

ACTITUD ANTE EL PACIENTE CON HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN OSCURO

F. Casado-Caballero, M. del Moral-Martínez, R. Berenguer-Guirado

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Complejo Hospitalario de Granada.

Resumen

Se considera hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) cuando se detecta una pérdida de sangre persistente o recurrente por el tubo digestivo pero no se encuentra ninguna causa en la gastroscopia y colonoscopia. Esta pérdida puede ser manifiesta, si la sangre es visible, u oculta cuando se detecta por anemia ferropénica y/o test de sangre oculta en heces positivo, sin evidencia de sangrado visible. En el 75% de los casos el origen está en intestino delgado, lo que supone un reto diagnóstico para el gastroenterólogo por la dificultad para estudiarlo. El resto, suelen ser lesiones que pasaron desapercibidas en las endoscopias iniciales. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen como la cápsula endoscópica o la enteroscopia asistida por balón ha permitido cambiar el concepto que teníamos de esta patología, aunque persisten todavía algunos temas de controversia. Presentamos una revisión temática de la HDOO, incluyendo todas las pruebas diagnósticas disponibles y las distintas estrategias de manejo, así como las opciones terapéuticas.

Palabras clave: Hemorragia digestiva de origen oscuro, HDOO, cápsula endoscópica, enteroscopia, angiodisplasia.

Abstract

Obscure gastrointestinal bleeding (OGIB) is defined as bleeding from the gastrointestinal tract that persists or recurs

without an obvious etiology after upper endoscopy and colonoscopy. Obscure bleeding may be either overt, when the blood is visible, or occult, when it is detected by a positive fecal occult blood test and/or iron-deficiency anaemia with no evidence of visible blood loss. In 75 percent of these patients, the blood source is in the small bowel, and its search is a challenge for gastroenterologists due to the difficulties in evaluating it. The remaining 25% represent missed lesions in the previous endoscopies. The development of new medical imaging techniques such as capsule endoscopy and balloon-assisted enteroscopy has led to a change in the approach to this pathology, although some issues remain controversial. We present a revision of OGIB, including all diagnostic procedures available for its evaluation, different management strategies as well as treatment options.

Key words: Obscure gastrointestinal bleeding, OGIB, capsule endoscopy, enteroscopy, angiodysplasia.

Introducción

Hablamos de hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) cuando se detecta una pérdida de sangre persistente o recurrente por el tubo digestivo pero no se encuentra ninguna causa en la gastroscopia y colonoscopia¹. Esta pérdida puede ser manifiesta u oculta:

- Se considera HDOO manifiesta cuando la sangre es visible por el paciente o el médico y suele presentarse en forma de hematoquecia o melenas.

- Se considera HDOO oculta cuando no se aprecia sangre macroscópicamente visible y suele detectarse por anemia

CORRESPONDENCIA

Francisco Casado-Caballero
fcasadoc@wanadoo.es

ferropénica crónica o test de sangre oculta en heces (TSOH) positivo con o sin ferropenia.

La HDOO siempre ha supuesto un reto para el gastroenterólogo, sobre todo por la dificultad que conllevaba acceder al intestino delgado. Sin embargo, la introducción de nuevas técnicas de imagen como la cápsula endoscópica y la enteroscopia asistida por balón en los últimos 10 años, han permitido ampliar nuestras posibilidades diagnósticas y terapéuticas y cambiar los protocolos de actuación. Actualmente, la hemorragia digestiva puede ser clasificada según su localización en alta (proximal a papila), media (entre papila y válvula ileocecal) y baja (colon y recto). A pesar de ello, el manejo de la HDOO sigue siendo un tema de controversia por el tipo de pruebas a realizar, el orden en que se deben de hacer y por la necesidad o no de repetir las si son negativas².

Etiología

La HDOO representa aproximadamente el 5% del total de las hemorragias digestivas³, aunque la mayoría de los estudios analizados son anteriores a la disponibilidad de la cápsula endoscópica. En el 75% de los casos la causa está en el intestino delgado (lesiones medias) y el resto corresponde a lesiones altas o bajas que pasaron desapercibidas en las exploraciones endoscópicas iniciales⁴. En cualquier caso, el origen suele ser distinto según la edad del paciente¹. Así, en menores de 40 años predominan las lesiones por enfermedad inflamatoria intestinal, divertículo de Meckel⁵, lesiones de Dieulafoy⁶ y distintos tumores de intestino delgado (GIST, linfomas, carcinoide, pólipos o adenocarcinomas)⁸. En personas mayores predominan las lesiones vasculares, generalmente angiodisplasias hasta en un 30-60%,

muchas veces asociadas a estenosis aórtica (Síndrome de Heyde)⁹, úlceras o erosiones por AINES¹⁰, mientras que los tumores son mucho más raros que en los jóvenes. Otras causas incluyen enteritis por radiación¹¹, hemossuccus pancreáticus¹² o varices de intestino delgado¹³. En la **Tabla 1** se recogen las principales causas de HDOO.

¿De qué pruebas disponemos para su diagnóstico?

Tras la gastroscopia y colonoscopia iniciales, es obligado estudiar el intestino delgado. Para ello contamos con una serie de pruebas diagnósticas, algunas de ellas también terapéuticas, que pasamos a describir brevemente.

Tránsito intestinal o enteroclisia por Rx:

Durante años, constituyó la única forma de visualizar el intestino delgado y era necesaria para establecer el diagnóstico de HDOO en los primeros protocolos¹⁴. La enteroclisia mediante colocación de sonda naso-yeyunal se considera superior al tránsito baritado, pero su rendimiento sigue siendo pobre ya que es incapaz de visualizar lesiones mucosas como las angiodisplasias. Actualmente no tienen utilidad en el estudio de la HDOO, a menos que se sospeche estenosis (neoplasia, enfermedad de Crohn o uso de AINES¹⁵) o como paso previo a la cápsula endoscópica si no se dispone de otras técnicas.

Enterografía por Tomografía Axial Computerizada (EnterotAC):

El desarrollo de la tomografía ha supuesto un gran avance para el estudio no invasivo del intestino delgado. El uso de la TAC parece mostrarse superior a la Rx convencional en la detección de lesiones intestinales, pero su uso sería limitado para pequeñas lesiones vasculares como las angiodisplasias¹⁶. Sin embargo, algún estudio la equipara a la enteroscopia en su capacidad de detectar lesiones potencialmente sangrantes mediante el empleo de nuevas técnicas¹⁷, existiendo un metanálisis que le da hasta un 40% de éxito, sobre todo si el sangrado es importante¹⁸. El valor predictivo positivo llega a alcanzar el 95% con TAC multi-detector, con mayor rendimiento en caso de neoplasias u obstrucciones¹⁹. También se han comunicado buenos resultados cuando la cápsula endoscópica fue negativa²⁰. Como inconvenientes destacan el uso de radiación y que requiere grandes volúmenes de contraste oral para distender la luz intestinal. Se puede utilizar en sustitución de la enteroclisia convencional antes de dar la cápsula endoscópica para detectar estenosis y proporcionar información de la pared intestinal y su entorno. También es útil como complemento cuando la cápsula no ha sido diagnóstica y como paso previo a la enteroscopia.

