<u>Normal range 5<sup>th</sup> - 95<sup>th</sup> percentile</u>	<u>Patients* outside normal range</u>
Turbid frames, %	8.9 - 59.1	11
Tunnel in non-turbid frames, %	0.1 - 21.1	5
Duration of tunnel sequences, s	0.0 - 99.1	3
Total static frames, %	4.0 - 41.7	8
Non-turbid static frames, %	4.3 - 43.8	6
Turbid static frames, %	1.6 - 36.0	10
Non-turbid frames, static degree*†	0.01 - 0.02	6
Turbid frames, static degree†	0.01 - 0.03	7
Tunnel sequences, static degree†	0.01 - 0.05	1
Duration of static sequences, s	18.6 - 84.3	5
Frames with wrinkles (> 0.7 degree), %	2.8 - 13.4	10
Duration of wrinkle sequences, s	3.4 - 7.7	8
Non-turbid frames with wrinkles, %	2.8 - 13.2	10
Frames with low degree of wrinkles (< 0.1), %	56.4 - 82.5	8
Frames with high degree of wrinkles (> 0.9), %	1.1 - 7.9	9
<b>Phasic luminal closures</b>		
Events per min	2.4 - 6.1	10
Events per min in non-turbid images	3.7 - 7.7	12
Non-occlusive events, %	0.2 - 11.2	8
Events with wrinkles (in at least one of the five central frames), %	15.3 - 52.5	5

\* Patients with manometric criteria of abdominal intestinal motility (n = 19).

† Static degree measured by the Earth Mover's Distance method.

## **Discrimination between patients and healthy subjects by machine learning technique**

The classifier identified as abnormal all patients with manometric criteria of dysmotility, and as normal all healthy subjects. Eleven of the 17 patients without manometric criteria of dysmotility were identified as abnormal and 6 as normal.

Among the 30 patients identified as abnormal by endoluminal image analysis, no distinctive features were detected when comparing subgroups of patients with different clinical presentation (pseudoobstruction versus reduced feeding tolerance). However, in this group, patients with abnormal manometric criteria ( $n = 19$ ), as compared to those without ( $n = 11$ ), had more static images ( $38 \pm 5$  vs  $21 \pm 3$  %;  $p < 0.006$ ) and less phasic luminal closures ( $4.1 \pm 0.6$  vs  $6.3 \pm 0.7$  events per min;  $p = 0.032$ ). No differences were detected between patients found normal by endoluminal image analysis and healthy subjects.

Cross validation using the leave-one-out method evidenced a very high sensitivity and specificity of the algorithm. All healthy subjects were correctly classified. Only one patient with abnormal manometry was missed in the cross validation. Among the patients without manometric criteria of dysmotility, both subgroups identified as normal and abnormal were correctly classified (Figure 5).

## DISCUSSION

This study shows that endoluminal image analysis by means of computer vision and machine-learning techniques constitutes a reliable, non-invasive and automated diagnostic test of intestinal motor disorders.

The conceptual and methodologic development presented here represents the outcome of a five-year multidisciplinary project on computer processing of information acquired by capsule endoscopy. The fundamental hypothesis of this research was that many physiologically relevant events remain undetected by intestinal manometry that only registers punctual pressure changes produced by occlusive contractions. As the immediate hypothesis, we postulated that these events detected by capsule endoscopy can be used for small bowel motility evaluation.

Computer vision has been developed in recent decades with a variety of applications, such as face recognition, fingerprint identification, topographic analysis of terrestrial surface and texture analysis of materials. The first step in the procedure is to measure certain aspects, or features, related to the light intensity or color composition of the image by applying specific mathematic models. Once these features have been translated into numeric parameters, they are analyzed to determine whether they adjust to a specific pattern. Automated classification of data is performed by machine-learning techniques. Based on a series of examples provided as a training set, different algorithms can be applied. These algorithms weigh the discriminatory power of the parameters analyzed and find the function that best discriminates between positive and negative examples. Any new case, or test set, defined by the same type of parameters, can then be automatically classified. Development of

computer vision programs requires multiple trial-and-error loops using visual feedback to determine whether the computer output truly reflects what the human eye detects (visual pattern recognition) and tune the feature extraction and analysis algorithms accordingly.

Endoluminal images were acquired by means of an endoscopic capsule with a transparent front and a photographic camera and illumination system within. In the unprepared, non-insufflated gut, the existence of gas or transparent liquid content generally permits a clear view of the intestinal walls and lumen analogous to conventional or subaquatic photography. The capsule advances propelled by peristaltic activity and simultaneously registers the contractile activity it “sees” through its lens system. On some occasions, the capsule comes into direct contact with the intestinal wall, which can be seen pressed against the window in the front of the camera. In healthy subjects after ingestion of the test meal, one third to one fourth of the images were blurred by the presence of turbid intestinal content. Detailed observation of endoluminal images suggests that intestinal content flow is compartmentalized so that fluid dynamics are quite segmental.

To test our hypothesis, we selected consecutive patients with clear-cut and severe symptoms suggestive of significant motor dysfunction of the small bowel; however, our patients were not in paralytic ileus or on total parenteral nutrition, i.e. unable to feed by themselves. All underwent routine small bowel manometry using a standard technique. Patients with abnormal intestinal manometry were used as a training set and, with this algorithm, the program recognized as abnormal part of the patients not fulfilling manometric criteria of dysmotility. The standard criteria used to diagnose small bowel motor

dysfunction by manometry are very strict, and were developed to detect abnormalities with high specificity.<sup>20</sup> The drawback is that only the most severe abnormalities are detected and, hence, overall sensitivity is admittedly low. Furthermore, more prolonged recording time using 24 h ambulatory manometry, could potentially detect abnormalities, in particular during night time, missed by the 5-hour stationary technique we used.

Manometry exclusively provides information on the temporo-spatial organization of intestinal occlusive contractions that produce focal pressure peaks, but no information is collected the rest of the time. The functional significance of manometric patterns is limited, and only some events of content propulsion detected by fluoroscopy or impedance are associated with manometric pressure changes.<sup>21,22</sup> In contrast to the multiple, punctual and fixed recording sites of manometry, capsule endoscopy provides an 0.5 s image rate with a 1-3 cm depth of view obtained with a camera that moves within the gut. Overall, the findings in patients, e.g. less contractile activity (luminal closure), more non-contractile patterns (open tunnel), more quiescence (static period) and more content retention (turbid images), fit well with the concept of motor impairment. Individual features permitted the identification of some patients, and the number of abnormalities provided a relatively good discriminative index. However, admitting that the functional significance of endoluminal image patterns is as uncertain as that of manometry, we adopted a black-box approach, letting the computer algorithm select the parameters that best discriminated patients from healthy subjects. Machine-learning techniques, which find the relative weight of combinations of features, offer significant advantages over single-feature discrimination. Furthermore, the specific



algorithm used, in this case a support vector machine, also provides a numerical value related to the certainty of the diagnosis in both directions, i.e. in subjects classified as normal or as abnormal. Ideally, the algorithm should have been developed in one group of patients (training set) and validated in a second group. However, the complexity of the problem and the number of parameters analyzed calls for a much larger sample size, not available for a single center pilot study. Hence, cross validation of the algorithm was performed by sequentially testing each subject using the remainder as the training set.

What is the potential relevance of this study? Conventional intestinal manometry is a complex technique that requires considerable expertise in its interpretation. This, in turn, can only be gained with routine performance of the test and the critical numbers can only be achieved at specialized referral centers. The reality is that currently only a few centers around the world are capable of performing intestinal manometry on a routine basis. Under these circumstances, small bowel motor dysfunctions are currently underdiagnosed, which is an unfortunate situation. Evaluation of small bowel intestinal motility by capsule endoscopy is relatively non-invasive and simple to perform. Hence, our diagnostic method of motility dysfunction based on computer analysis of capsule studies could become available in virtually any GI setting, both hospital and ambulatory, and the procedure can be repeated if technical problems, e.g. the capsule not exiting the stomach, occur. The analysis of this technique is automated, does not require any experience and is bias-free. Furthermore, the capsule test, involving conventional endoscopy plus motility evaluation, provides a double set of complementary morpho-functional information on the small bowel. To date, our data support the applicability of this method in

patients with severe, clear-cut motor dysfunction, and the present study shows it to be at least equal to intestinal manometry in yielding objective support to the purely clinical diagnosis. However, there remains much room for further improvement by expanding the training set, tuning the current algorithms for extraction and recognition of features, and introducing new features into the analysis program. These developments, and possibly also different testing conditions, may permit the diagnosis of more subtle motor abnormalities in patients with less specific clinical pictures.

