



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Diagnosis and Therapeutic Endoscopic
Management of Mid-Gastrointestinal Bleeding**
**Manejo Endoscópico Diagnóstico y Terapéutico
de la Hemorragia Digestiva Media**

D. Enrique Pérez-Cuadrado Robles

2015



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Interna

**MANEJO ENDOSCÓPICO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO
DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA MEDIA**

**DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC ENDOSCOPIC
MANAGEMENT OF MID-GASTROINTESTINAL BLEEDING**

Tesis Doctoral con mención internacional

Presentada por:

Enrique Pérez-Cuadrado Robles

Dirigida por:

Enrique Pérez-Cuadrado Martínez

Rafael Latorre Reviriego

Murcia, 2015.

A mis hermanos

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Dr. Pérez-Cuadrado Martínez y Dr. Latorre Reviriego, por apoyarme desde un inicio con la confección de los artículos de la tesis y revisarlos en numerosas ocasiones, aportándome ideas que yo no hubiera sabido desarrollar solo.

A las auxiliares, enfermeras, administrativas, celadoras y médicos del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Morales Meseguer, que hacen que mi trabajo diario sea además en un ambiente agradable y ¡ con mucho sentido del humor!.

A mis compañeros de piso y amigos, Miguel y Jess, por soportarme los muchos días que me he quedado hasta altas horas de la noche escribiendo en el ordenador.

A Miguel Ángel alias Eme, por tener la extraña cualidad de siempre estar ahí.

A mis hermanos: Alba, Alejandro y Angelita, a los que dedico esta Tesis. Ellos son, con mi familia, los responsables de gran parte de mi fuerza interior.

A mi compañera de residencia, Ángela, por ser tan cercana y positiva con todos los objetivos que me marco, para que siga siendo como una madre para mí.

A Enrique, por saber elegir con tiento los momentos en los que es jefe, los que es amigo y los que es padre.

A la persona más valiente que conozco, Elodie, porque siempre me ha apoyado en todas mis empresas por muy locas que parezcan.

RELACION ALFABETICA DE ABREVIATURAS

Español

- CE: Cápsula endoscópica
- EDB: Enteroscopia de doble balón
- GIST: Tumor del estroma gastrointestinal
- HDOO: Hemorragia digestiva de origen oscuro
- HDM: Hemorragia digestiva media
- IC: Intervalo de confianza
- ID: Intestino Delgado
- LD: Lesión de Dieulafoy
- TMID: Tumores malignos de intestino delgado
- TR: Tiempo real

Inglés

- CE: Capsule endoscopy
- CI: Confidence interval
- DBE: Double balloon enteroscopy
- DL: Dieulafoy's lesion
- GIST: Gastrointestinal stromal tumor
- MGIB: Mid-gastrointestinal bleeding
- MSBT: Malignant Small Bowel Tumors
- OGIB: Obscure gastrointestinal bleeding
- RT: Real time
- SB: Small bowel

INDICE GENERAL

1. Parte I: Introducción.....	1
1.1. Introducción general.....	2
1.2. Objetivos.....	3
1.3. Introducción a los artículos presentados.....	3
1.4. Principales contribuciones científicas.....	5
2. Parte II: Relación de artículos.....	7
3. Parte III: Conclusiones.....	12
4. Parte IV: Resumen General.....	15
5. Parte V: Extended Summary.....	24
6. Parte VI: Bibliografía.....	33
7. Parte VII: Apéndice.....	36

Parte I

Introducción

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL

La hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) actualmente se define por consenso como el sangrado persistente o recurrente del que no se identifica su origen tras la realización de una endoscopia digestiva alta y una colonoscopia hasta el ángulo de Treitz y ciego-íleon terminal respectivamente [1]. Estas dos exploraciones se deberían completar para algunos autores con técnicas de imagen radiológicas, fundamentalmente la tomografía computarizada, con lo que se podría atribuir el origen del sangrado al intestino delgado (ID).

La HDOO puede tener una presentación manifiesta mediante hematemesis, hematoquecia o melenas, o bien larvada u “oculta” mediante anemia ferropénica de origen digestivo con el test de sangre oculta en heces positivo. Estas dos formas clínicas tienen implicaciones directas en la presunción de su etiología y manejo diagnóstico y terapéutico del paciente. Sin embargo, a pesar de la orientación anterior, en muchos casos no se llega a un diagnóstico etiológico, sobre todo en caso de HDOO oculta.

En este sentido, la cápsula endoscópica (CE) y la enteroscopia de doble balón (EDB) constituyen dos exploraciones de primera línea en el algoritmo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes y la HDOO es su principal indicación.

Por un lado, la CE es un procedimiento no invasivo introducido en España a finales del año 2001, que permite la visualización de todo el ID mediante la captura de 2 fotografías por segundo, con una muy baja tasa de complicaciones [2]. En las últimas guías de práctica clínica [3-5], la CE debería realizarse en primer lugar ante una HDOO no masiva para intentar definir el origen del sangrado y orientar el manejo posterior y vía de la EDB.

Por otro lado, la EDB se realiza con un enteroscopio dedicado con sobretubo, ambos con un balón en su extremo distal que puede ser inflado hasta 45mmHg, fijando el ID. Ello permite la tracción con movimiento “*push and pull*” y avance secuencial en ciclos, de ambos instrumentos. La vía de abordaje puede ser anterógrada (oral) o retrógrada (anal) dependiendo de los datos clínicos y de procedimientos realizados previamente, especialmente de la CE. La EDB permite un amplio abanico de opciones terapéuticas del armamentario endoscópico convencional (coagulación con argón, polipectomía,

terapias de inyección con adrenalina, dilataciones, prótesis etc.) así como toma de biopsias.

1.2. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis doctoral han sido los siguientes:

1. Definir las posibles variables que pueden condicionar en el rendimiento diagnóstico de la CE/EDB y evaluar la concordancia diagnóstica entre ambas técnicas.
2. Clarificar el papel de estas en casos controvertidos de manejo especial con escaso consenso en las guías de práctica clínica, como los tumores malignos de ID (TMID) y la HDOO masiva.

1.3. INTRODUCCIÓN A LOS ARTÍCULOS PRESENTADOS

Si bien la CE y EDB tienen una alta rentabilidad diagnóstica, hay numerosos factores que inciden en su sensibilidad y especificidad, tales como el tipo de lesión, el momento de ejecución de la técnica respecto del inicio del episodio hemorrágico, la preparación intestinal, presencia de adherencias o estenosis etc. Además, en determinadas situaciones, como ante la sospecha de TMID o hemorragia digestiva media (HDM) masiva manifiesta se puede requerir un manejo urgente.

