

Rendimiento diagnóstico de la videocápsula endoscópica en el sangrado del intestino delgado manifiesto

María Alejandra Arriola, Diana Valencia, Carolina Olano

Clinica de Gastroenterología, Prof. Dra. C. Olano, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2020;50(4):424-430

Recibido: 14/02/2020 / Aceptado: 21/11/2020 / Publicado online: 14/12/2020

Resumen

Introducción. La videocápsula endoscópica es el procedimiento de elección en los pacientes en los que se sospecha sangrado del intestino delgado. Continúa siendo limitada la información respecto al sangrado del intestino delgado del tipo manifiesto y los factores predictores asociados. **Objetivos.** Determinar el rendimiento diagnóstico de la videocápsula endoscópica en los pacientes con sangrado del intestino delgado manifiesto y evaluar las variables clínicas y de laboratorio predictoras de hallazgos positivos. **Métodos.** Se incluyeron pacientes con la sospecha de sangrado del intestino delgado del tipo manifiesto (melenas o enterorragia) con estudios endoscópicos alto y bajo negativos. Se realizó la vi-

deocápsula endoscópica como un método diagnóstico para la búsqueda etiológica del sangrado. Se consideraron hallazgos positivos a las lesiones tipo P2 y P3 de la clasificación de Saurin (modificada). Los datos demográficos y de laboratorio fueron obtenidos en el interrogatorio previo al estudio. **Resultados.** Se incluyeron 79 pacientes (edad promedio 62,92 (15-89); F:M 46:33). El rendimiento diagnóstico de la videocápsula endoscópica fue de 62%. Los hallazgos más frecuentes fueron las angioectasias (44,8%), seguidas de las ulceraciones no específicas (20,4%). El análisis multivariado mostró que la edad avanzada (> 50 años) y el sexo masculino fueron variables independientes que se asociaron a mayor riesgo de hallazgos positivos y de angioectasias. **Conclusiones.** En este grupo de pacientes con sangrado manifiesto, la videocápsula endoscópica resultó ser útil (con un rendimiento diagnóstico del 62%). Las lesiones más frecuentes fueron las vasculares. La edad mayor de 50 años y el sexo masculino fueron predictores independientes para el hallazgo de lesiones y de angioectasias en particular.

Palabras claves. Videocápsula endoscópica, sangrado del intestino delgado manifiesto, rendimiento diagnóstico.

Diagnostic Yield in Small Bowel Capsule Endoscopy in the Setting of Overt Small Bowel Bleeding

Summary

Introduction. The small bowel capsule endoscopy is the first line procedure in patients with suspected small bowel bleeding. Data regarding overt suspected small bowel bleeding

Correspondencia: María Alejandra Arriola
Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n (C.P.: 11600). Montevideo, Uruguay
Fax: (+59)82-4872572
Correo electrónico: arriolaspat@gmail.com

and its predictive factors remain still limited. **Aim.** To assess the diagnostic yield of the capsule endoscopy and the factors predicting positive findings in patients with overt suspected small bowel bleeding. **Methods.** Patients with overt suspected small bowel bleeding (melena or enterorrhagia) and negative upper and lower endoscopy were included. A positive diagnostic yield was considered when the capsule endoscopy diagnosed one or more P2 or P3 type lesions (Modified Saurin Classification) Demographic and laboratory data were recorded. **Results.** 79 patients were included (mean age 62.92 (15-89); F:M 46:33). The diagnostic yield of the capsule endoscopy was 62%. The most frequent finding was angioectasia (44.8%), followed by nonspecific inflammation/ulceration (20.4%). The multivariate analysis found that age older than 50 years and male sex were independent variables that were associated with an increased risk of positive findings and angioectasia. **Conclusions.** In this group of patients with overt suspected small bowel bleeding, the capsule endoscopy was useful (with a diagnostic yield of 62%). The most frequent lesions were the vascular ones. Age over 50 and male sex were independent predictors of finding lesions and angioectasia.

Key words. Capsule endoscopy, overt small bowel bleeding, diagnostic yield.