## REFERENCES

1. Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP et al. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998;115:747-762.
2. Frank JW, Sarr MG, Camilleri M. Use of gastroduodenal manometry to differentiate mechanical and functional intestinal obstruction: an analysis of clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1994;89:339-344.
3. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405:417.
4. Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and intestinal manometric findings. *Gut* 1987; 28:5-12.
5. Wingate D, Hongo M, Kellow J et al. Disorders of gastrointestinal motility: towards a new classification. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl:S1-14.
6. De Iorio F, Spyridonos P, Azpiroz F et al. New insight into intestinal motor activity: correlation of endoluminal image analysis and displacement. *Gastroenterology* 2005;129:A24.
7. Vilariño F, Spyridonos P, Vitria J et al. A machine learning framework using SOMs: applications in the intestinal motility assessment. *Lect Notes Comput Sc.* 2006;4225:188-197.
8. Kohonen T. *Self-organized maps*. Berlin: Springer. 1995.
9. Russ J. *The Image Processing Handbook*. 5th Edition CRC Press 2007;Boca Raton, FL.

10. Rubner Y, Tomasi C, Guibas LJ. The earth mover's distance as a metric for image retrieval. *Int J Comput Vision* 2000;40:99-121.
11. De Iorio F, Malagelada C, Azpiroz F et al. In search for new parameters of intestinal motor activity in humans. *Gastroenterology*. 2006;130:A473.
12. Rouillon J-M, Azpiroz F, Malagelada J-R. Sensorial and intestinal - intestinal reflex pathways in the human jejunum. *Gastroenterology* 1991;101:1606-1612.
13. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Modulation of gut perception in humans by spatial summation phenomena. *J Physiol* 1998;506:579-587.
14. Vilariño F, Spyridonos P, Azpiroz F et al. Cascade analysis for intestinal contraction detection. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2006;1:9-10.
15. Noble WS. What is a support vector machine? *Nat Biotechnol* 2006;24:1565-1567.
16. Spyridonos P, Vilariño F, Vitrià J et al. Anisotropic feature extraction from endoluminal images for detection of intestinal contractions. *Lect Notes Comput Sc* 2006;4191:161-168.
17. Vilariño F, Spyridonos P, Vitrià J et al. Linear radial patterns characterization for automatic detection of tonic intestinal contractions. *Lect Notes Comput Sc* 2006;4225:178-187.
18. Seguí S, Igual L, Radeva P et al. A semi-supervised learning method for motility disease diagnostic. *Lect Notes Comput Sc* 2007;4756:773-782.
19. Stone M. Cross-validated choice and assessment of statistical predictions (with discussion). *J Roy Stat Soc B* 1974;36:111-147.

20. Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:449-458.
21. Imam H, Sanmiguel C, Larive B et al. Study of intestinal flow by combined videofluoroscopy, manometry, and multiple intraluminal impedance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G263-G270.
22. Rao SS, Lu C, Schulze-Delrieu K. Duodenum as a immediate brake to gastric outflow: a videofluoroscopic and manometric assessment. *Gastroenterology* 1996;110:740-747.



## **PUBLICACIÓN 2**





## **INTESTINAL MOTOR ACTIVITY, ENDOLUMINAL MOTION AND TRANSIT**

Fosca De Iorio, Carolina Malagelada, Fernando Azpiroz, Maria Maluenda, Caterina Violanti, Laura Igual\*, Jordi Vitrià\* Juan-R Malagelada

Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd); Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain. \* Computer Vision Center, Bellaterra, Spain

Neurogastroenterol Motil. 2009 Dec;21(12):1264-68

ABSTRACT

**Background:** A program for evaluation of intestinal motility has been developed based on endoluminal image analysis using computer vision methodology and machine learning techniques.

**Aim:** To determine the effect of intestinal muscle inhibition on wall motion, dynamics of luminal content and transit in the small bowel.

**Methods:** Fourteen healthy subjects ingested the endoscopic capsule (Pillcam, Given Imaging) in fasting conditions. Seven of them received glucagon (4.8 µg/kg bolus followed by a 9.6 µg/kg/h infusion during one hour) and in the other seven, fasting activity was recorded, as controls. This dose of glucagon has previously shown to inhibit both tonic and phasic intestinal motor activity. Endoluminal image and displacement was analyzed by means of a computer vision program specifically developed for the evaluation of muscular activity (contractile and non-contractile patterns), intestinal contents, endoluminal motion, and transit. Thirty-minute periods before, during and after glucagon infusion were analyzed and compared to equivalent periods in controls.

**Results:** No differences were found in the parameters measured during the baseline (pre-test) periods when comparing glucagon and control experiments. During glucagon infusion, there was a significant reduction in contractile activity (0.2±0.1 vs 4.2±0.9 luminal closures per min, p<0.05; 0.4±0.1 vs 3.4±1.2 % of images with radial wrinkles, p<0.05) and a significant reduction of endoluminal motion (82±9 vs 21±10 % of static images, p<0.05).

**Conclusion:** Endoluminal image analysis, by means of computer vision and machine learning techniques, can reliably detect reduced intestinal muscle activity and motion.

## INTRODUCTION

Intestinal motor function is accomplished by the interplay of action-reaction sequences between the intestinal walls and the luminal content. Understanding gut motor function would require simultaneous measurement and correlation of multiple variables, which is technically complex. The technology of capsule endoscopy provides continuous visualization of the intestinal lumen and wall movement,<sup>1</sup> but simple observation of video images cannot provide a quantitative estimate of motor activity. We have applied computer vision techniques to analyze endoluminal images. These techniques permit detection of wall activity, both contractile (luminal occlusions and radial wrinkles), and non-contractile patterns (open tunnel and smooth wall patterns), wall motion, dynamics of contents and transit (axial displacement of the capsule along the tract). Furthermore, we have incorporated to our system automatic learning programs to identify patterns, and an algorithm for evaluation of intestinal motility has been developed. This method has been validated against manometry in the diagnosis of severe intestinal motor disorders.<sup>2</sup> However, the heterogeneity of abnormal motor patterns inherent to the various etiological and clinical presentations of patients with severe dysmotility causes difficulties in correlating the various motor events that take place in the small bowel. Thus, to help clarify relations among muscular action, wall motion, dynamics of luminal contents and transit, we have used an experimental model of intestinal muscle inhibition in healthy subjects by glucagon administration.

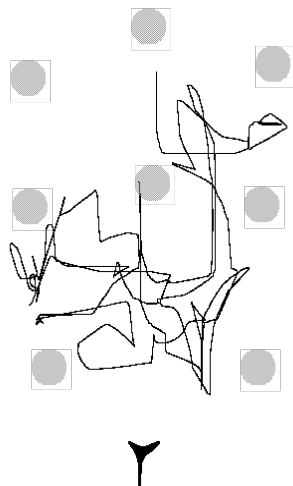
## METHODS

### Participants

Eighteen healthy subjects (9 men, 9 women; age range 20 – 36 years) without gastrointestinal symptoms were included in the study. The protocol for the study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Vall d'Hebron, and all participants gave their prior written informed consent.

### Endoluminal imaging and capsule displacement

The Pillcam capsule (Pillcam SB1 video capsule, Given Imaging, Yokneam, Israel) was used to visualize the intestinal lumen at a twice-per-second rate. Eight external antennae were fixed to the anterior abdominal wall to detect the UHF-band signal that is emitted by the capsule. The position of the capsule on a bidimensional plane of the abdomen is estimated depending on the signal strength received by each antenna (Figure 1). Units of displacement correspond to a fraction of the interantennae distance (the lateral diameter of the abdomen is equivalent to 1800 units). The battery in the capsule allows a total recording time of 8 hours.