En el primer trabajo presentado [6], se lleva a cabo un estudio retrospectivo de una gran cohorte de 1078 y 621 pacientes en los que se realizó una CE y EDB respectivamente en un centro de referencia, desde el año 2004 hasta el 2014. Se hizo un análisis comparativo para caracterizar la concordancia diagnóstica entre ambas técnicas realizadas en 332 pacientes y se describieron los casos no concordantes. Los factores que podrían haber intervenido en su rendimiento y concordancia diagnóstica, como el tipo de presentación y especialmente el tipo de lesión, fueron caracterizados. Con la finalidad de tener un enfoque clínicamente útil, se consideraron hallazgos diagnósticos positivos sólo aquellas

lesiones que pudieran explicar el cuadro clínico del paciente. Las linfangiectasias, petequias, erosiones aisladas o cualquier entidad que no explicara por sí misma la HDOO en cada caso concreto, fueron consideradas negativas. Así mismo, se analizó el tiempo entre la presentación clínica y la ejecución de la técnica.

Posteriormente, una vez definido el rendimiento diagnóstico de la CE y EDB en las distintas situaciones clínicas y en base a los distintos tipos de lesiones, realizamos un análisis más pormenorizado del papel de estos procedimientos en situaciones concretas con bajo nivel de consenso.

Los TMID son lesiones raras, constituyendo del 3 al 6% de todas las neoplasias gastrointestinales [7]. Así mismo, el rol de la EDB en pacientes con estas lesiones no está bien definido, ya que la terapéutica endoscópica de las neoplasias de ID es muy limitada y no hay apenas estudios que hayan analizado el impacto diagnóstico de esta técnica en el manejo de los distintos tipos de tumores. La imagen macroscópica del tumor no siempre es diagnóstica y en ocasiones la toma de muestras tampoco afianza el diagnóstico, sobre todo en caso de componente submucoso como por ejemplo en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) [8].

El objetivo del segundo trabajo [9] fue definir el papel de la EDB en los TMID, analizando su rentabilidad histológica, terapéutica e impacto de la técnica en este seleccionado grupo de pacientes. En nuestra serie, se identificaron de forma retrospectiva 28 TMID, constituyendo una de las casuísticas europeas más largas publicadas hasta la fecha.

La HDOO masiva constituye una entidad que merece, por su gravedad y particularidades, un manejo y consideración diferenciada. Hay muy pocos estudios hasta la fecha que analicen el rol de la CE y EDB en esta entidad. La mayor parte de guías recientes de HDOO consideran, con un bajo-medio nivel de evidencia, que la EDB debería indicarse en primer lugar (antes que la CE), debiendo valorarse también realizar otros estudios radiológicos en primera línea (angio-TC, angiografía, etc) [10]. El papel de la CE en estos casos parece relegado, debido fundamentalmente a que podría retrasar

la terapéutica al seguir un circuito habitual sin indicación/lectura urgente, a pesar de su conocida alta rentabilidad diagnóstica en pacientes con HDOO manifiesta reciente.

Finalmente, en el tercer estudio presentado [11], se analiza el abordaje combinado urgente mediante CE y EDB en pacientes con HDOO masiva manifiesta, definida como aquella de menos de 24 horas de evolución. En una serie de 27 pacientes, se estudia el impacto de ambas técnicas en el curso evolutivo de estos pacientes, tanto evaluadas por separado como en su abordaje combinado. Además de ser una situación excepcional con escasos estudios al respecto en la literatura (la gran mayoría casos clínicos), una de las novedades más importantes de este trabajo radica en que en la mayoría de los casos recogidos se realizó CE (en 16 casos con lectura el tiempo real) previamente a la EDB para analizar su utilidad en el diagnóstico y localización del origen de la HDM así como en la indicación de EDB y su vía (oral o anal).

1.4. PRINCIPALES CONTRIBUCIONES CIENTIFICAS

Los tres trabajos publicados constituyen el análisis profundo de la casuística de CE y EDB en los pacientes con HDOO del Hospital Morales Meseguer entre los años 2006-2014.

1.4.1. Diagnosis agreement between capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding at a referral center.

El análisis de la concordancia entre CE y EDB constituye uno de los estudios europeos mono céntricos publicados de concordancia diagnóstica con mayor número de casos hasta la fecha. Esto ha permitido la descripción del nivel de acuerdo diagnóstico entre ambas técnicas para lesiones que rara vez causan HDM como los divertículos de ID o la lesión de Dieulafoy (LD). A nivel nacional, constituye la serie descriptiva de pacientes más numerosa descrita tanto de CE como EDB, teniendo gran difusión al ser publicada tanto en versión española como inglesa.

1.4.2. Role of double-balloon enteroscopy in malignant small bowel tumors.

En este artículo se describe una de las series de TMID evidenciados por EDB más grandes a nivel europeo. Se demuestra que además de la capacidad diagnóstica de la técnica y la toma de biopsias, la enteroscopia puede facilitar el manejo posterior y modificar el curso evolutivo de un 25% de estos pacientes al orientar, evitar o retrasar la cirugía.

1.4.3. Emergency double-balloon enteroscopy combined with real-time viewing of capsule endoscopy: A feasible combined approach in acute overt-obscure gastrointestinal bleeding?

Este trabajo trata el abordaje de pacientes con HDOO masiva en el que hasta la fecha la EDB urgente se había indicado como procedimiento de primera línea por su capacidad diagnóstica y terapéutica. Sin embargo, en el estudio presentado se demuestra que la CE puede ser administrada previa a la EDB orientando y optimizando el posterior abordaje endoscópico sin retrasar de forma significativa la terapéutica. Son muy escasos en la literatura los estudios sobre la HDOO masiva aguda, sin existir ninguno hasta la fecha que analizara de forma específica el abordaje combinado con CE en tiempo real (TR) y EDB, a excepción de casos clínicos y series cortas.

El presente artículo fue incorporado a la guía clínica de la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (ESGE) poco después de su publicación [5], modificando la evidencia científica hasta la fecha. Desde estas últimas recomendaciones de la ESGE, la CE podría ser considerada de primera línea en estos pacientes (recomendación pobre, moderado nivel de evidencia).

Parte II

Relación de artículos

RELACION DE ARTICULOS PRESENTADOS

1. **Artículo 1:** Pérez-Cuadrado-Robles E, Esteban-Delgado P, Martínez-Andrés B, Zamora-Nava LE, Rodrigo-Agudo JL, Chacón-Martínez S et al. Diagnosis agreement between capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding at a referral center. Rev Esp Enferm Dig. 2015; 107(8):495-500.

URL:<http://reed.es/articulo.php?volumen=107&numero=8&seccion=originales&articulo=2978>

2. **Artículo 2:** Robles EP, Delgado PE, Conesa PB, Andrés BM, Guggiana MF, Mateos EA et al. . Role of double-balloon enteroscopy in malignant small bowel tumors. World J Gastrointest Endosc. 2015; 10; 7(6):652-8.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4461939/>

3. **Artículo 3:** Pérez-Cuadrado Robles E, Bebia Conesa P, Esteban Delgado P, Zamora Nava LE, Martínez Andrés B, Rodrigo Agudo JL et al. Emergency double-balloon enteroscopy combined with real-time viewing of capsule endoscopy: a feasible combined approach in acute overt-obscure gastrointestinal bleeding?. Dig Endosc. 2015; 27(3):338-44.

URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/den.12384/abstract;jsessionid=F30F8F07DAC7188A74E952BC0F1AE0C9.f02t03>

Diagnosis agreement between capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding at a referral center.