Entero-Resonancia magnética (enteroRM):

Es una técnica más reciente que permite el estudio del intestino delgado sin necesidad de administrar radiación, pero algo más dificultosa que el enterotAC, con mayores tiempos de exploración, menos accesible para urgencias y algo más cara. No sería recomendable para sangrados importantes. Tiene la ventaja, como ocurre con la TAC, que permite aportar información mural y extramural, aunque su capacidad de visualizar la mucosa no es

Tabla 1. Principales causas de hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO)

Causas altas y bajas infradiagnosticadas	Causas de HD media
<p>Lesiones altas:</p> <p>Lesiones de Cameron</p> <p>Varices fúndicas</p> <p>Úlcera péptica</p> <p>Angiodisplasias</p> <p>Lesión de Dieulafoy</p> <p>Ectasias vasculares antrales</p> <p>Gastropatía hipertensiva</p> <p>Lesiones bajas:</p> <p>Angiodisplasias</p> <p>Neoplasias</p>	<p>Menores de 40 años:</p> <p>Tumores</p> <p>Divertículo de Meckel</p> <p>Lesión de Dieulafoy</p> <p>Enfermedad de Crohn</p> <p>Enfermedad celíaca</p> <p>Mayores de 40 años:</p> <p>Angiodisplasias</p> <p>Enteropatía por AINES</p> <p>Enfermedad celíaca</p> <p>Enteritis por radiación</p> <p>Infrecuentes:</p> <p>Hemobilia</p> <p>Hemosuccus pancreático</p> <p>Fístula aorto-entérica</p> <p>Varices de intestino delgado</p> <p>Telangiectasia Hemorrágica Familiar</p>

tan alta como con las técnicas endoscópicas, y que ofrece un mejor rendimiento en caso de enfermedad inflamatoria intestinal²¹.

En resumen, podríamos decir que la enterografía (con TAC o RM) es una técnica complementaria que tiene su utilidad en el estudio de la HDOO, aunque en la práctica clínica su sensibilidad es más bien baja, no superando el 50%²².

Angiografía:

Tiene utilidad en pacientes con sangrado manifiesto, activo e importante, generalmente con inestabilidad hemodinámica y débito mayor de 0,5 ml/minuto. A pesar de ser menos sensible que la gammagrafía, es más efectiva a la hora de localizar el origen del sangrado, consiguiéndolo entre el 63 y 93% de los casos en las hemorragias altas y 40 a 86% en las bajas. Su mayor ventaja es que permite realizar terapéutica mediante técnicas de embolización^{23, 24}. También es útil para detectar sangrados por varices ectópicas en pacientes con hipertensión portal. Lamentablemente, no siempre está disponible en todos los centros y, en ocasiones, la situación clínica del paciente no permite un traslado a otro hospital. Puede complementarse con test de provocación inyectando heparina y fibrinolíticos (uroquinasa o estreptoquinasa) para incrementar el rendimiento de la prueba al potenciar el sangrado, pero no están exentos de riesgo y resultan poco rentables, por lo que no se recomienda su uso²⁵.

Existe una técnica de angiografía mediante TAC (AngioTAC), que es menos agresiva que la arteriografía y de mayor disponibilidad, pero que no permite la terapéutica. Tendría indicación como paso previo a la realización de la angiografía convencional para orientar al radiólogo con vistas al tratamiento²⁶. Podría tener utilidad en la detección de angiodisplasias y requiere menos volúmenes de contraste oral que la enteroTAC aportando más información, aunque su uso en la HDOO está por validar²⁷.

Gammagrafía:

Incluye dos modalidades: la gammagrafía con hematíes marcados con Tc99 sulfuro coloidal para detectar sangrado activo y el pertecnetato de Tc99 para el estudio del divertículo de Meckel. La gammagrafía con hematíes marcados también necesita de un sangrado importante y activo con débito entre 0,1 y 0,4 ml/minuto para ser rentable²⁸, aunque es más sensible que la arteriografía. No sirve en los sangrados leves ni en el estudio de la anemia crónica con sangre oculta positiva. El problema es que tiene poca capacidad para localizar con precisión el punto de sangrado y se considera de utilidad limitada en el manejo de la HDOO²⁹. La gammagrafía para el Meckel se basa en que este divertículo puede contener mucosa gástrica ectópica que tiene afinidad para el pertecnetato de Tc99, y puede detectarla con una sensibilidad que oscila entre el 50% y el 92%, pudiendo incrementarse si se premedica con antiH2^{3, 30}. No detecta sangrado activo. Aunque el Meckel puede darse a cualquier edad, lo habitual es recurrir a esta técnica en caso de hemorragia activa en pacientes jóvenes si no se ha encontrado otra causa³¹.

Cápsula endoscópica:

Es la prueba de elección en pacientes con HDOO, cualquiera que sea el tipo, constituyendo su principal indicación³².

Tiene la ventaja de que no es agresiva y permite visualizar todo el intestino delgado, mostrándose incluso superior a la enteroscopia por pulsión o a las pruebas radiográficas^{33, 34}. Por contra, no permite tomar biopsias ni actuar terapéuticamente, no puede insuflar aire para distender la luz, resulta algo difícil precisar con exactitud a qué nivel está la lesión y, a veces, no es posible visualizar toda la mucosa intestinal si la cápsula no se desplaza de forma axial. Hasta en un 20% de los casos no es posible completar el estudio pero, si en lo visualizado encontramos la causa del sangrado, no hay necesidad de repetirla o hacer otras pruebas³⁵. Estaría contraindicada si hay sospecha de estenosis, en mujeres embarazadas y en pacientes que no pueden deglutir la cápsula, aunque hay formas de introducirla a través del endoscopio³⁶. Su aprobación en el año 2001 ha cambiado por completo el estudio del intestino delgado y, por tanto, el manejo de la HDOO³⁷. Su rendimiento oscila entre el 58,4 y el 86,8%, siendo mayor si se realiza precozmente (en las primeras 48 horas), sobre todo en pacientes con HDOO manifiesta activa^{38, 40} y, en cualquier caso, antes de que transcurran dos semanas desde el episodio⁴¹. Otros factores que influyen en el rendimiento son la edad avanzada, insuficiencia renal, altas necesidades transfusionales y el consumo de AINES⁴². Tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 75% para detectar origen del sangrado si se la compara con la enteroscopia intraoperatoria, considerada la técnica de referencia para esta entidad⁴³. En ocasiones, estaría aceptado repetirla antes de pasar a estudios más agresivos, sobre todo si el intestino no estaba limpio, ya que pueden existir áreas no visualizadas previamente⁴⁴, si la exploración fue incompleta, si se detecta una caída de la hemoglobina >4 g/dL o si la pérdida ha pasado de ser oculta a manifiesta⁴⁵. Tiene un alto valor predictivo positivo y negativo, próximos al 100%, de ahí su alta rentabilidad en la HDOO⁴⁶. Recientemente se ha comunicado la utilidad de la cromoscopia virtual para evitar la repetición de la cápsula. Consiste en la revisión del video de la cápsula realizada previamente (con luz blanca) usando un software de cromoscopia virtual que permite aumentar el rendimiento diagnóstico en los casos en que la exploración había resultado negativa, aunque se necesitarían más estudios para validar esta opción e incluirla en el algoritmo de manejo de la HDOO⁴⁷.

No debemos de olvidar que la cápsula es una exploración que consume recursos tanto económicos como humanos y que, en el caso de la HDOO, exige rapidez en la lectura para poder tomar decisiones. Leer bien una cápsula implica ocupar a una persona entrenada durante bastante tiempo, con lo que supone para la organización de una unidad o servicio. Por ello y porque es una técnica que cada vez está más accesible, es importante establecer unos criterios de indicación que prioricen su uso y que permitan sacarle el máximo partido con el mínimo coste⁴⁸.

Enteroscopia:

Consiste en la visualización del intestino delgado con un endoscopio lo suficientemente largo como para pasar el ángulo de Treitz o válvula ileocecal y alcanzar la mayor distancia posible. Existen endoscopios dedicados a tal fin, pero también se puede recurrir a un colonoscopio si no se dispone de otra cosa. Hay distintos tipos de enteroscopia según lo que usemos y que pasamos a describir.

Enteroscopia por pulsión: consiste en introducir un endoscopio de 200-250 cm vía oral, pasando el ángulo de Treitz a base de empujar y meter tubo hasta donde se alcance. Permite visualizar unos 100 cm de yeyuno. Si se utiliza un sobretubo para evitar los bucles en estómago se puede alcanzar más distancia⁴⁹ y permite obtener muestras así como realizar terapéutica⁵⁰. Puede ser útil si se sospecha sangrado por fístula aorto-entérica, ya que su localización hace innecesaria una enteroscopia profunda.

