



**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**TESIS DOCTORAL**

**VALORACIÓN DEL PAPEL DE LA DIETA BAJA  
EN RESIDUOS Y SU DURACIÓN EN LA  
PREPARACIÓN PARA LA COLONOSCOPIA**

**Autor:**

**Salvador Tarek Machlab Mashlab**

**Directores:**

**Dra. Eva María Martínez Bauer**

**Dr. Rafael Campo Fernández de los Ríos**

**Tutor:**

**Dr. Xavier Calvet Calvo**

Programa de Doctorado en Medicina  
Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona, 2024

“A habit of basing convictions upon evidence, and of giving to them only that degree or certainty which the evidence warrants, would, if it became general, cure most of the ills from which the world suffers.”

Bertrand Russell and Paul Edwards (ed.), ‘Preface’,  
*Why I Am Not a Christian: And Other Essays on  
Religion and Related Subjects* (1957), vi.

“ A Hassan, Fatin y Sara,  
con mucho amor”

# AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no habría sido posible sin la generosidad de mis dos directores de tesis la Dra. Eva Martínez-Bauer y el Dr. Rafel Campo, así como la de mi tutor el Prof. Xavier Calvet. La hipótesis que probamos en este trabajo surge de, en mi opinión, la visión crítica y constructiva de la Dra. Martínez-Bauer, una persona brillante y discreta a la que cuesta seguir. Podría cantar la canción de Chenoa “Cuando tu vas, yo vuelvo de ahí”. No olvidaré el refuerzo positivo y su dedicación durante mi aprendizaje como residente.

Dedico esta tesis, como no podría ser de otra manera a mi familia. A mis padres y mi hermana Sara por el apoyo incondicional en esta carrera de fondo que es la medicina y la vida. Por incentivar en mí desde pequeño la curiosidad por la tecnología, la naturaleza y, por ende, la ciencia, y por proveerme de todo lo que he necesitado. A mi tío Mohamed Ali por ser mi particular estrella polar a la vez que un médico brillante. A mis abuelos que siempre están presentes en mí y a toda la familia que desde el otro lado del horizonte me acompaña y apoya como puede.

A mi familia de Sabadell con los que he compartido las aventuras y penas de este proyecto junto con momentos de ocio y risas, mis amigos Joao, Alba, Leticia, Johna, Kelly y Luigi. A mi padrino y hermano mayor de facto, Luis por una larga lista. Espero que te pongas las pilas porque no puede ser que tú no seas doctor...

Este proyecto se ha cruzado con muchas personas durante estos años que de una forma u otra lo ha hecho posible. La lista es muy extensa y cubre un área geográfica y profesional amplia. No me es posible plasmar a todas las personas aquí.

Quería dar las gracias a todo el equipo de la unidad de endoscopia y la oficina técnica de cribado del Hospital Parc Taulí, tanto médicos como enfermeros por su colaboración en todos los ensayos clínicos. También al personal de los otros centros colaboradores que detallo en la publicación del último ensayo clínico. Creo que los trabajos realizados en esta tesis son un buen ejemplo de investigación colaborativa entre médicos y enfermería. Uno de los hitos de este proyecto ha sido conocer y contar con la colaboración de Zeben, Mónica Enguita y Nùria Piqué con los que espero seguir colaborando. Quería también agradecer el apoyo e interés desde el primer momento de Martina Riosalido y Carmen Turbi.

También debo destacar la influencia de la Asociación Española de Gastroenterología, estimulando el interés por la investigación y proporcionando la plataforma REDCap para el estudio multicéntrico. En esta línea quería dar las gracias a Begoña González como coordinadora del grupo de endoscopia por acoger el proyecto y al comité científico del congreso de 2020 por el premio a la mejor comunicación oral clínica. También a Enrique de Madaria por sus consejos de cara a enviar el manuscrito al NEJM.

A Rafel Campo y Enric Brullet por confiar en mí, su paciencia, buen consejo y abrirme la puerta de la endoscopia digestiva, que no es poco. A Xavier Calvet y Pilar García-Iglesias por educarme en el pensamiento crítico especialmente orientado a la estadística y valoración de riesgos. Los trabajos que hemos compartido han sido la antesala de este proyecto.

Lastly, I wish to acknowledge Dra. Akdemir whose high scientific standards and professional excellence have been a source of inspiration for me. Furthermore, the time we have spent together in shared moments of leisure and discovery, has provided balance and joy throughout this journey.

Lanzarote, 12 de marzo de 2024.



## LISTADO DE ABREVIACIONES

<b>EE.UU.</b>	Estados Unidos de América
<b>CCR</b>	Cáncer colorectal
<b>IDH</b>	Índice de desarrollo humano
<b>PAF</b>	Poliposis adenomatosa familiar
<b>SOH</b>	Sangre oculta en heces
<b>TDA</b>	Tasa de detección de adenomas
<b>BBPS</b>	The Boston Bowel Preparation Scale
<b>CORI</b>	Clinical Outcomes Research Initiative
<b>PEG</b>	Polietilenglicol
<b>DBR</b>	Dieta baja en residuos
<b>ITT</b>	Intención de tratar, del inglés <i>intention to treat</i>
<b>PP</b>	Por protocolo, del inglés <i>per protocol</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>RIC</b>	Rango intercuartílico
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>OR</b>	Razón de probabilidades, del inglés <i>odds ratio</i>



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN .....</b>	<b>21</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>23</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>27</b>
<b>1.1. Los inicios de la colonoscopia .....</b>	<b>29</b>
<b>1.2. Relevancia de la colonoscopia .....</b>	<b>30</b>
<b>1.3. Cáncer colorectal. Epidemiología, patología y estrategias de         cribado .....</b>	<b>31</b>
<b>1.4. Aceptación del programa de cribado de CCR y de la         colonoscopia .....</b>	<b>35</b>
<b>1.5. Colonoscopia de calidad .....</b>	<b>36</b>
<b>1.6. Escalas de valoración de la preparación o limpieza del colon ...</b>	<b>38</b>
<b>1.7. Boston Bowel Preparation Scale, la escala de Boston .....</b>	<b>44</b>
<b>1.8. Preparación del colon para la colonoscopia.....</b>	<b>46</b>
<b>1.9. Evolución de las pautas dietéticas .....</b>	<b>48</b>
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>53</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>57</b>
<b>4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES.....</b>	<b>61</b>
<b>4.1. Primera publicación.....</b>	<b>63</b>
<b>4.2. Segunda publicación.....</b>	<b>75</b>

<b>5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>87</b>
<b>5.1</b> Resultados principales .....	89
<b>5.2</b> Resultados secundarios .....	92
<b>5.2.1</b> Tolerabilidad y preferencias .....	92
<b>5.2.2</b> Rendimiento .....	93
<b>6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN .....</b>	<b>97</b>
<b>6.1.</b> Hipótesis para explicar los resultados.....	101
<b>6.2.</b> Puesta en contexto respecto de la literatura .....	101
<b>6.3.</b> Fortalezas y limitaciones.....	108
<b>6.4.</b> Implicaciones para la clínica y la investigación.....	112
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>115</b>
<b>8. LÍNEAS DE FUTURO.....</b>	<b>119</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>123</b>
<b>10. ANEXOS Y MATERIAL COMPLEMENTARIO.....</b>	<b>137</b>
<b>10.1.</b> Anexo 1. Unrestricted vs 3-day low-residue diet for colonoscopy preparation. A feasibility randomized trial. ....	139
<b>10.2.</b> Material complementario de “Comparable quality of bowel preparation with single-day versus three-day low-residue diet: randomized controlled trial” .....	147
<b>10.3.</b> Material complementario de “Restrictive diets are unnecessary for colonoscopy: Non-inferiority randomized trial” .....	151

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Basil Hirschowitz explorando un paciente mediante un fibroscopio en 1961.....	29
<b>Figura 2.</b> Resección endoscópica de adenoma vellosa de colon.....	31
<b>Figura 3.</b> Cromoendoscopia de magnificación con violeta de genciana que muestra un patrón Kudo IV. Se corresponde con un adenoma vellosa con displasia de bajo grado. Alba Lira y Eva Martínez-Bauer, mayo 2024. ....	34
<b>Figura 4.</b> Neoplasia infiltrante de colon con persistencia de áreas adenomatosas, especialmente en los márgenes. Andrea Peña y Salvador Machlab, abril 2024.....	35
<b>Figura 5.</b> Colonoscopia de cribado con cromosendoscopia electrónica tipo LCI y retroversión en colon derecho. Preparación BBPS 3. Salvador Machlab .....	36
<b>Figura 6.</b> Ejemplos de la BBPS. A: 3 puntos; B: 2 puntos; C: 1 punto; D: 0 puntos. De Kmochova et al. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2021. ....	39
<b>Figura 7.</b> Correlación entre la TDA y la BBPS como variable continua. Adike et al. Annals of Gastroenterology 2008. ....	45
<b>Figura 8.</b> Colon derecho con preparación BBPS 1.....	47
<b>Figura 9.</b> A la izquierda resultados de evaluación de la preparación del colon por parte de los endoscopistas y a la derecha de satisfacción con el proceso de preparación por parte de los pacientes. De Aoun et al. Gastrointestinal Endoscopy 2005. ...	51
<b>Figura 10.</b> Un día vs tres días de DBR. Gráfico representativo de los análisis de no-inferioridad por intención de tratar y por protocolo.....	90
<b>Figura 11.</b> Dieta libre vs. 1 día de DBR. Resultados del análisis de no inferioridad ITT considerando el criterio de valoración principal BBPS y “BBPS de entrada”.....	91

<b>Figura 12.</b> Dieta libre vs. 1 día de DBR Gráfico representativo de los análisis de no-inferioridad por intención de tratar, por protocolo y por tratamiento recibido. ....	92
<b>Figura 13.</b> Un día vs tres días de DBR. Gráfico representativo de los resultados de la tasa de detección de adenomas en ambos grupos. ....	93
<b>Figura 14.</b> Dieta libre vs un día de DBR: Gráfico representativo de los resultados de la tasa de detección de adenomas en ambos grupos. ....	94
<b>Figura 15.</b> Imágenes de la colonoscopia del participante 9315-19 asignado a dieta libre. Dieta con mandarinas, pera y cena de verdura hervida el día previo. Valorado como BBPS 9. ....	94
<b>Figura 16.</b> Forest plot que compara la tasa de preparaciones adecuadas obtenidas mediante 3 días o 1 día de DBR. Resultados del metanálisis de Fan Wang et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2024. ....	103
<b>Figura 17.</b> Forest plot que compara la tasa de detección de adenomas obtenidas mediante 3 días o 1 día de DBR. Resultados del metanálisis de Fan Wang et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2024. ....	103
<b>Figura 18.</b> Forest plot que compara la tolerabilidad reportada por el paciente siguiendo 3 días o 1 día de DBR. Resultados del metanálisis de Fan Wang et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2024. ....	104
<b>Figura 19.</b> Imágenes de la colonoscopia del participante 9315-216 asignado a dieta libre. Dieta con kiwis, zumo de naranja y ensalada el día previo. Valorado como BBPS 8. ....	112

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Principales clasificaciones de la limpieza del colon para la colonoscopia. Adaptado de Parmar et al. American Journal of Gastroenterology 2016.....	42
<b>Tabla 2.</b> Estudios que exploran la relación entre la puntuación BBPS y la tasa de detección de adenomas. ....	45
<b>Tabla 3.</b> Características y distribución de casos por grupo. Adaptado de DiPalma et al. Gastroenterology 1984. ....	49
<b>Tabla 4.</b> Resultados de limpieza del colon según grupo asignado. Adaptado de Di Palma et al. Gastroenterology 1984. ....	50
<b>Tabla 5.</b> Resultados principales de las cohortes de los dos ensayos clínicos de no-inferioridad .....	100
<b>Tabla 6.</b> Recopilación y características de estudios que comparan un día de DBR con tres días. ....	106
<b>Supplementary table 1.</b> PP segments cleansing and colonoscopy performance .....	148
<b>Supplementary table 2.</b> Factors associated to an adequate cleansing). Results of univariate analysis.....	149

## RESUMEN

La colonoscopia es la exploración de referencia para la valoración del colon y recto. Para llevarse a cabo precisa de una limpieza previa del colon que consiste fundamentalmente en una dieta restrictiva unos días antes y tomar una sustancia evacuable. A pesar de tener un alto rendimiento diagnóstico, este depende directamente de la calidad de la limpieza del colon. Desde los inicios de la colonoscopia se han pautado diversas dietas restrictivas con diferente duración, pero no se dispone de evidencia científica que pruebe de forma directa la utilidad de estas dietas y su duración óptima. En esta tesis doctoral hemos puesto a prueba, mediante dos ensayos clínicos aleatorizados de no-inferioridad, el impacto de la dieta baja en residuos en la limpieza para la colonoscopia de cribado y hemos valorado los cambios en la tolerabilidad y rendimiento. En el primer ensayo clínico con 855 voluntarios hemos demostrado la no-inferioridad de un solo día de dieta baja en residuos vs el estándar vigente, 3 días, (97,9% de preparaciones adecuadas versus 96,9%, diferencia de 0,98 [IC unilateral al 95% de 1,07  $p < 0,001$ ];  $\delta = -5\%$ ) y también una mejor tolerabilidad (77% vs 60,9%;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en los tiempos de exploración ni tasa de detección de adenomas, sin embargo, si una mayor proporción de preparaciones con puntuaciones en la escala de Boston  $\geq 8$  con 1 día de dieta (60,5% vs. 53,1%;  $p = 0,03$ ). En el segundo estudio se realizó un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y de no-inferioridad con 582 voluntarios. Demostramos la no-inferioridad de una dieta no restrictiva (97,8% de preparaciones adecuadas en 1 día de dieta baja en residuos versus 96,4%, diferencia 1,42 [IC unilateral al 95% de 4,12  $p < 0,01$ ];  $\delta = 5\%$ ). El resultado de no-inferioridad en el análisis "as treated" se mantuvo al considerar la dieta recogida en el registro dietético en lugar de la dieta asignada. También se obtuvieron datos de mejor tolerabilidad de la dieta libre (94,7% vs 83,2%; RR 1,14 [1,07 – 1,21]) y no hubo diferencias en el rendimiento, sin diferencias en los

tiempos de exploración, volumen aspirado ni en las tasas de detección de lesiones resecaadas. Tampoco se observaron diferencias en la proporción de preparaciones excelentes. En estos estudios hemos incluido pacientes con riesgo de mala preparación, representando aproximadamente un 15% de la muestra. Los estudios se han realizado siguiendo los esquemas de preparación óptimos en base a la evidencia científica del momento, con una única solución evacuante en cada estudio y en población del programa de cribado, aspectos que limitan la validez externa de los estudios. En el caso del primer estudio, que demuestra la no-inferioridad de 1 día de dieta baja en residuos, se ha seguido de publicaciones por otros grupos con muestra y pautas heterogéneas, junto con un metanálisis que ha validado los resultados.

## ABSTRACT

Colonoscopy is the primary method for evaluating the colon and rectum. Prior to undergoing this procedure, colon cleansing is necessary, involving primarily a restricted diet for several days and the intake of an evacuating substance. Its diagnostic accuracy is directly influenced by the quality of colon cleansing. Since the inception of colonoscopy, various restrictive diets of different durations have been recommended, but there is no direct scientific evidence proving the utility of these diets nor their optimal duration. In this doctoral thesis, we have evaluated the impact of a low-residue diet on colon cleansing for screening colonoscopy and assessed changes in tolerability and effectiveness, through two non-inferiority randomised clinical trials. In the first clinical trial involving 855 volunteers, we demonstrated the non-inferiority of a single day of a low-residue diet compared to the current standard of 3 days (97.9% of adequate preparations versus 96.9%, a difference of 0.98 [95% one-sided CI 1.07  $p < 0.001$ ];  $\delta = -5\%$ ), as well as better tolerability (77% versus 60.9%;  $p < 0.001$ ). There were no differences in exploration times nor adenoma detection rates; however, there was a higher proportion of preparations with Boston scores  $\geq 8$  with 1 day of diet (60.5% versus 53.1%;  $p = 0.03$ ). In the second clinical trial, we conducted a multicentre, non-inferiority randomised clinical trial involving 582 volunteers. We demonstrated the non-inferiority of a non-restrictive diet (97.8% of adequate preparations on 1 day of a low-residue diet versus 96.4%, a difference of 1.42 [95% one-sided CI 4.12  $p < 0.01$ ];  $\delta = 5\%$ ). The non-inferiority result was maintained in the 'as treated' analysis, considering the diet recorded in the dietary registry rather than the assigned diet. Additionally, data on better tolerability of the free diet (94.7% versus 83.2%; RR 1.14 [1.07 – 1.21]) was found, with no differences in performance in terms of exploration times, aspirated volume, lesion detection rates, nor in the proportion of excellent preparations. These studies included patients at risk of



poor preparation, representing approximately 15% of the sample. The studies were conducted following optimal preparation schemes based on the scientific evidence available at the time, with a single evacuating solution in each study, and with a population from the screening programme, limiting the external validity of the studies. In the case of the first study, which demonstrated the non-inferiority of 1 day of a low-residue diet, it has been followed by publications from other groups with heterogeneous samples and guidelines, along with a meta-analysis that validated the results.

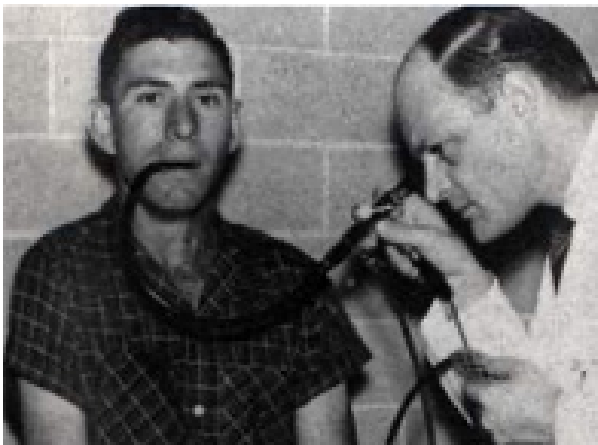


# 1. INTRODUCCIÓN

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Los inicios de la colonoscopia

En el año 2019 se cumplieron 50 años de las primeras colonoscopias. Durante estos años el desarrollo tecnológico y de procedimientos asociados ha sido incesante. Se atribuye a Phillipp Bozzini el desarrollo de los primeros endoscopios rígidos en el siglo XVII. Sin embargo, la universidad de Viena y las autoridades de la época prohibieron la experimentación con estos dispositivos. Se atribuye a Kussmaul en 1868 el desarrollo del primer gastroscopio rígido funcional de 47 cm, inspirado en los “traga sables” y el primer diagnóstico endoscópico de una neoplasia de esófago (1). En 1903 Strauss perfeccionó modelos de rectoscopios rígidos dando lugar a un proctosigmoidoscopio rígido con capacidad para iluminar con una pequeña bombilla, distender la luz del colon con una bomba de aire manual e incluso la capacidad de realizar magnificación óptica con el uso de un accesorio en el canal (2). La llegada del fibrogastroscopio flexible de Hirschowitz en 1961 permitió la experimentación con su uso en el sigma. Overholt reportó una serie de 40 sigmoidoscopias flexibles en 1967 (3).

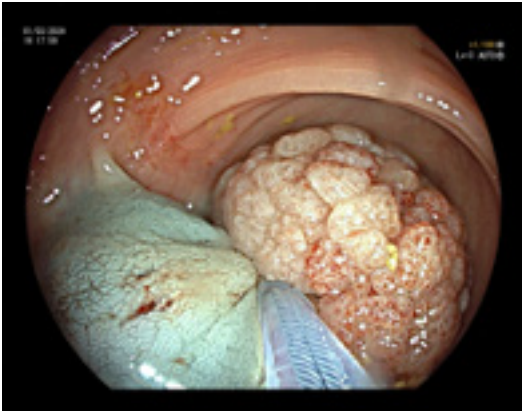


**Figura 1.** Basil Hirschowitz explorando un paciente mediante un fibroscopio en 1961.

La principal dificultad que se encontró en el desarrollo de un fibrocolonoscopia fue permitir la combinación de una calidad de imagen apropiada, un ángulo de visión adecuado y una flexibilidad del extremo suficientes para lograr una exploración completa evitando la rotura de la fibra óptica. Por este motivo surgieron a lo largo de los años 70 diversos prototipos y modelos de fibrocolonoscopios, incluso algunos de ellos con visión lateral u oblicua, siendo los más exitosos los desarrollados por Niwa y Yamagata en Tokio. Se considera a William Wolff y Hiromi Shinya los impulsores del uso clínico de la colonoscopia y la resección endoscópica de lesiones (4). Al tratarse de una técnica con alta eficacia diagnóstica y terapéutica, con una baja tasa de complicaciones, su uso se extendió rápidamente. El posterior desarrollo en los años 80 de sensores CCD (charge-coupled device), mejoró la calidad de imagen, lo que junto con el diseño de nuevo material accesorio para el diagnóstico y tratamiento de lesiones ha permitido impulsar la colonoscopia hasta el papel relevante que hoy en día tiene. La colonoscopia se ha implementado rápidamente gracias a desarrollos tecnológicos facilitadores de la exploración y por otro lado la cobertura mediática de su realización a personalidades relevantes como al presidente Ronald Reagan que ayuda a la concienciación social (5).

## 1.2. Relevancia de la colonoscopia

La colonoscopia permite explorar la totalidad del colon, recto e incluso el íleon terminal, y es la técnica de elección para la valoración de la mucosa por su capacidad diagnóstica, toma de muestras y permitir la práctica de diversos tratamientos. Entre ellos, los más frecuentemente utilizados son la resección de lesiones de la mucosa o de la submucosa, el tratamiento de lesiones vasculares y/o sangrantes, la dilatación de estenosis y la resección completa de la pared (EFTR del inglés “endoscopic full-thickness resection”).



**Figura 2.** Resección endoscópica de adenoma vellosa de colon.

Se estima que tan solo en los Estados Unidos de América (EE.UU.) se realizan unos 14,2 millones de colonoscopias electivas al año (6). Con la introducción del programa de cribado poblacional de cáncer colorectal (CCR) se estima que la demanda de colonoscopias en nuestro medio se doblará en 2030 (7).

### 1.3. Cáncer colorectal. Epidemiología, patología y estrategias de cribado

El cáncer colorectal es uno de los cánceres más frecuentes en el ser humano y constituye un problema significativo de salud pública en los países de renta elevada. De esta forma, es el segundo tumor más frecuente en mujeres y el tercero en hombres en todo el mundo. En Europa se diagnosticaron en 2017 aproximadamente 450.000 nuevos casos de CCR y se produjeron 232.000 fallecimientos. Es la segunda causa de muerte por cáncer en occidente y causante del 9.2% de las muertes por cáncer a nivel mundial (8). Se estima 1.8 millones de diagnósticos nuevos al año en el mundo, la mayoría de ellos en estados avanzados, con 861.000 fallecimientos (9) .

Durante el año 2020 se diagnosticaron en España 44.231 nuevos casos de CCR y se produjeron 11.131 fallecimientos por esta causa (10,11). El riesgo de desarrollar CCR en países de renta alta es del 6,4% en varones y del 5% en mujeres, aunque esta cifra varía entre países. En países en vías de desarrollo se observa un crecimiento progresivo atribuido a cambios en la dieta y disminución de la actividad física (8). En cambio, mientras que el CCR emerge en los países en desarrollo, en los países desarrollados se aprecian dos tendencias diferenciadas.

En naciones con índices de desarrollo humano (IDH) elevado como son Canadá, Reino Unido, Dinamarca y Singapur se aprecia un aumento de la incidencia y reducción de la mortalidad. Por otro lado, en EEUU, Japón y Francia, subgrupo con las mayores puntuaciones en el IDH, se aprecia una reducción de ambas, incidencia y mortalidad (12). La descorrelación entre la incidencia y mortalidad está relacionada con la disponibilidad de mejores tratamientos y detección precoz gracias a programas de cribado (12). Tras la introducción de los programas de cribado, generalmente se observa en los inicios un aumento de la incidencia del CCR por el diagnóstico de casos presentes pero no diagnosticados. A largo plazo se reduce el diagnóstico por la resección de adenomas (12). La mortalidad por CCR en personas de 50 años o más se ha reducido a la mitad desde 1975 (13).

No se puede pasar por alto que el cáncer es una enfermedad ligada al envejecimiento. El 90% de la incidencia y mortalidad del CCR se da a partir de los 50 años de edad. En los hombres se aprecia un mayor efecto de los factores ambientales como el tabaquismo, el consumo de alcohol, la grasa visceral y los malos hábitos dietéticos. También hay que considerar que no disponen del efecto protector de los estrógenos y hay que destacar una menor participación en los programas de cribado poblacional de CCR (14). Esto contrasta con una mayor proporción de casos de CCR relacionados con factores hereditarios en las mujeres (15).

Las previsiones demográficas, con un marcado envejecimiento poblacional, proyectan un aumento de la incidencia de cáncer. Se estima que en 2050 se doblará la población mayor de 60 años (16). La mortalidad esperada a nivel global dependerá del acceso a buenos “standards of care” y también al despliegue, optimización y mantenimiento de los programas de cribado en el caso del CCR.

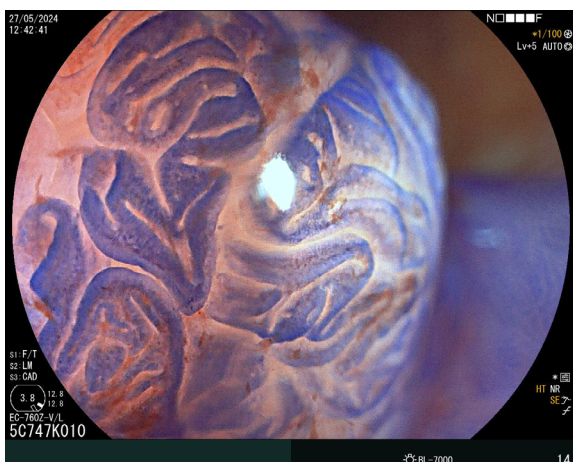
La mayoría de los casos de CCR, hasta el 90%, tienen su origen en lesiones preneoplásicas conocidas como pólipos adenomatosos o adenomas. No se debe asumir pólipo como sinónimo de adenoma, los adenomas son un tipo de pólipos. Los pólipos se clasifican fundamentalmente en neoplásicos y no neoplásicos. Los no neoplásicos incluyen los pólipos hiperplásicos, inflamatorios y hamartomatosos. Se puede decir, grosso modo, que estos pólipos no degeneran en cáncer. Los pólipos neoplásicos se clasifican en adenomas (tubular (87%), túbulo-velloso (8%) y vellosos (5%)) y la familia de pólipos serrados (inicialmente formaban parte de la clasificación de pólipos hiperplásicos).