[Pérez-Cuadrado-Robles E](#), [Esteban-Delgado P](#), [Martínez-Andrés B](#), [Zamora-Nava LE](#), [Rodrigo-Agudo JL](#), [Chacón-Martínez S](#), [Torrella-Cortes E](#), [Shanabo J](#), [López-Higueras A](#), [Muñoz-Bertrán E](#), [Hallal H](#), [Latorre R](#), [López-Albors O](#), [Soria F](#), [Bebia-Conesa P](#), [Pérez-Cuadrado-Martínez E](#).

Abstract

BACKGROUND AND AIM:

Capsule endoscopy and double balloon enteroscopy are well-recognized procedures in obscure gastrointestinal bleeding, with many factors that may influence their diagnosis yield. The aim of the present study was to characterize the degree of agreement between both techniques with focus on the type of lesion in a large cohort of patients at a referral center.

MATERIAL AND METHOD:

One thousand two hundred and nine capsules were administered in 1,078 patients and 381 enteroscopies were performed in 361 patients with obscure-gastrointestinal bleeding from 2004 to 2014.

RESULTS:

Both procedures were carried out in 332 patients (mean age: 65.22 +/- 15.41, 183 men) and they have a similar diagnosis yield (70.5% vs. 69.6%, $p = 0.9$). Overall enteroscopy diagnosis yield was higher within patients with a previous positive capsule endoscopy (79.3% vs. 27.9%, $p < 0.001$). The degree of agreement was very good for polyps (0.89 [95% CI: 0.78-0.99]), good for vascular lesions (0.66 [95% CI: 0.55-0.77]) and tumors (0.66 [95% CI: 0.55-0.76]) and moderate for ulcers (0.56 [95% CI: 0.46-0.67]). Diverticula (0.39 [95% CI: 0.29-0.5]) achieved a fair agreement. The results of CE and DBE differed in 73 patients (22%).

CONCLUSIONS:

The present study confirms that although overall diagnostic yield by capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy is similar, there are many factors which can modify these values, mainly the type of lesion.

Role of double-balloon enteroscopy in malignant small bowel tumors.

[Robles EP](#), [Delgado PE](#), [Conesa PB](#), [Andrés BM](#), [Guggiana MF](#), [Mateos EA](#), [Caballero MF](#), [Agudo JL](#), [Martínez SC](#), [Latorre R](#), [Soria F](#), [Gutiérrez JM](#), [Martínez EP](#).

Abstract

AIM:

To assess the double-balloon enteroscopy (DBE) role in malignant small bowel tumors (MSBT).

METHODS:

This is a retrospective descriptive study performed in a single center. All consecutive patients who underwent a DBE with final diagnosis of a malignant neoplasm from 2004 to 2014 in our referral center were included. Patient demographic and clinical pathological characteristics were recorded and reviewed. MSBT diagnosis was achieved either by DBE directed biopsy with multiple tissue sampling, endoscopic findings or histological analysis of surgical specimen. We have analyzed double-balloon enteroscopy impact in outcome and clinical course of these patients.

RESULTS:

Of 627 patients, 28 (4.5%) (mean age = 60 ± 17.3 years) underwent 30 procedures (25 antegrade, 5 retrograde) and were diagnosed of a malignant tumor. Patients presented with obscure gastrointestinal bleeding (n = 19, 67.9%), occlusion syndrome (n = 7, 25%) and diarrhea (n = 1, 3.6%). They were diagnosed by DBE biopsy (n = 18, 64.3%), histological analysis of surgical specimen (n = 7, 25%) and unequivocal endoscopic findings (n = 2, 7.1%). Gastrointestinal stromal tumor (n = 8, 28.6%), adenocarcinoma (n = 7, 25%), lymphoma (n = 4, 14.3%), neuroendocrine tumor (n = 4, 14.3%), metastatic (n = 3, 10.7%) and Kaposi sarcoma (n = 1, 3.6%) were identified. DBE modified outcome in 7 cases (25%), delaying or avoiding emergency surgery (n = 3), modifying surgery approach (n = 2) and indicating emergency SB partial resection instead of elective approach (n = 2).

CONCLUSION:

DBE may be critical in the management of MSBT providing additional information that may be decisive in the clinical course of these patients.

Emergency double-balloon enteroscopy combined with real-time viewing of capsule endoscopy: a feasible combined approach in acute overt-obscure gastrointestinal bleeding?

[Pérez-Cuadrado Robles E](#), [Bebia Conesa P](#), [Esteban Delgado P](#), [Zamora Nava LE](#), [Martínez Andrés B](#), [Rodrigo Agudo JL](#), [López Higuera A](#), [López Martín A](#), [Latorre R](#), [Soria F](#), [Pérez-Cuadrado Martínez E](#).

Abstract

BACKGROUND AND AIM:

There are few data concerning emergency double-balloon enteroscopy (DBE) and its usefulness in the management of severe acute obscure gastrointestinal bleeding (OGIB). The aim of this retrospective study was to evaluate emergency DBE and capsule endoscopy (CE) in patients with overt OGIB, analyzing the feasibility of this combined approach.

METHODS:

Emergency DBE in patients with overt OGIB was defined as performance within 24 h of symptom onset. We reported 27 patients (16 men, mean age: 64.6 ± 17.9 years) with overt severe bleeding who underwent 29 emergency DBE (22 anterograde, 7 retrograde). Of 27 patients, 16 (59.3%) underwent CE with real time (RT) viewing.

RESULTS:

Patients were diagnosed with the following: Dieulafoy's lesion (DL; $n = 11$, 40.7%), angioectasia ($n = 7$, 25.9%), tumors ($n = 4$, 14.8%), diverticulum ($n = 3$, 11.1%), ulcers ($n = 2$, 7.4%). We diagnosed 23 lesions amenable to endoscopic hemostasis and successfully treated 21 of them (77.8%). DL detection rate was statistically higher in the emergency DBE group than in OGIB patients with DBE done 24 h after symptom onset (40.7% vs 0.9%, respectively, $P < 0.001$). Combined approach with RT viewing by CE correctly modified DBE management in four patients (25%).

CONCLUSIONS:

Emergency DBE is feasible, safe and effective in acute OGIB and may avoid major surgery, diagnosing and successfully treating most patients. Combined approach with RT viewing by CE is especially useful to identify recurrent bleeding vascular lesions such as DL that may be easily misdiagnosed by non-emergency DBE.

Parte III

Conclusiones

CONCLUSIONES

- Aunque el nivel de acuerdo diagnóstico es similar entre la CE y EDB de forma global, esta puede variar notablemente para cada tipo de lesión.
- La concordancia diagnóstica entre CE y EDB según el tipo de lesión es alta en pólipos, lesiones vasculares y tumores. El nivel de acuerdo entre ambas es bajo en la LD y en el sangrado sin lesión identificada.
- La EDB puede modificar el curso evolutivo de pacientes con TMID hasta en un 25% de los casos evitando o retrasando la cirugía. Este procedimiento permite identificar la localización tumoral y sus características, proporcionando información adicional que influye en su manejo posterior.
- Las lesiones vasculares y en particular la LD situada habitualmente en ID proximal constituyen una de las causas más frecuentes de HDM manifiesta severa recurrente.
- La EDB urgente es un procedimiento efectivo en la HDOO masiva, encontrando lesiones sugestivas de tratamiento endoscópico en la mayoría de los casos. El procedimiento combinado con CE en TR se ha demostrado eficaz como primera línea, siendo especialmente útil para determinar el nivel de la hemorragia y orientar el abordaje posterior con EDB.