Enteroscopia asistida por balón: se basa en favorecer el avance del endoscopio gracias a un balón que se coloca en el extremo del sobretubo (un solo balón) y en el extremo del endoscopio (doble balón). El avance se produce inflando y desinflando alternativamente los balones, junto a la rectificación y plegamiento del intestino lo que permite alcanzar mayores distancias, de ahí que se le denomine enteroscopia profunda. Pueden ser realizadas tanto vía oral como vía anal para completar la visualización de todo el intestino si es necesario. La mayoría de los estudios se han realizado usando endoscopio de doble balón (EDB), que permite una mayor profundidad de inserción y mayores tasas de visualización del intestino completo^{51, 52}. El rendimiento diagnóstico es muy similar al de la cápsula endoscópica, oscilando entre el 47%-80%, siendo mayor si se realiza durante el sangrado o antes de que transcurra un mes desde el mismo¹. Un metanálisis de 2011 le da un rendimiento medio del 62% a la cápsula y del 56% a la EDB, pudiendo subir el de la EDB hasta el 75% si se realiza tras una cápsula positiva⁵³. En un reciente estudio español, las cifras son muy similares con rendimientos del 70,5% y del 69,6% respectivamente, sin diferencias para los distintos tipos de lesiones identificadas⁵⁴. Puede ocurrir que la cápsula localice el sangrado en intestino delgado pero no vea la causa. Entonces, la enteroscopia conseguiría identificarla en la mayoría de esos casos. Por tanto, aunque se puede realizar directamente una EDB en la HDOO, es mejor realizar primero una cápsula endoscópica y después la enteroscopia para minimizar las complicaciones, disminuir el uso de recursos y aumentar el rendimiento, si la situación clínica del paciente lo permite⁵⁵.

Enteroscopia espiral: es una técnica descrita recientemente⁵⁶. Se realiza utilizando un sobretubo en espiral que favorece el paso del endoscopio por los bucles intestinales. Tiene menor alcance que los que usan balón y sólo se recomienda vía oral⁵⁷.

Enteroscopia intraoperatoria: ha sido considerada como la exploración de referencia para estudiar el intestino delgado. Consiste en que el cirujano nos guíe el endoscopio introducido vía oral, anal o a través de una incisión intestinal realizada en el transcurso de una laparotomía. Consigue visualizar todo el intestino en más del 90% de los casos⁵⁸. Dado el alto valor predictivo negativo de la cápsula endoscópica y de la enteroscopia asistida por balón en la localización de las lesiones sangrantes en intestino delgado, la enteroscopia intraoperatoria no tiene tanta utilidad como técnica diagnóstica, sino más bien como terapéutica cuando se han encontrado lesiones preoperatoriamente y no pueden ser tratadas de otra forma o para ayudar al cirujano a localizarlas⁵⁹.

En resumen, la enteroscopia es fundamental como método de estudio de intestino delgado tras la cápsula, con un rendimiento diagnóstico similar, pero que permite la biopsia

y la terapéutica. Aunque la EDB parece alcanzar más tasas de visualización de intestino completo, en la práctica clínica esto no suele ser necesario porque la mayoría de las lesiones se localizan a nivel proximal.

Manejo práctico del paciente con HDOO

Como norma general, la búsqueda tiene que ser razonable, orientada por los hallazgos de la historia clínica, la exploración física y el resultado de las pruebas realizadas previamente. El manejo será diferente dependiendo de si el sangrado es oculto o manifiesto, de la importancia de la hemorragia, de la edad del paciente y de su situación clínica. El número de pruebas y la agresividad de las actuaciones tienen que estar en consonancia con todo esto para no hacer más daño que beneficio, pues el sangrado oculto suele ser más complicado que el alto o bajo y requiere más tiempo de hospitalización y mayor consumo de recursos⁶⁰. También deberá tenerse en cuenta la disponibilidad de las distintas técnicas en nuestro centro y de la experiencia que se tenga en su realización por parte del personal médico.

Tras la valoración inicial y toma de constantes nos haremos una idea de la magnitud de la pérdida y de la urgencia que requiere. Anotaremos los datos de la historia clínica y de la medicación del paciente, pues muchas veces la toma de AINES puede pasar desapercibida. Del mismo modo, recogeremos los antecedentes, tanto personales (comorbilidad, intervenciones previas, tratamiento con radioterapia, etc.) como familiares (historia de cáncer, poliposis, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedades genéticas) y realizaremos la exploración física. Resulta de especial interés fijarse bien en la piel para tener presente posibles causas que asocian manifestaciones cutáneas y gastrointestinales como la dermatitis herpetiforme de la celiaquía, el sarcoma de Kaposi en el VIH, el síndrome de Plummer Vinson, la tilosis, el pseudoxantoma elástico, el síndrome de Ehlers-Danlos, la neurofibromatosis o la púrpura de Schoenlein-Henoch⁶¹. Entre ellas, destacan dos enfermedades hereditarias como son la telangiectasia hemorrágica familiar⁶² o el síndrome Blue rubber bleb nevus⁶³, que pueden causar sangrados digestivos. Es importante descartar otros orígenes de sangrados que no son del tubo digestivo pero que se exteriorizan en él como la fístula aortoentérica, el hemossucus pancreático o la hemobilia.

Para elegir la prueba inicial, tendremos que guiarnos por algunos datos clínicos como puede ser la forma de manifestarse. Así, una hematemesis recurrente indicará que el origen de la hemorragia está por encima del ángulo de Treitz, mientras que un sangrado rojo por el recto orientará a origen bajo en la mayoría de los casos. Sin embargo, la melena puede producirse a cualquier nivel, por lo que su presencia dice poco del origen. Si la presentación es como anemia ferropénica es más difícil prever su origen y dará igual empezar con una colonoscopia o una gastroscopia, porque habrá que hacer las dos.

Pasaremos a detallar ahora el manejo diferenciado según el tipo de sangrado (oculto o manifiesto).

a) Sangrado oculto:

La pérdida de sangre por el tubo digestivo suele ser la principal causa de anemia ferropénica en el varón y la mujer

postmenopáusica, ya que en la mujer en edad fértil hay que considerar también las pérdidas menstruales⁶⁴. Tendremos que distinguir tres situaciones diferenciadas: pacientes con test de sangre oculta en heces positivo sin anemia ferropénica y pacientes con anemia ferropénica con o sin test de sangre oculta en heces positivo.

a1) TSOH positivo sin anemia ferropénica: en este caso, dado que los test de sangre oculta habituales suelen detectar la presencia de globinas y grupos hem, que se degradan en intestino y colon derecho respectivamente, tienen muy baja sensibilidad para sangrado alto. Si son positivos, indicarán origen mayoritariamente en colon izquierdo y recto⁶⁵, por lo que no son de utilidad en el estudio de la anemia ferropénica y suelen usarse para el cribado del cáncer colorrectal. Si el paciente está asintomático, sólo necesitará una colonoscopia de calidad similar a las de cribado. Si tiene síntomas altos, se puede realizar también una gastroscopia. Si estas pruebas son normales, no necesitará ninguna intervención más salvo las propias del programa de cribado, si le corresponde por edad y riesgo¹.

a2) TSOH positivo con anemia ferropénica: en este caso, la pérdida puede estar a cualquier nivel del intestino, por lo que se recomienda realizar tanto gastroscopia como colonoscopia ya que puede haber lesiones altas con prevalencia similar a las del colon, incluso en ausencia de síntomas⁶⁶. Existe también la posibilidad de lesiones sincrónicas altas y bajas hasta en un 17%⁶⁷. Tras ellas, si no se ha detectado causa, la siguiente prueba será la cápsula endoscópica, siempre que no haya contraindicación para ello⁶⁸. Si sigue sin encontrarse una causa y el sangrado no recurre, lo más razonable será adoptar una actitud expectante y tratar con suplementos de Fe. Si recurre, habría que repetir la endoscopia alta y la colonoscopia, así como la cápsula endoscópica, ya que no sabemos a qué nivel se puede estar produciendo y es posible que detectemos lesiones que antes pudieron pasar desapercibidas⁶⁹. Es importante, una vez llegado a este punto, descartar otras posibles causas de ferropenia no digestiva antes de dar paso a pruebas más agresivas. Si no se identifica el origen, lo siguiente es realizar una enteroscopia, preferiblemente de doble balón, para intentar explorar todo el intestino delgado. Esta estrategia de enteroscopia precedida de cápsula endoscópica parece ser la más rentable y la que mejores resultados ofrece a largo plazo^{55, 70, 71}. Puede ser necesario hacerla tanto vía oral como anal para cubrir la totalidad del intestino delgado si la cápsula no nos ha dado una orientación concreta. En personas jóvenes, se debería realizar una gammagrafía con Tc99 para descartar divertículo de Meckel.