**Figure 1.** Example of capsule transit through the small bowel registered by the antennae fixed to the abdominal wall.

## **Experimental procedure**

The capsule was ingested after overnight fast, and recording was continued for a total time of 8 hours with the subjects lying comfortably on a hospital bed and the trunk 30° above the horizontal. Arrival of the capsule into the jejunum was monitored by endoluminal visualization (jejunal mucosa pattern) at 10-min intervals,<sup>3</sup> when pertinent (see Experimental Design below), i.v. glucagon (4.8 µg/kg in bolus followed by 9.6 µg/kg/h infusion for one hour) was administered thirty minutes later. This dose of glucagon has been previously shown to inhibit both tonic and phasic intestinal motor activity.<sup>4-8</sup>

## **Experimental design**

Main experiments. Fourteen healthy subjects were studied: in 7 (4 men, 3 women; 20-36 years age range) glucagon was administered 30 min after arrival of the capsule into the jejunum, and in the other 7 (3 men, 4 women; 24 – 29 years age range) fasting activity was recorded, as control. Since the main objective was to examine the effect of intestinal muscle inhibition on endoluminal motion and transit, the experiments were not placebo-controlled and randomized.

Ancillary study. Recordings in the main experiments were performed with the subjects at rest lying on bed; to determine the potential influence of body motion on capsule recordings, particularly on endoluminal motion and capsule displacement, 4 additional subjects (2 men, 2 women; 23 – 24 years age range) were studied twice on separate days in random order, once during rest and another day intercalating 5 min periods of ambulation every 30 min.

## **Data analysis**

Gastric exit of the capsule and arrival in the cecum were visually detected, and small bowel images were analyzed. Endoluminal image and displacement was analyzed blindly by means of a computer vision program specifically developed for the automatic evaluation of muscular activity (contractile and non-contractile patterns), intestinal contents, endoluminal motion, and transit.<sup>2</sup>

### Non-contractile patterns: tunnel and wall

In each image, the intensity of light of the different pixels was analyzed using a Laplacian of Gaussian model, which defines the three-dimensional curve reflecting the relationship between the bright walls close to the light of the capsule and the dark lumen.<sup>9</sup> A tunnel pattern (open lumen) was visualized as a band of bright peripheral wall and a central lumen characterized by a large dark area. Conversely, a wall pattern, reflecting a transverse endoluminal view, was characterized by an image directly focusing on a smooth bright wall without a view of the lumen.

### Contractile patterns

*Phasic luminal closure.* Phasic intestinal contractions are visualized as reversible changes in lumen size (closure / opening) within a 9-frame sequence (4.5 s). These events were detected using a cascade of sequential steps,<sup>10</sup> first filtering out turbid and static sequences, and then using an automatic classifier (support vector machine),<sup>11</sup> as follows From the Laplacian analysis of each image described above, 54 parameters were measured in each 9-frame sequence. Based on a series of examples of contraction sequences and non-contraction sequences selected by visual analysis, the program found the best

discriminatory function to identify contractions. Discrimination between occlusive and non-occlusive contractions (complete versus partial luminal closure) was performed by a second classifier based also on a training set of both types of contractions.

*Radial wrinkles.* Contraction of the circular intestinal muscle produces wrinkles in the intestinal wall radial to the shrinking intestinal lumen. In each image, the amount of intestinal wrinkles was measured by structural tensor analysis,<sup>12,13</sup> as follows. The image was treated as a topographic map in which the crests and valleys were identified and their direction towards the central lumen was measured. The degree of wrinkles was measured from 0 to 1 using a radial Gaussian basis function kernel, and a threshold of 0.9 was used to define wrinkles.

#### Turbid intestinal content

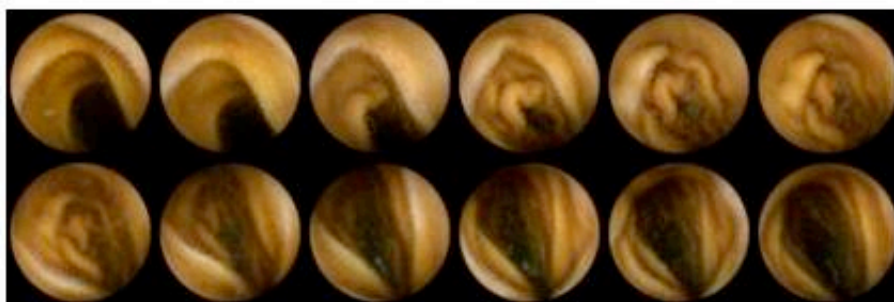
Each image was defined by two parameters representing the mean value (chromacity) of the blue-yellow versus the red-green component.<sup>14</sup> Using these parameters, an automatic classifier was trained to detect the turbid frames in each video.

#### Endoluminal motion

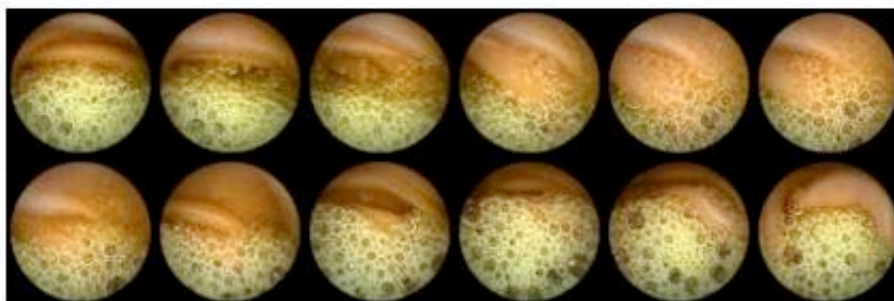
Endoluminal motion was measured by analysis of color differences (red-green-blue composition) in consecutive images using the Earth Mover's Distance method,<sup>15</sup> The method measures the amount of work (Euclidian distance) necessary to transform the color plot of one frame into the following one, and static images are defined using a pre-established threshold. This method was used to measure wall motion in clear frames, and the dynamics of contents in turbid frames (Figure 2).



Static sequence



Intestinal wall motion



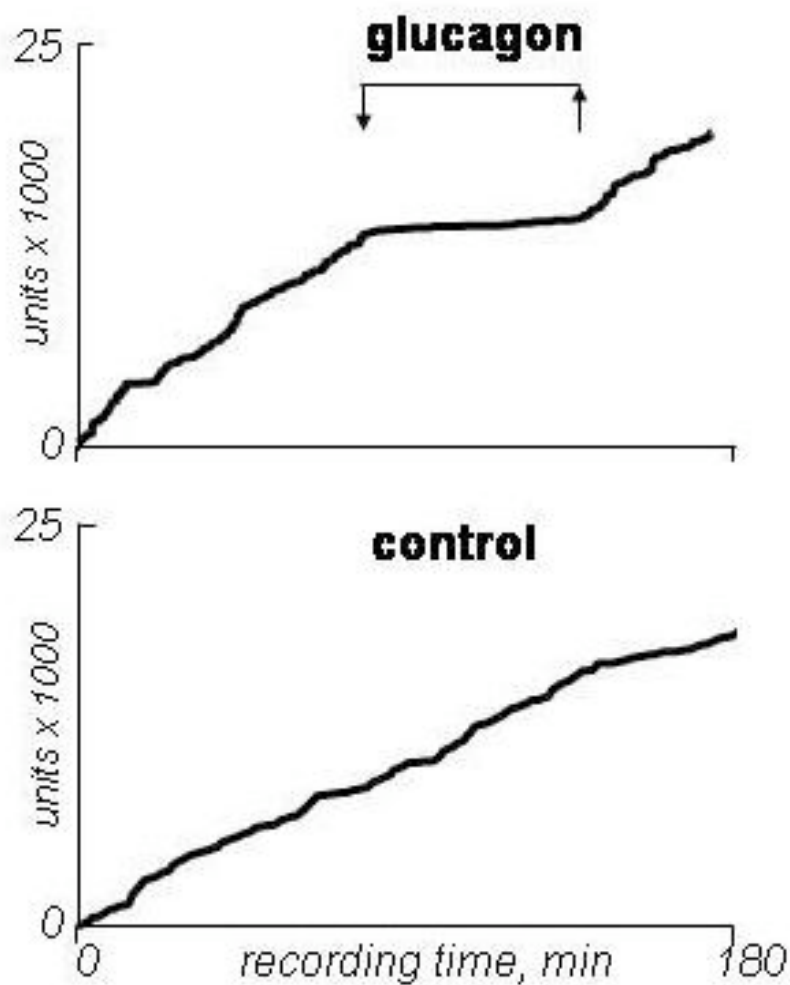
Movement of intestinal content

**Figure 2.** Examples of consecutive image sequences.



### Capsule transit

Displacement of the capsule was estimated by the change in the location of the capsule on a bidimensional plane of the abdomen over time (Figure 1). Cumulative displacement during transit through the small bowel was calculated (Figure 3).