CONCLUSIONS

- Although the degree of diagnostic agreement is similar between the capsule endoscopy (CE) and double-balloon enteroscopy (DBE), this can vary significantly for each type of lesion.
- The diagnosis agreement between CE and DBE according to the type of lesion is high in polyps, vascular lesions and tumors. The degree of agreement between both is low for Dieulafoy's lesion (DL) and bleeding without lesion identified.
- DBE may modify clinical outcome of patients with malignant small bowel tumors (MSBT) in up to 25% of cases by modifying or avoiding surgery. This procedure allows to identify the tumor location and characteristics, providing additional information that may influence further management.
- Vascular lesions and DL usually located in proximal small bowel (SB) are one of the most frequent causes of recurrent severe overt mid-gastrointestinal bleeding (MGIB).
- Emergency DBE is an effective procedure in massive obscure gastrointestinal bleeding (OGIB), finding lesions amenable to endoscopic therapy in most of cases. Combined approach with real-time (RT) by CE has shown to be effective as fist-line, being especially useful to determine the level of the bleeding and guiding further DBE route.

Parte IV

Resumen General

INTRODUCCIÓN

La CE y la EDB son procedimientos plenamente establecidos en el manejo de la HDOO, alcanzando un rendimiento diagnóstico similar que puede variar con el tipo de lesión. Sin embargo, hay pocos datos con respecto a la utilidad y viabilidad de ambas técnicas en varias situaciones especiales como en pacientes con HDM manifiesta aguda activa o TMID.

MATERIAL Y MÉTODOS

Artículo 1

Todos los pacientes con HDOO en los cuales una CE y EDB fueron realizadas entre enero del año 2004 y abril del 2014 en nuestro hospital fueron incluidos. La HDOO fue definida de acuerdo con la Sociedad Americana de Gastroenterología y el tipo de sangrado (HDOO manifiesta vs. HDOO oculta) fue considerado. La CE o EDB se consideró positiva cuando una fuente de sangrado fue detectada aunque no se evidenciara la lesión causante. Los hallazgos fueron considerados clínicamente significativos (positivos) si pudieron explicar la situación clínica del paciente. De otro modo, el procedimiento fue considerado negativo. Para ambos procedimientos, cuando varias lesiones potencialmente sangrante fueron diagnosticadas, solo la de mayor potencial fue incluida en el análisis.

Los hallazgos identificados por CE y/o EDB fueron categorizados en los siguientes grupos: lesiones vasculares, úlceras o erosiones múltiples, tumores, pólipos, divertículos y sangrado intraluminal sin lesión identificada. Las variables categóricas fueron comparadas mediante el test de χ^2 o de Fischer. Las variables de distribución normal continuas fueron analizadas mediante el la *t* de Student y las no-normales mediante el Test de la U de Mann-Whitney. El test de McNemar fue empleado para los datos apareados. Una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa. Por último, la concordancia diagnóstica entre los resultados de la EDB y CE fue definida como la

identificación del mismo tipo de lesión por ambos procedimientos para el mismo paciente y proceso. El nivel de acuerdo diagnóstico se ha evaluado por medio del *índice kappa* con un intervalo de confianza (IC) del 95% interpretando sus valores como sigue: 0 a 0.19 (escasa), 0.2 a 0.39 (razonable), 0.4 a 0.59 (moderada), 0.6 a 0.79 (buena) y 0.8 a 1 (muy buena). Se empleó el paquete estadístico SPSS v.21 (IBM, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Artículo 2

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo. Todos los pacientes con un TMID en los que se realizó una EDB en nuestra institución fueron investigados. Las características clínico-patológicas y demográficas de los pacientes fueron consideradas. El diagnóstico de TMID fue mediante biopsia directa por EDB, hallazgos de imagen endoscópica o análisis histológico tras la cirugía. Los endoscopistas fueron conscientes de los hallazgos previos obtenidos mediante CE u otros procedimientos. El abordaje de la EDB fue seleccionado basándose en la información previa a la EDB. Cuando la localización era incierta, el abordaje oral fue preferido. Los datos de la EDB incluyendo su indicación, abordaje, hallazgo endoscópico, localización tumoral, tiempo de la exploración, diagnóstico histológico por biopsia, terapéutica empleada y complicaciones fueron recogidos.

Finalmente, hemos analizado cómo la EDB influencia el manejo y pronóstico de los TMID. En este sentido, evitar o modificar la cirugía electiva o urgente fue considerado como el criterio de evaluación principal. Un análisis estadístico descriptivo fue empleado para describir las variables clínico-patológicas, hallazgos endoscópicos y radiológicos. Las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes y las continuas como media (DE).

Artículo 3

Entre enero del 2004 y abril del 2014, se realizó al menos una EDB en 621 pacientes en el Hospital Morales Meseguer. De esos 621, la presentación clínica fue HDOO en 361.

Finalmente, en 27 (7.5%) de los mismos (16 hombres, 11 mujeres, edad media: 64.6 ± 17.9 años) se realizaron 29 EDB urgentes (22 anterógradas, 7 retrógradas) por HDOO manifiesta aguda y fueron incluidos en el estudio. El curso clínico y desenlace de estos pacientes fue evaluado de forma prospectiva, considerando la tasa de resangrado, el número de procedimientos y la terapia endoscópica o cirugía.

La visión en TR por CE fue también considerada. Rapid Access RT es un dispositivo que permite la visualización en TR por CE y puede ser rápidamente empleado tras el inicio de los síntomas. En nuestro protocolo para estos pacientes seleccionados con una alta sospecha de HDOO activa, una enfermera entrenada en el manejo del dispositivo lo chequeaba cada 10 minutos. La enfermera anotaba el momento de la administración de la cápsula y cuando la primera imagen de ID visualizada. En caso de visualizar sangre en un check-point, él/ella avisó al endoscopista. Si las primeras imágenes de sangrado se detectaron antes de 100 minutos tras la primera imagen de ID, una EDB urgente anterógrada fue llevada a cabo, con el dispositivo de TR aun funcionando. Sin embargo, si las primeras imágenes de sangrado por TR fueron identificadas después de 100 minutos, una preparación fue administrada y se realizó una EDB urgente retrógrada.