Si continúa el sangrado y no hemos encontrado nada, realizaremos enteroTAC para identificar posibles tumores no visualizados en las anteriores pruebas, si es que no lo hemos hecho antes de dar la cápsula endoscópica. Por último, si el paciente es candidato quirúrgico, se puede realizar enteroscopia en quirófano durante una laparotomía².

a3) Anemia ferropénica aislada con TSOH negativo: como ya se comentó, las pérdidas por el tubo digestivo son la principal causa de anemia ferropénica por lo que es obligado aplicar el mismo algoritmo diagnóstico. En este caso, se comenzará por gastroscopia o colonoscopia según nos orienten los síntomas. De todas formas, si la prueba inicial es negativa es obligado realizar la otra por la

posibilidad de lesiones asintomáticas. Durante la gastroscopia, es importante tomar biopsias duodenales para descartar enfermedad celíaca como causa de malabsorción de Fe⁷². También puede ser útil determinar la presencia de *Helicobacter Pylori* y erradicarlo, ya que se le ha asociado a la anemia ferropénica⁷³. Si ambas endoscopias son negativas, se realizará una cápsula endoscópica. El seguir o no con las pruebas diagnósticas dependerá del resultado de la cápsula, de la magnitud de la anemia, de la situación clínica del paciente y de la respuesta a la terapia sustitutiva con Fe oral o parenteral.

Conviene señalar que hay patologías frecuentes como la diverticulosis colónica, las hemorroides o las varices esofágicas que rara vez son causa de anemia ferropénica crónica aislada, pues suelen manifestarse con sangrado visible. La presencia de estos cuadros obliga a estudiar otros orígenes y no debemos conformarnos con esos diagnósticos, sobre todo si el TSOH es positivo.

De la misma manera, un paciente que toma Aspirina, AINES o anticoagulantes con TSOH positivo no puede ser considerado falso positivo⁷⁴.

Las mujeres premenopáusicas también pueden tener causa digestiva de la anemia ferropénica, por lo que se recomienda su estudio digestivo si la magnitud de la anemia no se corresponde con las pérdidas menstruales, si tienen TSOH positivo, síntomas digestivos o factores de riesgo familiares para neoplasias⁷⁵.

b) Sangrado manifiesto:

Aquí el manejo dependerá de la situación clínica del paciente, por lo que distinguiremos dos casos:

b1 paciente estable hemodinámicamente: el manejo es parecido al del paciente con anemia ferropénica, por lo que estaría indicado repetir la gastroscopia y colonoscopia para rescatar posibles lesiones que pasaran desapercibidas y, posteriormente, hacer una cápsula endoscópica como paso previo a la enteroscopia⁷⁶. Del mismo modo, puede ser necesario realizar enteroTAC para evaluar lesiones intra y extraluminales y una gammagrafía para el Meckel, según edad. Si la cápsula visualiza una masa como responsable del sangrado, bastaría con realizar enteroTAC para establecer su extensión previa a la cirugía. Sólo en caso de que se precise un diagnóstico histológico se debe de realizar enteroscopia, si está disponible en el centro, aprovechando entonces para tatuar la zona o colocar algún clip de marcaje que ayude al cirujano a localizarla³⁵. En lesiones vasculares sería obligado realizar enteroscopia tras la cápsula para intentar tratarlas. Si el paciente tiene antecedentes de cirugía intestinal con anastomosis en Y de Roux es preferible el uso de enteroscopia asistida por balón, ya que de otra forma no será accesible el asa excluida⁷⁷. El problema se plantea cuando la hemorragia no está activa en el momento de realizar las pruebas. En este caso, si la cápsula endoscópica es negativa, se puede esperar, ya que la probabilidad de resangrado es baja (4-10%)⁷⁸. Si recurre, habría que repetirla en ese momento o decidirse por la enteroscopia asistida por balón o intraoperatoria según la situación clínica del paciente⁷⁹. En cualquier caso, ante la recurrencia del sangrado, parece más rentable centrarse en intestino delgado y no volver a repetir las exploraciones desde el principio. Muchas veces se trata de lesiones de Dieulafoy que sangraron durante la cápsula

pero que cuando se hizo la enteroscopia ya no sangraban, por lo que hasta un 21% de ellas pueden ser infradiagnosticadas(54). Lo ideal sería realizar la enteroscopia durante el sangrado activo, porque aumentaría el rendimiento hasta el 100%, pero esto suele ser imposible por lo que hemos de conformarnos con dar la cápsula lo más precozmente³⁵.

b2 paciente con inestabilidad hemodinámica: tras las oportunas medidas de reanimación y soporte, es necesario realizar una angiografía precedida o no de un angioTAC para orientar al radiólogo intervencionista. Esta prueba puede ser terapéutica si se localiza el vaso responsable. Si la angiografía es negativa, realizaremos la enteroscopia, sin pasar antes por la cápsula endoscópica, ya que la posibilidad de encontrar la lesión y actuar sobre ella es mayor y económicamente resulta más rentable⁸⁰. Si el paciente se estabiliza, podremos comenzar por la cápsula endoscópica y, si es negativa, repetir la gastroscopia, colonoscopia e incluso la cápsula. Finalmente, puede ser necesaria una enteroscopia y descartar otras posibles causas de hemorragia como el Meckel o la fístula aorto-entérica. A veces, hemos de recurrir a la laparoscopia y la enteroscopia apoyada en el cirujano.

En las figuras 1 y 2 se muestran los algoritmos actuales para el manejo de la HDOO.

¿Es necesario repetir la gastroscopia y colonoscopia iniciales?

Esta cuestión se basa en el hecho de que a veces no se diagnostican lesiones en la primera exploración por distintas circunstancias⁸¹, incluyendo el momento de su realización, pues es recomendable no demorarla más de 48 horas desde el inicio del episodio agudo⁸⁰. Se han descrito lesiones hasta en un 75% de los casos durante la segunda gastroscopia y hasta un 6% en la segunda colonoscopia⁸² que no habían sido vistas previamente. Por esto, una segunda exploración tiene sentido en las hemorragias ocultas, porque la ausencia de sangre visible dificulta aún más establecer un origen, pero también si el sangrado era visible como hematemesis o melenas. Por supuesto, si la preparación para la primera prueba no fue correcta (restos alimenticios en la gastroscopia, mala preparación catártica del colon o abundantes restos hemáticos) estaría más justificado repetirla⁸³. Otros factores como la anemia e hipovolemia pueden hacer que las angiodisplasias sean menos visibles durante la primera exploración y no consigamos verlas.