Abreviaturas

VCE: Videocápsula endoscópica.

SSID: Sospecha de sangrado del intestino delgado.

ID: Intestino delgado.

RD: Rendimiento diagnóstico.

AINEs: Antinflamatorios no esteroideos.

Introducción

El término hemorragia digestiva de origen oscuro se reserva para aquellos pacientes sin causa identificable de sangrado, incluso después de haber estudiado el ID. Se utiliza el término SSID en los pacientes con sangrado digestivo y estudios endoscópicos alto y bajo negativos.¹

La SSID incluye a los sangrados cuya fuente se topografía desde la ampolla de Vater hasta la válvula ileocecal. Existen dos formas clínicas de presentación: oculta y manifiesta. Cuando existe evidencia macroscópica del sangrado digestivo, se cataloga como manifiesto o evidente, que se puede presentar como enterorragia o melenas.¹⁻³ El sangrado manifiesto presenta mayor morbimortalidad y mayor riesgo de recurrencia después del primer episodio.⁴

La Sociedad Europea de Gastroenterología y Endos-

copía -ESGE-, recomienda a la VCE como el estudio inicial para la valoración del ID y que permite guiar posteriormente los procedimientos terapéuticos.⁵ La presencia de gas intraluminal, restos alimentarios o biliosos que pueden dificultar una adecuada visualización.⁶⁻⁸ Para optimizar el estudio, algunas revisiones sugieren la ingesta de una solución evacuable como el polietilenglicol. Otras han analizado el uso de procinéticos como la metoclopramida sola o combinada con simeticona.⁹⁻¹¹ El uso de procinéticos, previo a la realización de la VCE con sangrado en curso, alterar el trayecto del sangrado y la ubicación del mismo, por lo que debe ser utilizado con cautela.¹¹

La VCE como estudio diagnóstico en la SSID tiene sensibilidad de 88,9%, especificidad de 95%, valor predictivo positivo de 97% y valor predictivo negativo del 82,4%.¹ Para determinar el RD de la VCE, se utiliza la clasificación de Saurin modificada. Con el objetivo de evaluar la relevancia de los hallazgos de la VCE, Saurin *et al.* clasificaron las lesiones como altamente relevantes (P2), de incierta relevancia (P1), o de baja relevancia (P0).¹² Las lesiones P2 incluyen a las angioectasias, a los tumores, a las úlceras y a las várices; P1 incluye a las manchas rojas y las erosiones pequeñas o aisladas; y P0 incluye a las venas mucosas, los divertículos sin presencia de sangre o los nódulos cubiertos de mucosa sana. En un posterior estudio, se agregó la categoría P3 para el sangrado activo.¹³

Algunas series reportan RD de 30 a 92%, dependiendo del tipo de lesión que se considere como hallazgo positivo, si el sangrado es oculto o manifiesto y la latencia entre la realización de la VCE y el sangrado.^{1,3,14-16} Varios estudios han demostrado mayor RD de la VCE en el sangrado manifiesto respecto de la enteroscopia por pulsión y la angiografía.^{14,17,18}

Dentro de las etiologías más frecuentes se destacan las lesiones vasculares (24%), las inflamatorias (18%) y las tumorales (11%).¹ La edad es un factor predictor de la etiología. En los pacientes menores de 40 años, las lesiones encontradas son en su mayoría del tipo inflamatorio y en los mayores de 40 predominan las lesiones vasculares y por consumo de AINEs.^{1,19} Siduh *et al.* observaron que el aumento de la edad, el uso de warfarina y la comorbilidad hepática fueron factores significativos que predijeron mayor rendimiento de la VCE.²⁰ Más recientemente, se ha observado que la edad, las transfusiones de sangre, el uso de anticoagulantes y el sexo masculino son factores asociados con mayor RD para todo tipo de patología del ID.^{21,22}

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar el RD de la VCE en pacientes con SSID manifiesto y determinar la presencia de los factores clínicos o de laboratorio predictores de hallazgos.