La secuencia mediante la cual aparecen los adenomas y finalmente dan lugar a un adenocarcinoma se conoce como la secuencia adenoma-carcinoma. Esta tiene su origen en la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas. Se conocen tres vías de carcinogénesis;

### **1. La alteración de la vía supresora o de inestabilidad cromosómica**

Esta vía es la responsable del 90% de los cánceres esporádicos. Es debida a la pérdida de genes supresores como el APC. La inactivación de este gen está presente en el 80% de los adenomas y se encuentra mutado tanto en los CCR esporádicos, como en los casos de poliposis adenomatosa familiar (PAF). Esto comporta la activación de oncogenes como el KRAS, siendo esta mutación uno de los primeros eventos que inician esta secuencia que se estima que transcurre a lo largo de 10 años (17).





**Figura 3.** Cromoendoscopia de magnificación con violeta de genciana que muestra un patrón Kudo IV. Se corresponde con un adenoma veloso con displasia de bajo grado. Alba Lira y Eva Martínez-Bauer, mayo 2024.

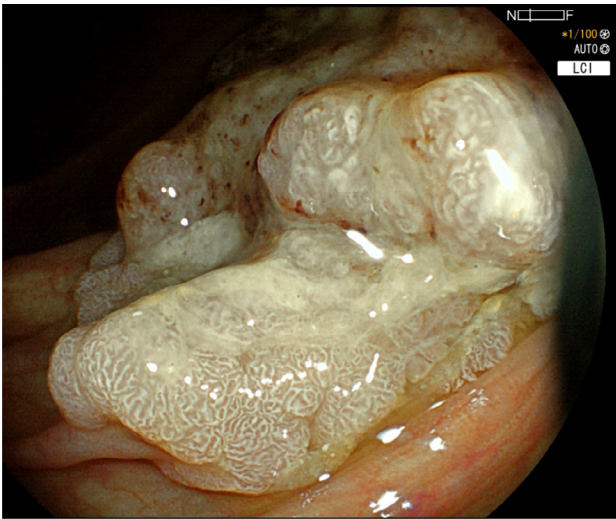
## 2. Alteración de la vía reparadora o de inestabilidad de microsatélites.

Se caracteriza por la alteración del sistema de reparación de errores durante la replicación del ADN, controlado por los genes reparadores, principalmente MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Esta vía es la responsable de la aparición de tumores en los pacientes con síndrome de Lynch, pero también es la responsable de una pequeña parte de los cánceres esporádicos.

## 3. La vía serrada o fenotipo metilador.

Incluye dos vías alternas de malignización por activación de los oncogenes KRAS o BRAS, que provocan una metilación aberrante en los genes reparadores, provocando su inactivación. Se considera responsable de la malignización de los adenomas serrados y se ha relacionado también con los cánceres de intervalo.

En la práctica clínica se puede dilucidar esta secuencia apreciando endoscópicamente áreas circundantes al adenocarcinoma con aspecto adenomatoso o al encontrar focos de adenocarcinoma en el análisis histológico de pólipos apariencia macroscópica adenomatosa. Más relevante todavía es el observar una disminución de la incidencia de CCR tras la introducción de la resección endoscópica de pólipos en la práctica clínica (12,18–21).



**Figura 4.** Neoplasia infiltrante de colon con persistencia de áreas adenomatosas, especialmente en los márgenes. Andrea Peña y Salvador Machlab, abril 2024.

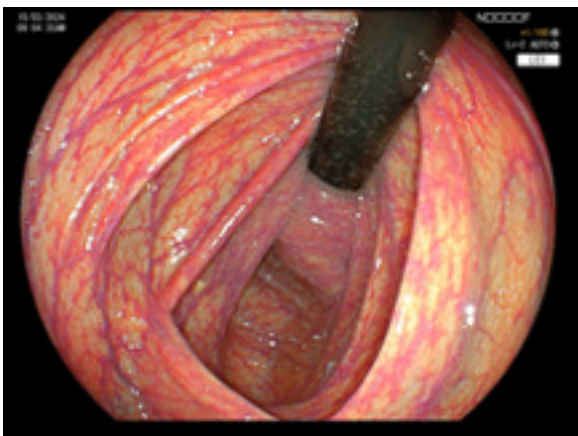
## 1.4. Aceptación del programa de cribado de CCR y de la colonoscopia

A pesar de que la incidencia de CCR es mayor que el cáncer de mama o de cérvix, se ha reportado una menor participación en los programas de cribado de CCR (22). Además, la eficacia de los programas de cribado de CCR se ve reducida por entre un 10 y un 30% de no comparencias a la colonoscopia tras un resultado de sangre oculta en heces (SOH) positivo (23). Lograr una alta participación es fundamental para lograr un programa de cribado efectivo (24). El principal motivo de las no comparencias son malas experiencias previas, tanto propias como referidas por terceros. No obstante, la exploración de estos factores no se ha realizado de forma adecuada tal y como explican Kayal et al. mezclando perspectivas del paciente con la de los profesionales de la salud y con diferentes tipos de exploración o contextos (23). Hay que señalar en su exploración tres fases de la colonoscopia; pre-test, test y post-test. Los principales determinantes en la aceptación de una colonoscopia son la ansiedad tras un resultado de SOH positivo, el proceso de preparación del colon (frecuentemente puntuado como el peor aspecto

de toda la experiencia) y el dolor durante la colonoscopia que en nuestro entorno se ve significativamente mitigado con la sedación (23,25).

## 1.5. Colonoscopia de calidad

La demanda de colonoscopias está aumentando significativamente con la introducción de los programas de cribado de CCR y el aumento global de la incidencia de CCR y adenomas avanzados, entre otros motivos (26,27). Hay que considerar que a pesar de que el rendimiento diagnóstico de la colonoscopia es alto, este se ve afectado por factores tales como la calidad de la limpieza del colon, el tiempo de retirada, la intubación cecal, la aplicación de cromoendoscopia, etc. (28–30).



**Figura 5.** Colonoscopia de cribado con cromoendoscopia electrónica tipo LCI y retroversión en colon derecho. Preparación BBPS 3. Salvador Machlab

Un metanálisis reciente de estudios con colonoscopias en tándem estableció una tasa de adenomas inadvertidos en un no despreciable 26% (0,23-0,30 IC 95%). En el análisis de meta-regresión multivariada se observó que una preparación de colon inadecuada incrementaba la probabilidad de adenomas inadvertidos (28). La variable de resultado ideal para medir el impacto de la colonoscopia sería la mortalidad por CCR. No obstante, esto no es posible en todos los estudios por el horizonte temporal que requiere y el

seguimiento que implica, por lo que no resulta útil para monitorizar la calidad (31). Por este motivo, se ha adoptado una variable subrogada, la tasa de detección de adenomas (TDA) como uno de los principales parámetros de calidad de la colonoscopia.

$$\text{TDA} = \frac{\text{colonoscopias}^1 \text{ con resección de al menos un adenoma}}{\text{total de colonoscopias}^1}$$

<sup>1</sup>: Primera colonoscopia a partir de los 50 años. En nuestro medio se considera con SOH positivo

La TDA tiene una relación inversa con el riesgo de cáncer colorectal de intervalo (cáncer diagnosticado antes del siguiente control recomendado), es decir, cuanto mayor sea la TDA de un endoscopista, menor será su incidencia de CCR de intervalo (32–34). También una alta TDA se asocia con menos riesgo de muerte por CCR (35,36). Los factores variables o modificables que influyen en la TDA son fundamentalmente la calidad de la limpieza, el tiempo de retirada y la competencia del endoscopista (37). El grado de preparación o limpieza del colon constituye por si mismo otro criterio independiente de calidad de la exploración al igual que ocurre con la TDA y el tiempo de retirada. Una limpieza pobre puede impedir la observación de lesiones, disminuye la tasa de detección de adenomas, prolonga los tiempos de exploración y puede incrementar o agravar las complicaciones así como los costes (38–40). Se ha establecido como parámetro de calidad obtener una tasa de preparaciones adecuadas  $\geq 90\%$  (41). No disponemos de datos de auditorías en nuestro medio, pero si se evalúan las comunicaciones científicas, incluyendo estudios observacionales o de práctica clínica real con los estándares de preparación actuales, se observa una tasa de preparaciones adecuadas superior al 90%. Como ejemplo, mencionar el reciente estudio de López-Jamar et al. retrospectivo, multicéntrico e internacional de tipo “real world evidence” con más de 13.000 pacientes heterogéneos y con distintas pautas de preparación. La tasa global de preparaciones adecuadas fue del 89,3% (IC95% 88,7 – 89,8%), a pesar de incluir pacientes difíciles de preparar o con preparaciones no fraccionadas (42). La tasa de

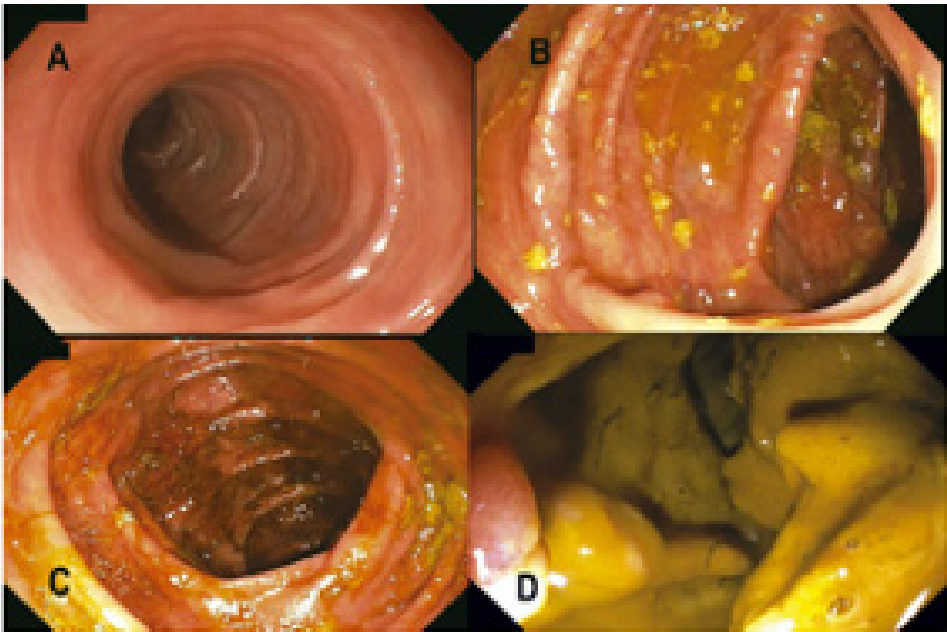
preparaciones adecuadas con la pauta fraccionada fue del 94,7% y de 86,7% con la toma completa el mismo día ( $p < 0,0001$ ) (42).

De esta forma vemos que, de forma general, con las pautas actuales de preparación se obtiene una alta tasa de preparaciones adecuadas. Por otro lado, aunque no se ha estudiado de forma específica, disponemos de indicios de que la dieta podría tener un papel residual. También es conocido que la tolerabilidad de la preparación y la experiencia del paciente juegan un papel importante en la aceptación y participación en las colonoscopias de cribado y por tanto en su efectividad.

## 1.6. Escalas de valoración de la preparación o limpieza del colon

Con la sistematización de las colonoscopias de cribado, principalmente, y la investigación en calidad de la colonoscopia se hizo necesario el desarrollo de escalas que permitan categorizar de forma objetiva la limpieza del colon, usar una terminología común y establecer un punto de corte para distinguir la preparación inadecuada de aquella que permite alcanzar un umbral de detección mínimo clínicamente significativo. Este umbral se ha definido como la capacidad de observar más del 95% de la mucosa del colon y detectar lesiones mayores a 5 mm (43).

En la tabla 1 se recogen las principales escalas de preparación del colon. De entre estas escalas hay que destacar que las de Chicago y Boston (BBPS, Boston Bowel Preparation Scale) evalúan el colon después de maniobras de limpieza adicionales realizadas durante la colonoscopia.



**Figura 6.** Ejemplos de la BBPS. A: 3 puntos; B: 2 puntos; C: 1 punto; D: 0 puntos. De Kmochova et al. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2021.

Por otro lado, las escalas de Harefield y de Chicago tienen en consideración más detalles y son por lo tanto más exhaustivas en su valoración, mientras que las escalas de Boston y Ottawa por su sencillez son más fáciles de aplicar. De esta forma encontramos que la escala de Harefield se ha venido usando fundamentalmente en ensayos clínicos y la escala de Boston ha tenido éxito en su uso clínico y de forma coherente también en el ámbito de investigación siendo minuciosamente validada (44).

Escala	Valoración por segmentos	Descripción
Aronchick 1999	Valoración global de la preparación	<p>Puntuación valorada antes de cualquier intento de lavado o succión.</p> <p>1 (excelente): pequeño volumen de líquido transparente o &gt;95% de la superficie vista</p> <p>2 (bueno): gran volumen de líquido transparente que cubre del 5 al 25 % de la superficie, pero se observa &gt;90 %</p> <p>3 (regular): algunas heces semisólidas que se pueden aspirar o lavar, pero se observa &gt;90% de la superficie</p> <p>4 (deficiente): heces semisólidas que no se pueden aspirar ni lavar y se ve &lt;90% de la superficie</p> <p>5 (inadecuado): se necesita repetir la preparación y la colonoscopia</p>
Ottawa (OBPQS) 2004	Colon derecho  Colon medio  Recto-sigma	<p>Puntuación valorada antes de cualquier intento de lavado o succión.</p> <p>Para cada segmento:</p> <p>0 (excelente): antes de la succión/lavado</p> <p>1: entre 0 y 2</p> <p>2: aspirar heces líquidas para ver adecuadamente la pared del colon</p> <p>3: lavado+succión necesario</p> <p>4: pared colónica no visualizada</p>
Boston Bowel Preparation Score (BBPS) 2009	Colon derecho (incluido el ciego y Colon ascendente)  Transverso (incluyendo el ángulo hepático y esplénico)  Colon izquierdo (incluyendo el colon descendente, el colon sigmoide y recto)	<p>Puntuación valorada después del mejor lavado o succión.</p> <p>Para cada segmento:</p> <p>0: segmento de colon no preparado con mucosa que no se ve debido a heces sólidas que no se pueden eliminar</p> <p>1: se ve una porción de la mucosa del segmento de colon, pero otras áreas del segmento de colon no se ven bien debido a tinciones, heces residuales y/o líquido opaco.</p> <p>2: cantidad menor de tinción residual, pequeños fragmentos de heces y/o líquido opaco, pero la mucosa del segmento de colon se ve bien</p> <p>3: mucosa completa del segmento de colon bien vista, sin tinción residual, pequeños fragmentos de heces o líquido opaco</p>

Puntuación por segmento	Puntuación mínima total	Puntuación máxima total	Punto de corte
No aplica	1	5	No se proporciona
Min: 0; Max: 4 Min: 0; Max: 4 Min: 0; Max: 4	0 (perfectamente limpio)	14 (heces sólidas en cada segmento del colon y mucho líquido, es decir, un colon completamente sucio)	No se proporciona
Min: 0; Max: 3 Min: 0; Max: 3 Min: 0; Max: 3	0 (no preparado)	9 (colon perfectamente limpio y sin ningún líquido residual)	Adecuado ≥2 en cada segmento



Escala	Valoración por segmentos	Descripción
Harefield Cleansing Scale (HCS) 2013	Recto	Puntuación valorada después del mejor lavado o succión.
	Sigma	Para cada segmento:
	Colon izquierdo	0: Restos sólidos no aspirables
	Colon transversal	1: Restos semisólidos parcialmente aspirables 2: Pequeños restos semisólidos o líquido oscuro totalmente aspirable 3: Restos líquidos claros 4: Colon vacío y limpio
Chicago Bowel Preparation Scale (CBPS) 2013	Colon derecho	Puntuación valorada después del mejor lavado o succión. 0: segmento de colon no preparado con heces que no se pueden eliminar (>15% de la mucosa no se ve). 5: Porción de mucosa en el segmento vista después de la limpieza, pero hasta el 15% de la mucosa no se ve debido al material retenido.
	Colon transversal	10: Material residual menor después de la limpieza, pero la mucosa del segmento en general se ve bien.
	Colon izquierdo	11: Toda la mucosa del segmento bien vista después del lavado. 12: Toda la mucosa del segmento bien visible antes del lavado (se permite la succión del líquido).

**Tabla 1.** Principales clasificaciones de la limpieza del colon para la colonoscopia. Adaptado de Parmar et al. American Journal of Gastroenterology 2016.

Puntuación por segmento	Puntuación mínima total	Puntuación máxima total	Punto de corte
Min: 0; Max: 5	0	20	Preparación adecuada
Min: 0; Max: 5	(muy mala	(limpieza	Grado A: todos los segmentos puntúan 3 ó 4
Min: 0; Max: 5	limpieza en	excelente	Grado B: ≥1 segmento que puntúa 2
Min: 0; Max: 5	todos los	en todos los	Preparación inadecuada
Min: 0; Max: 5	segmentos)	segmentos)	Grado C: ≥1 segmento con 1 punto
			Grado D: ≥1 segmento con 0 puntos

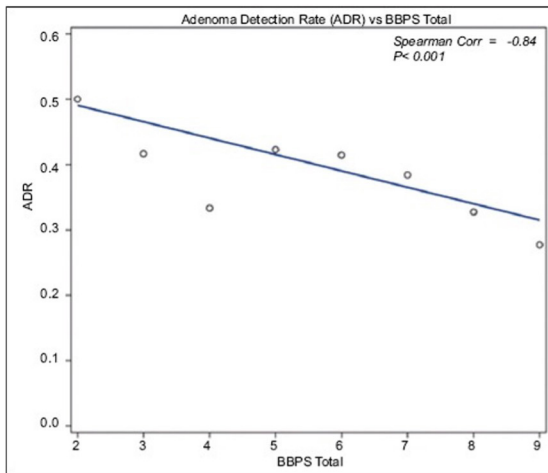
Min: 0; Max:12	0	36
Min: 0; Max:12	(no preparado)	(excelente)
Min: 0; Max:12		

## 1.7. Boston Bowel Preparation Scale, la escala de Boston

Se considera que la escala de Boston tiene una buena concordancia inter e intraobservador ( $\kappa$  ponderado = 0,78, IC 95% 0,73–0,84 y correlación intraclass de 0,91, respectivamente) (43). Se ha demostrado una correlación negativa entre los tiempos de intubación y retirada y la puntuación de la BBPS (coeficientes de correlación de Pearson de -0,16 y -0,23 respectivamente) (45). También se ha demostrado una tasa superior de detección de pólipos en puntuaciones  $\geq 5$  de la BBPS (40% vs 24%  $p < 0,02$ ) (45). Un estudio observacional llevado a cabo por la iniciativa CORI (Clinical Outcomes Research Initiative) en colonoscopias de cribado poblacional sin detección de pólipos valoró la relación entre la recomendación de seguimiento indicada y la puntuación de BBPS. Se indicó seguimiento en 10 años en el 90% de las colonoscopias con una puntuación de al menos 2 puntos en cada segmento y repetirla en 1 año al 96% de las colonoscopias con una BBPS total de 0-2. La puntuación intermedia obtuvo recomendaciones muy dispares (46). En este estudio también se reveló que la BBPS es una escala fácil de aprender y aplicar mediante un breve vídeo educativo.

Por último y no menos importante, aunque se ha mencionado anteriormente la correlación entre la detección de pólipos y una mayor puntuación en la BBPS, en el caso de la variable subrogada por excelencia, la TDA, los datos son controvertidos. De forma generalizada se acepta que a mejor preparación mayor TDA. Esto viene dado por el sentido común y estudios realizados con definiciones categóricas y no estandarizadas de la preparación del colon (47).

Sin embargo, si se tienen en cuenta los estudios realizados con la BBPS que se recogen en la tabla 2, este hallazgo sólo se confirma en el análisis post-hoc de Hassan et al. (48) En el resto de estudios se constata una menor TDA en mayores puntuaciones de limpieza, de la misma forma que en el estudio de Adike et al. en el que se observa progresión lineal (Figura 7) (49).



**Figura 7.** Correlación entre la TDA y la BBPS como variable continua. Adike et al. Annals of Gastroenterology 2008.

Estudio	Región	Tipo de estudio	Contexto	Muestra	Categoría	TDA	Odds Ratio ajustado (IC 95%)
<b>Calderwood</b> 2015 (50)	EEUU	Retrospectivo	Cribado	3713	BBPS 9	34,3%	ref
					BBPS 8	38,8%	1,2 (1,0 - 1,5)
					BBPS 7	40,6%	1,3 (1,0 - 1,5)
					BBPS 6	40,4%	1,1 (0,94 - 1,4)
<b>Hassan</b> 2020 (48)	Europa	Post-hoc RCT	Mixto	1749	BBPS 9	43,0%	p < 0,001
					BBPS 6-8	26,0%	
<b>Barendrick</b> 2019 (51)	EEUU	Retrospectivo	Cribado	244	BBPS ≥ 7	42,9%	p = 0,67
					BBPS < 7	45,9%	
<b>Adike</b> 2018 (49)	EEUU	Retrospectivo	Mixto	1991	BBPS lineal	Coef Corr Spearman -0,84 (p<0,001)	0,9 (0,85 - 0,96)
<b>Kim</b> 2014 (52)	Korea	Prospectivo	Cribado	482	BBPS ≥ 8	28,6%	p = 0,71
					BBPS < 8	26,8%	

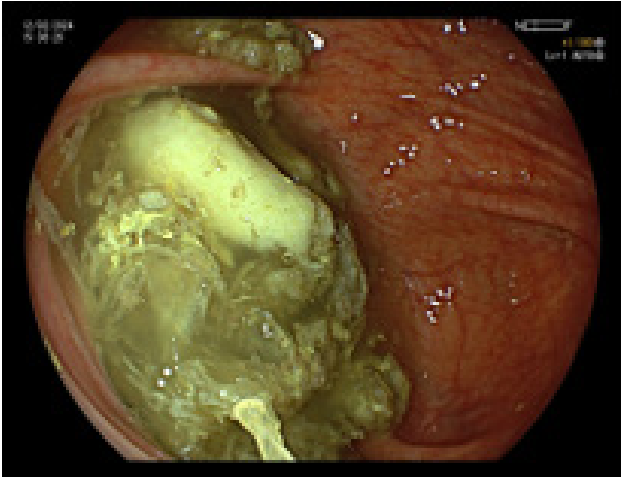
**Tabla 2.** Estudios que exploran la relación entre la puntuación BBPS y la tasa de detección de adenomas.

## 1.8. Preparación del colon para la colonoscopia

Como se ha mencionado anteriormente, la limpieza del colon es un factor independiente de calidad y seguridad de la exploración. Consiste fundamentalmente en la administración de una preparación evacuante y seguir una dieta restrictiva los días previos.

Hasta los años 70 las publicaciones sobre el tema se centraban en la preparación para la sigmoidoscopia que fundamentalmente se realizaba con enemas. En los inicios de la pancolonoscopia básicamente se trasladó la experiencia existente con la preparación de los pacientes que debían realizarse estudios radiológicos del colon (enema de bario) y en menor medida para la cirugía de colon (53,54). La preparación que se seguía en los años 70 consistía en una dieta líquida baja en residuos durante 24-48 horas previos a la exploración, la toma de aceite de ricino o senósidos A y B la tarde previa con altos volúmenes de líquido salino y enemas la mañana de la exploración. En caso de apreciar signos de preparación insuficiente se aconsejaba añadir fosfato mono y disódico (Fosfosoda®) u otros laxantes (54). Estas pautas de preparación eran incómodas e implicaban la administración de grandes volúmenes de líquido, generalmente mal tolerado y que podía resultar en alteraciones en el balance electrolítico. Posteriormente, en 1980, Davis et al presentaron la primera solución comercial basada en polietilenglicol (PEG) junto con sulfato de sodio llamada "Golytely" (55). Esta solución tiene la destacable característica de ser isosmótica balanceada, no produce cambios electrolíticos y ocasiona mínimos cambios en el volumen intravascular sin causar eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal (56). Se administra en solución de cuatro litros y se estableció rápidamente como el patrón oro por su seguridad y eficacia. Sin embargo, su baja tolerabilidad debido al elevado volumen y escasa palatabilidad se relacionaba con preparaciones deficientes y el rechazo de los pacientes. Esto motivó una continua investigación en búsqueda de una estrategia óptima de preparación que combine una buena tolerancia, seguridad y eficacia. Como resultado se han comercializado preparados que requieren un menor

volumen. Algunos se basan en el fosfato sódico, en sulfatos únicamente o en combinación de laxantes osmóticos con óxido de magnesio o PEG con ácido ascórbico (57–59).



**Figura 8.** Colon derecho con preparación BBPS 1.

La pauta de la solución evacuante, al margen de la que se haya elegido, tiene un impacto significativo en la limpieza intestinal. Se ha demostrado una mejor preparación del colon cuando se finaliza la toma de la solución evacuante lo más próximo posible al inicio de la colonoscopia. De esta forma se ha establecido una ventana de oportunidad de buena preparación al finalizar la preparación entre dos y cinco horas antes de la colonoscopia (hay que respetar las dos horas de ayuno para una sedación segura) (60). También la toma fraccionada, en el caso de las colonoscopias de mañana tomando la primera parte de la preparación la tarde previa y la segunda mitad a primera hora de la mañana, ha mostrado un beneficio frente a una única toma, mejorando los resultados de limpieza, adherencia y tolerabilidad. De esta forma un metaanálisis de 47 estudios aleatorizados encontró que la toma fraccionada mejoraba la limpieza de forma independiente a la solución evacuante usada (OR 2,51 IC95% 1,86-3,39) (61–64).