Con el fin de clarificar el rol de la EDB como procedimiento urgente, hemos considerado estrictamente solo los pacientes en los cuales la misma fue realizada entre las 24 horas tras el inicio de los síntomas. Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Artículo 1

Durante el periodo 2004-2014 se realizaron 1768 capsulas, de las cuales 1209 (68.4%) fueron en 1078 pacientes por HDM manifiesta ($n = 249$, 23.1%) u oculta ($n = 829$, 76.9%). Nueve de las mismas fueron ubicadas en ID con introductor mediante. Setenta y una pruebas (5.9%) se consideraron insatisfactorias debido a complicaciones como retención de la CE ($n = 34$) o fallo técnico ($n = 12$) así como a mala preparación ($n = 25$). La retención fue a nivel de ID en 10 casos debido a estenosis por enfermedad de Crohn

($n = 6$), tumores ($n = 3$) o adherencias ($n = 1$) que se resolvieron mediante EDB ($n = 5$), cirugía ($n = 2$) o espontáneamente ($n = 3$). El resto de retenciones fueron a nivel de estómago ($n = 20$) y esófago ($n = 4$) resolviéndose con la retirada de la cápsula mediante endoscopia digestiva alta ($n = 14$) o de forma espontánea ($n = 10$). Dado que parte de las cápsulas insatisfactorias fueron repetidas, finalmente sólo se consideraron nulas en 41 pacientes (3.8%).

En el mismo periodo de tiempo, en 621 pacientes se realizó una EDB en nuestro centro, siendo en 361 de ellos (58.1%) por HDM. Se realizaron 381 EDB empleando un abordaje anterógrado ($n = 277$, 76.7%), retrógrado ($n = 64$, 17.7%) o combinado ($n = 20$, 5.5%). El tatuaje fue realizado en el 85.7% del total de pacientes. En cuanto a las complicaciones derivadas de la técnica, hubo 2 perforaciones y una pancreatitis aguda [9]. Todos los pacientes se recuperaron con manejo conservador excepto uno en el que una perforación en sigma al inicio del procedimiento requirió manejo quirúrgico urgente

Si se tiene en cuenta el abordaje combinado con ambas técnicas, se realizaron los dos procedimientos en 332 pacientes (edad media: 65.22 ± 15.41 años, 183 hombres) con una mediana de tiempo de 30 días (rango: 0-352) entre ambas. En 37 pacientes (11.1%) se realizó la EDB con un intervalo de tiempo superior a los 90 días debido a las siguientes razones: retraso de procedimiento por alto riesgo anestésico ($n = 15$), rechazo inicial del paciente ($n = 9$), otros motivos ($n = 13$). Con respecto a la CE, los tiempos medianos de tránsito gástrico e intestinal fueron de 18 (rango: 1-480) y 237 (rango: 28-518) minutos, respectivamente. La exploración total de ID con CE se obtuvo en 298 pacientes (89.8%). La mediana de tiempo de la EDB fue de 75 minutos (rango 7-220) y sólo en 18 pacientes (5.4%) la enteroscopia fue completa. La mayoría de los pacientes sin una CE en los que se realizó EDB directamente fue por HDM masiva y/o urgente, alteraciones post-quirúrgicas o contraindicaciones a la CE.

El rendimiento diagnóstico global para la detección de hallazgos positivos por la EDB fue superior en pacientes con una CE positiva previa respecto de los que tenían una CE negativa (79.3% vs. 27.9% respectivamente, $p < 0.001$), siendo también significativo este dato para la detección de lesiones de ID (79.5% vs. 46.9%, respectivamente, $p < 0.001$).

El rendimiento diagnóstico global para hallazgos positivos fue estadísticamente superior en la CE respecto a la EDB (81.6% vs. 69.9% respectivamente, $p < 0.001$). La CE detectó 234 lesiones de ID en 271 hallazgos positivos, por lo que 37 pacientes (13.6%) tuvieron un sangrado evidenciado para la CE sin lesión causante identificada. De entre estos 37 pacientes, en 29 se confirmaron por EDB los siguientes hallazgos: angiodisplasia ($n = 12$), LD ($n = 8$), úlcera ($n = 4$), tumor o pólipo ($n = 1$), divertículos ($n = 1$), varices yeyunales ($n = 1$), malformación arteriovenosa ($n = 1$) y sangrado sin lesión objetivada ($n = 1$). Los restantes 8 pacientes con un sangrado sin lesión identificada en CE tuvieron una EDB negativa. Por lo tanto, si consideramos sólo los hallazgos positivos con una lesión causante evidenciada, la CE y la EDB tuvieron rendimientos diagnósticos similares (70.5% vs. 69.6%, $p = 0.9$).

Los resultados entre la CE y la EDB difirieron en 73 pacientes (22%) (56 con CE-positiva y EDB-negativa y 17 con CE-negativa y EDB-positiva). Los 56 pacientes con CE-positiva y EDB-negativa, la CE diagnosticó angiodisplasias ($n = 22$, 39.28%), úlceras ($n = 17$, 30.4%), tumores ($n = 6$, 10.7%), pólipos ($n = 2$, 3.6%), divertículos ($n = 1$, 1.8%) y sangrado sin lesión identificada ($n = 8$, 14.3%). La mayoría de estas lesiones ($n = 50$, 89.3%) eran de localización yeyunal y la vía de abordaje fue oral en 45 casos (80.4%).

Todas las lesiones fueron localizadas con ambos procedimientos con una tasa similar y los únicos hallazgos con una diferencia estadísticamente significativa en sus rendimientos diagnósticos por CE y EDB fueron el sangrado sin lesión identificada (11.1% vs. 0.3% respectivamente, $p < 0.001$) y la LD (0.9% vs. 3.6% respectivamente, $p = 0.004$). Las úlceras se detectaron en el 12.7% de los pacientes con CE y el 9.9% de los mismos mediante EDB, pero esta diferencia no fue significativa ($p = 0.1$). En cuanto a los tumores, CE y EDB tuvieron 7 y 8 falsos negativos respectivamente (30.4% vs. 33.3%, $p = 0.8$).

De forma general, el *índice kappa* para hallazgos positivos fue moderado (0.41 [95% IC: 0.31-0.51]). Sin embargo, el nivel de concordancia diagnóstica entre los resultados por CE y EDB para cada lesión obtuvo resultados más dispares, siendo muy buena para pólipos (0.89 [95% IC: 0.78-0.99]), buena en las angiodisplasias (0.73 [95% IC: 0.62-0.84]) y tumores (0.66 [95% IC: 0.55-0.76]) y moderada para úlceras (0.56 [95% IC: 0.46-0.67]).

Los divertículos (0.39 [95% IC: 0.29-0.5]), y la LD (0.39 [95% IC: 0.31-0.48]) tuvieron una concordancia razonable entre ambos procedimientos.

Artículo 2

De 627 pacientes consecutivos en los que se realizaron 880 EDB en nuestro centro de referencia, en 89 (14.2%) se confirmó un tumor de ID. En 28 pacientes (4.5%) (edad media: 60 ± 17.3 años) se realizaron 30 EDB (25 anterógrada, 5 retrógrada) (tiempo mediano: 65 min, rango: 20-160) y fueron diagnosticados de un TMID. La indicación más frecuente fue HDOO (67.9%). La presentación clínica de los pacientes fue HDOO manifiesta ($n = 9$, 32.1%), HDOO oculta ($n = 10$, 35.7%), síndrome obstructivo ($n = 8$, 28.6%) y diarrea ($n = 1$, 3.6%). LA EDB fue indicada después de la CE en 17 casos (60.7%) y este procedimiento confirmó el TMID en 14 casos (82.4%). Una retención de la cápsula fue objetivada en 4 casos debido a estenosis de ID identificando el tumor en dos de ellos y retirada mediante EDB en todos los pacientes. En 20 pacientes (71.4%) se confirmó finalmente un TMID mediante biopsia por EDB.