Métodos

Se realizó un estudio transversal y analítico, en la Clínica de Gastroenterología del Hospital de Clínicas Clínicas Dr. Manuel Quintela, en el período mayo de 2008 - mayo de 2019. Los pacientes fueron referidos por otros servicios o captados en la propia policlínica de Gastroenterología del hospital.

Se incluyeron todos los pacientes con SSID manifiesto que fueron referidos para la realización de la VCE en dicho período. Se definió SSID manifiesto a la presencia de melenas o enterorragia, con estudios endoscópicos alto y bajo previos negativos.

Se excluyeron los pacientes menores de 15 años (población pediátrica) y aquellos con datos incompletos (ausencia de la totalidad de las variables a estudiar).

Variables: el *outcome* primario fue: presencia de angiectasias y hallazgos positivos en la VCE. Otras variables de interés fueron: edad, sexo, consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), requerimiento de transfusiones de sangre y hemoglobina. Las variables fueron recolectadas en una base de datos.

No se calculó el tamaño muestral. El número de los pacientes a incorporar fue la suma de los que se realizaron la VCE en el período entre mayo de 2008 hasta mayo de 2019 y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

Procedimiento de la VCE de ID: Las cápsulas utilizadas fueron las Pillcam SB, SB2 y SB3. Se consideró VCE completa cuando se evidenció el pasaje de esta al colon. Previo al procedimiento, se realizó un interrogatorio donde se descartaron trastornos deglutorios o patologías que puedan impedir el paso de la VCE. Ninguno de los pacientes incluidos presentaba contraindicaciones. Previo al estudio, a cada paciente se le explicó la forma de preparación, que consistía en dieta líquida, ayuno de 8 horas y solución evacuable de 1 litro de polietilenglicol. En el caso de que el paciente tomara hierro oral, se le suspendió 10 días antes del estudio.

El día del procedimiento se colocaron a nivel abdominal sensores externos, que se conectaron a un grabador de datos. Luedo de ingerir la VCE, se le permitió al paciente realizar actividades diarias, con restricción dietaria (únicamente líquidos claros en las primeras 4 horas y a las 5 horas un almuerzo ligero).

La VCE avanza a través del intestino con los movimientos propulsivos, tomando 4-6 imágenes por segundo. Éstas se almacenan en un grabador de datos y se leen a través de un software (RAPID). Los videos fueron analizados por un único endoscopista experimentado (CO).

Aspectos éticos: La investigación se realizó siguiendo los lineamientos de los códigos de ética vigentes en nuestro país. Se les solicitó consentimiento verbal y escrito

para la realización de la VCE y para la participación en el proyecto. El manejo de los datos de los pacientes fue confidencial y anónimo.

Análisis estadístico: La información fue analizada usando el software estadístico SPSS (versión 17) Windows Program. Se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de las variables clínicas categóricas y se calcularon la media y la mediana con sus respectivas medidas de variabilidad, según la distribución de normalidad de las mismas para las variables continuas. Se efectuó un análisis con la prueba de chi cuadrado de Pearson y el test de Fisher para cruzar variables categóricas. La significancia estadística se basó con un valor de $p < 0,05$. Se realizó una regresión logística de las variables dependientes: angioectasias y hallazgos positivos.

Resultados

Se realizaron 440 VCE en el periodo establecido para el presente estudio. Presentaron SSID manifiesto 106. Debido a los criterios de exclusión, se incluyeron finalmente a 79 pacientes. De los 27 pacientes excluidos, 4 correspondían a menores de 15 años y 23 presentaron algún dato incompleto. Los datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio se muestran en la tabla 1.

Del total de pacientes analizados, 49 (62%) presentaron hallazgos clínicamente relevantes (42 presentaron lesiones tipo P2 y 7 pacientes P3). En ninguno de los pacientes con sangrado activo (P3) fue posible identificar la causa subyacente. El hallazgo más frecuente fueron las angioectasias. La tabla 2 muestra la frecuencia de las lesiones clínicamente relevantes encontradas y la figura 1 muestra algunos ejemplos de ellas.