Hay que destacar que las instrucciones para la preparación pueden ser complejas y difíciles de entender para determinados pacientes; para facilitar la comprensión se han utilizado hojas explicativas, videos, aplicaciones e incluso consultas específicas para explicar la preparación. Uno de los aspectos más complejos y que genera muchas dudas es la explicación de las pautas dietéticas. Aunque no disponemos de datos citables, al conversar con los profesionales encargados de explicar la preparación en estas consultas, se hace evidente que explicar la dieta de manera repetida llega a convertirse en una tarea muy tediosa.

## 1.9. Evolución de las pautas dietéticas

La dieta durante los días previos a la colonoscopia es un aspecto que hay que destacar en la preparación antes de la colonoscopia. Se ha demostrado que tiene un impacto significativamente negativo en la experiencia de los usuarios de los programas de cribado de CCR (25,65). Por otra parte, se ha constatado en algunos estudios una adherencia baja a la dieta, a pesar de un potencial efecto Hawthorne esperable en estos estudios. El efecto Hawthorne implica una mayor adherencia en condiciones experimentales que en la vida real, al saber los sujetos del estudio que se controla su comportamiento (66–70).

Inicialmente se consolidó la recomendación de una dieta líquida y baja en residuos durante 24-48 horas como parte fundamental de la preparación para la colonoscopia (71). Posteriormente, en torno al año 2010, diversos estudios demostraron que una dieta sólida y baja en residuos se toleraba mejor y mejoraba la calidad de la preparación (71–76). Además, uno de estos estudios mostró que la toma de la solución evacuante en el grupo con dieta baja en residuos (DBR) resultaba más satisfactoria (76). Con ello, las guías de práctica clínica incluyeron la recomendación de DBR para la colonoscopia. Sin embargo, la falta de evidencia no ha permitido dar recomendaciones específicas en cuanto a los días de dieta a seguir (77,78).

En la práctica clínica existe mucha variabilidad. Generalmente se siguen uno o tres días de DBR, pero también se encuentran centros en los que se recomienda seguir la dieta durante dos días o incluso 5 días como preparación intensiva.

Aunque no existen estudios que hayan valorado de forma directa el impacto de seguir dietas restrictivas, algunos de ellos han incluido dieta libre o no restrictiva en alguna de sus ramas y aportan indicios interesantes. Uno de ellos se realizó entre 1979 y 1981, un periodo en el que los estándares de la colonoscopia diferían de los actuales y no se disponía de escalas de valoración de la limpieza (79). En este estudio de Di Palma et al., se distribuyeron aleatoriamente los pacientes en cuatro grupos de preparación para la colonoscopia como se detalla en la tabla 3.

Día	Grupo			
	1 (n = 64)	2 (n = 40)	3 (n = 44)	4 (n = 49)
<b>-3 y -2</b>	Líquidos claros		Dieta habitual	
<b>-1</b>	Líquidos claros Citrato de Mg Senósidos Enemas	Baja residuos Citrato de Mg Enemas	Baja residuos Citrato de Mg Bisacodilo Enemas	Dieta habitual
<b>Colonoscopia</b>	Enemas	Enemas	Enemas	Metoclopramida Golytely

**Tabla 3.** Características y distribución de casos por grupo. Adaptado de DiPalma et al. Gastroenterology 1984.

Los resultados se exponen en la tabla 4, utilizando una escala de limpieza del colon diseñada para el estudio y no validada. Llama la atención que en el grupo 4, sin restricción dietética y con un esquema de preparación más simple los pacientes tuvieron una mayor tasa de preparaciones adecuadas.



Grupo	1	2	3	4
1 (Malo)	4	2	2	0
2 (Regular)	16	6	7	4
3 (Bueno)	26	16	17	9
4 (Excelente)	18	16	18	36
Inadecuada (1&2)	31%	20%	20%	8%
Optima (3&4)	69%	80%	80%	92%

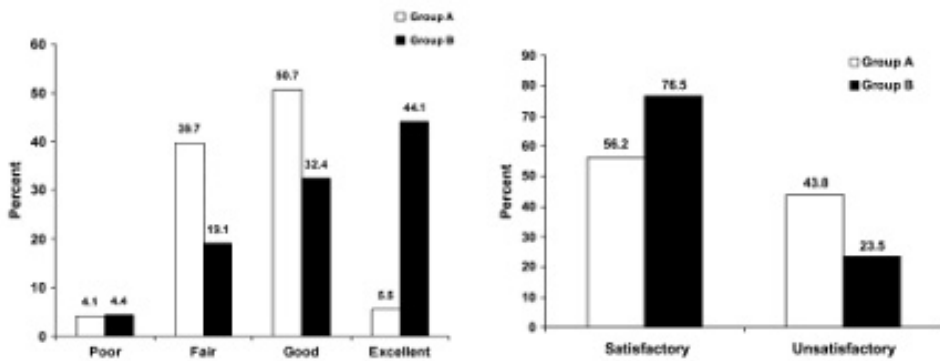
**Tabla 4.** Resultados de limpieza del colon según grupo asignado. Adaptado de Di Palma et al. Gastroenterology 1984.

Walter et al., bajo la hipótesis de que la preparación fraccionada y los nuevos preparados restaban importancia a la dieta, realizaron un ensayo clínico de no inferioridad entre 2012 y 2013. Aleatorizaron los pacientes a seguir una dieta líquida o bien una baja en residuos el día antes de la exploración. Todos los pacientes tomaron una preparación fraccionada con Moviprep (80). Establecieron un margen de no inferioridad de -13,5%. Sus resultados mostraron una tasa de buena preparación (Boston > 5) en 68/72 (94,4%) en el grupo de dieta líquida frente a 60/68 (88,2%) en el grupo de DBR ( $p = 0,04$ ), con una diferencia de -5,08 % y demostrando no inferioridad.

El estudio del grupo de la Universidad Americana de Beirut, más reciente que el de Di Palma, ilustra bien las limitaciones de los escasos estudios que han incluido dieta libre (81). En este estudio se compara una preparación con PEG 4L la tarde anterior y dieta líquida durante el día previo ( $n = 73$ , grupo A) con una preparación fraccionada con PEG 2L + PEG 2L siguiendo una dieta libre el día previo ( $n = 68$ , grupo B) para la preparación de la colonoscopia. Las exploraciones se realizaron por la mañana y se incluyeron en pacientes sin comorbilidad. Los resultados se muestran de forma abreviada en la figura 9.

En este estudio se observa una tasa significativamente mayor de preparaciones categorizadas como excelentes y satisfactorias en el grupo B. No obs-

tante, debe subrayarse que hay limitaciones importantes, ya que se comparan grupos con diferentes esquemas de preparación (fraccionada vs día previo) y se valora la limpieza usando categorías sin una escala validada. De esta forma, no se puede atribuir la diferencia en los resultados distinguiendo la toma fraccionada de la falta de restricción dietética.



**Figura 9.** A la izquierda resultados de evaluación de la preparación del colon por parte de los endoscopistas y a la derecha de satisfacción con el proceso de preparación por parte de los pacientes. De Aoun et al. Gastrointestinal Endoscopy 2005.

## 2. HIPÓTESIS

## 2. HIPÓTESIS

Con lo expuesto en la introducción nos planteamos que -con las pautas actuales de preparación, que son en general altamente efectivas- el impacto de seguir una dieta baja en residuos es marginal. De este modo, sería posible indicar dieta durante menos días o incluso no hacer ningún tipo de restricción dietética.

I) Nos planteamos como hipótesis principal que un solo día de dieta baja en residuos podría ser suficiente o no-inferior a 3 días de dieta baja en residuos. Si se demuestra esta hipótesis el siguiente planteamiento sería que una dieta libre o no restrictiva, es decir, no pautar una dieta baja en residuos, no sería inferior a una dieta baja en residuos para obtener una limpieza adecuada del colon.

II) Secundariamente consideramos que la tolerabilidad de una dieta baja en residuos de menor duración o, en su caso, la no realización de dieta sería mejor que el estándar actual de dieta baja en residuos durante tres días.

## **3. OBJETIVOS**

## 3. OBJETIVOS

Los objetivos generales de la presente tesis fueron:

### **Objetivo principal:**

Evaluar la eficacia de la dieta baja en residuos en la preparación para la colonoscopia.

---

### **Objetivos secundarios:**

Determinar si se tolera mejor una dieta baja en residuos más breve o incluso no hacer dieta.

---

Evaluar el impacto de la dieta sin residuos sobre el rendimiento de la colonoscopia.

---

## **4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

## 4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

### 4.1. Primera publicación


Machlab, S., Martínez-Bauer, E., López, P., Piqué, N., Puig-Diví, V., Junquera, F., Lira, A., Brullet, E., Selva, A., García-Iglesias, P., Calvet, X., & Campo, R. (2021). **Comparable quality of bowel preparation with single-day versus three-day low-residue diet: Randomized controlled trial.** *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 33(5), 797–806. <https://doi.org/10.1111/den.13860>





## Original Article

## Comparable quality of bowel preparation with single-day versus three-day low-residue diet: Randomized controlled trial

Salvador Machlab,<sup>1,3</sup>  Eva Martínez-Bauer,<sup>1,3,6</sup> Pilar López,<sup>2</sup> Núria Piqué,<sup>4,5</sup> Valentí Puig-Diví,<sup>1</sup> Félix Junquera,<sup>1,6</sup> Alba Lira,<sup>1</sup> Enric Brullet,<sup>1</sup> Anna Selva,<sup>2</sup> Pilar García-Iglesias,<sup>1</sup> Xavier Calvet<sup>1,3,6</sup> and Rafel Campo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology Department, <sup>2</sup>Clinical Epidemiology and Cancer Screening, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Parc Taulí Hospital Universitari, <sup>3</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>4</sup>Microbiology Section, Department of Biology, Healthcare and Environment, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, <sup>5</sup>Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària de la UB (INSA-UB), Universitat de Barcelona (UB), Barcelona and <sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

**Background and Aims:** There is controversy about the length of low-residue diet (LRD) for colonoscopy preparation. The aim of the study was to compare one-day vs. three-day LRD associated to standard laxative treatment for achieving an adequate colonoscopy preparation in average risk subjects with positive fecal immunochemical test undergoing screening colonoscopy.

**Methods:** A non-inferiority, randomized, controlled, parallel-group clinical trial was performed in the setting of average risk colorectal cancer screening program. Participants were randomized to receive 1-day vs. 3-day LRD in addition to standard polyethylenglicol treatment. Adequacy of preparation was evaluated using the Boston Bowel Preparation Scale (BBPS). Primary outcome was achieving a BBPS  $\geq 2$  in all colon segments. Analysis was performed for a non-inferiority margin of 5%, a 95% statistical power and one-sided 0.05 significance level.

**Results:** A total of 855 patients were randomized. Adequate bowel preparation was similar between groups: 97.9% of patients in the 1-day LRD group vs 96.9% in the 3-day LRD group achieved the primary outcome (*P*-value for non-inferiority < 0.001). The percentage of patients with BBPS scores  $\geq 8$  was superior in the 1-day LRD group (254 vs 221 in the 3-day LRD group, *P* = 0.032). The 1-day regimen was better tolerated than the 3-day diet. 47.7% (vs 28.7%, *P* < 0.05) of patients rated the 1-day LRD as very easy to follow.

**Conclusion:** The 1-day LRD is non-inferior to 3-day LRD for achieving an adequate colon cleansing before average risk screening colonoscopy and it is better tolerated.

**Key words:** bowel preparation, colonoscopy, colorectal cancer, screening

## INTRODUCTION AND BACKGROUND

COLONOSCOPY IS THE most accurate method for the evaluation of the colorectal mucosa. It is the method of choice to diagnose colorectal cancer (CRC)<sup>1,2</sup> and for removing premalignant lesions. It has been estimated that in the USA 15 million scheduled colonoscopies are performed each year.<sup>3,4</sup>

The number of colonoscopies is currently increasing, due to the introduction of early detection screening programs around the world<sup>5–8</sup> and the resulting surveillance colonoscopies.<sup>5,6</sup> In this context, adequate bowel cleansing is of paramount importance for improving the efficiency of the examination.<sup>8,9</sup>

The bowel preparation process is often considered burdensome and might have an impact in participation rates in populational screening programs and impact quality of life of subjects at increased risk of colorectal cancer that require periodic surveillance colonoscopies.<sup>10,11</sup> Therefore, improving the safety and tolerability of the bowel cleansing preparation may help to promote participation in the screening programs.<sup>9,12</sup>

Some measures have been shown to improve bowel preparation. In this sense, consistent data support both the use

**Corresponding:** Salvador Machlab, Universidad Autònoma de Barcelona, Parc Taulí 1, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain. Email: [stmachlab@tauli.cat](mailto:stmachlab@tauli.cat)  
Clinicaltrials.gov: NCT03763266  
Received 26 July 2020; accepted 28 September 2020.

of split-dose regimens<sup>13,14</sup> and the reduction of the interval between bowel preparation and the start of colonoscopy.<sup>15</sup> In a recent systematic review, low-volume polyethylene glycol (PEG) split-dose regimens were as effective as high-volume regimens. Furthermore, low-volume preparations showed better tolerance and adherence.<sup>16</sup>

Regarding diet before colonoscopy, low-residue diet (LRD) has been shown to be better tolerated than the traditionally endorsed clear liquid diet (CLD).<sup>17–20</sup>

Diet restriction may have a clear impact in patient satisfaction, quality of life and willingness to repeat the procedure.<sup>21,22</sup> For this reason, it is important to assess the most useful duration of LRD for colon preparation not only in terms of quality of bowel cleansing, but also regarding tolerability and patient satisfaction.<sup>23–25</sup>

The aim of the present study was to compare the efficacy and tolerability of a 1-day LRD versus a 3-day LRD colon cleansing by performing a non-inferiority randomized controlled clinical trial.

## METHODS

### Design and setting

**B**ETWEEN DECEMBER 2018 and January 2020, a randomized, controlled, parallel-group clinical trial was performed in the Endoscopy Unit of the Hospital Universitari Parc Taulí (Sabadell, Barcelona, Spain), in the context of early CRC screening program of the Vallès Occidental county.

The study protocol was approved by the Ethical Commission for Scientific Research of the center (dated 25th July 2017) and procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants. Reporting of the study was performed according to the CONSORT statement recommendations and registered in Clinicaltrials.gov (NCT03763266).<sup>26</sup>

### Subjects and procedures

Participants in the early CRC detection program aged between 50 and 69 years, who agreed to undergo colonoscopy after positive results on the fecal immunochemical test (FIT), were eligible to participate in the study. Subjects were excluded in case of contraindication to colonoscopy, refusal to participate or inability to give informed consent.

Participants were randomly assigned to receive the 1-day or the 3-day LRD regimen at a ratio of 1:1, using block sizes of six. Random sequence was created using the Sealed Envelope program. Allocation concealment was performed

using sequentially numbered, opaque envelopes. Participants were instructed about bowel cleansing, the study protocol and to keep the assigned diet in secret. Low-volume PEG plus ascorbic acid in split-dose regimens (MoviPrep Norgine, Harefield, UK) was prescribed. The first dose was administered in the evening before at 20:00 h. The second dose was scheduled to finish 2–4 h before the colonoscopy. Dietary instructions were designed by an endocrinologist specialized in nutrition. All the subjects received a logbook and were requested to register the diet along 3 days before colonoscopy. Participants of both arms who reported being constipated recurrently received additional preparation with 5 mg of bisacodyl every 12 h during the 3 days before the exploration. Constipation was considered as self-reported reduced, unsatisfactory or difficult defecation.

All colonoscopies were performed by senior staff endoscopists, who were already routinely using the Boston Bowel Preparation Scale (BBPS). Furthermore, all endoscopists repeated the BBPS Educational Program available at <http://domweb.bumc.bu.edu/bowelprep/> before the first colonoscopy.<sup>27</sup>

Investigators were blinded to the study regimen received by the subjects. Only the researcher in charge of the recruitment, group assignment and review of dietary logbooks was aware of the treatment arm.

### Variables collected

#### Experimental variables

The BBPS score was registered by the endoscopists immediately after the exploration. The primary outcome of the study was adequate bowel cleansing. Bowel cleansing was considered adequate when each colon segment was scored  $\geq 2$  points.

Secondary outcomes were the rate of patients achieving an excellent preparation (arbitrarily defined as an overall score of  $\geq 8$  points), preparation and diet tolerability, proportion of patients with adequate cleansing in each segment, adenoma and polyp detection rate and colonoscopy exploration times (from anus to cecum and withdrawal times).

Before the colonoscopy, the participant answered a five point Likert scale survey (Table S1) designed to assess the diet and preparation tolerability. Adherence to diet, completeness of the laxative preparation and bisacodyl use when indicated were also recorded before entering the endoscopy room. Other variables registered during and after the colonoscopy were the endoscopist performing the study, colonoscopy findings and causes of incomplete exploration.

Immediate or delayed (until 30 days) adverse events related to the procedure or the sedation were subsequently registered in outpatient visits.

### Basal variables

Variables potentially influencing the preparation quality were also recorded: days from bowel preparation instructions until colonoscopy, time lapse between the end of preparation and the beginning of the colonoscopy, age, sex, height and weight for BMI calculation, antidepressant or opioid treatment, reduced mobility, and hepatic cirrhosis.

### Sample size calculation

For sample size calculation we assumed from previous data in our center that the 3-day LRD protocol will achieve 95% of adequate preparation.<sup>28</sup> We set power at 95% ( $1 - \beta = 0.95$ ) with an  $\alpha$  error of 0.05 and non-inferiority margin ( $\delta$ ) of  $-5\%$ . Based on this we estimated a required sample size of 824 participants, 412 per group. Sample size calculation was done using Sealed Envelope power calculator for binary outcome non-inferiority trial.

### Statistical analyses

Categorical variables were described using frequencies and percentages. Quantitative variables were reported using means (and standard deviations) or medians (and interquartile ranges).

Intention to treat (ITT) analysis included all randomized cases with the exception of those with lack of information regarding the main outcome or who did not attend the colonoscopy appointment. Per protocol (PP) analysis included only those patients in whom adherence to diet was complete, intake of bowel preparation solution was  $\geq 75\%$  and colonoscopy was complete. Patients in whom colonoscopy was incomplete because of improper cleansing were also considered as not achieving the primary outcome in the ITT and PP analysis. Comparisons between diet groups were assessed using Student's *T*-tests or the *U*-Mann Whitney for continuous variables. The chi-square test or the Fisher's exact test were used for categorical variables.

A non-inferiority analysis for the primary outcome "adequate preparation" was performed. It was a priori planned that, if non-inferiority was demonstrated, the primary and secondary outcomes (excellent preparation, tolerability, adenoma detection rate, polyp detection rate and colonoscopy exploration times) were assessed for superiority.

Univariate logistic regression models were used to estimate the effect of diet on the adequate bowel preparation

and to identify other associated factors. Multivariate logistic regression models included the designated diet and covariates that were significant in the univariate models, providing the adjusted ORs. Statistical significance was considered as a *P*-value less than 0.05. Statistical analysis was performed using the IBM Statistical Package for the Social Sciences 25.0 and R 3.1.0.

## RESULTS

### Participants characteristics

A TOTAL OF 1,697 consecutive subjects were assessed for eligibility, of whom 855 were randomized into the study (429 in 1-day group and 426 in the 3-day group). Causes of ineligibility for the study were unwillingness to participate ( $n = 834$ ) and inability to give informed consent ( $n = 8$ ; Fig. 1).

The ITT population included 836 patients (420 in the 1-day group and 416 in the 3-day group), with a mean age of  $54.91 \pm 6.16$  years and a mean BMI of  $27.5 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup> and including 56.9% men. In both groups, 68.2% were overweight or obese (BMI  $> 25$ ). The PP population included 826 patients (417 in the 1-day group and 409 in the 3-day group (see flow chart in Fig. 1). Reasons of exclusion from the PP population included incomplete preparation intake, incomplete diet or incomplete colonoscopy due to reasons other than inadequate cleansing. Baseline and clinical characteristics were similar between groups (Table 1).

All participants assigned to the 1-day diet completed the regimen, four subjects (1%) failed to complete the 3-day LRD. Constipation needing additional bisacodyl rates were similar in both groups (15.2% vs 13.7%,  $P = 0.604$ ). No differences were observed in the baseline characteristics (Table 1). There were no significant differences in the days lapsed from the study enrolment until the colonoscopy (36.6 days vs 38.5 days;  $P = 0.095$ ) as well as in the time lapsed from the end of the preparation until the beginning of the colonoscopy (3 h 20 min (56 min) vs 3 h 22 min (53 min),  $P = 0.417$ ).

### Primary outcome

The percentages of patients with adequate preparation were similar between groups: in the ITT population, 97.9% of subjects in 1-day LRD and 96.9% in 3-day LRD. In the PP population, adequate preparation rates were 98.0% and 97.7% respectively.

Non-inferiority ITT analysis show a difference of 0.98 (unilateral 95% CI  $-1.07$ ,  $P < 0.001$ ) and in the case of PP analysis 0.53 (unilateral 95% CI  $-1.39$ ,  $P < 0.001$ )

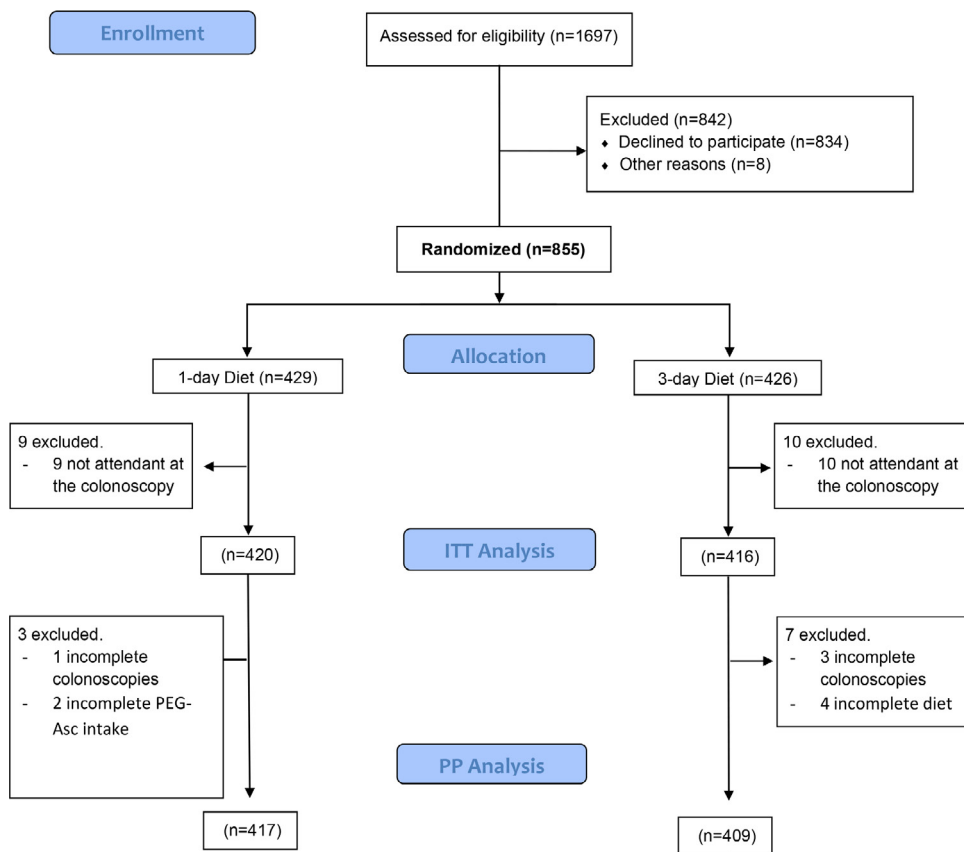


Figure 1 Study flow chart.

(Table 2). The study requirements for demonstrating non-inferiority of 1-day LRD are achieved (Fig. 2).

### Secondary outcomes

#### The proportion of patients achieving an excellent preparation

Adequacy of the cleansing per segment (BBPS score  $\geq 2$ ) in proximal, transverse and distal colon) was similar in both groups and all differences included in the non-inferiority margin. ITT data are shown in Table 3 and PP data in Table S2.

Regarding the tolerability of each regimen, 1-day LRD was significantly better tolerated than the 3-day diet, with 47.7% vs 28.7% rating the diet as easy to follow and not interfering in normal activities (Likert 1  $P < 0.05$ ), and with 77.0% vs 60.9% having an aggregated Likert scale score of 1 and 2 ( $P < 0.01$ ) (Table 4). Laxative preparation (PEG + Asc) tolerability was similar in both groups (67.8% vs 63.6% of patients with Likert scale scores of 1 and 2 ( $P = 0.209$ ) and for each score (Table 4).

No differences were observed either in the ITT or PP analyses in the cecal intubation and withdrawal time. Adenoma and polyp detection rate were similar in both

**Table 1** Baseline and clinical characteristics

Variable	Category	1-Day LRD 420 (50.2%)	3-Day LRD 416 (49.8%)	P-value
<b>Participants characteristics</b>				
Age (years) <sup>†</sup>		58.9 (5.4)	59.3 (5.5)	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>		27.5 (4.3)	27.5 (4.5)	ns
BMI	≤25	31.8%	31.8%	ns
	>25	68.2%	68.2%	
Sex	Male	55.7%	58.2%	ns
	Female	44.3%	41.8%	
<b>Inadequate cleansing factors</b>				
Hepatic Cirrhosis		1.2%	1.0%	ns
Constipation		15.2%	13.7%	ns
Reduced mobility		3.3%	2.9%	ns
Antidepressant treatment		11.0%	7.7%	ns
Opioid treatment		2.9%	2.9%	ns
<b>Preparation and colonoscopy factors</b>				
Preparation volume adherence	≥3/4	418 (96.2%)	416 (97.4%)	ns
	<3/4	2 (0.5%)	0 (0%)	
Addition of bisacodyl		15.2%	13.7%	ns
Days until colonoscopy <sup>‡</sup>		36.6 (17.0)	38.5 (28.8)	ns

BMI, body mass index; LRD, low-residue diet; ns, not significant.