Las lesiones que suelen pasar inadvertidas con más frecuencia en la gastroscopia son las úlceras de Cameron en la hernia hiatal, la úlcera péptica, la lesión de Dieulafoy, las angiodisplasias

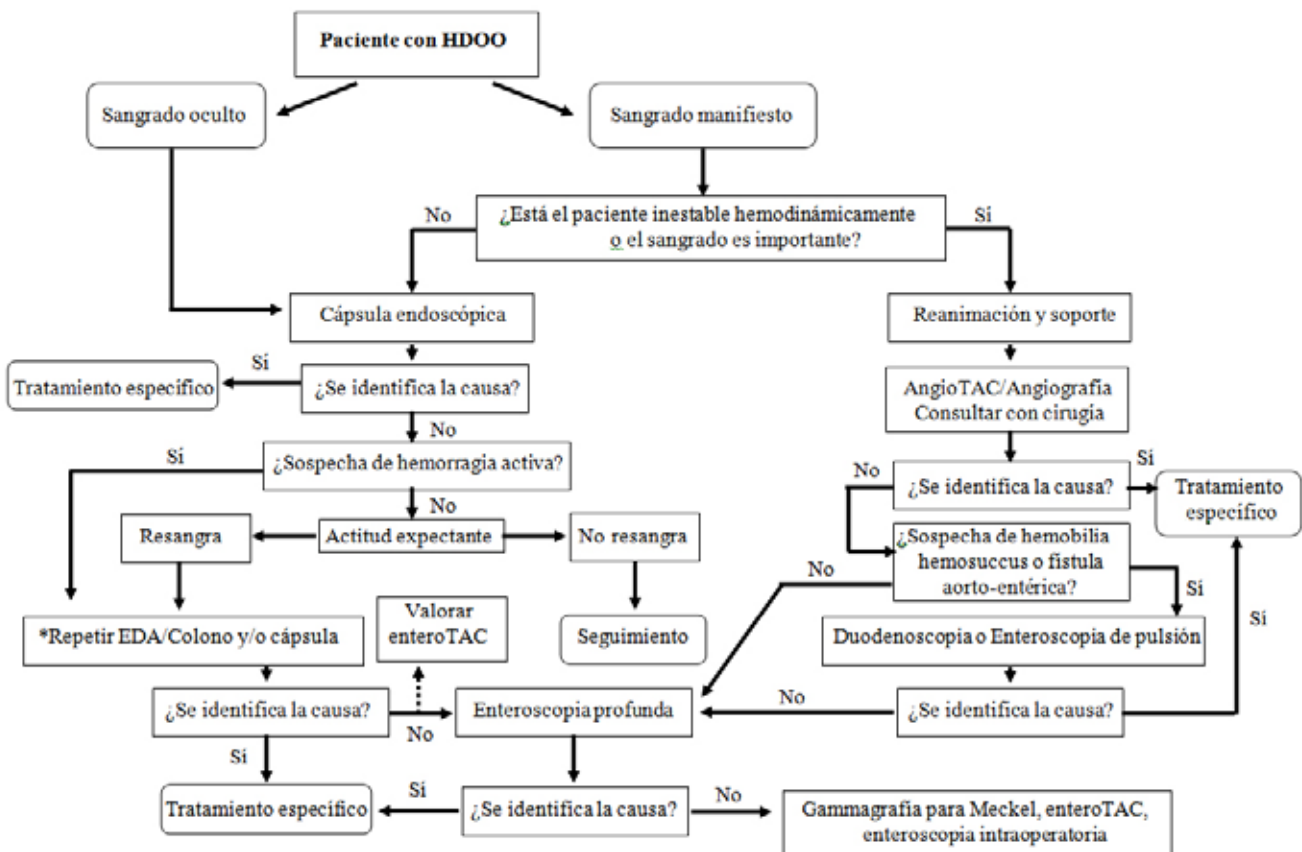
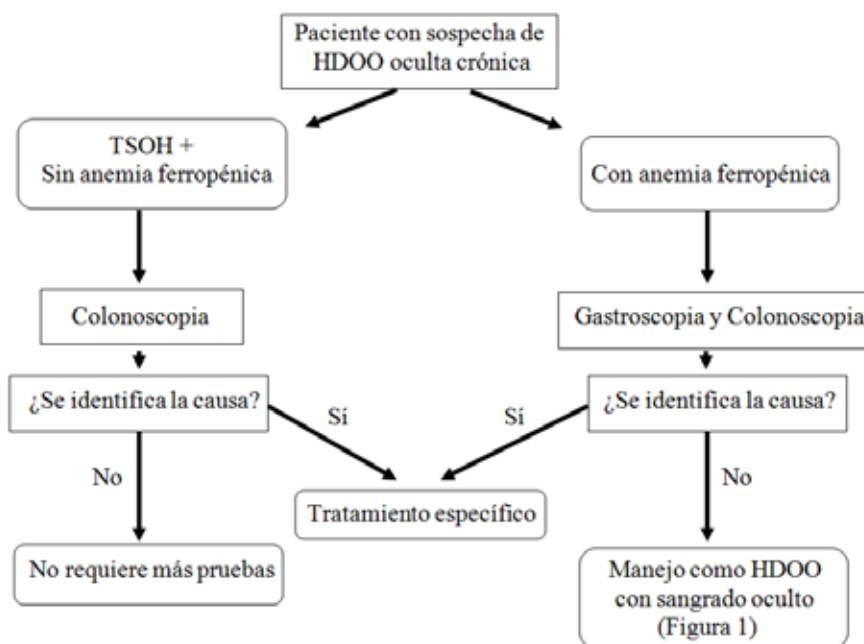


Figura 1

Algoritmo para el manejo de la HDOO.

* La repetición dependerá de la calidad de las exploraciones previas y de la sospecha diagnóstica. Valorar realizar angioTAC y enteroscopia de pulsión si se sospecha fístula aorto-entérica.


Figura 2

Algoritmo de la HDOO oculta crónica.

y la ectasia gástrica⁸⁴. Hay que tener cuidado con las varices esofágicas y gástricas, pues el hecho de que no sangren durante la exploración no significa que no hayan sido las responsables del cuadro. Por eso, tenemos que valorar los estigmas de sangrado reciente⁸⁵. También es importante explorar con detalle las áreas más difíciles de visualizar, como la incisura angular, la curvatura menor, el bulbo duodenal en su totalidad y la zona periampular, usando un capuchón para aumentar la visibilidad si es posible⁸⁶. Si el paciente tiene antecedentes de prótesis aórtica pensaremos en la posibilidad de una fístula aorto-entérica.

En la colonoscopia pueden pasar desapercibidos algunos pólipos, tumores, angiodisplasias, divertículos y signos de enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque las hemorroides no suelen ser causa de grandes pérdidas, no podemos menospreciarlas si el sangrado es rojo y repetido⁸⁷. En ese caso, debería de hacerse una rectoscopia urgente sin preparación durante el sangrado para demostrar ese origen. Si se trata de una anemia ferropénica, no debemos de achacarla a hemorroides a menos que exista sangrado visible⁸⁸. Sin embargo, desde que se dispone de cápsula endoscópica, parece que se cuestiona si es rentable repetir sistemáticamente las endoscopias para detectar las posibles lesiones no visualizadas previamente⁸⁹. Así, un estudio realizado sobre 317 pacientes con HDOO remitidos para cápsula endoscópica demostró que un 3,5% de ellos tenían el origen del sangrado en estómago o ciego. El coste de repetir sistemáticamente la gastroscopia y colonoscopia a todos antes de la cápsula era muy superior al de realizar directamente la cápsula y reendoscopiar solo a ese 3,5% de pacientes⁹⁰. Por tanto, si se dispone de cápsula endoscópica, es más rentable hacerla que volver a repetir las endoscopias, salvo que las primeras no fueran técnicamente completas.

Tratamiento farmacológico de la HDOO

Se basa en el uso de fármacos con capacidad para actuar sobre las lesiones vasculares, bien mejorando la estabilidad del endotelio o disminuyendo la angiogénesis. Se han utilizado hormonas (estrógenos con o sin progesterona), análogos de la somatostatina, eritropoyetina y factor de Von Willebrand, pero no parece que tengan utilidad a largo plazo en pacientes con sangrado manifiesto^{91, 92}. La talidomida⁹³, y el octeótrido⁹⁴, pueden tener algún efecto a largo plazo en pacientes de alto riesgo. En los últimos años se han comunicado algunos casos prometedores de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria tratados con bevacizumab (antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular), que parece disminuir los requerimientos transfusionales, pero se necesitan más estudios para confirmarlo⁹⁵.