Las variables sociodemográficas y clínicas se relacionaron con la presencia de los hallazgos, encontrándose en el análisis bivariado una significancia estadística en el sexo masculino y la edad mayor de 50 y 65 años,

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio del total de la población

	Total
Pacientes N (%)	79 (100)
Sexo femenino N (%)	46 (58,2)
Edad media (rango / años)	62,92 (15-89)
Consumo de AINEs N (%)	32 (40,5)
Recibieron transfusiones N (%)	57 (72,1)
Hemoglobina media (rango / g/dl)	8,87 (4-15)

Tabla 2. Distribución de los hallazgos positivos clínicamente relevantes

	N (%)
Angioectasias	22 (44,8%)
Inflamación/ ulceración no específica	10 (20,4%)
Sangrado activo	7 (14,2%)
Formación tumoral maligna	5 (10,2%)
Hallazgos fuera del ID	3 (6,1%)
Múltiples flebectasias	2 (4%)

como se muestra en la tabla 3. De igual manera, se relacionó con la presencia de angioectasias, sin encontrarse significancia estadística.

Para definir los factores predictores de hallazgos se realizó un análisis multivariado. Utilizando un modelo de regresión logística, que verificó que la edad mayor a 50 años y el sexo masculino fueron las variables que presentaron un efecto independiente sobre la probabilidad de tener hallazgos positivos. La edad mayor a 50 años fue la variable que presentó efecto independiente sobre la probabilidad de tener angioectasias. Los modelos de regresión logística para las variables de hallazgos positivos y angioectasias y sus respectivos OR se muestran en la tabla 4 y 5 respectivamente.

Tabla 3. Relación de las variables sociodemográficas y clínicas con la presencia o no de hallazgos. Análisis bivariado

	Total n = 79	Hallazgos positivos n = 49	Sin hallazgos n = 30	Valor de p
Hombres	33 (41,77%)	26 (53,06%)	7 (23,33%)	< 0,05
Mujeres	46 (58,22%)	23 (46,93%)	23 (76,66%)	
AINEs	32 (40,50%)	20 (40,81%)	12 (40%)	NS
Transfusiones	57 (72,15%)	37 (75,515)	20 (66,66%)	NS
Edad > 50	63 (79,74%)	44 (89,79%)	19 (63,33%)	< 0,05
Edad > 65	47 (59,49%)	34 (69,38%)	13 (43,33%)	< 0,05
Hemoglobina (> 10 gr/dL)	23 (29,11%)	13 (26,53%)	10 (33,33%)	NS
Hemoglobina (< 7 gr/dL)	16 (20,25%)	11 (22,44%)	5 (16,16%)	NS

Figura 1. Espectro de los hallazgos positivos: A) angioectasias; B) úlceras; C) sangrado activo; D) flebectasia

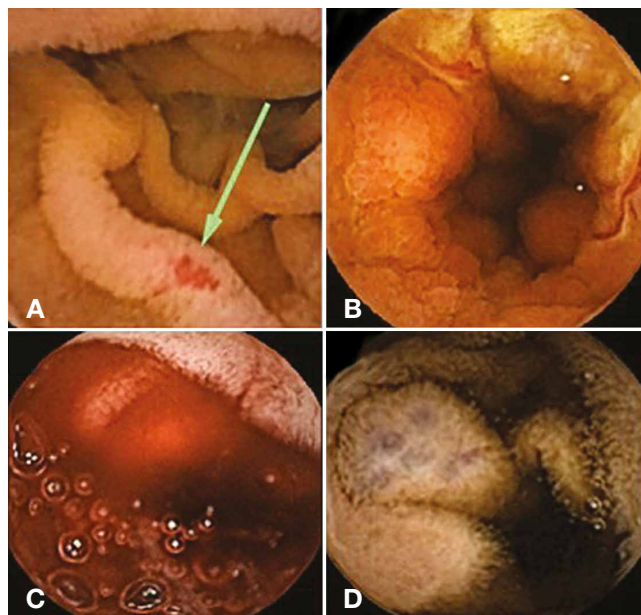


Tabla 4. Modelo de regresión logística para hallazgos positivos como variable dependiente