Siete tipos histológicos distintos de TMID fueron encontrados. La mayoría de ellos estaban localizados en el yeyuno ($n = 20$, 71.4%) seguidos del íleon ($n = 8$, 28.6%). El TMID más frecuente fue el GIST ($n = 8$, 28.6%), seguido del adenocarcinoma ($n = 7$, 25%), linfoma ($n = 4$, 14.3%) y tumor neuroendocrino ($n = 4$, 14.3%). El GIST fue también el TMID más frecuente en pacientes con HDOO (36.8%). La inyección de tatuaje fue realizada en 21 casos (75%) y guio la cirugía programada ($n = 8$, 28.6%) o urgente ($n = 5$, 17.9%).

En conclusión, la EDB modificó el curso clínico y pronóstico de 7 pacientes (25%), retrasando o evitando la cirugía urgente ($n = 3$), modificando el abordaje quirúrgico ($n = 2$) e indicando cirugía urgente mediante resección parcial de ID en vez de un abordaje programado ($n = 2$). Es interesante remarcar que entre estos 7 casos, en solo 3 (42.9%) la cirugía fue retrasada o evitada por la terapéutica endoscópica.

Artículo 3

La mayoría de EDB urgentes fueron realizadas en pacientes seleccionados con una larga historia personal de HDOO severa sin causa identificada previamente. De 27 pacientes, 15 tenían una larga historia de episodios recurrentes de sangrado.

Se realizó una CE urgente con visionado en TR en un total de 16 pacientes (59.3%) antes de la EDB y en los restantes 11 casos (40.7%) se realizó una EDB urgente directa. En todos los casos se realizó la EDB entre las 24 horas tras el inicio de los síntomas. Además, la EDB intraoperatoria fue realizada en tres pacientes.

El visionado en TR por CE no se llevó a cabo en 11 pacientes por datos previos clínicos o endoscópicos que informaban sobre la localización aproximada del sangrado ($n = 3$), escáner abdominal urgente con contraste que localizó la hemorragia ($n = 2$) y pacientes con intubación orotraqueal en los cuales no fue posible administrar la cápsula ($n = 6$). El endoscopista detectó en TR los siguientes hallazgos: sangre roja fresca en ID sin lesión identificada ($n = 14$), angiodisplasia yeyunal ($n = 1$) y tumor yeyunal con sangrado activo ($n = 1$). El TR modificó el abordaje inicial previsto por EDB basado en datos clínicos en tres pacientes con una hemorragia masiva y clarificó la elección de un abordaje anterógrado en un paciente con hematoquecia y hematemesis. En 16 pacientes con un manejo combinado con TR, la lesión responsable del sangrado no fue identificada en la primera EDB en tan sólo un paciente (6.25%).

Empleando la EDB urgente, los pacientes fueron diagnosticados como sigue: LD ($n = 11$, 40.7%), angioectasia ($n = 7$, 25.9%), tumores ($n = 4$, 14.8%), divertículos ($n = 3$, 11.1%) y úlceras ($n = 2$, 7.4%). De 11 LD, nueve (91.8%) se localizaron en el yeyuno y solo dos (18.2%) en el íleon. La tasa de detección de LD fue estadísticamente más alta en el grupo de EDB urgente que en pacientes con HDOO y una EDB realizada 24 horas después del inicio de los síntomas (40.7% vs. 0.9%, $p < 0.001$). En conclusión, hemos diagnosticado 23 lesiones (85.1%) sugestivas de tratamiento endoscópico y realizamos de forma satisfactoria hemostasia endoscópica en 21 de ellos (91.3%). La cirugía urgente fue requerida en cuatro pacientes. Tres pacientes necesitaron cirugía programada con una resección parcial de ID. Tras la hemostasia inicial satisfactoria, tres LD (30%) y dos

angioectasias (28.6%) resangraron. En todos los casos de resangrado, la terapéutica endoscópica fue satisfactoria y no se requirió cirugía urgente.

CONCLUSIONES

- Aunque el nivel de acuerdo diagnóstico es similar entre la CE y EDB de forma global, esta puede variar notablemente para cada tipo de lesión.
- La concordancia diagnóstica entre CE y EDB según el tipo de lesión es alto en pólipos, lesiones vasculares y tumores. El nivel de acuerdo entre ambas es bajo en la LD y en el sangrado sin lesión identificada.
- La EDB puede modificar el curso evolutivo de pacientes con TMID hasta en un 25% de los casos evitando o retrasando la cirugía. Este procedimiento permite identificar la localización tumoral y sus características, proporcionando información adicional que influye en su manejo posterior.
- Las lesiones vasculares y en particular la LD situada habitualmente en ID proximal constituyen una de las causas más frecuentes de HDM manifiesta severa recurrente.
- La EDB urgente es un procedimiento efectivo en la HDOO masiva, encontrando lesiones sugestivas de tratamiento endoscópico en la mayoría de los casos. El procedimiento combinado con CE en TR se ha demostrado eficaz como primera línea, siendo especialmente útil para determinar el nivel de la hemorragia y orientar el abordaje posterior con EDB.

Parte V

Extended Summary

INTRODUCTION

CE and DBE are well-established procedures in the management of OGIB, achieving a similar diagnostic yield that may vary with the type of lesion. However, there are few data concerning the usefulness and feasibility of both techniques in several special situations such as patients presenting with acute ongoing overt-MGIB and MSBT.

MATERIAL AND METHODS

Article 1

All patients with OGIB in whom a CE and DBE were performed between January 2004 and April 2014 at our hospital were included. OGIB was defined according to the published position statement of the American Gastroenterological Association and the type of bleeding (obscure-overt vs. obscure-occult) was considered. Positive CE or DBE was achieved when a bleeding source was detected even if the underlying lesion was not identified. The findings were considered clinically significant (positives) if they could explain the clinical presentation of the patient. Otherwise, the procedure was considered negative. For both procedures, when several potentially bleeding lesions were diagnosed, only the one with the highest potential was retained for the analysis.

Findings identified by CE and/or DBE were categorized in the following groups: Vascular lesions, ulcers or multiples erosions, tumors, polyps, diverticulum and intraluminal bleeding with no lesion identified. Categorical variables were compared using χ^2 test or Fischer's exact test. Normally distributed continuous variables were analyzed by Student *t* test and non-normally distributed variables by the Mann-Whitney U-test. Mc Nemar's test for paired data was used. A p-value<0.05 was considered as statistically significant. Finally, the diagnosis agreement between the results of CE and DBE was defined as the identification of the same type of lesion by both procedures for the same patient and process. The degree of diagnosis agreement was assessed by kappa index with a Confidence Interval (CI) as follows: 0 to 0.19 (slight), 0.2 to 0.39 (fair agreement), 0.4 to 0.59 (moderate), 0.6 to 0.79 (good) and 0.8 to 1.0 (very good). The 95% confidence

interval (CI) for kappa index was calculated. SPSS version 21 was used (IBM, SPSS Inc, IL, USA).