<sup>†</sup>Mean (SD).

<sup>‡</sup>Trimmed mean 5% (SD).

**Table 2** Non-inferiority analysis (adequate colon preparation according to BBPS)

	1-Day LRD n/N (%)	3-Day LRD n/N (%)	Difference (one-sided 95% CI)	P-value (non-inferiority)
<b>Intention to treat analysis</b>				
Adequate preparation or segmental BBPS ≥ 2, n (%)				
Global BBPS	411/420 (97.9)	403/416 (96.9)	0.98 (−1.07)	<0.001
Proximal BBPS	414/418 (99.0)	403/410 (98.3)	0.75 (−0.80)	<0.001
Transverse BBPS	416/419 (99.3)	408/412 (99.0)	0.25 (−1.03)	<0.001
Distal BBPS	414/420 (98.6)	405/416 (97.4)	1.21 (−0.63)	<0.001
<b>Per protocol analysis</b>				
Adequate preparation or segmental BBPS ≥ 2, n (%)				
Global BBPS	409/417 (98.1)	399/409 (97.6)	0.53 (−1.39)	<0.001
Proximal BBPS	412/416 (99.0)	400/407 (98.3)	0.76 (−0.80)	<0.001
Transverse BBPS	414/417 (99.3)	404/407 (99.3)	0.02 (−0.97)	<0.001
Distal BBPS	411/417 (98.6)	401/409 (98.0)	0.52 (−1.20)	<0.001

BBPS, Boston Bowel Preparation Scale; LRD, low-residue diet.

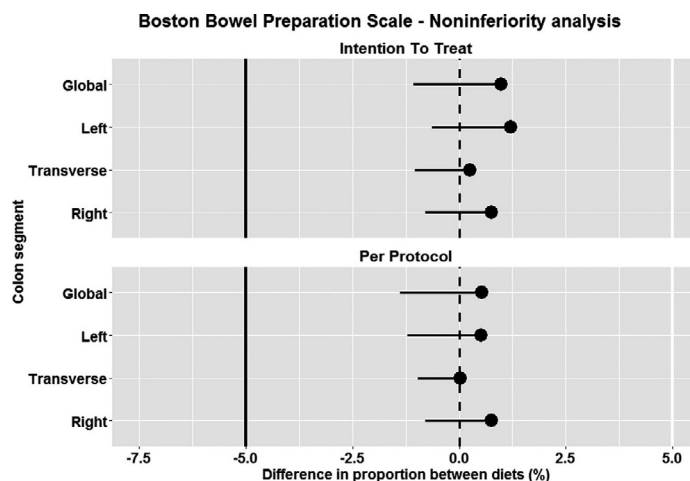
arms (72.4% vs 72.6%  $P = 0.94$  and 77.9% vs 75.2%  $P = 0.37$ , respectively). Incomplete colonoscopies were due to inadequate preparation in six cases. Five of them occurred in the 3-day LRD group ( $P = 0.09$ ). Additional incomplete explorations were due to stenosis (2), loop formation (1) and adherences (1).

The most frequent diagnosis during colonoscopy were polyps (73.4% in the 1-day LRD group and 72.6% in the 3-

day LRD), followed by diverticula (7.7% vs 5.65) and hemorrhoids (5.0% vs 5.6%).

### Risk factors and control of confounding variables

In order to control interobserver variability in the evaluation of the BBPS we adjusted for the individual endoscopist in a



**Figure 2** Difference in the percentage (%) of patients that achieved adequate preparations between diets with 95% CI.

logistic regression model. Neither in the univariate analysis, nor in the logistic regression model was any individual variable associated with an adequate cleansing (Table S3).

On the other hand, regarding excellent bowel cleansing (BBPS  $\geq 8$ ) multivariate analysis disclosed older age, higher BMI, constipation and treatment with opioids as risk factors for not achieving it. After adjusting for other variables, 1-day LRD was the only variable directly associated with BBPS  $\geq 8$  in the multivariate analysis and the binary logistic regression model (OR 1.5 95% CI 1.1–2.0  $P < 0.01$ ; Table 5).

## DISCUSSION

**I**N OUR STUDY, designed for a non-inferiority testing, we have clearly demonstrated that the 1-day LRD is as effective as the 3-day diet to achieve an adequate colon preparation. Furthermore, rates of excellent colon cleansing were superior in the 1-day LRD groups. Another related and important finding of the present study is that the 1-day LRD was significantly better tolerated than the 3-day LRD, as expected, due to the reduction of the diet duration by a third.

To our knowledge, this is the first time that the 1-day diet has been demonstrated to be non-inferior to the 3-day diet. In this sense, two recent clinical trials, comparing 1-day versus 3-day LRD, did not find statistically significant differences in the cleansing quality and in the polyp/adenoma rates, but these studies were not designed to

assess non-inferiority and included small samples of subjects.<sup>19,29</sup> Better tolerability of 1-day LRD when compared to longer diet durations has already been reported in previous trials. This fact is also in consonance with a higher probability to complete 1-day LRD and the observation that this regimen may provide a better preparation.<sup>19,29</sup> As observed in the univariate analysis 1-day LRD was associated with a higher probability of BBPS scores  $\geq 8$ , which represents a high-quality preparation. Additionally, these results were further confirmed in the multivariate logistic regression analysis. The 1-day LRD remained the only variable predictive of an excellent preparation after adjusting for confounding variables such as low tolerability to diet, treatment with bisacodyl and opioids and endoscopist.

We speculate that the basis of these results may be as follows.

Most likely diet is not as relevant as the bowel preparation solution and regimen. A shorter diet is easier to follow, more tolerable and increases preparation adherence and motivation. It can also highlight the relevance of the cleansing solution. Additionally, an extended LRD can reduce intestinal motility and transit time and this may worsen bowel cleansing.<sup>30</sup> Finally, split-dose regimen and doing the colonoscopy before 5 h of last intake is probably the most relevant action.<sup>13</sup> To note that the average time from cleansing to colonoscopy was 3 h 20 min in both groups and that 30% of the sample had at least one risk factor for bad preparation.

**Table 3** Intention to treat (ITT) segments cleansing and colonoscopy performance

Variable	1-Day LRD 420 (50.2%)	3-Day LRD 416 (49.8%)	P-value
<b>Colonoscopy related times</b>			
Cecal intubation time (m:s) <sup>†</sup>	5:00 (4:00)	5:00 (3:00)	0.292
Time lapse between end preparation and colonoscopy (h:m) <sup>†</sup>	3:20 (0:56)	3:22 (0:53)	0.417
Withdrawal time (m:s) <sup>†</sup>	13:0 (10:0)	14:00 (9:00)	0.867
Total colonoscopy time (m:s) <sup>†</sup>	19:00 (12:00)	19:00 (11:00)	0.322
<b>Cleansing</b>			
Proximal BBPS			0.029
0–1	4 (1.0%)	7 (1.7%)	
2	185 (44.3%)	208 (50.7%)	
3	229 (54.8%)	195 (47.6%)	
Transverse BBPS			0.047
0–1	3 (0.7%)	4 (1.0%)	
2	130 (31.0%)	154 (37.4%)	
3	286 (68.3%)	254 (61.7%)	
Distal BBPS			0.566
0–1	6 (1.4%)	11 (2.6%)	
2	187 (44.5%)	184 (44.2%)	
3	227 (54.0%)	221 (53.1%)	
Global BBPS ≥ 8	254 (60.5%)	221 (53.1%)	0.032
<b>Performance</b>			
Adenoma detection	304 (72.4%)	302 (72.6%)	0.944
Polyp detection	327 (77.9%)	313 (75.2%)	0.372

BBPS, Boston Bowel Preparation Scale; LRD, low-residue diet.

<sup>†</sup>Median (IQR).

The study has some limitations. First of all, the study was performed in low comorbidity asymptomatic subjects. Therefore, the results cannot be directly extrapolated to individuals with high risk of poor cleansing as, for example, elderly patients or to the inpatient setting. Second, we did not use a validated tool for assessing diet and preparation tolerability, as there was no free access to scales or simple questionnaires validated in Spanish or Catalan. Finally, we did not undergo a centralized single operator evaluation or a consensus assessment of the bowel cleansing. However, blindness of the endoscopist and training in BBPS scoring may avoid the need for a central reader. Prior studies have already established that BBPS has very good reliabilities.<sup>27,31</sup> Furthermore, we performed a multivariate and logistic regression model that revealed no effect of the interobserver variability nor other factors on the results.

Data of our study are robust enough to support the routine use of 1-day LRD diet, in the setting of routine preparation for CRC screening. This may help to reduce the burden of colonoscopy preparation for the patients. The 1-day LRD preparation has additional advantages: for example, reducing the number of days needed to perform LRD may help to

manage waiting lists, as colonoscopies could be planned only one or two days in advance, thus allowing, for example, substitution of last-minute cancellations.

Furthermore, the right colon has the highest rate of missed adenomas and flat/serrated polyps as well as interval or missed colorectal cancer, which are the main concern for endoscopists due to the difficulty to detect them.<sup>11,32–37</sup> One reason for this fact, is the difficulty to obtain good colonic preparation in this particular segment.<sup>19,22,29,38,39</sup> In this sense, the analysis of bowel preparation per segments in the present study revealed a higher proportion of subjects with adequate preparation in the right or proximal segment in the 1-day LRD arm.

Finally, these results can lead to new insights in the management of colon preparation, in which diet could gain less importance than previously recognized. To date, however, these results have been obtained only in clinical trials and, therefore, in a selected population. Therefore, we consider that these results should also be confirmed in observational studies in routine clinical practice.

In conclusion, we have shown that 1-day LRD provides non-inferior results to 3-day LRD, in terms of bowel preparation, globally and per segments in 50 to 69 years old

**Table 4** Tolerability and colonoscopy findings

Variable	1-Day LRD	3-Day LRD	P-value
	420 (50.2%)	416 (49.8%)	
<b>Tolerability</b>			
Agregate diet tolerability			<0.001
Likert 1–2	318 (77.0%)	248 (60.9%)	
Likert 3–5	95 (23.0%)	159 (39.1%)	
Agregate preparation tolerability			0.209
Likert 1–2	280 (67.8%)	259 (63.6%)	
Likert 3–5	133 (32.2%)	148 (36.4%)	
Complete diet adherence	420 (100%)	412 (99%)	0.061
Complete colonoscopy	418 (99.5%)	408 (98.1%)	ns
Cause of uncomplete colonoscopy			ns
Inadequate cleansing	1 (0.2%)	5 (1.2%)	
Estenosis	1 (0.2%)	1 (0.2%)	
Loop formation	0 (0%)	1 (0.2%)	
Adherences	0 (0%)	1 (0.2%)	
Colonoscopy diagnostics			ns
Normal	34 (8.2%)	41 (10.0%)	
Colorectal cancer	12 (2.9%)	18 (4.4%)	
Polyps	327 (77.9%)	313 (75.2%)	
Inflammatory colitis	3 (0.7%)	4 (1.0%)	
Angiodysplasia	8 (1.9%)	1 (0.2%)	
Other tumors	0 (0%)	1 (0.2%)	
Diverticulae	32 (7.7%)	23 (5.6%)	
Hemorrhoids	21 (5.0%)	23 (5.6%)	
Other	1 (0.2%)	2 (1.5%)	
Side effects			0.122
Adverse events	1 (0.2%)	5 (1.2%)	

LRD, low-residue diet

**Table 5** Factors associated to an excellent colon preparation (BBPS  $\geq 8$ ). Results of a multivariate logistic regression analysis

Variable	P-value, univariate analysis	OR (95% CI)	P-value, multivariate analysis	OR (95% CI)
Age (years)	0.003	0.96 (0.94–0.98)	0.049	0.97 (0.94–0.99)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.026	0.96 (0.93–1.0)	0.013	0.96 (0.92–0.99)
Sex (Male)	0.140	0.81 (0.61–1.1)		
Reduced mobility	0.002	0.27 (0.11–0.65)		
Antidepressant	0.202	0.74 (0.46–1.2)		
Opioids	0.001	0.24 (0.1–0.62)	0.018	0.29 (0.11–0.81)
1-Day LRD	0.032	1.3 (1.0–1.8)	0.008	1.5 (1.1–2.0)
Diet compliance	0.034	2.3 (2.1–2.5)		
Low diet tolerance	0.996	1.0 (0.7–1.4)		
Constipation	0.019	0.63 (0.43–0.93)	0.021	0.60 (0.39–0.93)
Low preparation tolerance	0.092	0.80 (0.58–1.0)		
Days until colonoscopy	0.236	0.99 (0.99–1.0)		

BBPS, Boston Bowel Preparation Scale; LRD, low-residue diet

average risk screening subjects. It is better tolerated and achieves a higher adherence. Also, 1-day LRD is associated with increased probability of high-quality preparation. These

results support a change in bowel preparation restricting diet to only the day before colonoscopy in average risk FIT positive colorectal cancer screening.



## ACKNOWLEDGMENTS

NÚRIA PIQUÉ IS a Serra Hünter fellow. Mónica Enguita for the support in the statistical analysis. Carmen Díaz, Margarita Ruiz, Enriqueta Hernández, Laura Moreno, Alicia Sánchez, Sonia Mayor and Montserrat Chuecos for their support in the endoscopy unit.

## CONFLICT OF INTEREST

AUTHORS DECLARE NO conflict of interest for this article.

## FUNDING INFORMATION

NORGINE DE ESPAÑA SL covered the expenses of the statistical analysis.

## REFERENCES

- Kaminski MF, Robertson DJ, Senore C *et al.* Optimizing the quality of colorectal cancer screening worldwide. *Gastroenterology* 2020; **158**: 404–17.
- Webber C, Flemming JA, Birtwhistle R *et al.* Colonoscopy resource availability and its association with the colorectal cancer diagnostic interval: A population-based cross-sectional study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020; **29**: e13187.
- Seeff LC, Richards TB, Shapiro JA *et al.* How many endoscopies are performed for colorectal cancer screening? Results from CDC's survey of endoscopic capacity. *Gastroenterology* 2004; **127**: 1670–7.
- Joseph DA, Meester RGS, Zauber AG *et al.* Colorectal cancer screening: Estimated future colonoscopy need and current volume and capacity. *Cancer* 2016; **122**: 2479–86.
- Bevan R, Rutter MD. Colorectal cancer screening—Who, how, and when? *Clin Endosc* 2018; **51**: 37–49.
- Azer SA. Challenges facing the detection of colonic polyps: What can deep learning do? *Medicina (Kaunas)* 2019; **55**: 473.
- Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A *et al.* Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 3632–42.
- Comas M, Mendivil J, Andreu M *et al.* Long-term prediction of the demand of colonoscopies generated by a population-based colorectal cancer screening program. *PLoS One* 2016; **11**: e0164666.
- Kastenberg D, Bertiger G, Brogadir S. Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2018; **24**: 2833–43.
- De Wijckerslooth TR, De Haan MC, Stoop EM *et al.* Reasons for participation and nonparticipation in colorectal cancer screening: A randomized trial of colonoscopy and CT colonography. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1777–83.
- Dekker E, Rex DK. Advances in CRC prevention: Screening and surveillance. *Gastroenterology* 2018; **154**: 1970–84.
- Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M *et al.* Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2017; **49**: 378–97.
- Bucci C, Rotondano G, Hassan C *et al.* Optimal bowel cleansing for colonoscopy: Split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2014; **80**: 566–76.e2.
- Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB *et al.* Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: Recommendations from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2014; **80**: 543–62.
- Siddiqui AA, Yang K, Spechler SJ *et al.* Duration of the interval between the completion of bowel preparation and the start of colonoscopy predicts bowel-preparation quality. *Gastrointest Endosc* 2009; **69**: 700–6.
- Spadaccini M, Frazzoni L, Vanella G *et al.* Efficacy and tolerability of high- vs low-volume split-dose bowel cleansing regimens for colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; **18**: 1454–65.e14.
- Nguyen DL, Jamal MM, Nguyen ET *et al.* Low-residue versus clear liquid diet before colonoscopy: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2016; **83**: 499–507.e1.
- Song G-M, Tian X, Ma L *et al.* Regime for bowel preparation in patients scheduled to colonoscopy. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**: e2432.
- Gimeno-Garcia AZ, De La Barreda HR, Reygosa C *et al.* Impact of a 1-day versus 3-day low-residue diet on bowel cleansing quality before colonoscopy: A randomized controlled trial. *Endoscopy* 2019; **51**: 628–36.
- Soweid AM, Dgayli K. The effect of fiber-free diet and splitting the dose of a low volume polyethylene glycol electrolyte solution on the quality of colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: Ab313–4.
- Walter J, Francis G, Matro R *et al.* The impact of diet liberalization on bowel preparation for colonoscopy. *Endosc Int Open* 2017; **5**: E253–60.
- Gómez-Reyes E, Tepox-Padrón A, Cano-Manrique G *et al.* A low-residue diet before colonoscopy tends to improve tolerability by patients with no differences in preparation quality: A randomized trial. *Surg Endosc* 2020; **34**: 3037–42.
- Hassan C, East J, Radaelli F *et al.* Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline-update 2019. *Endoscopy* 2019; **51**: 775–94.
- Hassan C, Bretthauer M, Kaminski M *et al.* Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; **45**: 142–55.
- Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF *et al.* Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: 781–94.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; **340**: 698–702.
- Lai EJ, Calderwood AH, Doros G *et al.* The Boston bowel preparation scale: A valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; **69**: 620–5.

- 28 Rembacken B, Hassan C, Riemann J *et al.* Quality in screening colonoscopy: Position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; **44**: 957–68.
- 29 Taveira F, Areia M, Elvas L *et al.* A 3-day low-fibre diet does not improve colonoscopy preparation results compared to a 1-day diet: A randomized, single-blind, controlled trial. *United European Gastroenterol J* 2019; **7**: 1321–9.
- 30 Burkitt D, James P. Low-residue diets and hiatus hernia. *Lancet* 1973; **302**: 128–30.
- 31 Calderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc* 2010; **72**: 686–92.
- 32 Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V *et al.* Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: Population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 89–95.
- 33 Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT *et al.* Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; **112**: 24–8.
- 34 Nogales O, de la Maza J, Martos E *et al.* Success, safety, and usefulness of right colon retroflexion for the detection of additional colonic lesions not visualized with standard frontal view. *Surg Endosc*. Published online: 18 Feb 2020; DOI: 10.1007/s00464-020-07424-8.
- 35 Lee HS, Jeon SW, Park HY *et al.* Improved detection of right colon adenomas with additional retroflexion following two forward-view examinations: A prospective study. *Endoscopy* 2017; **49**: 334–41.
- 36 Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF *et al.* Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: A population-based study. *Gastroenterology* 2014; **146**: 950–60.
- 37 Clark BT, Protiva P, Nagar A *et al.* Quantification of adequate bowel preparation for screening or surveillance colonoscopy in men. *Gastroenterology* 2016; **150**: 396–405.
- 38 Gu P, Lew D, Oh SJ *et al.* Comparing the real-world effectiveness of competing colonoscopy preparations. *Am J Gastroenterol* 2019; **114**: 305–14.
- 39 Bisschops R, Manning J, Clayton LB *et al.* Colon cleansing efficacy and safety with 1 L NER1006 versus 2 L polyethylene glycol + ascorbate: A randomized phase 3 trial. *Endoscopy* 2019; **51**: 60–72.

## SUPPORTING INFORMATION

ADDITIONAL SUPPORTING INFORMATION may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

**Table S1** Diet and preparation tolerability 5 points Likert scale survey.

**Table S2** Per protocol segments cleansing and colonoscopy performance.

**Table S3** Factors related to an adequate cleansing. Results of univariate analysis.

## 4.2. Segunda publicación

Machlab, S., Martínez-Bauer, E., López, P., Ruiz-Ramirez, P., Gómez, B., Gimeno-García, A. Z., Pujals, M. D. M., Tanco, S., Sargatal, L., Pérez, B., Justicia, R., Enguita, M., Piqué, N., Valero, O., Calvet, X., & Campo, R. (2024). **Restrictive diets are unnecessary for colonoscopy: Non-inferiority randomized trial.** *Endoscopy international open*, *12*(3), E352–E360. <https://doi.org/10.1055/a-2256-5356>

# Restrictive diets are unnecessary for colonoscopy: Non-inferiority randomized trial



## Authors

Salvador Machlab<sup>1,2</sup>, Eva Martínez-Bauer<sup>1,2</sup>, Pilar López<sup>3</sup>, Pablo Ruiz-Ramírez<sup>4</sup>, Bárbara Gómez<sup>5</sup>, Antonio Z. Gimeno-García<sup>6</sup>, María del Mar Pujals<sup>4</sup>, Sara Tanco<sup>5</sup>, Lluïsa Sargatal<sup>7</sup>, Betty Pérez<sup>6</sup>, Reyes Justicia<sup>8</sup>, Mónica Enguita<sup>9</sup>, Nùria Piqué<sup>10</sup>, Oliver Valero<sup>11</sup>, Xavier Calvet<sup>2,12</sup>, Rafel Campo<sup>1,2</sup>

## Institutions

- Gastroenterology Department, Digestive Endoscopy Unit, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Spain
- Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain
- Clinical Epidemiology and Cancer Screening, Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, Spain
- Gastroenterology Department, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain
- Gastroenterology Department, Hospital de Mataró, Mataró, Spain
- Gastroenterologia, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain
- Gastroenterology Department, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain
- Colorectal Cancer Screening Office, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain
- Methodology Unit, Navarrabiomed, Pamplona, Spain
- Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària de la UB (INSA-UB), Universitat de Barcelona Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Barcelona, Spain
- Mathematics Department and Applied Statistics, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
- Gastroenterology Department, Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, Spain

## Keywords

Endoscopy Lower GI Tract, CRC screening, Preparation, Quality and logistical aspects, Quality management

received 22.9.2023

accepted after revision 6.1.2024

accepted manuscript online 29.01.2024

## Bibliography

Endosc Int Open 2024; 12: E352–E360

DOI 10.1055/a-2256-5356

ISSN 2364-3722

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial license, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

## Corresponding author

Dr. Salvador Machlab, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Parc Taulí Hospital Universitari, Gastroenterology Department, Digestive Endoscopy Unit, Sabadell, Spain  
stmachlab@tauli.cat

Supplementary Material is available at  
<https://doi.org/10.1055/a-2256-5356>

## ABSTRACT

**Background and study aims** In colonoscopy, preparation is often regarded as the most burdensome part of the intervention. Traditionally, specific diets have been recommended, but the evidence to support this policy is insufficient. The aim of this study was to evaluate the impact of the decision not to follow a restrictive diet on bowel preparation and colonoscopy outcomes.

**Patients and methods** This was a multicenter, controlled, non-inferiority randomized trial with FIT-positive screening colonoscopy. The subjects were assigned to follow the current standard (1-day low residue diet [LRD]) or a liberal diet. The allocation was balanced for the risk of inadequate cleansing using the Dik et al. score. All participants received the same instructions for morning colonoscopy preparation. The primary outcome was the rate of adequate preparations as defined by the Boston Bowel Preparation Scale. Secondary outcomes included tolerability and measures of colonoscopy performance and quality.

**Results** A total of 582 subjects were randomized. Of these, 278 who received the liberal diet and 275 who received the 1-day LRD were included in the intent-to-treat analysis. Non-inferiority was demonstrated with adequate preparation rates of 97.8% in the 1-day LRD and 96.4% in the liberal diet group. Tolerability was higher with the liberal diet

(94.7% vs. 83.2%). No differences were found with respect to cecal intubation time, aspirated volume, or length of the examination. Global and right colon average adenoma detection rates per colonoscopy were similar.

**Conclusions** The liberal diet was non-inferior to the 1-day LRD, and increased tolerability. Colonoscopy performance and quality were not affected. (NCT05032794)

## Introduction

Flexible colonoscopy was first performed more than 50 years ago [1]. Since then, the technique has improved notably [1,2], but some of the practices established in the early days remain in place without any direct evidence to support them.

The growing demand for colonoscopies all over the world [3,4] has led to a progressive increase in workload at endoscopy units. In this situation, it is crucial to enhance the efficiency of interventions. Guidelines from various societies include quality parameters designed to improve efficiency, the most significant being adenoma detection rate (ADR) and cecal intubation rate [5,6,7]. Bowel cleansing is closely related to these important quality factors [7,8,9]. Poor colon preparation can lead to missed lesions and low ADRs [7,8], increased procedure time, and higher risks [9]. In contrast, adequate bowel cleansing enhances colonoscopy quality and reduces opportunity costs [7]. Improving the safety and tolerability of bowel preparation may potentially increase uptake and enhance the performance of colorectal cancer (CRC) screening programs and thus, their efficacy as well [10,11].

Diet restriction lowers participant satisfaction, has a negative effect on quality of life, and discourages patients from repeating the procedure [12,13]. Previous studies have already proven that a low-residue diet (LRD) is tolerated better than the traditionally recommended clear liquid diet and does not compromise cleansing quality [14,15]. Moreover, most recent trials have shown that 1-day LRD is enough to achieve appropriate bowel preparation and is better tolerated than the conventional 3-day LRD [16,17,18]. Nonetheless, current cleansing solutions and split-dosing regimens are also highly effective for bowel preparation. Therefore, we hypothesized that prescribing a LRD using state-of-the-art colonoscopy preparation may not actually offer any benefit. The aim of the present study was to evaluate the non-inferiority of a liberal diet (LD)-based cleansing protocol versus a 1-day LRD before colonoscopy with regard to achieving adequate bowel preparation.

## Patients and methods

### Design and setting

This multicenter, randomized, controlled, parallel-group clinical trial was performed at five centers across Spain between October 2021 and September 2022. The trial protocol followed the SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) guidelines and the principles of the Declaration of Helsinki.[19,20] The study protocol was approved by the Ethical Commissions for Scientific Research at each center and is registered at Clinicaltrials.gov (NCT05032794). Written in-

formed consent was obtained from all participants. All the co-authors had access to the study data and had reviewed and approved the final manuscript.