	Ajustado (OR [IC 95%])	p
50 años	7,610 (1,799-32,190)	0,006
Sexo (M)	3,831 (1,241-11,904)	0,020
AINEs	0,721 (0,234-2,226)	0,570
Transfusiones	1,272 (0,362-4,476)	0,708
Hb 10	1,562 (0,439-5,554)	0,491
Hb 7	2,229 (0,505-9,839)	0,290
Constante	0,012	0,080

Tabla 5. Modelo de regresión logística para angioectasia como variable dependiente

	Ajustado (OR [IC 95%])	p
50 años	9,978 (1,075-92,648)	0,043
Sexo (M)	2,59 (0,858-7,813)	0,091
AINEs	0,758 (0,234-2,458)	0,645
Transfusiones	0,435 (0,118-1,604)	0,211
Hb 10	0,995 (0,259-3,825)	0,995
Hb 7	0,782 (0,163-3,754)	0,758
Constante	5,615	0,539

Discusión

Los pacientes con sangrado manifiesto del ID presentan una mayor probabilidad de presentar lesiones, lo que incrementa su morbilidad y la necesidad de procedimientos terapéuticos adicionales, un mayor número de transfusiones y múltiples internaciones.^{12, 20}

En este grupo de pacientes con SSID manifiesto, el RD de la VCE fue de 62%, similar a otros estudios,^{19, 22} pero difiere de los resultados obtenidos por Penazzio *et al.* que reportaron un RD significativo de 92,3% en sangrado manifiesto en curso y de 12% en los pacientes con sangrado manifiesto previo.⁵ El primer porcentaje podría estar justificado por la realización de la VCE dentro de los 14 días postsangrado lo que se ha demostrado que aumenta el RD. A pesar de ello, no hay consenso del tiempo exacto para la realización del estudio y obtener los mejores resultados. Si el periodo es muy prolongado el sangrado se autolimita o se resuelve espontáneamente, existe mayor posibilidad de que desaparezcan las lesiones obteniéndose un resultado negativo.^{1, 3, 5, 14-16} En este grupo de pacientes, el análisis se realizó retrospectivamente, lo que dificultó obtener el dato exacto del tiempo de intervalo entre el sangrado y la realización del estudio. Esto debe considerarse una limitante que pudo alterar el RD de la VCE.

El RD de la VCE en el sangrado manifiesto es superior al del sangrado oculto. En un estudio previo, realizado en la Clínica de Gastroenterología del Hospital de Clínicas, en los pacientes con sangrado oculto con anemia ferropénica se mostró un RD de 50%, demostrando mayor rendimiento en sangrado manifiesto respecto del oculto en un mismo centro.²³ Resultados similares se observaron en el estudio de Baños *et al.* en un total de 60 pacientes con SSID, donde el RD fue de 63% para el sangrado manifiesto y de 52% en sangrado oculto.²

La VCE tiene el potencial de identificar el sitio de sangrado y guiar la posterior terapéutica, optimizando de esta forma recursos y disminuyendo la morbilidad. En el estudio realizado por Nuno *et al.* en pacientes con sangrado en curso, la VCE tuvo un alto rendimiento, localizando el sangrado o identificando el tipo de lesión. En aquellos pacientes con hallazgos positivos se realizó posteriormente una enteroscopia de doble balón, con resolución satisfactoria del sangrado.¹⁴ Esto sugiere que en pacientes con sangrado manifiesto debería realizarse inicialmente la VCE y luego valorar la ruta para realizarse una enteroscopia profunda como opción terapéutica. En el caso de que el resultado de la VCE fuera negativo, Dulai y Jensen sugieren realizar igualmente una enteroscopia de doble balón para evidenciar lesiones que hayan sido omitidas por la VCE.²⁵ Otra opción aceptada es realizar

una angiografía, que tiene un RD para sangrado digestivo bajo en curso del 27% al 77%, pero su uso es limitado por el riesgo de las complicaciones.^{14, 18}

Las lesiones más frecuentes encontradas fueron las angioectasias, seguidas por las ulceraciones no específicas, resultado similar a otros estudios.^{1, 19}