**Figure 3.** Displacement of the capsule. Examples of abdominal projection and cumulative displacement over time.

### Periods analyzed

Once the capsule entered the jejunum (by mucosal appearance on an on-line viewer) a 30-minute pre-test period began. Following this period, glucagon infusion was initiated. 10 minutes after, the test period began, also lasting 30 minutes. The post-test period corresponded to the 30 minutes that followed cessation of the glucagon infusion. Equivalent periods were tested in controls.

### **Statistical analysis**

The sample size was calculated based on the percentage of static images in previous studies (24% mean, 14% standard deviation),<sup>2</sup> anticipating a 25% difference in static images between the two groups (with vs without glucagon) with a power of 80% and a significance level of 5% (two-sided).

Fasting activity was characterized in the 11 subjects who did not receive glucagon, to determine the general pattern of activity. Mean values ( $\pm$  SE) of the parameters measured were calculated in each group of subjects. Within each group normality was tested by the Shapiro-Wilk test. Analysis of variance was performed by ANOVA. Post-hoc comparisons of parametric, normally-distributed data were made by the Student's *t*-test, paired tests for intragroup comparisons and unpaired tests for intergroup comparisons; otherwise, the Wilcoxon signed rank test was used for paired data between groups, and the Mann-Whitney U test for unpaired data between groups.

## RESULTS

### **Fasting activity**

In 8 of the 11 subjects not receiving glucagon (7 in the main experiments and 4 in the ancillary study), the capsule had reached the colon by the end of the study, and in them, mean transit time from the duodenum to the cecum was  $235\pm 40$  min. During the studies,  $944\pm 157$  events of phasic luminal closure were detected ( $5.2\pm 0.4$  events per min), in  $4.9\pm 1.4$  % of which luminal closure was incomplete (non-occlusive contractions). Wrinkles were detected in  $2.9\pm 0.8$  % of frames. Non-contractile patterns consisted in a smooth wall image, recorded  $26\pm 5$  % of the time, and an open tunnel view, recorded  $7\pm 2$  % of the time. A tunnel pattern appeared in  $36\pm 8$  s sequences. Turbid intestinal content was detected  $31\pm 6$  % of the time. In the videos,  $15\pm 3$  % of the images were static, i.e. corresponded to static sequences. The mean duration of static sequences was  $44\pm 15$  s. The image was static in  $12\pm 4$  % of frames showing turbid intestinal content, and in  $15\pm 4$  % of nitid images ( $6\pm 3$  % of tunnel images, and  $25\pm 7$  % of wall images). In subjects in whom the capsule arrived to the cecum, the location diagram of the capsule showed a displacement over the abdomen from an upper region corresponding to the epigastrium down to the right iliac fossa. During intestinal transit, total displacement of the capsule was  $28660\pm 3449$  units ( $115\pm 5$  units per minute).

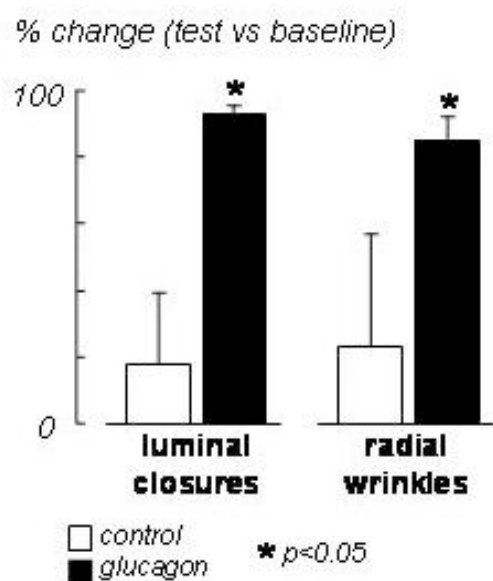
### **Effect of glucagon**

As compared to the baseline period, glucagon significantly inhibited contractile patterns, specifically, reduced the number of luminal closures by  $93\pm 2$  % ( $0.2\pm 0.1$  vs  $4.2\pm 0.9$  events per min,  $p=0.018$ ) and the presence of

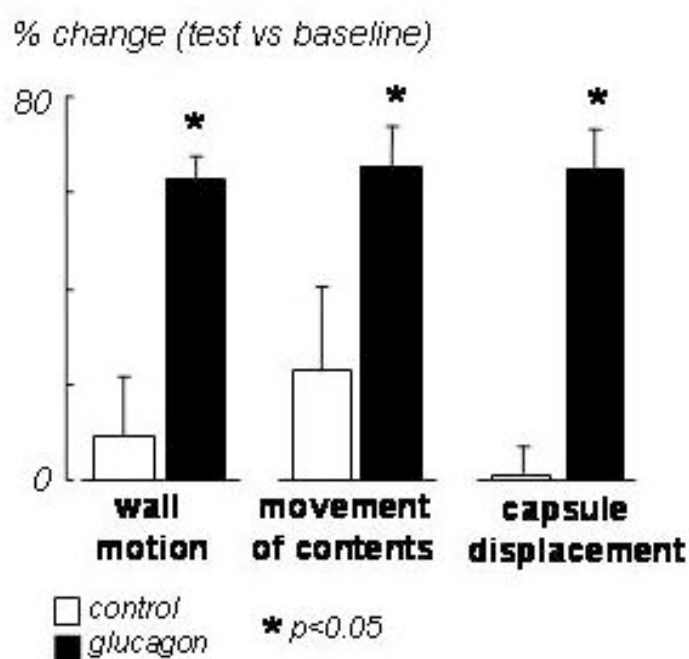
wrinkles by  $85 \pm 7$  % ( $0.4 \pm 0.1$  vs  $3.4 \pm 1.2$  % of frames with wrinkles,  $p=0.028$ ). Inhibition of motor activity was associated with a  $63 \pm 5$  % reduction of endoluminal motion (average EMD  $0.006 \pm 0.001$  vs  $0.017 \pm 0.002$ ,  $p=0.001$ ) and a  $61 \pm 11$  % increase of static images ( $82 \pm 9$  vs  $21 \pm 10$  %,  $p=0.018$ ). Reduced motion affected both the intestinal walls seen in the clear images ( $82 \pm 8$  vs  $22 \pm 9$  % during baseline,  $p=0.018$ ), as well as intestinal content in turbid images ( $78 \pm 11$  vs  $13 \pm 9$  % during baseline,  $p=0.018$ ).

Capsule displacement was reduced during glucagon administration by  $65 \pm 9$  % ( $46 \pm 10$  vs  $142 \pm 14$  units/min during baseline,  $p=0.002$ ) (Figure 3). Interrupting glucagon administration, the effect rapidly faded, and no statistically significant differences were found between post-glucagon versus baseline.

Comparing glucagon and control experiments, no differences were found in the parameters measured during the baseline (pre-test) periods. By contrast, the same differences found when comparing glucagon versus baseline in the glucagon experiments were also found when comparing the test periods during glucagon versus control experiments. The delta values (test minus baseline) in the glucagon experiments were significantly different than in the control experiments (Figures 4 and 5).