Article 2

This is a retrospective descriptive study. All consecutive patients with MSBT who underwent a DBE procedure in our institution were investigated. Patients demographic and clinical pathological characteristics were recorded. MSBT diagnosis was achieved either by DBE directed biopsy, endoscopic findings or histological analysis of surgical specimen. Endoscopists were aware of prior findings reported by CE or other previous techniques. DBE approach was selected based on the information prior to DBE procedure. When the location was uncertain, the oral approach was preferred. DBE data including indication, approach, endoscopic findings, tumor location, time of the procedure, biopsy histological diagnosis, therapeutics and complications were collected.

Finally, we analyzed how DBE procedure influenced MSBT management and outcome. In this sense, avoiding or modifying the elective or emergency surgery approach was considered as the main evaluation criterion. Descriptive statistics were used to describe clinical pathological features, endoscopic and radiological findings. Categorical variables were calculated as percentages and continuous variables were expressed as mean values (SD).

Article 3

From January 2004 to April 2014, 621 patients underwent DBE at Morales Meseguer Hospital. Of these 621, 361 presented with OGIB. Finally, 27 (7.5%) of these patients (16 men, 11 women, mean age: 64.6 ± 17.9 years) underwent 29 emergency DBE procedures (22 anterograde, 7 retrograde) for overt acute OGIB and were included in the present study. Clinical course and outcome of patients were prospectively assessed, considering rebleeding rate, number of procedures and endoscopy therapy or surgery. Real-time viewing by CE was also considered.

Rapid Access RT is a handheld device that enables real-time viewing during CE and can be quickly applied after onset of symptoms. In our protocol for these selected patients with a high suspicion of active OGIB, a nurse trained in the handling of the CE device checked the RT viewer every 10 min. The nurse noted the time of administration of the capsule and when the first SB image was viewed. In case of blood detected at a check-point, he/she warned the endoscopist. As the initial fresh blood images were detected before 100min after the first SB image, an emergency antegrade approach by DBE was carried out, with the capsule device still recording. However, if the initial bleeding of RT was identified at more than 100min, a preparation solution was given and the patient underwent emergency retrograde DBE. In order to clarify the role of DBE as an emergency procedure, we strictly considered only patients in whom DBE was done within 24 h of onset of symptoms. Descriptive statistics for the data are presented.

RESULTS AND DISCUSSION

Article 1

From 2004 to 2014, 1768 capsules have been administered. Of these, 1209 (68.4%) were performed in 1078 patients with overt MGIB ($n = 249$, 23.1%) or occult MGIB ($n = 829$, 76.9%). Endoscopy-assisted delivery device of the capsule was necessary in nine patients. Seventy-one procedures (5.9%) were considered unsatisfactory due to complications as CE retention ($n = 34$), technique/software failure ($n = 12$) and inadequate cleansing ($n = 25$). CE retention was located in the SB in 10 cases because of Crohn's stenosis ($n = 6$), tumors ($n = 3$) and adhesions ($n = 1$). They were resolved by DBE ($n = 5$), surgery ($n = 2$) and spontaneously ($n = 3$). Other retentions were located in stomach ($n = 20$) and esophagus ($n = 4$), and they were resolved by upper-endoscopy removal of the capsule ($n = 14$) or spontaneously ($n = 10$). Since a proportion of unsatisfactory capsules were repeated, they were finally considered null in only 41 patients (3.8%).

During the same period of time, a DBE was performed in 621 patients at our center, being 261 of them (58.1%) because of MGIB. Three-hundred and eighty-one DBE were performed by an anterograde ($n = 277$, 76.7%), retrograde ($n = 64$, 17.7%) or combined ($n = 20$, 5.5%) approach. Tattoo injection was performed in the 85.7% of the total of patients. Concerning procedure-related complications, there were two perforations and one acute pancreatitis. All patients recover with conservative management, except one in which a sigma perforation at the beginning of the procedure required emergency surgery.

Considering the combined approach with both techniques, CE and DBE were performed in 332 patients (mean age: 65.22 ± 15.41 years, 183 men) with a median time of 30 days (range: 0-352) between both procedures. Among 37 patients (11.1%) a DBE was performed with an interval time greater than 90 days because of the following: delay of the procedure because of the high anesthetic risk ($n = 15$), initial patient refusal ($n = 9$), other reasons ($n = 13$). Regarding the CE, gastric and SB median times were 18 (range: 1-480) and 237 (range: 28-518) minutes respectively. Most of the patients who underwent a direct-DBE with no previous CE performed had a massive and/or emergency OGIB, post-surgical alterations or contraindications to CE.

Overall diagnosis yield by DBE was higher within patients with a previous positive-CE compared to those who have a negative-CE for positive findings (79.3% vs. 27.9% respectively, $p < 0.001$) and for the detection of SB lesions (79.5% vs. 46.9%, respectively, $p < 0.001$). Overall diagnosis yield for positive findings was statistically superior by CE compared to DBE (81.6% vs. 69.9% respectively, $p < 0.001$). Two-hundred thirty-four SB lesions in 271 positive findings were confirmed by CE, therefore 37 patients (13.6%) had a SB bleeding confirmed by CE with no underlying lesion identified. Of these 37 patients, 29 were confirmed by DBE to have the following: angiodysplasia ($n = 12$), DL ($n = 8$), ulcers ($n = 4$), tumors or polyps ($n = 1$), diverticula ($n = 1$), jejunal varices ($n = 1$), arteriovenous malformation ($n = 1$) and bleeding with no underlying lesion identified ($n = 1$). The remaining 8 patients with a bleeding and no underlying lesion identified by CE

had a negative-DBE. Thus, regarding only positive findings with a confirmed lesion, the CE and DBE achieved similar diagnosis yields (70.5% vs. 69.6%, $p = 0.9$).

The results of CE and DBE differed in 73 patients (22%) (56 CE-positive DBE-negative and 17 CE-negative DBE-positive cases). Among the 56 CE-positive DBE-negative patients, CE diagnosed angiodysplasias ($n = 22$, 39.28%), ulcers ($n = 17$, 30.4%), tumors ($n = 6$, 10.7%), polyps ($n = 2$, 3.6%), diverticula ($n = 1$, 1.8%) and bleeding with no underlying lesion identified ($n = 8$, 14.3%). Most of these lesions ($n = 50$, 89.3%) were located in jejunum and the approach was by oral route in 45 cases (80.4%).

All lesions were identified similarly by both procedures. The only findings with a difference statistically significant in their diagnosis yield by CE and DBE were the bleeding with no underlying lesion identified (11.1% vs. 0.3% respectively, $p < 0.001$) and the DL (0.9% vs. 3.6% respectively, $p = 0.004$). Ulcers were detected in 12.7% of patients by CE and 9.9% of them by DBE, but this difference was not significant ($p = 0.1$). Regarding tumors, the CE and DBE had 7 and 8 false negatives respectively (30.4% vs. 33.3%, $p = 0.8$).