En general, el tratamiento farmacológico quedaría reservado para aquellos pacientes que no han respondido a los tratamientos endoscópicos o como medida paliativa si no se puede hacer otra cosa y tienen grandes requerimientos transfusionales.

Tratamiento endoscópico en la HDOO

Las angiodisplasias son la causa más frecuente de sangrado digestivo en pacientes mayores de 60 años. Suponen el 40% de las causas de sangrado en intestino delgado en mayores de 40 años¹. La mayoría son múltiples y su localización preferente es el ciego, aunque pueden existir a cualquier nivel del tubo digestivo. En intestino delgado tienen preferencia por las zonas altas, lo que permite su abordaje vía oral⁵⁴. A menudo se descubren durante una colonoscopia de cribado en cuyo caso no deben de ser tratadas si el paciente no ha sangrado y no tiene anemia ferropénica, ya

que la probabilidad de que lo haga es baja⁹⁶. Si las vemos en un paciente con HDOO de origen oculto, habría que tratarlas aunque no se vean sangrar pues, como ya hemos comentado, es una de las principales causas de anemia crónica por pérdidas intermitentes. En caso de HDOO manifiesta, deberíamos tratarlas tanto si sangran en el momento de la exploración como si no, pues siempre puede quedar la duda del origen. No obstante, habría que descartar otras posibles causas, especialmente si no sangran.

La eficacia inicial del tratamiento endoscópico es buena, pero la recurrencia oscila entre el 34% y el 45%, siendo mayor en intestino delgado, por lo que se hace necesario de un tratamiento a largo plazo, sobre todo en pacientes de alto riesgo⁵⁵.

Respecto a las técnicas empleadas para el tratamiento endoscópico la más usada es la coagulación con argón plasma (APC), teniendo cuidado con el flujo de gas y potencia en función de la localización para evitar daños en la pared intestinal. La elevación de la lesión mediante inyección salina submucosa puede minimizar los riesgos de perforación⁹⁷. Otras técnicas que pueden resultar útiles son la electrocoagulación bipolar, monopolar o la sonda de calor, la hemostasia mecánica con hemoclips (especialmente útil si el paciente tiene alteraciones de la coagulación), las bandas elásticas (para el Diuafoy) y la inyección de sustancias esclerosantes⁹⁸. La elección de una u otra va a depender de la disponibilidad, de la experiencia del endoscopista y del tipo de lesión.

Evidentemente, las lesiones que no puedan ser tratadas por endoscopia o que resangren con frecuencia deberán de ser intervenidas quirúrgicamente, siempre que no exista contraindicación para ello, lo que no impide que podamos colaborar con el cirujano con los medios a nuestro alcance.

Recurrencia del sangrado en la HDOO

La propia definición de la HDOO implica la recurrencia o persistencia del sangrado, lo que suele ser habitual a pesar de las medidas terapéuticas. La tasa de resangrado oscila entre el 40% y el 60% cuando la causa son angiodisplasias visualizadas en la cápsula endoscópica. Esto es así incluso tras tratamiento endoscópico, donde se han comunicado tasas medias de resangrado del 41,7%, siendo mayores cuando la cápsula no visualizó lesiones o eran de poca entidad, lo que indicaría que el verdadero origen no se había llegado a encontrar⁹⁹. Que las lesiones visualizadas (tratadas o no) resangran no parece ofrecer duda, pero sí hay discrepancia en qué ocurre si la cápsula y la enteroscopia no ven ninguna lesión. En estos casos las cifras de recidiva son variables, oscilando entre el 5,6% y el 28,4%, significativamente menores que en el caso de positividad para lesiones^{78, 100}. Hay que tener en cuenta este hecho porque, por lo general, suelen ser pacientes de edad avanzada, con co-morbilidad, anticoagulados o antiagregados que precisarán múltiples exploraciones y varias sesiones de tratamiento endoscópico, con los riesgos que ello conlleva para alguien ya de por sí deteriorado⁹⁵.

Conclusiones

- Se considera hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) cuando se detecta una pérdida de sangre persistente o

recurrente por el tubo digestivo pero no se encuentra ninguna causa en la gastroscopia y colonoscopia. Será oculta si no hay sangre visible y manifiesta si es visible.

- El número de pruebas y la agresividad de las actuaciones tienen que estar en consonancia con la gravedad del cuadro y el estado basal del paciente.

- Los pacientes con sangre oculta en heces positiva y sin anemia ferropénica, solo necesitan una colonoscopia de calidad, a menos que existan síntomas digestivos altos.

- La presencia de anemia ferropénica obliga a descartar lesiones altas, medias y bajas, siempre teniendo en cuenta la situación del paciente y la respuesta al tratamiento con Fe.

- En el caso de sangrados importantes, tras la gastroscopia y colonoscopia iniciales, la primera prueba será la cápsula endoscópica para valorar posible origen en intestino delgado. Si no se encuentra la causa y la hemorragia recurre, se recomienda realizar una segunda gastroscopia y colonoscopia (no necesaria si el sangrado es alto) e incluso repetir la cápsula endoscópica, aunque este tema permanece en controversia.

- Si a pesar de todo no se encuentra el origen, puede ser necesaria la realización de enteroscopia, preferiblemente de doble balón, enteroTAC y gammagrafía para descartar Meckel (según edad) e incluso enteroscopia intraoperatoria.

- Si el paciente está hemodinámicamente inestable, se recurrirá al concurso de la radiología intervencionista (angiografía) notificando a los cirujanos el caso por si es necesario intervenir.

- La recidiva hemorrágica es habitual, tanto si se tratan las lesiones como si no, pero hay que tratarlas si se identifican como causa.

- Si se trata de un paciente de alto riesgo con pérdidas leves es preferible un manejo conservador suplementando con hierro o transfusiones cuando sea necesario.

- El tratamiento farmacológico, en general, tiene poca eficacia para evitar el resangrado a largo plazo.

- Las técnicas hemostáticas endoscópicas son eficaces inicialmente, pero tienen una alta tasa de recidiva del sangrado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133:1694-1717
- 2- Pasha SF, Hara AK, Leighton JA. Diagnostic Evaluation and Management of Obscure Gastrointestinal Bleeding: A Changing Paradigm. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2009; 5:839-850
- 3- Szold A, Katz LB, Lewis BS. Surgical approach to occult gastrointestinal bleeding. *Am J Surg.* 1992;163:90-92