**Figure 4.** Effect of muscular inhibition on intestinal contractile activity.



**Figure 5.** Effect of muscular inhibition on endoluminal motion and capsule propulsion.

### **Effect of body motion**

In the ancillary experiments, periodic ambulation did not influence endoluminal motion of the walls (average EMD of nitid images  $0.024 \pm 0.003$  with ambulation and  $0.023 \pm 0.003$  without ambulation) or the motion of content (average EMD of turbid images  $0.028 \pm 0.003$  with ambulation and  $0.023 \pm 0.004$  without ambulation). Capsule displacement with ambulation was  $30570 \pm 5628$  units (n.s. vs.  $26734 \pm 4799$  units without ambulation), and the speed of transit was  $118 \pm 8$  units/min (n.s. vs.  $116 \pm 10$  units/min without ambulation). No differences between both sets of experiments were found in any of the other parameters measured, i.e., contractile patterns (luminal closures, wrinkles), non-contractile patterns (wall and tunnel pattern), and intestinal content (percentage of turbid images).

## DISCUSSION

Using a new technological approach we have established the relation between muscular contraction, wall motion, dynamics of intraluminal contents and axial displacement along the small bowel, under two different contractile states: quiescence and activity.

Our method allows direct and continuous measurement of wall motor activity from a luminal observation point. We have identified muscular activity by phasic, i.e., rapid and reversible, luminal occlusions and radial wrinkles. Muscular contraction results in active motion of the intestinal wall that may accomplish various actions upon luminal content, such as accommodation, propulsion, fragmentation/mixing or resistance to flow, that finally determine the dynamics of chime/secretions (flow and turbulences) and transit (displacement) of the capsule itself.

Our experimental design aims at elucidating relations between intestinal contractions, wall movement and intraluminal contents by comparing normal and pharmacologically inhibited muscular activity. Inhibition of motor activity was demonstrated by a significant reduction of contractile patterns, e.g. luminal closures and radial wrinkles. Studying the dynamic behavior of the sequence of images in the video, our data showed that reduction of contractile patterns is associated with reduced motion of the intestinal walls, presence of static endoluminal content and slow transit of the capsule itself. Glucagon in previous studies was showed to almost completely abolish phasic contractions recorded by manometry.<sup>16,17</sup> A similar effect was observed with endoluminal vision, although still some residual activity could be detected. It has been also shown that glucagon produces a tonic relaxation recorded by an intestinal barostat

(117 % to 195 % volume increment at a fixed pressure level.<sup>5,6,16</sup> Studies on intestinal clearance of exogenous gas loads have shown that these relaxatory effects result in impaired gas propulsion and pooling (62 % retention with vs 18 % without glucagon.<sup>7</sup> All these bits of information obtained with different methodologies fit well with the comprehensive view integrating muscular activity, wall motion, characteristics and dynamics of contents and transit provided by endoluminal vision analysis. Alternatively to intestinal inhibition, these relations could have been explored in a model of intestinal stimulation, but potent prokinetics such as neostigmine have secondary effects that limit their experimental use in healthy subjects.<sup>18</sup>

Continuous endoluminal measurement of intestinal motility was achieved by a miniaturized camera contained within a capsule with a transparent window. The capsule is swallowed and propelled through the gastrointestinal tract while emitting two images per second, which are received by an array of antennae fixed of the abdominal surface and recorded on a holter system. The capsule is eventually eliminated with feces. A major advantage of the system is that recordings are taken in the minimally disturbed gut, except for the potential disturbance produced by the capsule itself.

The capsule endoscopy system is a standard commercially available device but quantification of intestinal motility by endoluminal vision analysis is based on newly developed computer vision techniques. A series of features of the images are chosen, such as mean color, color distribution, and the presence of specific structures. Each one of these features is then quantitatively analyzed by specific mathematical models measuring numerical parameters. The next step consists in identifying whether the parameters that define one



feature conform to specific pattern or not. This classification process is performed by automatic learning using machine learning techniques.<sup>11</sup> A series of images of a given pattern are provided to the machine, which then learns to identify them, by developing the mathematical function that best discriminates positive from negative examples.

The method to detect endoluminal motion is based on color dissimilarity of sequential images. Theoretically, motion (dissimilarity of sequential images) can be due to capsule displacement within the intestinal lumen, as a vehicle driving through a tunnel, or to active movement of the wall or content over the capsule. Previous validation studies with the capsule fixed over an endoluminal tube, showed that active displacement of endoluminal structures, both wall and contents, is a major component of endoluminal motion measurements. Movement of liquids and large solid particles through the gut is distinctively different,<sup>19</sup> and the capsule behaves as a relatively static reference point with respect to the flow of secretions freely moving around the device; capsule displacement cannot be extrapolated to reflect transit of chime.

The experimental model of intestinal inhibition by glucagon mimics in part the pathophysiological conditions observed in patients with severe motor disorders. In a previous study we have shown that quantitation of intestinal motility by endoluminal vision analysis identifies patients with intestinal dysmotility with a similar specificity and higher sensitivity than conventional intestinal manometry.<sup>2</sup> Patients with abnormal motility exhibited some features similar to the present pharmacological model of intestinal motor inhibition in healthy subjects: less contractile activity and reduced wall motion with more static endoluminal content. Furthermore, in separate studies we have shown

that patients with intestinal dysmotility have impaired gas transit and develop gas retention, abdominal symptoms and distension in response to exogenous gas loads,<sup>20</sup> and this effect is reproduced by glucagon in healthy subjects.<sup>7</sup>

Endoluminal measurement of intestinal motility provides an integrated and dynamic assessment of various intestinal motor functions. The clear-cut detection of differences between normal motility and pharmacologically manipulated muscular activity provides further evidence of the validity of our technology in the evaluation of intestinal motility. Furthermore, the similarity of artificially induced abnormal motor patterns in healthy volunteers with disturbed motility in patients with neuromuscular bowel disorders provides further indication of the potential diagnostic value of the method.

REFERENCES

1. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405(6785):417.
2. Malagelada C, De Iorio F, Azpiroz F et al. New insight into intestinal motor function via non-invasive endoluminal image analysis. *Gastroenterology* 2008;135:1155-62.
3. Igual L, Vitria J, Vilariño F et al. Automatic discrimination of duodenum in wireless capsule endoscopy video. 4th European Congress for Medical and Biomedical Engineering 2008.
4. De Iorio F, Malagelada C, Azpiroz F et al. In search for new parameters of intestinal motor activity in humans. *Gastroenterology* 2006;130:A473.
5. Rouillon J-M, Azpiroz F, Malagelada J-R. Sensorial and intestino - intestinal reflex pathways in the human jejunum. *Gastroenterology* 1991;101:1606-12.
6. Serra J, Azpiroz F, Malagelada et al. Modulation of gut perception by spatial summation phenomena. *Journal of Physiology* 1998;506(2):579-87.
7. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Mechanisms of intestinal gas retention in humans:impaired propulsion versus obstructed evacuation. *Am J Physiol* 2001;281:G138-G143.
8. Gregersen H, Rittig S, Kraglund K et al. The effects of glucagon and glucagon-(1-21)-peptide on antroduodenal motility in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1988;152:42-7.

9. Russ J. The Image Processing Handbook. 5th Edition CRC Press 2007;Boca Raton, FL.
10. Vilariño F, Spyridonos P, Azpiroz F et al. Cascade analysis for intestinal contraction detection. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 2006;1:9-10.
11. Noble WS. What is a support vector machine? Nat Biotechnol 2006;24(12):1565-7.
12. Spyridonos P, Vilariño F, Vitrià J et al. Anisotropic feature extraction from endoluminal images for detection of intestinal contractions. Lect Notes Comput Sc 2006;4191:161-8.
13. Vilariño F, Spyridonos P, Vitrià J et al. Linear radial patterns characterization for automatic detection of tonic intestinal contractions. Lect Notes Comput Sc 2006;4225:178-87.
14. Vilariño F, Spyridonos P, Vitria J et al. A machine learning framework using SOMs: applications in the intestinal motility assessment. Lect Notes Comput Sc 2006;4225:188-97.
15. Rubner Y, Tomasi C, Guibas LJ. The earth mover's distance as a metric for image retrieval. Int J Comput Vision 2000;40(2):99-121.
16. Rouillon J-M, Azpiroz F, Malagelada J-R. Reflex changes in intestinal tone: relationship to perception. Am J Physiol 1991;261:G280-G286.
17. Schirra J, Houck P, Wank U et al. Effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on antro-pyloro-duodenal motility in the interdigestive state and with duodenal lipid perfusion in humans. Gut 2000;46(5):622-31.

18. Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F et al. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology* 2002;122:1748-55.
19. Malagelada JR, Robertson JS, Brown ML et al. Intestinal transit of solid and liquid components of a meal in health. *Gastroenterology* 1984;87:1255-63.
20. Serra J, Azpiroz F, Villoria A et al. Intestinal gas correlates with the severity of intestinal motor dysfunction. *Neurogastroenterol Mot* 2006;18:A394.



## **DISCUSIÓN GENERAL**





## **DISCUSIÓN GENERAL**

El procedimiento estándar para evaluar la motilidad intestinal es la manometría intestinal. Esta técnica fue desarrollada en los años 70, y permitió los primeros análisis cuantitativos de la función motora del intestino delgado. Se basa en la introducción por vía oral de una sonda con múltiples luces hasta el yeyuno, a través de la que se obtienen registros de presión. Por tanto, la manometría proporciona información exclusivamente de la distribución témporo-espacial de las contracciones intestinales oclusivas en el intestino proximal. Además es un proceso invasivo, que requiere personal experto tanto para su realización como para su interpretación. Estas limitaciones han conllevado que escasos centros a nivel mundial dispongan de esta técnica.

Nuestra hipótesis fue que las imágenes endoluminales obtenidas mediante cápsula endoscópica muestran un cuadro más completo de la fisiología del intestino. La visualización continua de las paredes intestinales, la luz y del contenido luminal permite observar fenómenos motores (contracciones oclusivas y no oclusivas), fenómenos no motores (patrones de túnel y pared), tipo de contenido intestinal y el movimiento de las estructuras parietales y endoluminales. Esta metodología además es mínimamente invasiva, y el riesgo de complicaciones es prácticamente inexistente (Sharma VK, 2009). Posiblemente la más temida es la retención de la cápsula en una zona estenótica del intestino que pudiera requerir una intervención quirúrgica para su extracción. Sin embargo, tal como se ha descrito previamente, existen técnicas para descartarla.

Para llevar a cabo este proyecto se ha desarrollado un sistema de análisis computerizado de las imágenes obtenidas mediante cápsula endoscópica. Las técnicas de visión por computadora analizan diferentes aspectos de la imagen mediante modelos matemáticos. De este modo, la imagen es transformada en una serie de parámetros numéricos que pueden ser comparados con patrones específicos. Posteriormente, mediante técnicas de aprendizaje automatizado, las imágenes son clasificadas como normales o anormales. Para ello, el sistema requiere un grupo de entrenamiento, con ejemplos de normalidad y anormalidad. A partir de estos ejemplos se identifica la función matemática que mejor separa ambos grupos. De este modo posteriormente puede clasificar como normal o anormal un nuevo caso. El desarrollo de este tipo de algoritmos requiere múltiples ciclos de ensayo-error con revisión visual para afinar los modelos matemáticos.

Los primeros estudios tuvieron como objetivo demostrar que el análisis de las imágenes endoluminales podía detectar modificaciones en la motilidad intestinal fisiológica. Se objetivó que en periodo post-prandial se produce una mayor actividad contráctil comparado con estudios en ayunas. Posteriormente se realizaron estudios en los que se administraban diferentes nutrientes, objetivándose una menor actividad contráctil tras la administración de carbohidratos en comparación con proteínas o lípidos (datos presentados en congreso) (de Iorio F, 2005; de Iorio F, 2006).

El análisis de la relación entre la actividad contráctil intestinal y tránsito de la cápsula se realizó mediante estudios con administración de glucagón. En trabajos previos se había demostrado que el glucagón produce una inhibición completa de las contracciones fásicas intestinales registradas mediante

manometría (Gregersen H, 1988). Las imágenes endoluminales mostraron asimismo una inhibición marcada de la actividad contráctil (menor número de contracciones intestinales, menor presencia de pliegues radiales), así como del desplazamiento de la cápsula. Este modelo experimental podría extrapolarse, al menos parcialmente, a las condiciones fisiopatológicas de una alteración grave de la función motora intestinal. Por tanto, estos datos sugerían que la metodología se podría emplear como herramienta diagnóstica para este tipo de trastornos.

El primer paso en el desarrollo de un método diagnóstico para la patología motora intestinal fue estudiar pacientes con un diagnóstico clínico de trastorno grave de la motilidad intestinal. En estos pacientes la alteración de la motilidad es clara y bien conocida. El análisis de la imagen endoluminal mostró patrones compatibles con una alteración motora, es decir, reducción en el número de contracciones, mayor presencia de patrones no contráctiles (patrón túnel), periodos más prolongados de escaso movimiento (patrón estático) y más retención de contenido (patrón turbio). Los datos obtenidos se emplearon para entrenar un clasificador tipo “support vector machine” (Noble WS, 2006). A partir de los datos de aprendizaje, el clasificador concluye si un nuevo caso pertenece al grupo de normalidad o anormalidad. El 95% de los pacientes que cumplían los criterios manométricos de dismotilidad fueron detectados como patológicos por el algoritmo. Además, 65% de los pacientes con una manometría sin criterios de dismotilidad también fueron detectados como anormales por el algoritmo.

Los trastornos graves de la motilidad intestinal son raros y en la mayoría de casos evolucionan a la insuficiencia intestinal. En las formas avanzadas los síntomas son evidentes en forma de crisis de pseudo-obstrucción intestinal o incapacidad para mantener un estado nutricional correcto a pesar de una ingesta normal. Generalmente, cuando aparece este tipo de sintomatología el paciente es referido a centros que disponen de la metodología para su evaluación, especialmente la manometría gastrointestinal. El estudio de la motilidad intestinal mediante análisis de las imágenes endoluminales presenta la ventaja de que la cápsula endoscópica puede realizarse en cualquier centro médico (Sidhu R, 2006). Posteriormente, el procesamiento de las imágenes con la tecnología desarrollada, permite obtener un diagnóstico de modo completamente automático sin intervención alguna del especialista. De este modo, el estudio de la motilidad del intestino delgado podría realizarse de forma precoz, sin requerir los síntomas graves que obligan referir el paciente a centros con manometría intestinal. Además del diagnóstico funcional, la información visual/morfológica de las imágenes endoscópicas convencionales obtenidas mediante la cápsula permite descartar lesiones orgánicas del intestino delgado.

Esta nueva herramienta diagnóstica se encuentra todavía en fase de desarrollo. Mediante un estudio multicéntrico se aumentará el número de casos de entrenamiento del clasificador. Asimismo, se están perfeccionando los algoritmos e introduciendo nuevas características en el clasificador. Posiblemente en un futuro cercano, será posible detectar anomalías más sutiles de la motilidad intestinal en pacientes con síntomas, por ejemplo de tipo

intestino irritable, sin causa evidenciable por los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad.



## **CONCLUSIONES**





## **CONCLUSIONES**

1. El análisis de imágenes endoluminales mediante técnicas de visión por computadora y aprendizaje automático, permite realizar una evaluación de la motilidad del intestino delgado.
2. Los estudios de validación han demostrado que los períodos de inhibición de la motilidad intestinal, producidos farmacológicamente, se pueden diferenciar de forma automática de los períodos de actividad fisiológica.
3. Mediante esta técnica se ha demostrado también que la dinámica del contenido intraluminal y la propulsión a lo largo del intestino están relacionadas con la contractilidad muscular, el movimiento de la pared intestinal.
4. El análisis de imágenes endoluminales permite identificar los pacientes con alteraciones de la motilidad intestinal demostradas mediante manometría intestinal como método referencia.
5. Este método presenta una sensibilidad mayor que el método diagnóstico de referencia y objetiva alteraciones en pacientes con síntomas graves en los que la manometría no detecta criterios de anormalidad.