### Participants and interventions

Consecutive participants enrolled on an organized average-risk CRC screening program with a positive fecal immunochemical test (FIT) were assessed for eligibility. Enrollment was performed by the nursing staff in charge of the CRC screening program. Patients of either sex aged 50 to 69 years participating in the CRC screening program with a positive FIT were eligible for inclusion. Subjects unable to understand the instructions properly or to give informed consent or who had contraindications for taking the cleansing solution or bisacodyl were excluded.

Participants were randomly assigned (1:1 ratio) to receive either no dietary restrictions (intervention group) or the 1-day LRD regimen (control group) and stratified for risk of inadequate cleansing. Allocation concealment was guaranteed by using a computer-based central randomization system integrated in a web-based electronic data capture system (REDCap) hosted at the Spanish Society for Gastroenterology [21]. The random allocation sequence in blocks of six was generated using software. Both groups were instructed to follow the same cleansing protocol with the exception of the diet. All the colonoscopies were scheduled in the morning and preparation included the intake of 1 L polyethylene glycol plus ascorbic acid (PEG + Asc 1 L) in split-dose regimens following the local institution protocol. The Dik score, a validated prediction score with an area under the curve of 0.72, was used to assess the risk of inadequate cleansing [22,23]. In case of risk of inadequate cleansing (Dik score  $\geq 2$ ), bisacodyl 5 mg bid for 3 days was added to the preparation scheme.

Dietary instructions were given during the enrollment visit (supplementary material). Participants receiving the LRD regimen were instructed to follow the diet 1 day before the examination, while those in the LD group received no dietary restrictions. The basal dietary habits of both groups were recorded. All participants were instructed to complete a dietary logbook for 3 days prior to their colonoscopy. All colonoscopies were performed by experienced endoscopists who routinely assessed the quality of cleansing using the Boston Bowel Preparation Scale (BBPS). In addition, all endoscopists had completed the BBPS Educational Program before their initial interaction with participants [24]. Given the study design, blinding of the participants was not feasible, but the researchers conducting the study interviews and performing the colonoscopies were blinded to the group assignment. The researcher responsible for recruitment and group assignment was aware of the treatment arm but did not take part in the colonoscopies. Alcohol con-

sumption was assessed using the AUDIT-C questionnaire, a brief screening test validated for the Spanish population.

### Outcomes

The primary outcome was adequacy of bowel cleansing, which was assessed with the BBPS. In addition, as a control variable, we also used a modified BBPS called “intubation BBPS,” which was assessed during endoscope advancement without taking into account any further improvement achieved with aspiration or flushing water. Both were recorded by the endoscopists immediately after the examination. In accordance with the BBPS, bowel cleansing was classified as excellent (9 points), adequate (all segments  $\geq 2$  points, total score: 6–8) or inadequate (one or more segments  $\leq 1$ ) [25]. Diet and cleansing solution tolerability and also satisfaction with the instructions received for bowel cleansing were assessed using a 5-point Likert scale, on which lower scores indicated better outcome. Tolerability also was assessed using the Hatoum et al. validated Patient Satisfaction Scale in Patients Undergoing Bowel Preparation Prior to Colonoscopy as an exploratory endpoint [26]. Prespecified secondary outcomes also included ADR, rates of right-sided adenoma, serrated adenoma, polyps and flat polyps, mean number of adenoma per colonoscopy, cecal intubation rate, withdrawal and entry times, volume of aspirate, time in minutes from the end of preparation to the colonoscopy, and time in days from inclusion in the study to colonoscopy. Endoscopic findings were recorded at the end of the procedure.

### Sample size calculation

Calculation of the sample size was based on results obtained with the 1-day LRD regimen in a previous study by our group [17], an unpublished feasibility trial, and with reference to our colonoscopy screening program, in which excellent or adequate preparation was achieved in about 95% of examinations. Assuming a power of 80%, an  $\alpha$  error (also known as false positive) of 0.05 and 95% of adequate preparations in both groups, a sample size of 236 patients per arm was required to be sure that the upper limit of a one-sided 95% confidence interval (CI) excluded a difference in favor of the 1-day LRD regimen group of more than 5% (non-inferiority margin). Expecting a dropout rate of 5%, we calculated that a total of 248 participants per group was needed.

### Statistical methodology

Descriptive statistics for quantitative variables are expressed as means  $\pm$  standard deviation (SD), or as medians and ranges when the distribution was asymmetrical. Categorical variables are expressed as absolute and relative frequencies.

A non-inferiority analysis was performed to compare adequate preparations between groups, carried out on both an intention-to-treat (ITT) and a per protocol basis. The non-inferiority margin was set at 5%. One-sided 95% CIs were obtained. We also performed an “as treated” analysis considering the actual diet recorded in the logbook. For this analysis, subjects with extended days of LRD were included in the 1-day LRD group.

Bivariate analyses using contingency tables (Chi-square statistics or Fisher's exact test for 2 $\times$ 2 tables) were used to compare secondary outcomes and colonoscopy efficiency parameters between the diet groups. Quantitative variables were dichotomized using the median. Relative risks (RRs) with 95% CIs were obtained for each variable. Confidence limits for differences in proportions were calculated following the Farrington-Manning method.

Statistical analyses were performed with the SAS system version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, United States). The level of statistical significance was set at  $\alpha = 0.05$ .

## Results

### Characteristics of the subjects

From October 2021 through June 2022, a total of 773 subjects were assessed for eligibility. In all, 582 subjects were randomly assigned to the LD group or 1-day LRD group (291 each) and 557 underwent the allocated intervention. Finally, 553 underwent ITT analysis after excluding those without a complete colonoscopy for any reason unrelated to the quality of the preparation. A detailed flow chart of the participants is shown in ► Fig. 1. Participants were evenly distributed in the two groups, without any notable differences in their characteristics (► Table 1). Most subjects in both groups were overweight or obese (>70%).

### Colonoscopy preparation

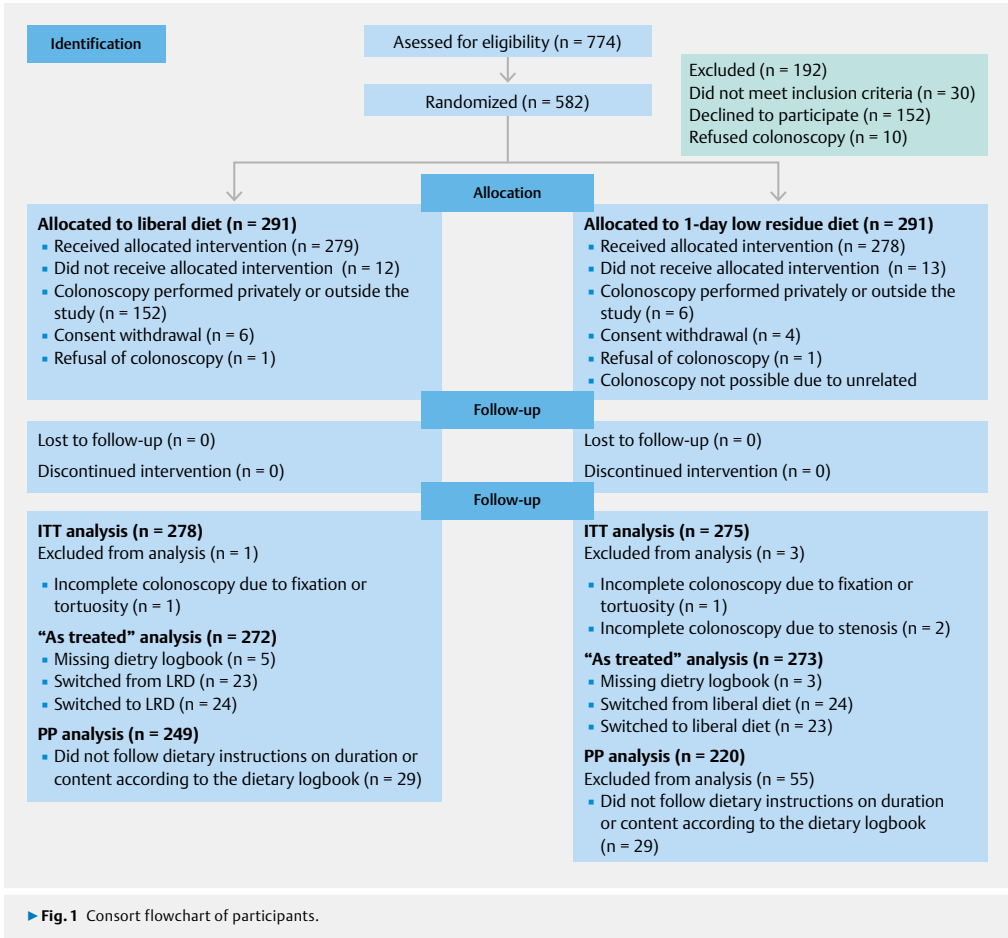
The satisfaction with the information received for preparation received similar ratings across the groups, with 95.7% in the LD and 96.7% in the LRD groups rated as “good.” The median time from inclusion to colonoscopy was 27 days (interquartile range [IQR] 19 days) for LD and 28 days (IQR 20 days) for LRD. Colonoscopies were performed by a total of 39 endoscopists, each of whom received a similar proportion of subjects from both groups. Adherence and tolerability of PEG + Asc 1L were similar. The results of the Hatoum et al. survey can be found in Supplementary Table 1. The runway time from the end of preparation until the colonoscopy was also similar in the groups (average of 3:25 hours for LD) (SD 0:59 hours) for LD and (average of 3:24 hours for LRD) (SD 1:06 hours).

### Main outcome

Preparation was adequate in 96.4% of the LD group and 97.8% of the LRD group. The difference between the groups was thus 1.4%, with a one-sided 95% CI of 4.1%, a value that did not exceed the prespecified inferiority limit. With regard to the assessment of colon cleanliness during intubation, preparations were adequate in 83.5% of the LD group and 86.5% of the LRD group. More details and results per segment are provided in Supplementary Table S2 and Supplementary Table S3.

### Tolerability and subject preferences

The LD was better tolerated than the LRD, with more participants in the LD group reporting the highest level of tolerability (94.7% versus 83.2%; RR 1.14, 95% CI 1.07–1.21). In the LRD group 11.3% would have preferred to be assigned to the LD,



compared with 3.6% in the other direction. Analysis of the dietary logbooks showed that 9% of subjects in the LD followed a LRD, while 8.5% of those assigned to LRD did not follow the diet and 10.3% extended the diet for more days. Thus, 90.8% of the LD group and 81.8% of the LRD group complied with their prescribed diet. An additional “as treated” non-inferiority analysis was conducted and can be found in the Supplementary Table S4.

### Quality and efficiency parameters

Total examination times, withdrawal times, and volume aspirated did not differ between the two groups (► **Table 2**). The polyp detection rate and ADR and the average number per colonoscopy were also similar in the two groups: the ADR was 61.5% in the LD group and 55.3% in the LRD group with a RR of 1.11 (95% CI 0.97–1.28). In terms of quality of preparation, the

LRD group had a higher proportion of excellent preparations (56.8% vs. 65.1%; RR 0.87; 95% CI 0.76–1.00). There were 11 complications registered in each study group (4%), most of them were resection related bleeding and none was related to the cleansing quality.

## Discussion

### Main findings

This trial proves the non-inferiority of an LD before colonoscopy for achieving adequate bowel cleansing compared with the current standard of 1-day LRD under the terms for which it was designed. There was an increased proportion of good tolerability in the LD, and this diet was preferred by the participants. There was no effect on colonoscopy quality or performance outcomes.

► **Table 1** Characteristics of the subjects and colonoscopy preparation.

Participants characteristics	Liberal diet (n=278)	1-day LRD (n=275)	Number of patients with missing data
Female sex – no. (%)	138 (49.6)	130 (47.3)	0
Age – yr	58.97±5.86	58.89±5.82	0
Smokers – no. (%)	66 (23.7)	66 (24)	0
Ex-smokers – no. (%)	100 (36)	96 (34.9)	0
Risky alcohol use – no. (%)	48 (17.3)	58 (21.1)	0
Following a special diet – no. (%)	13 (4.7)	18 (6.5)	0
<b>Morbidity and inadequate cleansing risk factors</b>			
Diabetes – no. (%)	25 (9)	22 (8)	0
Constipation – no. (%)	31 (11.2)	35 (12.7)	0
Abdominal or pelvic surgery – no. (%)	22 (7.9)	22 (8)	0
Other antidepressants – no. (%)	29 (10.4)	29 (10.5)	0
Statins – no. (%)	53 (19.1)	44 (16)	0
Aspirin and other anti-aggregants – no. (%)	19 (6.8)	13 (4.7)	0
None known – no. (%)	150 (54)	163 (59.3)	0
ASA ≥3 – no. (%)	3 (1.1)	3 (1.1)	0
Previous inadequate cleansing – no. (%)	6 (2.2)	1 (0.4)	0
Limited mobility – no. (%)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
Parkinson's disease – no. (%)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Multiple sclerosis – no. (%)	2 (0.7)	0 (0)	0
Dementia – no. (%)	0 (0)	0 (0)	0
Cerebrovascular accident – no. (%)	4 (1.4)	1 (0.4)	0
Chronic kidney disease mild-moderate – no. (%)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Cirrhosis – no. (%)	0 (0)	1 (0.4)	0
Opioids – no. (%)	4 (1.4)	5 (1.8)	0
Tricyclic antidepressant – no. (%)	3 (1.1)	4 (1.5)	0
Oral anticoagulants – no. (%)	10 (3.6)	3 (1.1)	0
Calcium antagonist – no. (%)	1 (0.4)	5 (1.8)	0
Mean body mass index	27.76±4.69	27.75±4.76	24
BMI ≥25 – no. (%)	191 (72.6)	188 (70.7)	24
At risk of inadequate cleansing (Dik ≥2) – bisacodyl administration – no. (%)	38 (13.7)	40 (14.5)	0
Dik score points – no. (%)			0
0	201 (72.3)	198 (72)	
1	39 (14)	38 (13.8)	
2	24 (8.6)	24 (8.7)	
3	11 (4)	11 (4)	
4	1 (0.4)	1 (0.4)	
5	2 (0.7)	3 (1.1)	



► **Table 1** (Continuation)

Participants characteristics	Liberal diet (n=278)	1-day LRD (n=275)	Number of patients with missing data
<b>Preparation and colonoscopy factors</b>			
Cleansing solution adherence – no. (%)			0
100%	254 (91.4)	261 (94.9)	
≥50%	23 (8.3)	14 (5.1)	
<50%	1 (0.4)	0 (0%)	
Days until colonoscopy – days (IQR) *	27 (19)	28 (20)	0
Waiting time ≥8 weeks	27 (9.7)	36 (13.1)	0
Runway time – hours *†	3:08 (1:06)	3:09 (1:15)	6
<b>Followed diet as by the dietary logbook</b>			
Unrestricted diet	249 (91.2)	23 (8.4)	8
1-day LRD	22 (8.0)	220 (80.8)	
2-day LRD	1 (0.4)	8 (2.9)	
3-day LRD	1 (0.4)	21 (7.7)	
Values for sare means±SD. †Interval between last drink of purgative and the beginning of colonoscopy. * Values are medians and interquartile ranges (IQR). LRD, low-residue date; ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; IQR, interquartile range.			

These findings have significant clinical implications, given that eliminating dietary restrictions would considerably simplify the colonoscopy preparation protocol. It may also enhance the acceptability of colonoscopy and CRC screening and improve patient experience and satisfaction, which are factors associated with CRC screening uptake [11]. Because no previous diet is required, the preparation can be much faster, with same-day or day-before schemes allowing rapid rescheduling if necessary, at least in participants without risk of poor preparation.

These findings do not support the current guidelines recommending LRDs for colonoscopy cleansing. However, this does not mean that our results contradict the recommendations in guidelines, because those recommendations are based on the comparison of a low-fiber diet versus a liquid diet. Indeed, to our knowledge, no previous study has directly investigated the respective impacts of restrictive and liberal diets in this setting. Recent studies using split-dose PEG-based preparations have shown that shortening dietary restrictions from 3 days to 1 day is associated with improved tolerability and does not compromise bowel cleansing [16, 17, 18]. Few studies to date have used a LD in their cleansing protocol, although the ones that have been published have obtained favorable results [27, 28]. However, these studies were unable to assess the impact of dietary restriction.

Certain aspects of this trial should be taken into account with regard to its internal and external validity. First, we applied strict selection criteria with regard to the centers to ensure the use of similar methodologies in terms of colonoscopy preparation and colonoscopy itself. Second, we observed current evi-

dence-based preparation standards such as fractionated preparation and finishing the preparation as close as possible to 2 hours of fasting, procedures which have been shown to have a major impact on the adequacy of bowel cleansing. We also monitored for confounding factors associated with colon cleansing based on current knowledge, such as examination times (which may be prolonged in order to perform additional lavage) as well as ADR and other outcomes that act as quality markers. The groups were comparable and received exactly the same preparation except for the diet.

Furthermore, there were no differences in variables known to play an important role in cleansing quality, such as adherence to PEG + Asc, the waiting time from instruction to examination, or time elapsed from the completion of PEG + Asc intake until the start of colonoscopy. Third, the adequacy of the preparation was assessed using the BBPS, a consolidated tool for rating cleansing quality and a surrogate variable of the clinical impact of colonoscopy used in clinical practice. Because the BBPS is assessed upon withdrawal after performing lavage and aspirating all possible material, we feared that this might significantly mitigate the difference in cleansing. Although this would probably be reflected in longer examination times and volume aspirated, we decided to go a step further and added data about the condition of the colon before starting additional cleansing maneuvers. To do this, we used a modified BBPS that reflects the state of the colon during cecal intubation without considering additional lavage. This allowed us to confirm that the increase in adequate preparation after lavage and aspiration was similar in the two groups (12.9% vs. 11.3%) and we found a slight change in the difference from 3% before addi-

► **Table 2** Principal outcomes.

Primary outcome	Liberal diet	1-day LRD	Relative risk (95% CI)*	Non-inferiority risk difference†	One-sided 95% CI†	Number of patients with missing data
ITT analysis; adequate cleansing – no. (%) n = 553	268/278 (96.4)	269/275 (97.8)	0.99 (0.96–1.01)	1.42	4.12	0
<b>Secondary outcomes</b>						
Diet tolerability – Likert Scale 1 and 2 – no. (%)	252 (94.7)	228 (83.2)	1.14 (1.07–1.21)			13
Cleansing solution tolerability – Likert Scale 1 and 2 – no. (%)	187 (67.8)	186 (67.9)	1.00 (0.89–1.12)			3
Satisfaction with the instructions received – Likert Scale 1 and 2 – no. (%)	264 (95.7)	265 (96.7)	0.99 (0.96–1.02)			3
Would have preferred to be assigned to the other study group	10 (3.6)	31 (11.3)	0.32 (0.16–0.64)			5
Excellent cleansing, BBPS 9 – no. (%)	158 (56.8)	179 (65.1)	0.87 (0.76–1.00)			0
<b>Colonoscopy efficiency</b>						
Cecal intubation time – minutes, median (IQR)‡	6 (3)	6 (4)	0.96 (0.80–1.16)			2
Withdrawal time – minutes, median (IQR)‡	14 (10)	13 (9)	1.13 (0.94–1.37)			2
Total colonoscopy time – minutes median (IQR)‡	21 (12)	20 (11)	1.03 (0.86–1.23)			0
Aspirate volume – mL, median (IQR)‡	400 (200)	400 (280)	1.06 (0.90–1.24)			1
Cecal intubation – no. (%)	276 (99.3)	274 (99.6)	1.00 (0.98–1.01)			0
Polyp detection rate – no. (%)	198 (71.2)	183 (66.5)	1.07 (0.96–1.20)			0
Polyp in right colon detection rate – no. (%)	95 (34.2)	85 (30.9)	1.10 (0.87–1.41)			0
Flat polyp detection rate – no. (%)	35 (12.6)	22 (8)	1.57 (0.63–2.12)			0
Adenoma detection rate – no. (%)	171 (61.5)	152 (55.3)	1.11 (0.97–1.28)			0
Adenoma in right colon detection rate – no. (%)	80 (28.8)	71 (25.8)	1.11 (0.85–1.46)			0
Serrated adenoma detection rate – no. (%)	35 (12.6)	30 (10.9)	1.15 (0.73–1.83)			0
Serrated adenoma in right colon detection rate – no. (%)	21 (7.6)	18 (6.5)	1.15 (0.63–2.12)			0
Average detection of polyps – median (IQR)	2 (3)	2 (3)	0.95 (0.75–1.20)			0
Average detection of polyps in the right colon – median (IQR)‡	1 (1)	1 (1)	1.19 (0.85–1.68)			0
Average detection of adenomas – median (IQR)‡	2 (2)	2 (2)	0.83 (0.61–1.15)			0
Average detection of adenomas in right colon – median (IQR)‡	1 (1)	1 (1)	1.19 (0.80–1.77)			0

\*The confidence intervals for the secondary outcomes have not been corrected for multiple comparisons, and no clinical conclusions can be drawn from these data. For quantitative variables, the relative risks were calculated for high values (above the median) as compared with low values (at or below the median).

†Values shown are percentages.

‡Values shown are medians and interquartile ranges (IQRs)

tional cleansing to 1.42%. We used a validated scale to balance the distribution of individuals at risk of poor preparation and thus, to prevent bias [22].

We are aware of the limitations of the present study. First, despite its robust internal validity, its external validity is limited because the sample comprised only asymptomatic subjects, most of them with low morbidity, aged 50 to 69 years undergoing outpatient screening colonoscopy with no representation of hospitalized or elderly patients or patients with significant morbidity. The study design was set for the estimation of a non-inferiority unilateral 95% CI instead 97.5% CI, which is recommended by the European Medicine Agency for drug clinical trials. However, this clinical trial involved no drugs and this difference implies a very slight increase in the risk of a false non-inferiority. Taking into account that we are using a conservative non-inferiority margin compared with other studies, we can say that this increase is negligible.

Although 14.1% of the sample had an increased risk of poor preparation, there was no significant representation of American Society of Anesthesiologists Class  $\geq 3$  patients (1.1% of the sample) or elderly patients. Furthermore, a single, high-efficiency evacuant solution was used, which may have undermined the impact of the diet. However, the design of the study does not enable us to draw definite conclusions about this issue. In that regard, our findings cannot be universally generalized and they need to be reproduced in other studies involving different populations and cleansing solutions.

## Conclusions

A LD is not inferior to a 1-day LRD for achieving and adequate bowel preparation. In this low-morbidity sample, the choice of diet had no impact on the efficiency of the exploration. We suggest conducting further studies to determine whether our findings are generalizable.

## Acknowledgement

We want to thank all the volunteers for their participation. The following collaborators have participated in the development of the clinical trial: M. Vergara, A. Sánchez, C. Bueno, C. Díaz, S. Mayor, M. Ruiz, M. Chuecos, J. Serra, M. Gálvez, G. Vallejo, A. Franch, B. Marco, L. Pascual, R. Pastor, L. Hernández, J. Vives, A. Lira, J. Da Costa, F. Junquera, V. Puig, M. Miquel, I. Esteve, B. García, D. Nicolás, R. Romero, I. Alonso, Y. González, J. Ortega, De la Barreda, L. Ramos, Sánchez del Río, E. Rodríguez, M. Domínguez, M. Delgado, G. Iborra, M. Sampedro, S. Carrión, JM. Castellví, M. Martínez, A. Bonilla, C. Loras, M. Esteve, B. Arau, F. Fernández, X Andújar, Y. Sabana, R. Rifa, J. Profitós, S. Galter D. Zaffalón. Nùria Piqué is a Serra Hunter fellow.

## Conflict of Interest

Salvador Machlab speakers' fee from Norgine. None of the other authors has any other disclosure.