- 4- Tee HP, Kaffes AJ. Non-small-bowel lesions encountered during double-balloon enteroscopy performed for obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2010;16:1885-1889
- 5- Kiratli P, Aksoy T, Bozkurt M, Orhan D. Detection of ectopic gastric mucosa using 99mTc pertechnetate: review of the literature. *Ann Nucl Med* 2009;23:97-105.
- 6- Blecker D, Bansal M, Zimmerman RL, Fogt F, Lewis J, Stein R, et al. Dieulafoy's lesion of the small bowel causing massive gastrointestinal bleeding: two case reports and literature review. *Am J Gastroenterol* 2001;96:902-905
- 8- Lewis BS, Kornbluth A, Wayne JD. Small bowel tumours: yield of enteroscopy. *Gut* 1991;32:763-765
- 9- Batur P, Stewart WJ, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch Intern Med.* 2003;163:1821-1824
- 10- Kwo PY, Tremaine WJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy: case discussion and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1995;70:55-61
- 11- Martínez D, González B, Souto J, Vázquez MA, Estévez E, Alonso P, et al. Hemorragia digestiva de origen oscuro secundaria a enteritis actínica: diagnóstico por cápsula endoscópica. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96:132-137
- 12- Han B, Song ZF, Sun B. Hemosuccus pancreaticus: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012;11:479-488
- 13- Traina M, Tarantino I, Barresi L, Mocciaro F. Variceal bleeding from ileum identified and treated by single balloon enteroscopy. *World J Gastroenterol* 2009;15:1904-1905
- 14- Thompson J, Hemingway AP, McPherson GAD, Rees HC, Allison DJ, Spencer J. Obscure gastrointestinal haemorrhage of small bowel origin. *Br Med J* 1984;288:1663-1665
- 15- Malik A, Lukaszewski K, Caroline D, Parkman H, DeSipio J, Banson F, et al. A retrospective review of enteroclysis in patients with obscure gastrointestinal bleeding and chronic abdominal pain of undetermined etiology. *Dig Dis Sci* 2005;50:649-655
- 16- Schmidt S, Felley C, Meuwly JY, Schnyder P, Denys A. CT enteroclysis: technique and clinical applications. *Eur Radiol.* 2006;16:648-660
- 17- Gong PY, Li JX, Huang LY, Zhang LM, Xie HZ, Sui YB. Prospective Blinded Comparison of Computed Tomographic Enterography and Small Bowel Endoscopy in Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Hepatogastroenterology* 2014;61:984-988
- 18- Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57:263-273
- 19- Yoon W, Jeong Y, Shin S, Lim HS, Song SG, Jang NG, et al. Acute massive gastrointestinal bleeding: detection and localization with arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2006;239:160-167
- 20- Agrawal JR, Travis AC, Morteale KJ, Silverman SG, Maurer R, Reddy SI, et al. Diagnostic yield of dual-phase computed tomography enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding and a non-diagnostic capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:751-759
- 21- Wiarda BM, Heine DG, Mensink P, Stolk M, Dees J, Hazenberg HJ, et al. Comparison of magnetic resonance enteroclysis and capsule endoscopy with balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2012;44:668-673
- 22- Lee SS, Oh TS, Kim HJ, Chung JW, Park SH, Kim AY, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnostic performance of multidetector CT enterography. *Radiology* 2011;259:739-748
- 23- Leung WK, Ho SS, Suen BY, Lai LH, Yu S, Ng EK, et al. 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; 107:1370-1376
- 24- Tan K-K, Wong D, Sim R. Superselective embolization for lower gastrointestinal hemorrhage: an institutional review over 7 years. *World J Surg* 2008;32:2707-2715
- 25- Bloomfield RS, Smith TP, Schneider AM, Rockey DC. Provocative angiography in patients with gastrointestinal hemorrhage of obscure origin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2807-2812
- 26- Ettorre GC, Francioso G, Garribba AP, Fracella MR, Greco A, Farchi G. Helical CT angiography in gastrointestinal bleeding of obscure origin. *American Journal of Roentgenology* 1997;168:727-731
- 27- Junquera F, Quiroga S, Saperas E, Pérez-Lafuente M, Videla S, Álvarez-Castells A et al. Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. *Gastroenterology* 2000;119:293-299
- 28- Brunner T, Klebl F, Mundorff S, Eilles C, Reng M, von Korn H, et al. Significance of scintigraphy for the localisation of obscure gastrointestinal bleedings. *World J Gastroenterol* 2008;14:5015-5019
- 29- Voeller GR, Bunch G, Britt LG. Use of technetium-labeled red blood cell scintigraphy in the detection and management of gastrointestinal hemorrhage. *Surgery* 1991;110:799-804
- 30- Hosseinnzad T, Shariati F, Treglia G, Kakhki VR, Sadri K, Kianifar HR, et al. 99mTc-Pertechnetate imaging for detection of ectopic gastric mucosa: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2014;77:318-327
- 31- Lin S, Suhocki PV, Ludwig KA, Shetzline MA. Gastrointestinal bleeding in adult patients with Meckel's diverticulum: the role of technetium 99m pertechnetate scan. *South Med J* 2002;95:1338-1341
- 32- González-Suárez B, Dedeu JM, Gaiter S, Mata A. Cápsula endoscópica: documento de posicionamiento de la Sociedad Catalana de Digestología. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:573-583
- 33- De Leusse A, Vahedi K, Edery J, Tiah D, Fery-Lemonnier E, Cellier C, et al. Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding? *Gastroenterology* 2007;132:855-862

- 34- Laine L, Sahota A, Shah A. Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. *Gastroenterology* 2010;138:1673-1680
- 35- Rondonotti E, Marmo R, Petracchini M, de Franchis R, Pennazio M. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) diagnostic algorithm for obscure gastrointestinal bleeding: eight burning questions from everyday clinical practice. *Dig Liver Dis* 2013;45:179-185
- 36- Holden JP, Dureja P, Pfau PR, Schwartz DC, Reichelderfer M, Judd RH, et al. Endoscopic placement of the small-bowel video capsule by using a capsule endoscope delivery device. *Gastrointest Endosc* 2007;65:842-847
- 37- Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643-653
- 38- Yamada A, Watabe H, Kobayashi Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Timing of capsule endoscopy influences the diagnosis and outcome in obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology* 2012;59:676-679
- 39- Estévez E, González-Conde B, Vázquez-Iglesias JL, de Los Angeles Vázquez-Millán M, Pértega S, Alonso PA, et al. Diagnostic yield and clinical outcomes after capsule endoscopy in 100 consecutive patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:881-888
- 40- Li X, Dai J, Lu H, Gao Y, Chen H, Ge Z. A prospective study on evaluating the diagnostic yield of video capsule endoscopy followed by directed double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2010;55:1704-1710
- 41- Bresci G, Parisi G, Bertoni M, Tumino E, Capria A. The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding: usefulness of early use. *J Gastroenterol* 2005;40:256-259
- 42- Ribeiro I, Pinho R, Rodrigues A, Marques J, Fernandes C, Carvalho J. Obscure gastrointestinal bleeding: Which factors are associated with positive capsule endoscopy findings? *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:334-339
- 43- Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, Schilling D, Kinzel F, Eickhoff A, et al. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005;61:826-832
- 44- Svarta S, Segal B, Law J, Sandhar A, Kwok R, Jacques A, et al. Diagnostic yield of repeat capsule endoscopy and the effect on subsequent patient management. *Can J Gastroenterol* 2010;24:441-444
- 45- Viazis N, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, Efthymiou A, Theodoropoulos I, Karamanolis DG. Is there a role for second-look capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding after a nondiagnostic first test? *Gastrointest Endosc* 2009;69:850-856
- 46- Delvaux M, Fassler I, Gay G. Clinical usefulness of the endoscopic video capsule as the initial intestinal investigation in patients with obscure digestive bleeding: validation of a diagnostic strategy based on the patient outcome after 12 months. *Endoscopy* 2004;36:1067-1073
- 47- Dias de Castro F, Magalhães J, Boal Carvalho P, Cúrdia Gonçalves T, Rosa B, Moreira MJ, et al. Improving diagnostic yield in obscure gastrointestinal bleeding--how virtual chromoendoscopy may be the answer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:735-740
- 48- Carretero C, Prieto-Frías C, Muñoz-Navas M. Leer cápsulas consume tiempo y recursos. ¿Cómo podemos rentabilizarlo? *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:331-333
- 49- Taylor AC, Chen RY, Desmond PV. Use of an overtube for enteroscopy--does it increase depth of insertion? A prospective study of enteroscopy with and without an overtube. *Endoscopy* 2001; 33:227-230
- 50- Zaman A, Katon RM. Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of a standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:372-376
- 51- Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, Sunada K, Miyata T, Hayashi Y, et al. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:151-158
- 52- Takano N, Yamada A, Watabe H, Togo G, Yamaji Y, Yoshida H, et al. Single-balloon versus double-balloon endoscopy for achieving total enteroscopy: a randomized, controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;73:734-739
- 53- Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV, Mensink PB. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:796-801
- 54- Pérez-Cuadrado E, Esteban P, Martínez B, Zamora LE, Rodrigo JL, Chacón S, et al. Concordancia diagnóstica entre la cápsula endoscópica y enteroscopia de doble balón en la hemorragia digestiva media en un centro de referencia. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:495-500
- 55- Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:474-483
- 56- Buscaglia JM, Dunbar KB, Okolo PI, Judah J, Akerman PA, Cantero D, et al. The spiral enteroscopy training initiative: results of a prospective study evaluating the Discovery SB overtube device during small bowel enteroscopy (with video). *Endoscopy* 2009;41:194-199
- 57- Morgan D, Upchurch B, Draganov P, Binmoeller KF, Haluszka O, Jonnalagadda S, et al. Spiral enteroscopy: prospective U.S. multicenter study in patients with small-bowel disorders. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;72:992-998
- 58- Kendrick ML, Buttar NS, Anderson MA, Lutzke LS, Peia D, Wangg KK, et al. Contribution of intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2001;5:162-167
- 59- Bonnetta S, Douardb R, Malamutd G, Cellier C, Windb P. Intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2013;45:277-284