## **BIBLIOGRAFÍA**



BIBLIOGRAFÍA

- Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Symptomatic responses to stimulation of sensory pathways in the jejunum. *Am J Physiol* 1992; 263: G673-G677.
- Ahmad NA, Iqbal N, Joyce A. Clinical impact of capsule endoscopy on management of gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 433-437.
- Amiot A, Tchikviladze M, Joly F, Slama A, Hatem DC, Jardel C, Messing B, Lombes A. Frequency of mitochondrial defects in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 2009; 137: 101-109.
- Antonucci A, Fronzoni L, Cogliandro L, Cogliandro RF, Caputo C, De Giorgio R, Pallotti F, Barbara G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2953-2961.
- Argenyi EE, Soffer EE, Madsen MT, Berbaum KS, Walkner WO. Scintigraphic evaluation of small bowel transit in healthy subjects: inter- and intrasubject variability. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 938-942.
- Balanzo J. Cápsula Endoscópica. Marge Medica Books, Barcelona, 2008.
- Bass P, Code CF, Lambert EH. Motor and electric activity of the duodenum. *Am J Physiol* 1961; 201: 287-291.

- Bayliss WM, Starling EH. The movements and innervation of the small intestine. *J Physiol* 1899; 24: 99-143.
- Bortoff A, Ghalib E. Temporal relationship between electrical and mechanical activity of longitudinal and circular muscle during intestinal peristalsis. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 317-325.
- Bueno L, Fioramonti J, Ruckebusch Y. Rate of flow of digesta and electrical activity of the small intestine in dogs and sheep. *J Physiol* 1975; 249: 69-85.
- Camilleri M. Jejunal manometry in distal subacute mechanical obstruction: significance of prolonged simultaneous contractions. *Gut* 1989; 30: 468-475.
- Camilleri M, Balm RK, Zinsmeister AR. Symptomatic improvement with one-year cisapride treatment in neuropathic chronic intestinal dysmotility. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 403-409.
- Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C, Hasler WL, Prather CM, Rao SS, Wald A. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1269-1282.
- Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP, Quigley EM, Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998; 115: 747-762.

- Cannon WB. The movements of the intestines studied by means of the roentgen rays. *Am J Physiol* 1902; 6: 255-277.
- Carlson GM, Bedi BS, Code CF. Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Am J Physiol* 1972; 222: 1027-1030.
- Carlson GM, Ruddon RW, Hug CC, Jr., Bass P. Effects of nicotine on gastric antral and duodenal contractile activity in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 172: 367-376.
- Caunedo-Alvarez A, Romero-Vazquez J, Herrerias-Gutierrez JM. Patency and Agile capsules. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5269-5273.
- Chinn JS, Schuffler MD. Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology* 1988; 95: 1279-1286.
- Christensen J. The controls of gastrointestinal movements: some old and new views. *N Engl J Med* 1971; 285: 85-98.
- Code CF. The interdigestive housekeeper of the gastrointestinal tract. *Perspect Biol Med* 1979; 22: S49-S55.
- Code CF, Marlett JA. The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J Physiol* 1975; 246: 289-309.
- Code CF, Rogers AG, Schlegel J, Hightower NC, Jr., Barger JA. Motility patterns in the terminal ileum; studies on two patients with ulcerative colitis and ileac stomas. *Gastroenterology* 1957; 32: 651-665.

- Connor FL, di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: assessment and management. *Gastroenterology* 2006; 130: S29-S36.
- Corbett CL, Thomas S, Read NW, Hobson N, Bergman I, Holdsworth CD. Electrochemical detector for breath hydrogen determination: measurement of small bowel transit time in normal subjects and patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 1981; 22: 836-840.
- Coremans G, Janssens J, Vantrappen G, Chaussade S, Ceccatelli P. Migrating action potential complexes in a patient with secretory diarrhea. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1201-1206.
- De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2004; 53: 1549-1552.
- de Iorio, F., Malagelada, C., Azpiroz, F., Spyridonos, P., Radeva, P., and Malagelada J.R. In search for new parameters of intestinal motor activity in humans. *Gastroenterology* 130[Supl II]. 2006.
- de Iorio, F., Spyridonos, P., Azpiroz, F., Radeva, P., Malagelada, C., and Malagelada J.R. New insight into intestinal motor activity: correlation of endoluminal image analysis and displacement. *Gastroenterology* 129[Supl II]. 2005.
- Delvaux M, Ben Soussan E, Laurent V, Lerebours E, Gay G. Clinical evaluation of the use of the M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patients with known or suspected intestinal stenosis. *Endoscopy* 2005; 37: 801-807.



- Delvaux M, Gay G. Capsule endoscopy: technique and indications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 813-837.
- DeWever I, Eeckhout C, Vantrappen G, Hellemans J. Disruptive effect of test meals on interdigestive motor complex in dogs. *Am J Physiol* 1978; 235: E661-E665.
- Dusdieker NS, Summers RW. Longitudinal and circumferential spread of spike bursts in canine jejunum in vivo. *Am J Physiol* 1980; 239: G311-G318.
- Foulk WT, Code CF, Morlock CG, Barger JA. A study of the motility patterns and the basic rhythm in the duodenum and upper part of the jejunum of human beings. *Gastroenterology* 1954; 26: 601-611.
- Frank JW, Sarr MG, Camilleri M. Use of gastroduodenal manometry to differentiate mechanical and functional intestinal obstruction: an analysis of clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 339-344.
- Friedman G, Wolf BS, Waye JD, Janowitz HD. Correlation of cineradiographic and intraluminal pressure changes in the human duodenum: An analysis of the functional significance of monophasic waves. *Gastroenterology* 1965; 49: 37-49.
- Galmiche JP, Coron E, Sacher-Huvelin S. Recent developments in capsule endoscopy. *Gut* 2008; 57: 695-703.
- Giordano C, Sebastiani M, De Giorgio R, Travaglini C, Tancredi A, Valentino ML, Bellan M, Cossarizza A, Hirano M, d'Amati G, Carelli V.

- Gastrointestinal dysmotility in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy is caused by mitochondrial DNA depletion. *Am J Pathol* 2008; 173: 1120-1128.
- Gregersen H, Rittig S, Kraglund K, Phillips S. The effects of glucagon and glucagon-(1-21)-peptide on antroduodenal motility in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 152: 42-47.
  - Greydanus MP, Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1989; 96: 110-115.
  - Hansky J, Connell AM. Measurement of gastrointestinal transit using radioactive chromium. *Gut* 1962; 3: 187-188.
  - Hirakawa M, Iida M, Kohrogi N, Fujishima M. Hydrogen breath test assessment of orocecal transit time: comparison with barium meal study. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1361-1363.
  - Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
  - Jain D, Moussa K, Tandon M, Culpepper-Morgan J, Proctor DD. Role of interstitial cells of Cajal in motility disorders of the bowel. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 618-624.
  - Johnson L. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Raven Press Books, New York, USA, 1987.

- Justus PG, Mcherron LE, Ward TT. Altered motility and duration of bacterial overgrowth in experimental blind loop syndrome. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 643-648.
- Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL, Haddad AC. Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology* 1986; 91: 386-395.
- Kellow JE, Gill RC, Wingate DL. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1208-1218.
- Kerlin P, Phillips S. Variability of motility of the ileum and jejunum in healthy humans. *Gastroenterology* 1982; 82: 694-700.
- Kerlin P, Zinsmeister A, Phillips S. Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. *Gastroenterology* 1982; 82: 701-706.
- Kewenter J, Kock NG. Motility of the human small intestine. A method for continuous recording of intraluminal pressure variations. *Acta Chir Scand* 1960; 119: 430-438.
- King BF, Szurszewski JH. Peripheral reflex pathways involving abdominal viscera: transmission of impulses through prevertebral ganglia. *Am J Physiol* 1989; 256: G581-G588.
- Kinsman RI, Read NW. Effect of naloxone on feedback regulation of small bowel transit by fat. *Gastroenterology* 1984; 87: 335-337.

- Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, Gershon MD, Hutson J, Lindberg G, Martin JE, Meier-Ruge WA, Milla PJ, Smith VV, Vandervinden JM, Veress B, Wedel T. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 271-301.
- Knowles CH, Veress B, Tornblom H, Wallace S, Paraskeva P, Darzi A, Martin JE, Nyberg B, Lindberg G. Safety and diagnostic yield of laparoscopically assisted full-thickness bowel biopsy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 774-779.
- Lennon VA, Sas DF, Busk MF, Scheithauer B, Malagelada JR, Camilleri M, Miller LJ. Enteric neuronal autoantibodies in pseudoobstruction with small-cell lung carcinoma. *Gastroenterology* 1991; 100: 137-142.
- Lindberg G, Iwarzon M, Stal P, Seensalu R. Digital ambulatory monitoring of small-bowel motility. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 216-224.
- Lindberg G, Iwarzon M, Tornblom H. Clinical features and long-term survival in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Scand J Gastroenterol* 2009a; 44: 692-699.
- Lindberg G, Tornblom H, Iwarzon M, Nyberg B, Martin JE, Veress B. Full-thickness biopsy findings in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Gut* 2009b; 58: 1084-1090.

- Malagelada J-R, Azpiroz F. Determinants of gastric emptying and transit in the small intestine. Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System. Motility and Circulation Am Physiol Soc, Bethesda, MD, 1989, pp. 909-938.
- Malagelada J.R, Camilleri M, Stanghellini V. Manometric diagnosis of gastrointestinal motility disorders. Thieme, New York, 1986.
- Malagelada JR, Carter SE, Brown ML, Carlson GL. Radiolabeled fiber: a physiologic marker for gastric emptying and intestinal transit of solids. Dig Dis Sci 1980; 25: 81-87.
- Malagelada JR, Robertson JS, Brown ML, Remington M, Duenes JA, Thomforde GM, Carryer PW. Intestinal transit of solid and liquid components of a meal in health. Gastroenterology 1984; 87: 1255-1263.
- Mann SD, Debinski HS, Kamm MA. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. Gut 1997; 41: 675-681.
- Melville J, Macagno E, Christensen J. Longitudinal contractions in the duodenum: their fluid-mechanical function. Am J Physiol 1975; 228: 1887-1892.
- Noble WS. What is a support vector machine? Nat Biotechnol 2006; 24: 1565-1567.
- Nowak TV, Harrington B. Effect of cholinergic agonists on muscle from rodent proximal and distal small intestine. Gastroenterology 1985; 88: 1118-1125.

- Phillips SF, Quigley EM, Kumar D, Kamath PS. Motility of the ileocolonic junction. *Gut* 1988; 29: 390-406.
- Quigley EM. Small intestinal transplantation: reflections on an evolving approach to intestinal failure. *Gastroenterology* 1996; 110: 2009-2012.
- Quigley EM, Deprez PH, Hellstrom P, Husebye E, Soffer EE, Stanghellini V, Summers RW, Wilmer A, Wingate DL. Ambulatory intestinal manometry: a consensus report on its clinical role. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2395-2400.
- Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1697-1717.
- Read N.W. *Gastrointestinal motility: Which test?* Wrightson Biomedical Publishing, Guildford, Great Britain, 1989.
- Read NW, Cammack J, Edwards C, Holgate AM, Cann PA, Brown C. Is the transit time of a meal through the small intestine related to the rate at which it leaves the stomach? *Gut* 1982; 23: 824-828.
- Reinke DA, Rosenbaum AH, Bennett DR. Patterns of dog gastrointestinal contractile activity monitored in vivo with extraluminal force transducers. *Am J Dig Dis* 1967; 12: 113-141.
- Rosa-E-Silva, Gerson L, Davila M, Triadafilopoulos G. Clinical, radiologic, and manometric characteristics of chronic intestinal

- dysmotility: the Stanford experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 866-873.
- Rouillon JM, Azpiroz F, Malagelada JR. Sensorial and intestinointestinal reflex pathways in the human jejunum. *Gastroenterology* 1991; 101: 1606-1612.
  - Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, Lorenzo C, Aguade S, Castell J, Malagelada JR. Origin of gas retention and symptoms in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005; 128: 574-579.
  - Sarna SK. Cyclic motor activity; migrating motor complex: 1985. *Gastroenterology* 1985; 89: 894-913.
  - Schang JC, Dauchel J, Sava P, Angel F, Bouchet P, Lambert A, Grenier JF. Specific effects of different food components on intestinal motility. Electromyographic study in dogs. *Eur Surg Res* 1978; 10: 425-432.
  - Schuster MM, Crowell MD, Koch KL. Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease. BC Decker, Hamilton-London, 2002.
  - Scott LD, Cahall DL. Influence of the interdigestive myoelectric complex on enteric flora in the rat. *Gastroenterology* 1982; 82: 737-745.
  - Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Modulation of gut perception in humans by spatial summation phenomena. *J Physiol* 1998; 506 ( Pt 2): 579-587.

- Serra, J., Azpiroz, F., Villoria, A., Accarino, A., and Malagelada J.R. Intestinal gas correlates with the severity of intestinal motor dysfunction. *Neurogastroenterol.Motil.* 18. 2006.
- Sharma VK. The future is wireless: advances in wireless diagnostic and therapeutic technologies in gastroenterology. *Gastroenterology* 2009; 137: 434-439.
- Sidhu R, Sanders DS, McAlindon ME. Gastrointestinal capsule endoscopy: from tertiary centres to primary care. *BMJ* 2006; 332: 528-531.
- Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008; 57: 125-136.
- Soffer E, Thongsawat S. Clinical value of duodenojejunal manometry. Its usefulness in diagnosis and management of patients with gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 859-863.
- Soffer EE, Adrian TE. Effect of meal composition and sham feeding on duodenojejunal motility in humans. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1009-1014.
- Soffer EE, Thongsawat S. Small bowel manometry: short or long recording sessions? *Dig Dis Sci* 1997; 42: 873-877.
- Spyridonos P, Vilarino F, Vitria J, Azpiroz F, Radeva P. Anisotropic feature extraction from endoluminal images for detection of intestinal



- contractions. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* 2006; 9: 161-168.
- Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and intestinal manometric findings. *Gut* 1987; 28: 5-12.
  - Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Barbara G, Morselli-Labate AM, Cogliandro L, Corinaldesi R. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 449-458.
  - Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 440-452.
  - Summers RW, Anuras S, Green J. Jejunal manometry patterns in health, partial intestinal obstruction, and pseudoobstruction. *Gastroenterology* 1983; 85: 1290-1300.
  - Szurszewski JH. A migrating electric complex of canine small intestine. *Am J Physiol* 1969; 217: 1757-1763.
  - Thompson DG, Malagelada JR. Vomiting and the small intestine. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 1121-1125.
  - Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, Lapalus MG, Ponchon T, Neuhaus H, Philipper M,

- Costamagna G, Riccioni ME, Spada C, Petruzzello L, Fraser C, Postgate A, Fitzpatrick A, Hagenmuller F, Keuchel M, Schoofs N, Deviere J. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 264-270.
- Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghoois Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977; 59: 1158-1166.
  - Vilarino F, Spyridonos P, Deiorio F, Vitria J, Azpiroz F, Radeva P. Intestinal Motility Assessment With Video Capsule Endoscopy: Automatic Annotation of Phasic Intestinal Contractions. *IEEE Trans Med Imaging* 2009.
  - Weisbrodt NW, Wiley JN, Overholt BF, Bass P. A relation between gastroduodenal muscle contractions and gastric emptying. *Gut* 1969; 10: 543-548.
  - Williams NS, Meyer JH, Jehn D, Miller J, Fink AS. Canine intestinal transit and digestion of radiolabeled liver particles. *Gastroenterology* 1984; 86: 1451-1459.