## Clinical trial

ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>)

Registration number (trial ID): NCT05032794

Type of Study: Randomized, multicenter, no-inferiority clinical trial

## References

- [1] Axon ATR. Fifty years of digestive endoscopy: Successes, setbacks, solutions and the future. *Dig Endosc* 2020; 32: 290–297 doi:10.1111/den.13593
- [2] Hayman CV, Vyas D. Screening colonoscopy: The present and the future. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 233–239 doi:10.3748/wjg.v27.i3.233
- [3] Bevan R, Rutter MD. Colorectal cancer screening—Who, how, and when? *Clin Endosc* 2018; 51: 37–49 doi:10.5946/ce.2017.141
- [4] Comas M, Mendivil J, Andreu M et al. Long-term prediction of the demand of colonoscopies generated by a population-based colorectal cancer screening program. *PLoS One* 2016; 11: e0164666 doi:10.1371/journal.pone.0164666
- [5] Rembacken B, Hassan C, Riemann J et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; 44: 957–968 doi:10.1055/s-0032-1325686
- [6] Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31–53 doi:10.1016/j.gie.2014.07.058
- [7] Sharma P, Burke CA, Johnson DA et al. The importance of colonoscopy bowel preparation for the detection of colorectal lesions and colorectal cancer prevention. *Endosc Int Open* 2020; 8: E673 doi:10.1055/a-1127-3144
- [8] Froehlich F, Wietlisbach V, Convers J-J et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: The European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 378–384 doi:10.1016/s0016-5107(04)02776-2
- [9] Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR et al. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1696–1700 doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05827.x
- [10] The Lancet Gastroenterology and Hepatology. Improving uptake of colorectal cancer screening. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 767 doi:10.1016/S2468-1253(17)30298-4
- [11] Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM et al. Patient burden of colonoscopy after positive fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2013; 45: 342–349 doi:10.1055/s-0032-1326238
- [12] Walter J, Patel A, Matro R et al. The impact of diet liberalization on bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: S162
- [13] Gómez-Reyes E, Tepox-Padrón A, Cano-Manrique G et al. A low-residue diet before colonoscopy tends to improve tolerability by patients with no differences in preparation quality: a randomized trial. *Surg Endosc* 2020; 34: 3037–3042
- [14] Nguyen DL, Jamal MM, Nguyen ET et al. Low-residue versus clear liquid diet before colonoscopy: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 499–507.e1
- [15] Soweid AM, Dgayli K. The effect of fiber-free diet and splitting the dose of a low volume polyethylene glycol electrolyte solution on the quality of colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: Ab313–ab314

- [16] Gimeno-García AZ, De La Barreda Heuser R, Reygosa C et al. Impact of a 1-day versus 3-day low-residue diet on bowel cleansing quality before colonoscopy: A randomized controlled trial. *Endoscopy* 2019; 51: 628–636
- [17] Machlab S, Martínez-Bauer E, López P et al. Comparable quality of bowel preparation with single-day versus three-day low-residue diet: Randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2020; 33: 797–806
- [18] Taveira F, Areia M, Elvas L et al. A 3-day versus 1-day low residue diet to improve colonoscopy preparation result and patient tolerability, a randomized, single-blinded, controlled trial. *United Eur Gastroenterol J* 2019; 7: 547
- [19] Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013; 346: doi:10.1136/bmj.e7586
- [20] World Medical Association Declaration of Helsinki. ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310: 2191–2194 doi:10.1001/jama.2013.281053
- [21] Harris PA, Taylor R, Thielke R et al. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; 42: 377–381 doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010
- [22] Dik VK, Moons LMG, Hüyük M et al. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: Development and validation of a prediction score. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 665–672 doi:10.1016/j.gie.2014.09.066
- [23] Gkolfakis P, Kapizioni C, Tziatzios G et al. Comparative performance and external validation of three different scores in predicting inadequate bowel preparation among Greek inpatients undergoing colonoscopy. *Ann Gastroenterol* 2023; 36: 25–31
- [24] Calderwood AH, Logan JR, Zurfluh M et al. Validity of a Web-based educational program to disseminate a standardized bowel preparation rating scale. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 856–861 doi:10.1097/MCG.0000000000000028
- [25] Lai EJ, Calderwood AH, Doros G et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620–625 doi:10.1016/j.gie.2008.05.057
- [26] Hatoum HT, Lin S-J, Joseph RE et al. Validation of a patient satisfaction scale in patients undergoing bowel preparation prior to colonoscopy. *Patient* 2016; 9: 27–34 doi:10.1007/s40271-015-0154-8
- [27] Aoun E, Abdul-Baki H, Azar C et al. A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEG-electrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 213–218
- [28] Chang HJ, Algar U, Chu K et al. Bowel preparation for colonoscopy: is diet restriction necessary? *South African J Surg* 2020; 58: 217E–217F

## **5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS**

## 5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

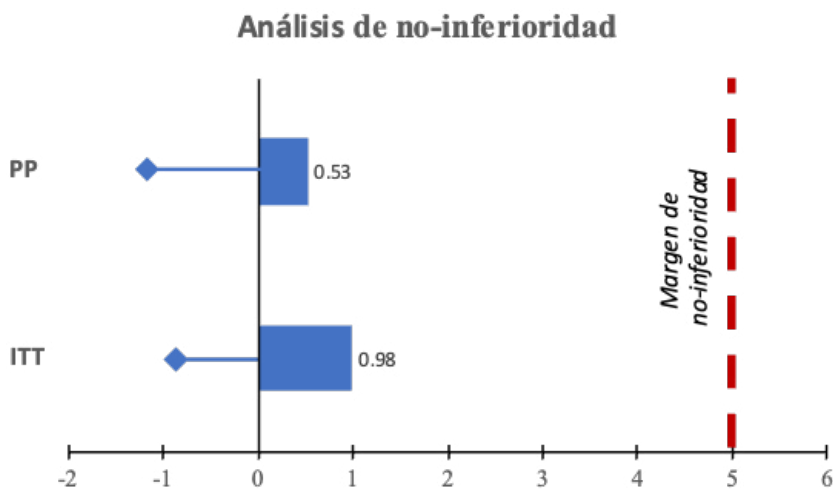
Los dos estudios que forman parte de esta tesis se han llevado a cabo con una muestra similar de participantes en el programa de cribado poblacional de CCR con SOH positiva.

El primer ensayo clínico comparó la eficacia de un solo un día de DBR y con tres días. Para ello contamos con una muestra total de 855 participantes en un ensayo clínico, de no-inferioridad y de grupos paralelos. En el segundo estudio optamos también por un diseño de ensayo clínico aleatorizado de no-inferioridad, pero en este caso multicéntrico. Aleatorizamos un total de 582 individuos y decidimos evaluar adicionalmente el estado de preparación del colon con la BBPS, pero durante la intubación, sin considerar limpiezas adicionales durante la colonoscopia, como se evalúa la BBPS, a esto lo llamamos “BBPS de entrada”. En ambos estudios las características basales de ambos grupos fueron similares, así como los parámetros de la preparación y de la colonoscopia que pueden impactar en la calidad de la limpieza del colon.

### 5.1 Resultados principales

En el estudio que compara un día de DBR frente a 3 días la tasa de éxito, es decir preparaciones adecuadas, fue similar en ambos grupos en el análisis ITT 97,9% en el grupo de un día de DBR y 96,9% en el grupo de 3 días de DBR. De forma similar, en el análisis PP, los resultados fueron 98,0% y 97,7% respectivamente. De esta forma, en el análisis de no-inferioridad ITT se observa una diferencia de 0,98 [intervalo de confianza (IC) unilateral al 95%

-1,07;  $p < 0,001$ ] y en la no-inferioridad PP de 0,53 (IC unilateral al 95% de -1,39;  $p < 0,001$ ). Esto muestra que se cumplen los criterios de no-inferioridad de forma holgada (Figura 10).



**Figura 10.** Un día vs tres días de DBR. Gráfico representativo de los análisis de no-inferioridad por intención de tratar y por protocolo.

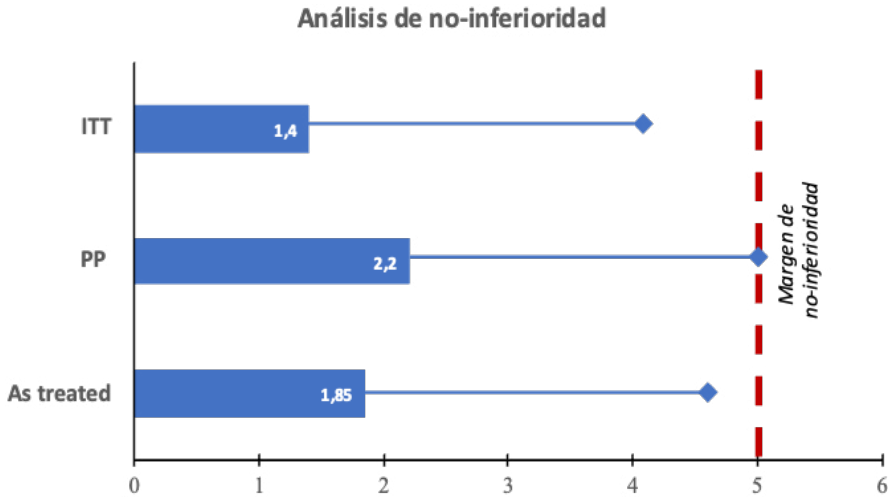
En el caso de un día de DBR frente a dieta libre la tasa de éxito fue del 96,4% en el grupo de dieta libre y del 97,8% para un día de DBR en el análisis ITT. Esto supone una diferencia del 1,4% con un IC unilateral al 95% del 4,1% quedando dentro de los márgenes establecidos de no-inferioridad (Figuras 11 y 12).

Parámetro	Dieta libre	1 día DBR	Diferencia de riesgo de no-inferioridad	IC unilateral al 95%	Riesgo Relativo
Preparación adecuada de entrada	83,50	86,50	3%	8,1%	0,96 (0,90 – 1,03)
Preparación adecuada de retirada BBPS	96,40	97,80	1,4%	4,1%	0,99 (0,96 – 1,01)

**Figura 11.** Dieta libre vs. 1 día de DBR. Resultados del análisis de no inferioridad ITT considerando el criterio de valoración principal BBPS y “BBPS de entrada”

Si tenemos en consideración este análisis para la preparación del colon durante la introducción del colonoscopio y sin tener en cuenta lavados adicionales, los resultados son de 83,5% de preparaciones adecuadas para la dieta libre y 86,5% para un día de DBR con una diferencia del 3% y un IC unilateral del 95% del 8,1%, por lo tanto, no cumple los criterios de no-inferioridad (Figura 12). En el caso del análisis PP (n = 469) los resultados fueron 96% vs 98,2% respectivamente con una diferencia 2,2 (IC 95% unilateral de 5,0). En el análisis “as treated”, es decir teniendo en cuenta la dieta seguida según el registro dietético (o bien con residuos o 1 día o más de DBR), los resultados fueron de 95,9% vs 97,8%, diferencia de 1,85 (IC 95% unilateral de 4,61). En estos análisis se han cumplido los criterios de no-inferioridad.





**Figura 12.** Dieta libre vs. 1 día de DBR Gráfico representativo de los análisis de no-inferioridad por intención de tratar, por protocolo y por tratamiento recibido.

## 5.2 Resultados secundarios

### 5.2.1 Tolerabilidad y preferencias

En global observamos una mejor tolerabilidad conforme la duración de la dieta es menor. Esto concuerda con las preferencias de los usuarios.

La dieta libre obtuvo una mayor proporción en la puntuación agregada de buena tolerabilidad, es decir categorías 1 y 2 en la escala de Likert [94,7% vs 83,2%; riesgo relativo (RR) 1,14 (IC 95% 1,07-1,21)]. Ante la pregunta de si hubiera preferido ser asignado al otro grupo del estudio, el 11,3% del grupo con DBR hubiera preferido dieta libre mientras que el 3,6% de los asignados a dieta libre habrían preferido DBR (RR 0,32 IC95% 0,16 – 0,64). El hecho de seguir una dieta libre no afectó a la tolerabilidad de la solución evacuante, con similares resultados de buena tolerabilidad (puntuaciones Likert 1 y 2) en ambos grupos, 67,8% y 67,9%. Según los registros dietéticos la adherencia a la dieta libre fue 91,2%, considerando como no adherencia el hecho

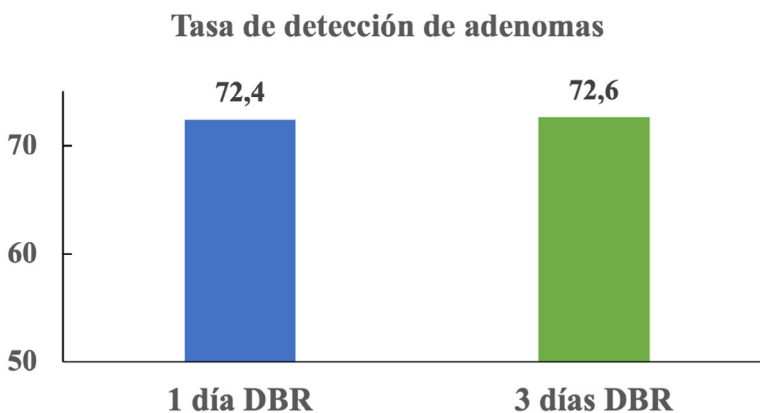
de que el participante restringiera voluntariamente los residuos durante al menos 1 día, y del 80,8% en el caso del grupo de 1 día de DBR.

Por otro lado, comparando 1 día de DBR con tres días, los resultados agregados de buena tolerabilidad fueron de 77% vs 60,9% ( $p < 0,01$ ). La adherencia completa a la dieta se dio en el 100% de los casos del grupo de 1 día y en el 99% en 3 días de DBR.

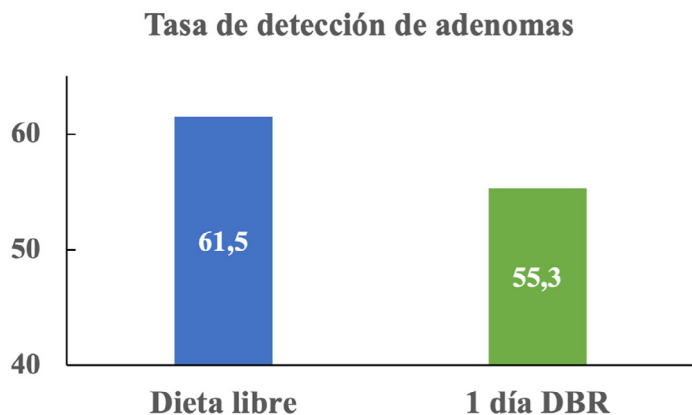
### 5.2.2 Rendimiento

No encontramos diferencias en las medidas de rendimiento en ninguna de las dos comparaciones. Los tiempos de exploración, volumen aspirado, la tasa de intubación cecal, la tasa de detección de adenomas y el promedio de adenomas fueron similares.

La proporción de preparaciones “excelentes”, con BBPS  $\geq 8$  resultó mayor en el grupo de un día de DBR frente al grupo de 3 días (60,5% vs 53,1%  $p = 0,03$ ). A su vez un día de DBR obtuvo una mayor proporción de limpieza excelentes que la dieta libre sin un tamaño del efecto significativo (65,1% vs 56,8% RR 0,76 – 1,00).

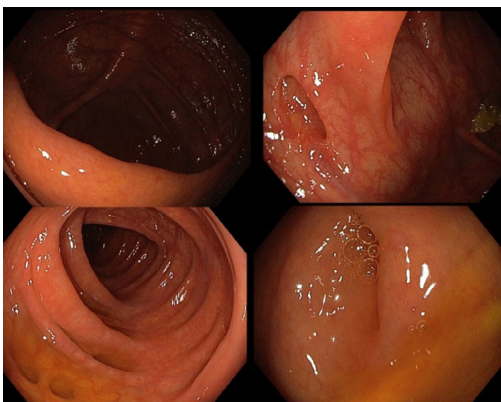


**Figura 13.** Un día vs tres días de DBR. Gráfico representativo de los resultados de la tasa de detección de adenomas en ambos grupos.



**Figura 14.** Dieta libre vs un día de DBR: Gráfico representativo de los resultados de la tasa de detección de adenomas en ambos grupos.

Adicionalmente se realizó un análisis multivariado que reveló el realizar 1 día de DBR como único factor independiente asociado con una preparación excelente con un OR de 1,5 (1,1 – 2,0 IC 95%) en el modelo de regresión logística binaria. No se encontró ningún factor independiente asociado con una preparación adecuada.



**Figura 15.** Imágenes de la colonoscopia del participante 9315-19 asignado a dieta libre. Dieta con mandarinas, pera y cena de verdura hervida el día previo. Valorado como BBPS 9.



## **6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN**

## 6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que la calidad de la preparación del colon no es inferior al comparar un día de DBR frente a tres días, ni al comparar una dieta libre frente a 1 día de DBR. Asimismo, en ambos estudios se observa una mejor tolerabilidad de la dieta cuando esta es más corta sin encontrar diferencias en el rendimiento de la colonoscopia. Los pacientes prefieren claramente una dieta libre a una dieta baja en residuos. De esta forma se puede recomendar un día de DBR o incluso una dieta libre sin esperar peores resultados en cuanto a la preparación del colon y con la expectativa de una mejor experiencia del paciente.

En cuanto a la calidad de la colonoscopia, en ambos estudios se aprecia que acortar la dieta no impacta en los tiempos de exploración, las tasas de intubación cecal ni las complicaciones. Un hallazgo destacable en los dos estudios es que no hay diferencias significativas en la TDA, el marcador de elección para valorar la calidad de la colonoscopia y también uno de los factores predictivos más importantes de CCRC de intervalo (82,83). En el segundo estudio se han evaluado, además, nuevos indicadores que se están posicionando para complementar la información de la TDA, como son el número total de adenomas por colonoscopia, la mediana de adenomas, la tasa de detección en colon derecho, etc. En este sentido, tampoco hemos encontrado diferencias significativas en ninguno de estos parámetros.

En la tabla 5 se pueden observar los resultados principales por cohorte de ambos estudios.

	<b>3 días DBR (n = 416)</b>	<b>1 día DBR (1º estudio) (n = 420)</b>	<b>1 día DBR (2º estudio) (n = 275)</b>	<b>Dieta libre (n = 278)</b>
<b>Preparaciones adecuadas</b>	96.9% [403/416]	97.9% [411/420]	97.8% [269/275]	96.4% [268/278]
<b>Tolerabilidad dieta (Likert 1+2)</b>	60.9% [248/407]	77% [318/413]	83.2% [228/274]	94.7% [252/266]
<b>TDA</b>	72.6% [302/416]	72.4% [304/420]	55.3% [152/275]	61.5% [171/278]
<b>Tiempo intubación cecal</b>	5 min 3 min RIC	5 min 4 min RIC	6 min 4 min RIC	6 min 3 min RIC
<b>Tiempo de retirada</b>	14 min 9 min RIC	13 min 10 min RIC	13 min 9 min RIC	14 min 10 min RIC
<b>Tasa intubación cecal</b>	98% [408/416]	99.5% [418/420]	99.6% [274/275]	99.3% [276/278]
<b>Tiempo total de exploración</b>	19 min 12 min RIC	19 min 11 min RIC	20 min 11 min RIC	21 min 12 min RIC

**Tabla 5.** Resultados principales de las cohortes de los dos ensayos clínicos de no-inferioridad

## 6.1. Hipótesis para explicar los resultados

En primer lugar, hay que tener en cuenta que los participantes siguieron unas pautas de preparación muy eficaces, lo que puede haber dejado fuera de lugar una hipotética ventana de beneficio de la dieta baja en residuos. Por otro lado, es conocido que la fibra favorece el tránsito intestinal, no solo por efecto de arrastre, si no también estimulando la motilidad intestinal (84). Por lo tanto, a mayor extensión de una DBR se podría esperar una disminución de la motilidad con un aumento del tiempo de tránsito. Finalmente, es posible que el hecho de simplificar las instrucciones de la preparación al eliminar la dieta o reducir su duración, destaque y centre el foco del usuario sobre las pautas con la solución evacuante.

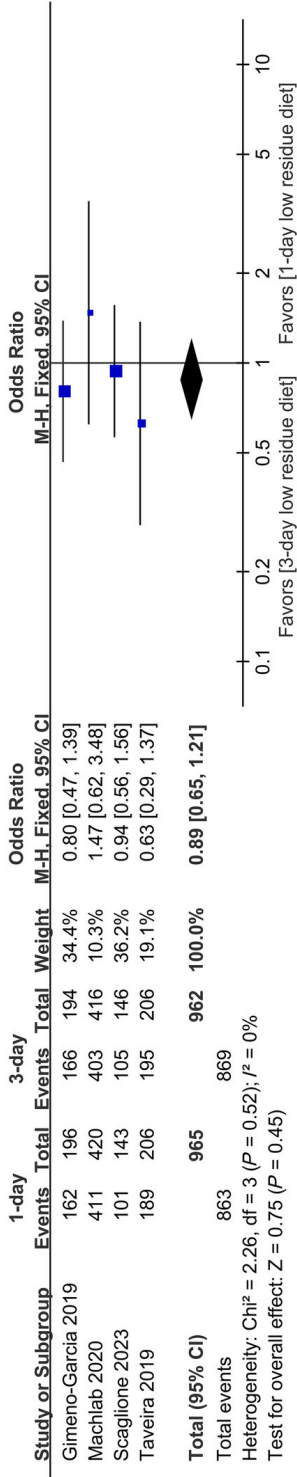
## 6.2. Puesta en contexto respecto de la literatura

Al desarrollarse la colonoscopia y plantearse por primera vez estudiar el colon desde su propia luz surgió la necesidad de evacuar el contenido del colon para poder explorarlo.

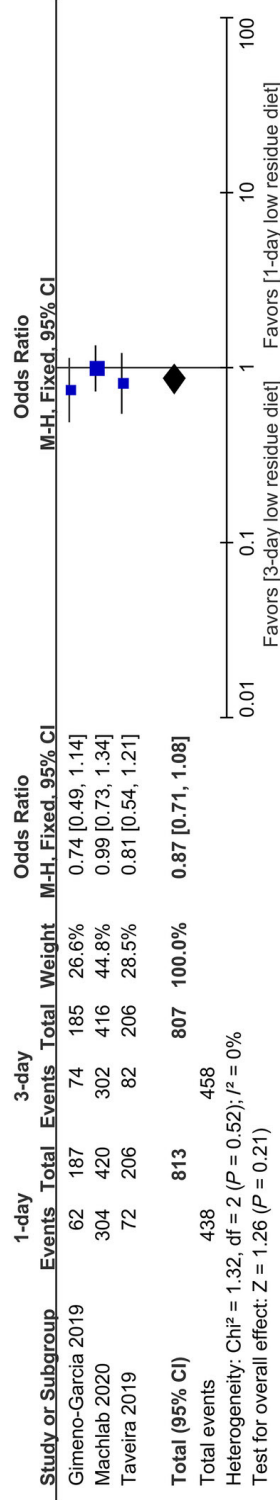
De esta forma, este desarrollo técnico para obtener respuestas planteó nuevas preguntas, entre ellas ¿cómo preparamos a los pacientes? En esa situación no había una respuesta basada en la evidencia y de forma razonable se planteó evitar la acumulación de restos sólidos en la medida de lo posible con cambios en la dieta y tras esto administrar laxantes vía oral y/o rectal (54). Los métodos de preparación del colon han ido avanzando progresivamente. Sin embargo, la asunción de la necesidad de las pautas dietéticas restrictivas ha sido constante. Teniendo en cuenta el conocimiento generado en los últimos años, las tasas de preparaciones adecuadas superiores al 95% (en paciente ambulatorio) y la falta de evidencia en las guías de práctica clínica para respaldar las restricciones dietéticas y su duración, consideramos que debía ponerse en cuestión esta práctica (42).



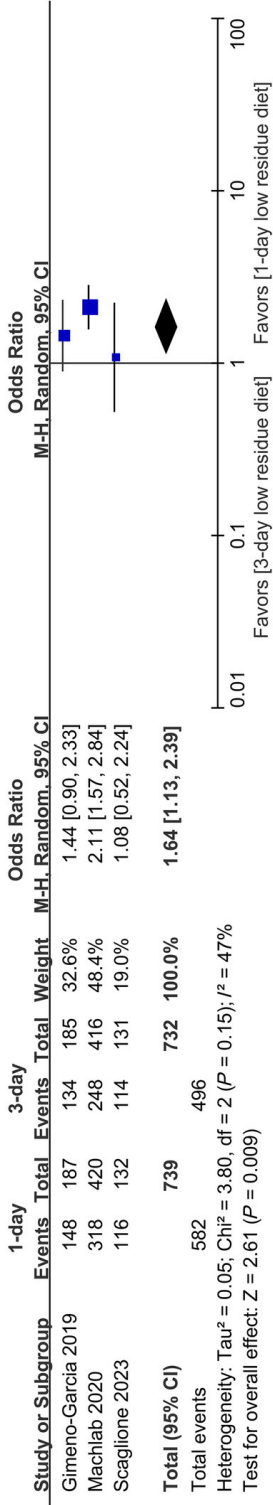
En el momento en que nos planteamos la hipótesis de trabajo las guías de práctica clínica europeas y americanas, en sus versiones de 2013 y 2015, respectivamente, no daban recomendaciones precisas en cuanto a la duración de la dieta baja en residuos por no disponer de evidencia al respecto (77,85). Los estudios previos respecto a la dieta comparaban fundamentalmente dieta líquida frente a baja en residuos y se dispone de algunas aproximaciones a la dieta libre que por su diseño no permiten conclusiones (72,79) . En las bases de datos de ensayos clínicos como clinicaltrials.gov no constaba ningún estudio con nuestro planteamiento, por lo que trabajamos en el diseño del primer ensayo clínico para testar en primer lugar la no-inferioridad de 1 día frente a 3 días de DBR (86). Sin embargo, durante el periodo en el que llevamos a cabo el estudio, se publicaron otros estudios. Entre ellos, el de Gimeno-García et al. con un tamaño muestral más pequeño y un diseño de superioridad que no encontró diferencias estadísticamente significativas en la calidad de la preparación entre tres días y un día de DBR (87). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la satisfacción o dificultad con la dieta. Posteriormente a la publicación de nuestro estudio, se han comunicado otros estudios con resultados similares, que validan nuestros resultados. La tabla 6 muestra los estudios que comparan 3 días con 1 día de DBR disponibles en el momento de escribir este compendio. Si se analiza la metodología seguida, en nuestro estudio decidimos priorizar la validez interna, por otro lado, los estudios sucesivos aportan una amplia heterogeneidad validando la generalización de los resultados, en este sentido destaca el estudio de Yeh et al. (88). Así mismo, Fan Wang et al. han publicado recientemente un metanálisis de los cuatro ensayos clínicos disponibles (89). Sus resultados, en línea con los nuestros, favorecen un día de dieta baja en residuos al no encontrar diferencias en cuanto a la adecuación de la preparación del colon ni en la TDA pero sí con una mayor tolerabilidad (Figuras 16, 17 y 18) (89).



**Figura 16.** Forest plot que compara la tasa de preparaciones adecuadas obtenidas mediante 3 días o 1 día de DBR. Resultados del metanálisis de Fan Wang et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2024.



**Figura 17.** Forest plot que compara la tasa de detección de adenomas obtenidas mediante 3 días o 1 día de DBR. Resultados del metanálisis de Fan Wang et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2024.



**Figura 18.** Forest plot que compara la tolerabilidad reportada por el paciente siguiendo 3 días o 1 día de DBR. Resultados del metanálisis de Fan Wang et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2024.

En la actualidad existe controversia en la literatura sobre si realmente existe un incremento de la TDA, al obtener una preparación excelente, Boston 9, frente a una preparación adecuada pero inferior (Boston 6-8) (48,50,90). En nuestros estudios no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la TDA entre los grupos de dieta. Por otro lado, realizamos un análisis *post-hoc* unificando las bases de datos y obtuvimos una TDA del 44,4% en el caso de preparaciones excelentes y del 53,7% en el caso de preparaciones adecuadas (Boston 6-8) con una *odds ratio* de 0,8 (0,64 – 1,01 IC 95%. Por lo tanto, no observamos un impacto de las preparaciones con máxima puntuación de limpieza sobre la TDA.