- 60- González-Galilea A, Gálvez-Calderón C, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, de Dios-Vega JF. Hemorragia digestiva de origen oscuro. Orientación diagnóstica y terapéutica. *RAPD on line* 2011;34:23-29
- 61- Braverman IM. Skin signs of gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 2003;124:1595-1614
- 62- Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, Henderson KJ, White RI Jr, Proctor DD. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:59-65
- 63- Jin XL, Wang ZH, Xiao XB, Huang LS, Zhao XY. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2014;20:17254-17259
- 64- Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1999;341:38-46
- 65- Harewood GC, McConnell JP, Harrington JJ, Mahoney DW, Ahlquist DA. Detection of occult upper gastrointestinal tract bleeding: performance differences in fecal occult blood tests. *Mayo Clin Proc* 2002;77:23-28
- 66- Chen YK, Gladden DR, Kestenbaum DJ, Collen MJ. Is there a role for upper gastrointestinal endoscopy in the evaluation of patients with occult blood-positive stool and negative colonoscopy? *Am J Gastroenterol* 1993;88:2026-2029
- 67- Till SH, Grundman MJ. Prevalence of concomitant disease in patients with iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997;314:206-208
- 68- Tae CH, Shim KN. Should capsule endoscopy be the first test for every obscure gastrointestinal bleeding? *Clin Endosc* 2014;47:409-414
- 69- Jones BH, Fleischer DE, Sharma VK, Heigh RI, Shiff AD, Hernandez JL, et al. Yield of repeat wireless video capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1058-1064
- 70- Gerson L, Kamal A. Cost-effectiveness analysis of management strategies for obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008;68:920-936
- 71- Fujimori S, Seo T, Gudis K, Tanaka S, Mitsui K, Kobayashi T, et al. Diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding using combined capsule endoscopy and double balloon endoscopy: 1-year follow-up study. *Endoscopy* 2007;39:1053-1058
- 72- Monzón H, Forné M, González C, Esteve M, Martic JM, Rosinach M, et al. Mild enteropathy as a cause of iron-deficiency anaemia of previously unknown origin. *Dig Liver Dis* 2011;43:448-453
- 73- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664
- 74- Shawnee MS, McDougall H, Nelson DB, Bond JH. Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1637-1642
- 75- Vannella L, Aloe Spiriti MA, Cozza G, Tardella L, Monarca B, Cuteri A, et al. Benefit of concomitant gastrointestinal and gynaecological evaluation in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:422-430
- 76- Sánchez-Capilla AD, De La Torre-Rubio P, Redondo-Cerezo E. New insights to occult gastrointestinal bleeding: From pathophysiology to therapeutics. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:271-283
- 77- Kim DH, Byeon J-S, Lee SK, Choi KD, Ye BD, Yoon SM, et al. Usefulness of double balloon endoscopy in patients with surgically distorted intestinal anatomy. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:737-742
- 78- Macdonald J, Porter V, McNamara D. Negative capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding predicts low rebleeding rates. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;68:1122-1127
- 79- ASGE Standards of Practice Committee, Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, et al. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010;72:471-479
- 80- Albert JG, Nachtigall F, Wiedbrauck F, Dollinger MM, Gittinger FS, Hollerback S, et al. Minimizing procedural cost in diagnosing small bowel bleeding: comparison of a strategy based on initial capsule endoscopy versus initial doubleballoon enteroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:679-688
- 81- Descamps C, Schmit A, Van Gossum A. "Missed" upper gastrointestinal tract lesions may explain "occult" bleeding. *Endoscopy* 1999;31:452-455
- 82- Santhakumar C, Liu K. Evaluation and outcomes of patients with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:479-486
- 83- Leaper M, Johnston MJ, Barclay M, Dobbs BR, Frizelle FA. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004;36:499-503
- 84- Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R, Marmo C, Galasso D, Costamagna G. Obscure recurrent gastrointestinal bleeding: a revealed mystery? *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1020-1026
- 85- Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Lee FY, Schmidt CM, Lee SD. Clinical implications of the white nipple sign and its role in the diagnosis of esophageal variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2103-2109
- 86- Yap CK, Ng HS. Cap-fitted gastroscopy improves visualization and targeting of lesions. *Gastrointest Endosc* 2001;53:93-95
- 87- Ibrahim AM, Hackford AW, Lee YM, Cave DR. Hemorrhoids can be a source of obscure gastrointestinal bleeding that requires transfusion: report of five patients. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1292-1294
- 88- Van Turenhout ST, Oort FA, Terhaar sive Droste JS, Coupé VM, van der Hulst RW, Loffeld RJ, et al. Hemorrhoids detected at colonoscopy: an infrequent cause of false-positive fecal immunochemical test results. *Gastrointest Endosc* 2012; 76:136-143

- 89- Luján- Sanchis M, Ferrer-Barceló L, Larrey-Ruiz L, Fernández-Urién I, Torres-González C, Pastor-Mateu R, et al. Rendimiento de la cápsula endoscópica en la hemorragia digestiva baja de origen oscuro. *RAPD ONLINE* 2015;38:149-154
- 90- Vlachogiannakos J, Papaxoinis K, Viazis N, Kegioglou A, Binas I, Karamanolis D, et al. Bleeding lesions within reach of conventional endoscopy in capsule endoscopy examinations for obscure gastrointestinal bleeding: is repeating endoscopy economically feasible? *Dig Dis Sci* 2011;56:1763-1768
- 91- Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, ET al. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001;121:1073-1079
- 92- Blich M, Fruchter O, Edelstein S, Edoute Y. Somatostatin therapy ameliorates chronic and refractory gastrointestinal bleeding caused by diffuse angiodysplasia in a patient on anticoagulation therapy. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:801-803
- 93- Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011;141:1629-1637
- 94- Scaglione G, Pietrini L, Russo F, Franco MR, Sorrentini I. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:935-942
- 95- Arizmendez NP, Rudmik L, Poetker DM. Intravenous bevacizumab for complications of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015 Jul 22doi: 10.1002/alr.21587. [Epub ahead of print]
- 96- Romagnuolo J, Brock AS, Ranney N. Is Endoscopic Therapy Effective for Angioectasia in Obscure Gastrointestinal Bleeding?: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Gastroenterol* 2014 Dec 16. [Epub ahead of print]
- 97- Norton ID, Wang L, Levine SA, Burgart LJ, Hofmeister EK, Rumalla A, et al. Efficacy of colonic submucosal saline solution injection for the reduction of iatrogenic thermal injury. *Gastrointest Endosc* 2002;56:95-99
- 98- Conway JD, Adler DG, Diehl DL, Farraye FA, Kantsevov SV, Kaul V, et al. Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc* 2009;69:987-996
- 99- Endo H, Matsuhashi N, Inamori M, Akimoto K, Ohya T, Yanagawa T, et al. Rebleeding rate after interventional therapy directed by capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol* 2008;8:12 doi: 10.1186/1471-230X-8-12
- 100- Baptista V, Marya N, Singh A, Rupawala A, Gondal B, Cave D. Continuing challenges in the diagnosis and management of obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:523-533