De los resultados obtenidos en el presente trabajo, 7 casos fueron con sangrado activo, localizándose la posible topografía del sangrado, sin poder evidenciar la lesión causante. En 2 casos se evidenciaron múltiples flebectasias, que se consideraron lesiones clínicamente relevantes ya que pueden debutar con sangrado manifiesto. Estos hallazgos son coincidentes a los de otras series,²⁵ pero difieren con los reportados en población asiática, donde las lesiones más frecuentes fueron las erosiones o ulceraciones seguidas por tumoraciones y angioectasias.²⁶⁻²⁸

En el presente estudio, las variables demográficas como el sexo masculino y la edad mayor a 50 años fueron factores predictores de hallazgos positivos y de angioectasias específicamente. Sin embargo, algunos estudios han demostrado otros factores predictores de hallazgos como el valor de la hemoglobina (> 4 g/dl) o el cambio de patrón del sangrado.¹⁹ Se ha reportado que el sexo masculino y el uso de anticoagulantes, además de ser factores que asocian mayor RD para todo tipo de patología del ID, son factores de riesgo para resangrado.^{21, 22, 29} Una limitante del presente trabajo fue la falta de información sobre el consumo de los anticoagulantes.

Es importante en un futuro realizar estudios de seguimiento de los pacientes con sangrado manifiesto, para determinar que pacientes necesitaron posteriormente terapéutica. De esta forma, se definiría el impacto de la VCE en los pacientes con hallazgos positivos.

Conclusiones

En este grupo de pacientes con SSID manifiesto, la VCE tuvo un RD comparable a las cifras internacionales. Coincidentemente con otros trabajos en población occidental, las angioectasias fueron la causa más frecuente y 14% de sangrado activo donde no fue posible identificar causa subyacente. El sexo masculino y la edad mayor a 50 años fueron variables de riesgo independientes para la presencia de hallazgos positivos y de angioectasias en particular.

Conflictos de interés. Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

Sostén financiero. No se recibieron becas u otros aportes económicos para la realización del estudio.