Estudio	Muestra	Población	Diseño	Perfil colonoscopia
Gimeno-García 2019 (87)	390	España	Superioridad	Ambulatoria, Excluye previa inadecuada
Taveira 2019 (91)	412	Portugal	Superioridad	Ambulatorias sin sedación
Machlab 2020 (86)	855	España	No-inferioridad	Cribado poblacional
Yeh 2022 (88)	2823	Taiwán	Retrospectivo	Ambulatoria
Scaglione 2023 (92)	289	Italia	Superioridad	Ambulatorias
Wang 2024	1927	China	Metanálisis	Ambulatorias

**Tabla 6.** Recopilación y características de estudios que comparan un día de DBR con tres días.

Preparación	Escala	Resultados (3 vs 1)	Favorece
PEG+Asc 2L split	BBPS	85,6% vs 82,7% OR 1,2 (0,72 – 2,15 IC95%)	No diferencias
PEG 4L split	BBPS	91,7% vs 94,7% OR 0,5 (0,23– 1,11 IC95%)	1 día
PEG+Asc 2L split	BBPS	96,9% vs 97,9% <i>diff</i> 0,98 (-1,07 IC 95% unilateral)	1 día
Muy heterogéneo	Aronchick	84,2% vs 85,1% p = 0,56	No diferencias
?	BBPS	72% vs 71% p = 0,9	No diferencias
	BBPS	OR 0,89 (0,65–1,21 IC 95%) p = 0,45; I <sup>2</sup> = 0%;	1 día

Los resultados del primer estudio impulsaron la realización de un nuevo ensayo multicéntrico de no-inferioridad que, por primera vez, ponía en cuestión de forma directa el papel de la dieta baja en residuos en la preparación para la colonoscopia.

En la literatura no hemos encontrado ningún estudio con este planteamiento, no obstante, sí que existen estudios que lo han evaluado de forma indirecta al incorporar un grupo sin restricciones dietéticas en diseños asimétricos (79,81). Iniciamos un ensayo clínico enfrentando tres días frente a ninguno, pero debió suspenderse prematuramente por la pandemia de covid-19, a pesar de lo cual pudimos llegar a incluir 100 individuos obteniendo una tasa de preparaciones adecuadas del 100% en ambos grupos. Los datos obtenidos se aprovecharon como estudio de factibilidad y permitió ajustar el diseño planteado en primer lugar. Los resultados se han publicado en forma de carta al editor, se adjunta como anexo (93).

### 6.3. Fortalezas y limitaciones

En el diseño de los ensayos clínicos priorizamos la validez interna. Al ser la primera aproximación que se realizaba a nuestra hipótesis y no disponer de datos previos, consideramos más apropiado optar por un diseño más robusto y metodológicamente más controlable a expensas de que no fuera tan generalizable. De esta forma aprovechamos el programa de cribado poblacional de CCR como plataforma para desarrollar los ensayos clínicos por tratarse de un escenario más homogéneo y acotado y la mayor facilidad para el reclutamiento de participantes, esto también nos permitió realizar el estudio con un presupuesto más ajustado.

Teniendo en cuenta la relación entre el objetivo principal y secundario de ambos estudios, en donde no esperábamos diferencias relevantes en el objetivo principal y sí un beneficio secundario -es decir, que la reducción de días de DBR no tuviera un impacto significativo en la adecuación de la pre-

paración, pero si mejorara la tolerabilidad- optamos por realizar ensayos clínicos de no-inferioridad. A su vez, en el primer ensayo, 3 días frente a 1, optamos por un diseño estadístico especialmente potenciado con un riesgo de error tipo  $\beta$  (falso negativo) de 0.05 y un riesgo de error tipo  $\alpha$  (falso positivo) de 0.05 con un cálculo de tamaño muestral necesario de 824 individuos. Sin embargo, para el último estudio, de 1 día de DBR frente a dieta libre, fue necesario ser menos exigentes y reducir la potencia estadística al 0.80 ( $1 - \beta$ ) por motivos operativos. El primer ensayo, al tener un tamaño muestral amplio requirió más tiempo para su conclusión. Posteriormente, la pandemia global por COVID-19 obligó a interrumpir precozmente el ensayo de factibilidad. Este proyecto quedó en pausa hasta que se restableció el programa de cribado poblacional de CCR.

El primer estudio tiene un diseño eficaz para su objetivo y ha obtenido unos resultados coherentes y robustos. De esta forma, aparte de demostrarse la no-inferioridad y la mejor tolerabilidad de un solo día de dieta, también se ha observado una mayor probabilidad de obtener puntuaciones de la BBPS  $\geq 8$  puntos. Por otro lado, estos resultados se han confirmado en el análisis de regresión logística multivariada, en el que el grupo de dieta asignado persistió como único factor predictor de preparación excelente.

En el segundo estudio mantuvimos esta rigurosidad para mantener la mejor validez interna posible a pesar de las dificultades que esto podría suponer para un desarrollo ágil del estudio. Por ejemplo, a la hora de seleccionar los centros participantes hubo bastante interés, incluso desde México, pero lamentablemente tuvimos que rechazar a más del 80% de los centros candidatos para garantizar una homogeneidad y por otro lado seguir el “state-of-the-art” de la preparación para la colonoscopia. Esto incluía programación de mañana, visita previa para la colonoscopia con enfermería, misma solución evacuante disponible, etc. Con lo aprendido con el primer estudio y el estudio de factibilidad se ajustó el diseño optando por enfrentar la dieta libre con un 1 día de DBR, en lugar de con 3 días de DBR como se planteó en el estudio de factibilidad, y por otro lado optimizamos el control de factores de confusión y el registro de variables subrogadas de calidad.

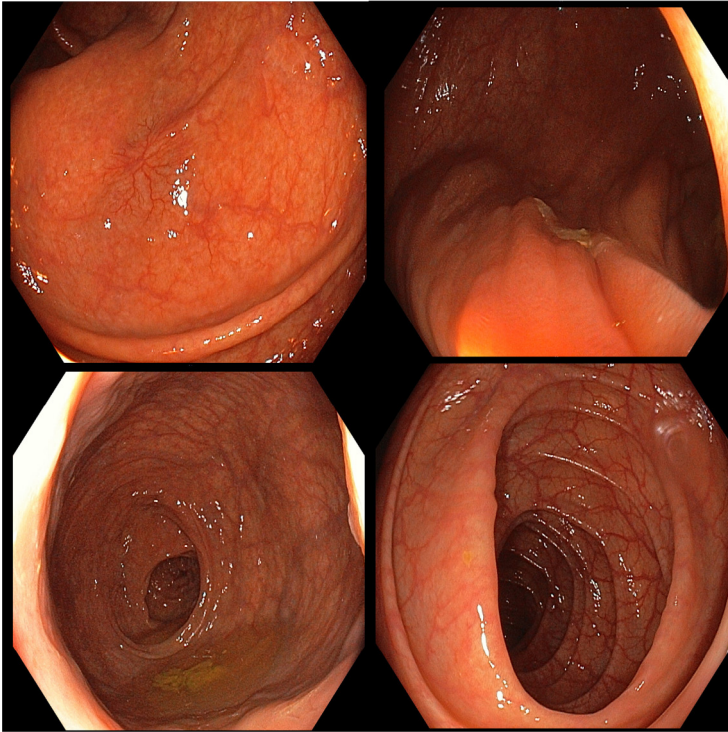


Ambos estudios parten de un diseño similar y comparten fortalezas y limitaciones. La rigurosidad en la selección de pacientes para mantener la homogeneidad de la muestra y la metodología, así como el haber limitado la muestra al programa de cribado poblacional limita la validez externa. En este sentido también hay que considerar que la muestra se basa en población española con sus costumbres dietéticas que pueden diferir de las de otras áreas geográficas. Tampoco se incluyeron pacientes hospitalizados o sintomáticos. A pesar de contar con una representación (>14%) de pacientes con riesgo de mala preparación en ambos estudios, no contamos con una representación significativa de pacientes frágiles (1% de la muestra con de ASA  $\geq$  a 3) ni pacientes de edad avanzada. Estos pacientes presentan peculiaridades que pueden afectar a la preparación de la colonoscopia y que podrían limitar la validez de nuestros resultados en estos grupos de población específicos (94).

En los dos estudios se optó por establecer un margen de no-inferioridad unilateral del 95% en lugar del 97.5% que recomienda la Agencia Europea del Medicamento. No obstante, en primer lugar, esta recomendación va dirigida específicamente a ensayos clínicos con medicamentos. Además, la diferencia entre el 95% y el 97,5% implica un incremento mínimo del riesgo de una falsa no-inferioridad. Este riesgo puede considerarse mínimo, si tenemos en cuenta también que la definición del margen de no-inferioridad fue más exigente que en otros estudios similares.

En los dos estudios utilizamos una única solución evacuante. En el caso del segundo estudio, se trata de un producto que tiene una alta tasa de eficacia según estudios observacionales de tipo “real world evidence” (42). En los pacientes con riesgo de mala preparación se añadió bisacodilo. Este aspecto puede limitar la generalización de nuestros resultados si se utilizan otras soluciones evacuantes. En todo caso, consideramos necesario utilizar una única solución evacuante para evitar sesgos a la hora de evaluar el impacto de la dieta sobre la preparación.

No se realizó una lectura centralizada o grabada de las colonoscopias y optamos por la BBPS en lugar de otras escalas más perfiladas para la investigación, como la de Harefield o Aronchick, para intentar asemejar las condiciones a la práctica clínica real donde se usa la BBPS. A su vez, como ya hemos explicado, es la escala más validada y con la que se ha explorado más la relación de la limpieza y los marcadores de calidad. Aún así, de cara a controlar el hecho de que la BBPS se evalúa de retirada y tras lavados adicionales si son requeridos, en el segundo estudio optamos por, de forma adicional, recoger una BBPS modificada, de forma que se registraba el estado del colon tal y como se encontraba durante la intubación y sin tener en cuenta lavados / aspirado de material. Era de esperar encontrar una mayor tasa de preparaciones inadecuadas en esta valoración, sin el rescate de los lavados adicionales. De esta forma la variación de tasas de preparaciones adecuadas fue similar en ambos grupos sin encontrar diferencias significativas ( $\Delta 12,9\%$  vs  $\Delta 11,3\%$ ). La proporción preparaciones adecuadas con BBPS valorado de entrada fue de 83,4% para dieta libre y 86,5% para 1 día DBR (RR 95% 0,96 (0,90 – 1,03)). Como se describe en la figura 11, si consideramos la BBPS de entrada, no se cumplen los criterios de no inferioridad por un margen unilateral de 8,1% sobre un límite de uno inferioridad del 5%. No obstante, esto no repercute en mayores tiempos de intubación ni de retirada, ni en un mayor volumen de aspiración o diferencias en el rendimiento diagnóstico. De tal forma, este margen de residuos en el colon, no se refleja un entorpecimiento significativo de las colonoscopias al realizar los lavados adicionales en ese 12,9% y 11,3% que pasa de preparación inadecuada de entrada a BBPS adecuado.



**Figura 19.** Imágenes de la colonoscopia del participante 9315-216 asignado a dieta libre. Dieta con kiwis, zumo de naranja y ensalada el día previo. Valorado como BBPS 8.

## 6.4. Implicaciones para la clínica y la investigación

Los resultados de estos estudios aportan evidencias que pueden suponer beneficios clínicos importantes. En primer lugar, romper la barrera de tres días de antelación para la programación de una colonoscopia al suprimir la necesidad de la DBR. Esto hace viable programar una colonoscopia para el día siguiente o incluso durante el mismo día, al reducir el tiempo necesario para la preparación. De esta forma, sería posible optimizar la gestión de las salas de endoscopia, al poder programar con menor antelación y ocupar espacios liberados por anulaciones.

De igual manera, se podrían simplificar sustancialmente las instrucciones que recibe el paciente al evitar el bloque de instrucciones dietéticas y las dudas que suele implicar. Al mismo tiempo, consideramos que mejorar la experiencia del paciente con la colonoscopia al eliminar la dieta, podría tener un efecto positivo sobre la aceptación de la colonoscopia de cribado. Aunque nuestros datos no permiten valorar específicamente este aspecto, este es un factor ya descrito de aceptación del programa poblacional de cribado de CCR (25). De esta forma se podría impactar sobre la eficacia del programa.

Con la preparación con dieta baja en residuos durante tres días, algunos pacientes manifiestan haber pasado hambre y/o interferencias con sus rutinas. Otros pacientes con estreñimiento crónico que responde a un aumento de la fibra en la dieta también suelen referir una mala experiencia al retirar los residuos especialmente durante tres días. Nuestros resultados permitirían reducir estos efectos adversos al eliminar la necesidad de la dieta baja en residuos. No obstante, tenemos que destacar que añadimos bisacodilo como adyuvante en estos casos.

## **7. CONCLUSIONES**

## 7. CONCLUSIONES

Considerando el diseño de los estudios llevados a cabo y sus resultados concluimos lo siguiente;

1. Un día de dieta baja en residuos no es inferior a 3 días para obtener una preparación adecuada del colon. Además, con un día de dieta se obtiene una mayor tasa de preparaciones excelentes que con tres días. A su vez, una dieta libre es no-inferior a 1 día de dieta baja en residuos.
2. Por tanto la dieta baja en residuos no tiene un efecto destacable para obtener una limpieza adecuada del colon siguiendo una pauta de preparación para la colonoscopia acorde a los estándares actuales
3. Un día de dieta baja en residuos se tolera mejor que 3 días. A su vez, una dieta libre se tolera mejor que una dieta baja en residuos durante un día. Además, los usuarios prefieren la dieta libre a la dieta baja en residuos.
4. En resumen, y teniendo en cuenta las dos conclusiones previas, se demuestra que se prefiere mantener la dieta habitual o una dieta baja en residuos lo más breve posible.
5. Finalmente, el rendimiento en parámetros de calidad y tiempos de exploración son similares tanto en la comparación de un día frente a 3 como en dieta libre frente a 1 día de dieta baja en residuos.

## **8. LÍNEAS DE FUTURO**

## 8. LÍNEAS DE FUTURO

- Estudiar la validez externa de los resultados de una dieta libre frente a un día baja en residuos, de forma que se pueda concluir si se generalizan los resultados o se restringen para población de cribado poblacional.
- Valorar el impacto del uso de otras soluciones evacuantes sobre la limpieza del colon siguiendo una dieta libre y un día de DBR.
- Al ser las diferencias entre 3 días y la dieta libre más sustanciales podría haber diferencias, se podría replicar el estudio de factibilidad con una potencia estadística adecuada.
- Valorar la utilidad del bisacodilo y/u otras estrategias para reducir el riesgo de mala preparación en individuos con alto riesgo.
- Plantear un metanálisis del impacto de la dieta y la puntuación en la BBPS sobre la tasa de detección de adenomas.
- Considerando los desarrollos tecnológicos y la introducción de la inteligencia artificial en la endoscopia digestiva, sería de utilidad desarrollar sistemas cartográficos del colon que determinen la superficie eficazmente explorada y sitúen en un mapa las zonas ciegas y la ubicación de las lesiones.
- Valorar la incidencia de CCR en la cohorte de los estudios con colonoscopia normal tras un seguimiento de 10 años. Valorar la incidencia de CCR, o “missed adenoma” en la cohorte global.
- Cuando se disponga de más estudios, realizar un metanálisis de estudios que comparen la dieta libre, tal y como se ha hecho con un día frente a tres de dieta baja en residuos.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Solinas A, Classen M. Phillip Bozzini - A true pioneer of endoscopy. *Ital J Gastroenterol.* 1985;17:43–5.
2. Niwa H, Williams CB. History of Endoscopy in the Rectum and Colon. *Colonoscopy Princ Pract Second Ed.* 2009;1-18.
3. Overholt BF. Clinical experience with the fibersigmoidoscope. *Gastrointest Endosc.* agosto de 1968;15(1):27.
4. Overholt BF. Colonoscopy: A Review. *Gastroenterology.* 1975;68(5):1308-20.
5. Wolff WI, Shinya H. Polypectomy via the fiberoptic colonoscope. Removal of neoplasms beyond reach of the sigmoidoscope. *N Engl J Med.* 15 de febrero de 1973;288(7):329-32.
6. Seeff LC, Richards TB, Shapiro JA, Nadel MR, Manninen DL, Given LS, et al. How many endoscopies are performed for colorectal cancer screening? Results from CDC's survey of endoscopic capacity. *Gastroenterology.* 2004;127(6):1670-7.
7. Comas M, Mendivil J, Andreu M, Hernández C, Castells X. Long-Term Prediction of the Demand of Colonoscopies Generated by a Population-Based Colorectal Cancer Screening Program. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164666.
8. Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE. Abeloff. *Oncología clínica.* Sexta edic. 2020. 1219-1280 p.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* noviembre de 2018;68(6):394-424.

10. Instituto nacional de estadística. Estadística de defunciones según causa de muerte. 2020.
11. Sociedad española de oncología médica. Las cifras del cáncer en España 2020 [Internet]. 2020. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
12. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 1 de abril de 2017;66(4):683-91.
13. Welch HG, Robertson DJ. Colorectal Cancer on the Decline--Why Screening Can't Explain It All. *N Engl J Med*. 28 de abril de 2016;374(17):1605-7.
14. Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713-32.
15. Graff RE, Möller S, Passarelli MN, Witte JS, Skytthe A, Christensen K, et al. Familial Risk and Heritability of Colorectal Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. agosto de 2017;15(8):1256-64.
16. Department of Economic and Social Affairs, United Nations. World population prospects 2019: Highlights. 2019.
17. Munteanu I, Mastalier B. Genetics of colorectal cancer. *J Med Life*. 1 de octubre de 2014;7(4):507.
18. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 1 de junio de 2001;48(6):812-5.
19. Shaukat A, Shyne M, Mandel JS, Snover D, Church TR. Colonoscopy With Polypectomy Reduces Long-Term Incidence of Colorectal Cancer in Both Men and Women: Extended Results From the Minnesota Colon Cancer Control Study. *Gastroenterology*. 1 de marzo de 2021;160(4):1397-1399.e3.

20. Cross AJ, Robbins EC, Pack K, Stenson I, Kirby PL, Patel B, et al. Long-term colorectal cancer incidence after adenoma removal and the effects of surveillance on incidence: a multicentre, retrospective, cohort study. *Gut*. 1 de septiembre de 2020;69(9):1645-58.
21. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Ballegooijen M van, Hankey BF, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med*. 23 de febrero de 2012;366(8):687.
22. Wardle J, Williamson S, McCaffery K, Sutton S, Taylor T, Edwards R, et al. Increasing attendance at colorectal cancer screening: testing the efficacy of a mailed, psychoeducational intervention in a community sample of older adults. *Health Psychol*. 2003;22(1):99-105.
23. Kayal G, Kerrison R, Hirst Y, von Wagner C. Patients' experience of using colonoscopy as a diagnostic test after a positive FOBT/FIT: a systematic review of the quantitative literature. *BMJ Open*. 21 de septiembre de 2023;13(9):e071391.
24. Lal N, Singh HKSI, Majeed A, Pawa N. The impact of socioeconomic deprivation on the uptake of colorectal cancer screening in London. *J Med Screen*. 16 de abril de 2020;
25. Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E. Patient burden of colonoscopy after positive fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Endoscopy*. 2013;45(5):342-9.
26. Bevan R, Rutter MD. Colorectal cancer screening—Who, how, and when? Vol. 51, *Clinical Endoscopy*. Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy; 2018. p. 37-49.
27. Comas M, Mendivil J, Andreu M, Hernández C, Castells X. Long-Term Prediction of the Demand of Colonoscopies Generated by a Population-Based Colorectal Cancer Screening Program. Castellví-Bel S, editor. *PLoS One*. 12 de octubre de 2016;11(10):e0164666.

28. Zhao S, Wang S, Pan P, Xia T, Chang X, Yang X, et al. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1661-1674.e11.
29. Ngu WS, Bevan R, Tsiamoulos ZP, Bassett P, Hoare Z, Rutter MD, et al. Improved adenoma detection with Endocuff Vision: the ADENOMA randomised controlled trial. *Gut*. 2019;68(2):280-8.
30. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Khuder S, Nawras A. Comparing endoscopic interventions to improve serrated adenoma detection rates during colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(10):1284-92.
31. Aziz M, Haghbin H, Gangwani MK, Nawras M, Nawras Y, Dahiya DS, et al. 9-Minute Withdrawal Time Improves Adenoma Detection Rate Compared With 6-Minute Withdrawal Time During Colonoscopy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 27 de octubre de 2023;57(9):863-70.
32. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1298-306.
33. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau J-M, et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines 957 Background. *Endoscopy*. 2012;44:957-68.
34. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1 de enero de 2015;81(1):31-53.
35. Waldmann E, Kammerlander AA, Gessl I, Penz D, Majcher B, Hinterberger A, et al. Association of Adenoma Detection Rate and Adenoma Characteristics With Colorectal Cancer Mortality After Screening Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. septiembre de 2021;19(9):1890-8.

36. Cross AJ, Robbins EC, Saunders BP, Duffy SW, Wooldrage K. Higher Adenoma Detection Rates at Screening Associated With Lower Long-Term Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. febrero de 2022;20(2):e148-67.
37. Wang H, Wang P, Liu X, Li L, Xiao X, Liu P, et al. Factors predicting the colorectal adenoma detection rate in colonoscopic screening of a Chinese population A prospective study. 2019;
38. Sharma P, Burke CA, Johnson DA, Cash BD. The importance of colonoscopy bowel preparation for the detection of colorectal lesions and colorectal cancer prevention. *Endosc Int Open*. mayo de 2020;8(5):E673.
39. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J-J, Burnand B, Vader J-P. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc*. marzo de 2005;61(3):378-84.
40. Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR, Bratcher LL. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. julio de 2002;97(7):1696-700.
41. Hassan C, East J, Radaelli F, Spada C, Benamouzig R, Bisschops R, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European society of gastrointestinal endoscopy (esge) guideline-update 2019. *Endoscopy*. 11 de agosto de 2019;51(8):775-94.
42. López-Jamar JME, Gorjão R, Cotter J, Lorenzo-Zúñiga García V, Pantaleón Sánchez MA, Carral Martínez D, et al. Bowel cleansing effectiveness and safety of 1L PEG + Asc in the real-world setting: Observational, retrospective, multicenter study of over 13000 patients. *Endosc Int Open*. 2023;11(08):E785-93.
43. Parmar R, Martel M, Rostom A, Barkun AN. Validated scales for colon cleansing: A systematic review. Vol. 111, *American Journal of Gastroenterology*. 2016.

44. Rivero-Sánchez L, Pellisé M. Preparación para colonoscopia. ¿Algún avance significativo en el horizonte? *Gastroenterol Hepatol*. abril de 2015;38(4):287-300.
45. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3):620-5.
46. Calderwood AH, Schroy PC, Lieberman DA, Logan JR, Zurfluh M, Jacobson BC, et al. Boston Bowel Preparation Scale scores provide a standardized definition of adequate for describing bowel cleanliness. *Gastrointest Endosc*. agosto de 2014;80(2):269-76.
47. Sulz MC, Kröger A, Prakash M, Manser CN, Heinrich H, Misselwitz B. Meta-Analysis of the Effect of Bowel Preparation on Adenoma Detection: Early Adenomas Affected Stronger than Advanced Adenomas. *PLoS One*. 2016;11(6):e0154149.
48. Hassan C, Manning J, González MAA, Sharma P, Epstein M, Bisschops R. Improved detection of colorectal adenomas by high-quality colon cleansing. *Endosc Int Open*. julio de 2020;8(7):E928.
49. Adike A, Buras MR, Gurudu SR, Leighton JA, Faigel DO, Ruff KC, et al. Is the level of cleanliness using segmental Boston bowel preparation scale associated with a higher adenoma detection rate? *Ann Gastroenterol*. 5 de marzo de 2018;31(2):217.
50. Calderwood AH, Thompson KD, Schroy PC, Lieberman DA, Jacobson BC. Good is better than excellent: Bowel preparation quality and adenoma detection rates. *Gastrointest Endosc*. 1 de marzo de 2015;81(3):691.
51. Barendrick L. Quality of Bowel Preparation does not Influence Adenoma Detection Rate. The University of Arizona; 2019.
52. Kim E-J, Park Y-I, Kim Y-S, Park W-W, Kwon S-O, Park K-S, et al. A Korean experience of the use of Boston Bowel Preparation Scale: A Valid and Reliable Instrument for Colonoscopy-Oriented Research. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(4):219-24.
53. DeLuca VA. Preparation of the colon for flexible sigmoidoscopy and colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1980;26:7S-9S.

54. Martel W, Robins JM. The barium enema: technique, value, and limitations. *Cancer*. julio de 1971;28(1):137-43.
55. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology*. 1980;78(5 Pt 1):991-5.
56. Goldman J, Reichelderfer M. Evaluation of rapid colonoscopy preparation using a new gut lavage solution. *Gastrointest Endosc*. 1982;28(1):9-11.
57. Choi YS, Suh JP, Kim JK, Lee IT, Youk EG, Lee DS, et al. Magnesium citrate with a single dose of sodium phosphate for colonoscopy bowel preparation. *World J Gastroenterol*. 2011;17(2):242-8.
58. Ell C, Fischbach W, Bronisch H-J, Dertinger S, Layer P, Ruenzi M, et al. Randomized trial of low-volume PEG solution versus standard PEG plus electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):883-93.
59. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: Adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(1):15-28.
60. Bucci C, Rotondano G, Hassan C, Rea M, Bianco MA, Cipolletta L, et al. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: Split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. Vol. 80, *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015. p. 566-576.e2.
61. Martel M, Barkun AN, Menard C, Restellini S, Kherad O, Vanasse A. Split-Dose Preparations Are Superior to Day-Before Bowel Cleansing Regimens: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):79-88.
62. Schulz C, Müller J, Sauter J, Miehlke S, Schmöcker C, Hartmann D, et al. Superiority of a split-dose regimen of sodium picosulfate/magnesium citrate (SPMC) in comparison to a prior-day schedule (AM/PM) for colonoscopy preparation. a randomized single-blinded study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(3):295-302.