Referencias

- Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (9): 1265-1287.
- Baños FJ, Muñoz Ortiz E, Yepes Delgado CE. Rendimiento diagnóstico y hallazgos de cápsula endoscópica en pacientes con sangrado digestivo de origen oscuro en el Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín – Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2013; 28 (2): 114-123.
- Ribeiro I, Pinho R, Rodrigues A, Fernandes C, Silva J, Ponte A, Tente D, Carvalho J. The Importance of Alternative Diagnostic Modalities in the Diagnosis of Small Bowel Tumors After a Negative Capsule Endoscopy. *GE Port J Gastroenterol* 2015; 22 (3): 112-116.
- Harada A, Torisu T, Okamoto Y, Hirano A, Umeno J, Moriyama T, Washio E, Fuyuno Y, Fujioka S, Kitazono T, Esaki M. Predictive Factors for Rebleeding after Negative Capsule Endoscopy among Patients with Overt Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Digestion* 2020; 101 (2): 129-136.
- Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltes P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47 (4): 352-376.
- González Suárez B, Dedeu Cuscó JM, Galter Copa S, Mata Bilbao A. Cápsula endoscópica: documento de posicionamiento de la Sociedad Catalana de Digestología. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (8): 573-583.
- Omori T, Hara T, Sakasai S, Kambayashi H, Murasugi S, Ito A, Nakamura S, Tokushige K. Does the PillCam SB3 capsule endoscopy system improve image reading efficiency irrespective of experience? A pilot study. *Endosc Int Open* 2018; 6 (6): E669-E675.
- Blanco-Velasco G, Solórzano-Pineda OM, Mendoza-Segura C, Hernández-Mondragón O. Pillcam SB3 vs. Pillcam SB2: ¿pueden los avances tecnológicos de la cápsula endoscópica mejorar el rendimiento diagnóstico en pacientes con hemorragia de intestino delgado? *Rev Gastroenterol Mex* 2019; 84 (4): 467-471.
- Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Pistiolas D, Ladas SD. Does purgative preparation influence the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy?: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 219-227.
- Ge ZZ, Chen HY, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. The role of simeticone in small-bowel preparation for capsule endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38 (8): 836-840.
- Dedeu J, Ibáñez I, Bessa X, Alvarez C, Barranco L, Seoane A, et al. Influence of simeticone and metoclopramide administration for capsule endoscopy preparation. *AGA abstracts* 2010; AB W1189.
- Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K, Bitoun A, Canard JM, Souquet JC, Ponchon T, Florent C, Gay G. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35 (7): 576-584.
- Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, Delvaux M, Gay G, Lamouliatte H, Filoche B, Saurin JC, Ponchon T, Le Rhun M, Coumaros D, Bichard P, Manière T, Lenain E, Chatellier G, Cellier C. Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: a prospective, multicenter study. *Endoscopy* 2014; 46 (7): 591-597.
- Almeida N, Figueiredo P, Lopes S, Freire P, Lérias C, Gouveia H, Leitão M. Urgent capsule endoscopy is useful in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Digestive Endoscopy* 2009; 21 (2): 87-92.
- Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK, Post JK, Fleischer DE. A single-center experience of 260 consecutive patients Undergoing Capsule Endoscopy for Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 89-95.
- Ge ZZ, Chen HY, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Best candidates for capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22 (12): 2076-2080.
- Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003; 52 (8): 1122-1126.
- Leung WK, Ho SS, Suen BY, Lai LH, Yu S, Ng EK, Ng SS, Chiu PW, Sung JJ, Chan FK, Lau JY. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (9): 1370-1376.
- Katsinelos P, Lazaraki G, Gkagkalis A, Gatopoulou A, Patsavela S, Varitimadias K, Mimidis K, Paroutoglou G, Koufokotsios A, Maris T, Terzoudis S, Gigi E, Chatzimavroudis G, Zavos C, Kountouras J. The role of capsule endoscopy in the evaluation and treatment of obscure-overt gastrointestinal bleeding during daily clinical practice: a prospective multicenter study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2014; 49 (7): 862-870.
- Sidhu R, Sanders DS, Kapur K, Leeds JS, McAlindon ME. Factors predicting the diagnostic yield and intervention in obscure gastrointestinal bleeding investigated using capsule endoscopy. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18 (3): 273-278.
- Martínez-González J, Téllez Villajos L, Aicart-Ramos M, Crespo Pérez L, Graus Morales J, Boixeda de Miguel D, Albillos Martínez A. Cápsula endoscópica y hemorragia digestiva de origen oscuro ¿Importa la forma de presentación? *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38 (2): 47-53.
- Koulaouzidis A, Rondonotti E, Giannakou A, Plevris JN. Diagnostic yield of small-bowel capsule endoscopy in patients with iron-deficiency anemia: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2012; 76 (5): 983-992.
- Olano C, Pazos X, Avendaño K, Calleri A, Ketzoian C. Diagnostic yield and predictive factors of findings in small-bowel capsule endoscopy in the setting of iron-deficiency anemia. *Endoscopy International Open* 2018; 6 (6): E688-E693.
- Dulai GS, Jensen DM. Severe Gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 101-113.
- Olano C, Machado P, Berrueta J, Irisarri V. Obscure gastrointestinal bleeding due to small-bowel phlebectasias. *Endoscopy* 2014; 46: E223-224.

26. He YF, Hao NB, Yang WC, Yang L, Liao ZL, Fan CQ, Yu J, Bai JY, Yang SM, Guo H. Small bowel endoscopy diagnostic yield and reasons of obscure GI bleeding in Chinese patients. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 437693.
27. Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, Sunada K, Miyata T, Hayashi Y, Arashiro M, Sugano K. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (2): 151-158.
28. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: a proposal of the entity from Japanese gastroenterologists to Western enteroscopists. *Gastrointest Endosc* 2007; 66 (3): S99-107.
29. Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R, Rizzo G, D'Angelo L, Marmo R, Costamagna G. Negative capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding reliable: recurrence of bleeding on long-term follow-up. *World J gastroenterol* 2013; 19 (28): 4520-4526.