63. Manes G, Repici A, Hassan C. Randomized controlled trial comparing efficacy and acceptability of split- and standard-dose sodium picosulfate plus magnesium citrate for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Endoscopy*. 2014;46(8):662-9.
64. Mohamed R, Hilsden RJ, Dube C, Rostom A. Split-dose polyethylene glycol is superior to single-dose for colonoscopy preparation: Results of a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;
65. Vemulapalli KC, Lahr RE, Rex DK. 2021 Patient Perceptions Regarding Colonoscopy Experience. *J Clin Gastroenterol*. 2022;
66. Nguyen DL, Jamal MM, Nguyen ET, Puli SR, Bechtold ML. Low-residue versus clear liquid diet before colonoscopy: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(3):499-507.e1.
67. Samarasena JB, Yu AR, Thieu D, Paiji C, Bucayu RF, Steichen J, et al. Single day low residue diet prior to colonoscopy shows improved tolerance and equivalent bowel preparation quality over clear liquid diet: A U.S. Multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):AB358.
68. Butt J, Nunn C, Paul E, Gibson PR, Brown G. The white diet is preferred and better tolerated than a clear fluid diet without hindering successful bowel preparation for colonoscopy. Vol. 28, *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013. p. 24-5.
69. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Chiu KW, Lu CC, Chiu YC. Impact of low-residue diet on bowel preparation for colonoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(1):107-12.
70. Kim YJ, Seo YS, Chun HJ, Choi HS, Um SH, Kim ES, et al. Impact of diet restriction on bowel preparation for colonoscopy. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12645.
71. Brown AR, DiPalma JA. Bowel preparation for gastrointestinal procedures. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(5):395-401.

72. Aoun E, Abdul-Baki H, Azar C, Mourad F, Barada K, Berro Z, et al. A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEG-electrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(2):213-8.
73. Soweid A, Kobeissy A, Jamali F, El-Tarchichi M, Skoury A, Abdul-Baki H, et al. A randomized single-blind trial of standard diet versus fiber-free diet with polyethylene glycol electrolyte solution for colonoscopy preparation. *Endoscopy.* 9 de julio de 2010;42(08):633-8.
74. Park DI, Park SH, Lee SK, Baek YH, Han DS, Eun CS, et al. Efficacy of prepackaged, low residual test meals with 4L polyethylene glycol versus a clear liquid diet with 4L polyethylene glycol bowel preparation: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(6):988-91.
75. Nguyen DL, Jamal MM, Nguyen ET, Puli SR, Bechtold ML. Low-residue versus clear liquid diet before colonoscopy: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2016;
76. Sipe BW, Fischer M, Baluyut AR, Bishop RH, Born LJ, Daugherty DF, et al. A low-residue diet improved patient satisfaction with split-dose oral sulfate solution without impairing colonic preparation. *Gastrointest Endosc.* junio de 2013;77(6):932-6.
77. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2013;45(2):142-50.
78. Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF, Early DS, Raman Muthusamy V, Khasab MA, et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(4):781-94.
79. DiPalma JA, Brady CE, Stewart DL, Karlin DA, McKinney MK, Clement DJ, et al. Comparison of colon cleansing methods in preparation for colonoscopy. *Gastroenterology.* mayo de 1984;86(5 Pt 1):856-60.

80. Walter J, Patel A, Matro R, Grosso R, Sharpe A, Katz L, et al. The impact of diet liberalization on bowel preparation for colonoscopy. Vol. 108, American journal of gastroenterology. 2013. p. S162.
81. Aoun E, Abdul-Baki H, Azar C, Mourad F, Barada K, Berro Z, et al. A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEG-electrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc.* agosto de 2005;62(2):213-8.
82. Ishtiaq R, Zulfiqar L, Gangwani MK, Aziz M. Adenoma detection rate vs. adenoma per colonoscopy as quality indicators for colon cancer screening. *Transl Gastroenterol Hepatol.* julio de 2023;8:24-24.
83. Wieszczy P, Regula J, Kaminski MF. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* agosto de 2017;31(4):441-6.
84. Burkitt D, James P. LOW-RESIDUE DIETS AND HIATUS HERNIA. *Lancet.* julio de 1973;302(7821):128-30.
85. Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF, Early DS, Muthusamy VR, Khashab MA, et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* abril de 2015;81(4):781-94.
86. Machlab S, Martínez-Bauer E, López P, Piqué N, Puig-Diví V, Junquera F, et al. Comparable quality of bowel preparation with single-day versus three-day low-residue diet: Randomized controlled trial. *Dig Endosc.* 2020;
87. Gimeno-García AZ, De La Barreda Heuser R, Reygosa C, Hernandez A, Mascareño I, Nicolás-Pérez D, et al. Impact of a 1-day versus 3-day low-residue diet on bowel cleansing quality before colonoscopy: A randomized controlled trial. *Endoscopy.* 3 de julio de 2019;51(7):628-36.
88. Yeh J-H, Wu T-C, Hsiao P-J, Perng D-S, Chen J-C, Lo | Gin-Ho, et al. A single-center retrospective study comparing 1-day and 3-day low-residue diets for bowel preparation. *Adv Dig Med.* 1 de junio de 2023;10(2):96-103.

89. Wang F, Huang X, Wang Z, Yan Z, Wang S, Pan P, et al. One-day versus three-day low-residue diet bowel preparation regimens before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;
90. Li Y, Meng F, Cao R, Gao C, Su D, Wang K, et al. Excellent Bowel Preparation Quality Is Not Superior to Good Bowel Preparation Quality for Improving Adenoma/Polyp Detection Rate. *Clin Med Insights Oncol*. 1 de enero de 2024;18.
91. Taveira F, Areia M, Elvas L, Alves S, Brito D, Saraiva S, et al. A 3-day versus 1-day low residue diet to improve colonoscopy preparation result and patient tolerability, a randomized, single-blinded, controlled trial. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(8):547.
92. Scaglione G, Oliviero G, Labianca O, Bianco MA, Granata R, Ruggiero L, et al. One-Day versus Three-Day Low-Residue Diet and Bowel Preparation Quality before Colonoscopy: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Dig Dis*. 4 de septiembre de 2023;41(5):708-18.
93. Machlab Mashlab S, Martínez-Bauer E, López P, Pujals M del M, Fernández-Bañares F, Selva A, et al. Unrestricted vs 3-day low-residue diet for colonoscopy preparation. Results of a feasibility randomized trial. *Rev Esp enfermedades Dig*. 2024;
94. Machlab S, Francia E, Mascort J, García-Iglesias P, Mendive JM, Riba F, et al. Risks, indications and technical aspects of colonoscopy in elderly or frail patients. Position paper of the Societat Catalana de Digestologia, the Societat Catalana de Geriatria i Gerontologia and the Societat Catalana de Medicina de Família i Comunitaria. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de enero de 2024;47(1):107-17.

# **10. ANEXOS Y MATERIAL COMPLEMENTARIO**

## 10. ANEXOS Y MATERIAL COMPLEMENTARIO

### 10.1. Anexo 1. Unrestricted vs 3-day low-residue diet for colonoscopy preparation. A feasibility randomized trial.

Machlab Mashlab, S., Martínez-Bauer, E., López, P., Pujals, M. D. M., Fernández-Bañares, F., Selva, A., Calvet, X., & Campo, R. (2024). **Unrestricted vs 3-day low-residue diet for colonoscopy preparation. Results of a feasibility randomized trial.** *Revista española de enfermedades digestivas*, 10.17235/reed.2024.10417/2024. Advance online publication. <https://doi.org/10.17235/reed.2024.10417/2024>

**Title:****Unrestricted vs three-day low-residue diet for colonoscopy preparation. Results of a feasibility randomized trial****Authors:**

Salvador Machlab Mashlab, Eva Martínez-Bauer, Pilar López, María del Mar Pujals, Fernando Fernández-Bañares, Anna Selva, Xavier Calvet, Rafel Campo

DOI: 10.17235/reed.2024.10417/2024

Link: [PubMed \(Epub ahead of print\)](#)

**Please cite this article as:**

Machlab Mashlab Salvador, Martínez-Bauer Eva, López Pilar, Pujals María del Mar, Fernández-Bañares Fernando, Selva Anna, Calvet Xavier, Campo Rafel. Unrestricted vs three-day low-residue diet for colonoscopy preparation. Results of a feasibility randomized trial. Rev Esp Enferm Dig 2024. doi: 10.17235/reed.2024.10417/2024.

*This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.*



**CC 10471**

**Unrestricted vs three-day low-residue diet for colonoscopy preparation. Results of a feasibility randomized trial**

Salvador Machlab<sup>1,2</sup>, Eva Martínez-Bauer<sup>1,2</sup>, Pilar López<sup>3</sup>, María del Mar Pujals<sup>4</sup>, Fernando Fernández-Bañares<sup>4,5</sup>, Anna Selva<sup>3,6</sup>, Xavier Calvet<sup>1,2,5</sup>, Rafel Campo<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Endoscopy Unit. Gastroenterology Department. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Parc Taulí Hospital Universitari. Sabadell, Barcelona. Spain. <sup>2</sup>Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Clinical Epidemiology and Cancer Screening. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Parc Taulí Hospital Universitari. Sabadell, Barcelona. Spain. <sup>4</sup>Gastroenterology Department. Hospital Universitari Mutua Terrassa. Terrassa, Barcelona. Spain. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Instituto Carlos III. Madrid, Spain

**Correspondence:** Salvador Machlab

e-mail: [stmachlab@tauli.cat](mailto:stmachlab@tauli.cat)

*Authors' contributions: Conceptualization: E. M.; investigation: P. L., M. D. M. P., and F. F.; methodology: A. S.; supervision: X. C.; writing-original draft: S. M. M.; writing-review and editing: R. C.*

*Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.*

*Artificial intelligence: the authors declare that they did not use artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.*

**Keywords:** Colonoscopy. Diet. Polyethylene glycols. Patient satisfaction. Early detection of cancer. Cathartics.





*Dear Editor,*

Recent studies have challenged the length of pre-colonoscopy restrictive diets, as current cleansing solutions and split-dosing regimens have proven to be highly effective for bowel preparation (1-3). Restrictive diets, such as clear liquid and low residue diets, have been found to decrease participant satisfaction, quality of life, and the willingness to undergo repeated procedures (1,4).

A randomized, multicenter, feasibility trial was performed comparing the impact on bowel preparation quality of an unrestricted diet with a three-day low-residue diet before colonoscopy. Participants of the colorectal cancer screening program with no factors linked to poor bowel cleansing were enrolled. The Boston Bowel Preparation Scale was used to evaluate colon preparation during intubation and withdrawal. Secondary outcomes included bowel exploration time, adenoma and polyp detection rates, and preparation and diet tolerability.

Tolerability was evaluated using a Likert scale. Preparation included one liter of polyethylene glycol (PEG) plus ascorbic acid (PEG + Asc, Pleinvue®) in split-dose regimens, with the second dose scheduled to finish 2-4 hours before the intervention. Forty individuals were randomly assigned to the unrestricted diet group while 62 to the three-day low-residue diet (mean age  $59.3 \pm 5.5$  years, 40.1% female). Both groups had similar characteristics. All participants in both groups achieved adequate bowel preparation, and the majority of colonoscopies demonstrated excellent cleansing, with 95% confidence intervals ranging 0.89-0.99 in the unrestricted diet group and 0.92-0.99 in the control group. Complete adherence to preparation was observed uniformly. No significant differences were noted between the secondary outcomes but the unrestricted diet was better tolerated (82.5% vs 32.3%). Relevant results are shown in table 1.

In conclusion, it is feasible to test the impact of an unrestricted diet for adequate bowel preparation. Comparable cleansing results were achieved, but the unrestricted diet showed better tolerability.



### References

1. Walter J, Francis G, Matro R, et al. The impact of diet liberalization on bowel preparation for colonoscopy. *Endosc Int Open* 2017;5(4):E253-60. DOI: 10.1055/s-0043-101694
2. Machlab S, Martínez-Bauer E, López P, et al. Comparable quality of bowel preparation with single-day versus three-day low-residue diet: a randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2020;33(5):797-806. DOI: 10.1111/den.13860
3. Gimeno-García AZ, De La Barreda Heuser R, Reygosa C, et al. Impact of a 1-day versus 3-day low-residue diet on bowel cleansing quality before colonoscopy: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2019;51(7):628-36. DOI: 10.1055/a-0864-1942
4. Gómez-Reyes E, Tepox-Padrón A, Cano-Manrique G, et al. A low-residue diet before colonoscopy tends to improve tolerability by patients with no differences in preparation quality: a randomized trial. *Surg Endosc* 2020;34(7):3037-42. DOI: 10.1007/s00464-019-07100-6

**Table 1. Principal study findings**

	<i>Unrestricted diet</i>	<i>3-day LRD</i>
Global BBPS score 9, <i>n</i> (%)	23 (57.5)	38 (61.3)
Global BBPS score 6-7-8, <i>n</i> (%)	17 (42.5)	24 (38.7)
Intubation BBPS adequate cleansing, <i>n</i> (%)	33 (82.5)	56 (90.3)
Cecal intubation, <i>n</i> (%)	40 (100)	61 (98.4)
Insertion time, min [median [IQR]]	6 (4'-7'59'')	6 (3'59''-8'59'')
Withdrawal time, min (median [IQR])	14'59'' (10'15''-18')	13 (9'59''-19'59'')
Aspirated volume (ml) (median [IQR])	400 (262.5-575)	400 (300-560)
Adenoma detection, <i>n</i> (%)	26 (65)	43 (70.5)

LRD: low residue diet; BBPS: Boston Bowel Preparation Scale.

## 10.2. Material complementario de “Comparable quality of bowel preparation with single-day versus three-day low-residue diet: randomized controlled trial”

### Likert scores

#### Tolerance to the evacuating solution.

- 1** = Very tolerable preparation. I would have no problem repeating it again.
- 2** = Preparation quite tolerable. I have had some discomfort, but I would not mind repeating it again.
- 3** = Moderately tolerable preparation. I have had discomfort but if it is necessary, I would repeat it again.
- 4** = Very annoying preparation. I have had a lot of discomfort. I would only repeat it if it is strictly necessary.
- 5** = Intolerable preparation. I would never repeat it again.

#### Tolerance to the diet.

- 1** = Diet very easy to follow. It has not interfered with my normal life. I have had no discomfort.
- 2** = Diet easy to follow. I have had to change my habits a little, but I have continued to lead a normal life. I have not noticed any discomfort.
- 3** = Moderately easy diet to follow. I have had to change my habits. Restrictive amounts. I've been a little hungry. I have not noticed any other discomfort.
- 4** = Diet very difficult to follow. I have had to change my habits. Very restrictive amounts. I've been very hungry. I also felt very tired and have lost weight
- 5** = Diet almost impossible to follow. Very restrictive. I have been very hungry. I am very tired; I have insomnia and I have lost a lot of weight. I would never repeat it again.

Variable	Category	1-Day LRD 417 (50.5%)	3-Day LRD 409 (49.5%)	<i>p-value</i>
<b>Colonoscopy related times</b>				
Cecal intubation time (m:s)		5:00 (4:00)	5:00 (3:00)	ns
Time lapse between end preparation and colonoscopy (h:m)		3:20 (0:56)	3:22 (0:53)	ns
Withdrawal time (m:s)		13:00 (10:00)	14:00 (9:00)	ns
Total colonoscopy time (m:s)		19:00 (12:00)	19:00 (11:00)	ns
<b>Cleansing</b>				
Proximal BBPS	0-1	4 (1.0%)	7 (1.7%)	0.031*
	2	183 (44.0%)	205 (50.4%)	
	3	229 (55.0%)	195 (47.9%)	
Transverse BBPS	0-1	3 (0.7%)	3 (0.7%)	ns
	2	129 (30.9%)	152 (37.3%)	
	3	285 (68.3%)	252 (61.9%)	
Distal BBPS	0-1	6 (1.4%)	8 (2.0%)	ns
	2	185 (44.4%)	181 (44.3%)	
	3	226 (54.2%)	220 (53.8%)	
Global BBPS $\geq$ 8	Yes	254 (60.9%)	221 (54.0%)	0.046*
<b>Performance</b>				
Adenoma detection	Si	301 (72.2%)	299 (73.1%)	ns
Polyp detection	Si	325 (77.9%)	311 (76.0%)	ns

**Supplementary table 1.** PP segments cleansing and colonoscopy performance

Variable	<i>p-value, univariate analysis</i>	OR (95% CI)
Age (years)	0.459	1.03 (0.95-1.1)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.582	0.97 (0.88-1.1)
Sex (Male)	0.818	1.10 (0.47-2.6)
Constipation	0.286	0.60 (0.23-1.55)
Antidepressant	0.148	0.45 (0.15-1.4)
1-Day LRD	0.502	1.47 (0.62-3.48)
Low diet tolerance	0.703	1.20 (0.46-3.1)
Low preparation tolerance	0.262	0.62 (0.26-1.45)
Days until colonoscopy	0.092	1.01 (0.99-1.02)

**Supplementary table 2.** Factors associated to an adequate cleansing). Results of univariate analysis.

### **10.3. Material complementario de “Restrictive diets are unnecessary for colonoscopy: Non-inferiority randomized trial”**

## Supplementary material

## Supplementary Table S1

Results of the Hatoum survey.

Item		Liberal diet	1-day LRD
<b>How easy or difficult was it to consume the cleansing solution?</b>	Very easy	46 (16.6)	44 (16)
	Easy	64 (23.1)	79 (28.7)
	Tolerable	121 (43.7)	115 (41.8)
	Difficult	36 (13)	32 (11.6)
	Very difficult	10 (3.6)	5 (1.8)
<b>Were you able to consume the entire preparation as instructed?</b>	Yes	263 (94.9)	264 (96)
	No	14 (5.1)	11 (4)
<b>Please describe your overall experience of the study preparation:</b>	Excellent	16 (5.8)	15 (5.5)
	Good	117 (42.2)	125 (45.5)
	Fair	102 (36.8)	93 (33.8)
	Poor	29 (10.5)	34 (12.4)
	Bad	13 (4.7)	8 (2.9)
<b>The taste of this study preparation (Pleinvue) was:</b>	Excellent	1 (0.4)	8 (2.9)
	Good	81 (29.3)	69 (25.1)
	Tolerable	116 (42)	128 (46.5)
	Poor	50 (18.1)	50 (18.2)
	Bad	28 (10.1)	20 (7.3)
<b>Would you ask your doctor for this preparation again if you needed another colonoscopy in the future?</b>	Yes	214 (77.3)	209 (76)
	No	63 (22.7)	66 (24)
<b>Would you refuse the same cleansing solution again if it were to be prescribed to you in the future?</b>	Yes	48 (17.4)	48 (17.5)
	No	228 (82.6)	227 (82.5)



## Supplementary material

## Supplementary Table S2

Boston Bowel Preparation Score (BBPS) per segments and entry BBPS per segment.

BBPS Score	Right colon			Transverse colon			Left colon		
	Liberal diet	1-day LRD	Relative Risk (95% CI) <sup>†</sup>	Liberal diet	1-day LRD	Relative Risk (95% CI) <sup>†</sup>	Liberal diet	1-day LRD	Relative Risk (95% CI) <sup>†</sup>
3 - no. (%)	189 (68%)	197 (71.6%)	0.95 (0.85 - 1.06)	211 (75.9%)	224 (81.5%)	0.93 (0.85 - 1.02)	193 (69.4%)	212 (77.1%)	0.90 (0.81 - 1.00)
2 - no. (%)	79 (28.4%)	74 (26.9%)	1.32 (0.99 - 1.76)	63 (22.7%)	49 (17.8%)	1.27 (0.91 - 1.78)	80 (28.8%)	61 (22.2%)	1.30 (0.97 - 1.73)
1 - no. (%)	8 (2.9%)	3 (1.1%)	2.64 (0.71 - 9.84)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0.99 (0.14 - 6.97)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1.48 (0.25 - 8.81)
0 - no. (%)	2 (0.7%)	1 (0.4)	1.98 (0.18 - 21.69)	2 (0.7%)	0 (0%)	NA	2 (0.7%)	0 (0%)	NA
N° of patients with missing data	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<sup>†</sup> The confidence intervals for the secondary outcomes have not been corrected for multiple comparisons, and no clinical conclusions can be drawn from these data.

## Supplementary material

Supplementary Table S3

*Entry* Boston Bowel Preparation Score (BBPS) per segment.

Entry BBPS Score	Right colon			Transverse colon			Left colon		
	Liberal diet	1-day LRD	Relative Risk (95% CI)†	Liberal diet	1-day LRD	Relative Risk (95% CI)†	Liberal diet	1-day LRD	Relative Risk (95% CI)
3 - no. (%)	86 (30.9%)	77 (28%)	0.95 (0.85 - 1.06)	126 (45.3%)	122 (44.4%)	1.02 (0.85 - 1.23)	118 (42.4%)	101 (36.7%)	1.1 (0.90 - 1.35)
2 - no. (%)	150 (54%)	172 (62.5%)	1.05 (0.81 - 1.38)	129 (46.4%)	134 (48.7%)	0.95 (0.80 - 1.13)	131 (47.1%)	152 (55.3%)	0.85 (0.72 - 1.00)
1 - no. (%)	37 (13.3%)	25 (9.1%)	2.64 (0.71 - 9.84)	18 (6.5%)	19 (6.9%)	0.94 (0.5 - 1.75)	24 (8.6%)	22 (8%)	1.08 (0.62 - 1.88)
0 - no. (%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	1.98 (0.18 - 21.69)	5 (1.8%)	0 (0%)	NA	5 (1.8%)	0 (0%)	NA
N° of patients with missing data	0	0	0	0	0	0	0	0	0

† The confidence intervals for the secondary outcomes have not been corrected for multiple comparisons, and no clinical conclusions can be drawn from these data.

## Supplementary material

## Supplementary Table S4

Additional non-inferiority analysis.

Primary Outcome	Liberal diet	1-day LRD	p-value	Non-inferiority risk difference §	One-sided 95%CI §	RR (95%CI)	N° of patients with missing data
PP analysis. Adequate cleansing - no. (%) n=469	239 / 249 (96)	216 / 220 (98.2)	0.05	2.20	5.00	0.98 (0.95 - 1.01)	0
As treated analysis. Adequate cleansing - no. (%) n= 545	261 / 272 (95.9)	267 / 273 (97.8)	0.03	1.85	4.61	0.98 (0.95 - 1.01)	8
ITT Entry adequate cleansing - no. (%) n= 553	232 / 278 (83.4)	238 / 275 (86.5)	0.30	3.09	8.09	0.96 (0.90 - 1.03)	0

## Supplementary material

## 1-day LRD dietary instructions

**LOW RESIDUE DIET**

<b>You cannot take: vegetables, fruit, legumes, nuts and whole foods.</b>
---

- This diet is specially designed to cleanse the intestine and must be done correctly the day before the colonoscopy. You cannot eat or drink anything that is not included in the diet.
- This diet can be followed by patients with diabetes, high cholesterol, or hypertension.

	<b>CLEAR LIQUIDS (1.5 - 2 liters)</b>	<b>NON-WHOLEMEAL BREAD</b>
	Water, fruit juices without pulp (apple, grape or blueberry), strained vegetable broth, coffee, tea or infusions with sugar or sweetener, isotonic drinks (Isostar, Aquarius, Gatorade...). No carbonated drinks or alcohol.	Biscuit type toast either toasted white bread
<b>BREAKFAST</b>	<b>To choose between these two options:</b> a) 10 g of butter (1 tablet) + 1 tablespoon of honey or jam b) 1 hard-boiled or scrambled egg or omelet or 30 g of sweet ham or turkey (1 thin slice). This option is preferable in diabetic patients. - 2-3 biscuits or 40 g of toasted white bread (2 slices as sliced bread) - Fruit juice without pulp (apple, grape, blueberry). - Coffee or tea and ½ cup of skimmed or semi-skimmed milk.	
<b>MID MORNING SNACK</b>	Fruit juice without pulp (apple, grape, blueberry), coffee, tea or infusions and ½ cup of milk.	
<b>MEAL</b>	- Vegetable broths. - White rice or pasta: 30g raw or 100g cooked (once cooked, it is the amount that fits in a full ladle) or 100g of potato. It can be seasoned with oil or butter. - Chicken, turkey or white fish: 100g, boiled, or baked or microwaved with a little oil (1 small dessert spoon). - Biscuits: 1 or 2 slices - Gelatin: 1 unit - Coffee, tea or infusion	
<b>AFTERNOON SNACK</b>	Fruit juice without pulp (apple, grape or blueberry).	

**THE NIGHT BEFORE THE COLONOSCOPY**

- Vegetable broths
- Apple juice
- Infusion with sugar or sweetener
- Water
- Aquarius

• **On the day of the colonoscopy, you will be only allowed to drink the cleansing solution and clear liquids up to 2 hours before the colonoscopy. Milk is NOT a clear liquid.**

## Supplementary material

## Liberal diet instructions

**No diet or Liberal diet**

- You can follow a diet without any special dietary restrictions, the idea is to follow your usual day-to-day diet.
- Please note that it is recommended to avoid heavy or excessive meals outside of your usual routine the day before the colonoscopy.
- You will need to have a light dinner with a liquid diet as proposed in the chart because you are starting the intake of the cleansing solution for the colonoscopy.
- You must fast for 8 hours, except for the cleansing solution and clear liquids, which should be completed at least 2 hours before the examination (ideally between 2 and 3 hours before).

**THE NIGHT BEFORE THE COLONOSCOPY**

-Vegetable broth  
-Apple juice  
-Infusion with sugar or sweetener  
-Water  
-Aquarius

**On the day of the colonoscopy, you will be only allowed to drink the cleansing solution and clear liquids up to 2 hours before the colonoscopy. Milk is NOT a clear liquid.**