Altogether, the kappa index for positive findings was moderate (0.41 [95% CI: 0.31-0.51]). However, the degree of agreement between the results of CE and DBE by each type of lesion obtained varied values. This degree of agreement was very good for polyps (0.89 [95% CI: 0.78-0.99]), good for angiodysplasias (0.73 [95% CI: 0.62-0.84]) and tumors (0.66 [95% CI: 0.55-0.76]) and moderate for ulcers (0.56 [95% CI: 0.46-0.67]). Diverticula (0.39 [95% CI: 0.29-0.5]) and DL (0.39 [95% CI: 0.31-0.48]) achieved a fair agreement between both procedures.

Article 2

Of 627 consecutive patients who underwent 880 DBEs at our referral center, 89 (14.2%) were confirmed to have a small bowel tumor. Twenty-eight patients (4.5%) (mean age \pm SD: 60 \pm 17.3 years) underwent 30 DBEs (25 anterograde, 5 retrograde) (median time: 65 min, range: 20-160) and were diagnosed of a MSBT. The most common indication was OGIB (67.9%). Patients presented with overt-OGIB ($n = 9$, 32.1%), occult-OGIB ($n = 10$, 35.7%), occlusion syndrome ($n = 8$, 28.6%) and diarrhea ($n = 1$, 3.6%). DBE was indicated following CE in 17 cases (60.7%) and this procedure confirmed the MSBT in 14 cases (82.4%). The capsule was retained in 4 cases due to SB stenosis identifying the tumor in two of them and retrieved by DBE in all patients. Twenty patients (71.4%) were finally confirmed to have a MSBT by DBE biopsy.

Seven different histological types of MSBT were found. Most of them were located in jejunum ($n = 20$, 71.4%) followed by ileum ($n = 8$, 28.6%). The most common malignant tumor was GIST ($n = 8$, 28.6%) followed by adenocarcinoma ($n = 7$, 25%), lymphoma ($n = 4$, 14.3%) and neuroendocrine tumor ($n = 4$, 14.3%). GIST was also the most common MSBT within OGIB patients (36.8%). Tattoo injection was performed in 21 cases (75%) and guided elective ($n = 8$, 28.6%) or emergency surgery ($n = 5$, 17.9%).

In summary, DBE modified the clinical course and outcome in 7 patients (25%), delaying or avoiding emergency surgery ($n = 3$), modifying surgery approach ($n = 2$) and indicating emergency SB partial resection instead of elective approach ($n = 2$). It's interesting to note that within these 7 patients, in only 3 cases (42.9%) surgery was delayed or avoided due to endoscopic therapy.

Article 3

Most emergency DBE were carried out in selected patients with a long personal history of severe OGIB and no cause identified by previous procedures. Of 27 patients, 15 had a long history or recurrent bleeding episodes.

A total of 16 patients (59.3%) underwent emergency CE with RT viewing before DBE and the remaining 11 (40.7%) directly underwent DBE. All had DBE within 24 h of the onset of symptoms. In addition, intraoperative DBE was carried out in three patients. RT by CE was not done in the 11 patients because of previous clinical and endoscopic data that reported the approximate location of the bleeding ($n = 3$), emergency enhanced CT scan that located the SB bleeding ($n = 2$) and patients with orotracheal intubation in whom it was not possible to give the capsule ($n = 6$). The endoscopist detected in RT the following findings: fresh blood in SB without an identified lesion ($n = 14$), bleeding jejunal angioectasia ($n = 1$) and bleeding jejunal tumor ($n = 1$). This RT viewing modified the initial approach of DBE based on clinical data in three patients with massive hemorrhage and clarified the choice of antegrade approach in one patient with hematochezia and hematemesis. For the 16 patients with a combined approach with RT, the lesion responsible for the bleeding was not identified with the first DBE procedure in one patient only (6.25%).

Using emergency DBE, patients were diagnosed with the following: DL ($n = 11$, 40.7%), angioectasia ($n = 7$, 25.9%), tumor ($n = 4$, 14.8%), diverticulum ($n = 3$, 11.1%) and ulcer ($n = 2$, 7.4%). Of 11 DL nine (91.8%) were located in the jejunum and only two (18.2%) in the ileum. The DL detection rate was statistically higher in the emergency DBE group than in OGIB patients with a DBE done after 24 h of symptoms onset (40.7% vs. 0.9%, respectively, $p < 0.001$). In summary, we diagnosed 23 lesions (85.1%) amenable to endoscopic treatment and successfully carried out endoscopic hemostasis in 21 of them (91.3%). Emergency surgery was required in four patients. Three patients underwent elective surgery with partial SB resection. After successful primary hemostasis, three DL (30%) and two angioectasias (28.6%) rebled. In all rebleeding cases, endoscopic therapy was successful and no additional emergency surgery was carried out.

CONCLUSIONS

- Although the degree of diagnostic agreement is similar between the CE and DBE, this can vary significantly for each type of lesion.
- The diagnosis agreement between CE and DBE according to the type of lesion is high in polyps, vascular lesions and tumors. The degree of agreement between both is low for DL and bleeding without lesion identified.
- DBE may modify clinical outcome of patients with MSBT in up to 25% of cases by modifying or avoiding surgery. This procedure allows to identify the tumor location and characteristics, providing additional information that may influence further management.
- Vascular lesions and DL usually located in proximal SB are one of the most frequent causes of recurrent severe overt MGIB.
- Emergency DBE is an effective procedure in massive OGIB, finding lesions amenable to endoscopic therapy in most of cases. Combined approach with RT by CE has shown to be effective as fist-line, being especially useful to determine the level of the bleeding and guiding further DBE route.

Parte VI

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007; 133(5):1697-717.
- [2] Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini F et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004; 126(3):643-53.
- [3] 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(3):471-9.
- [4] Ohmiya N, Nakagawa Y, Nagasaka M, Tahara T, Shibata T, Nakamura M et al. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnosis and treatment. *Dig Endosc*. 2015; 27(3):285-94.
- [5] Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015; 47(4):352-76.
- [6] Pérez-Cuadrado-Robles E, Esteban-Delgado P, Martínez-Andrés B, Zamora-Nava LE, Rodrigo-Agudo JL, Chacón-Martínez S et al. Diagnosis agreement between capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding at a referral center. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015; 107(8):495-500.
- [7] Gay G, Delvaux M. Small-bowel endoscopy. *Endoscopy* 2008; 40:140-146.
- [8] He Q, Bai Y, Zhi FC, Gong W, Gu HX, Xu ZM, Cai JQ, Pan DS, Jiang B. Double-balloon enteroscopy for mesenchymal tumors of small bowel: nine years' experience. *World J Gastroenterol*. 2013; 21;19(11):1820-6.
- [9] Robles EP, Delgado PE, Conesa PB, Andrés BM, Guggiana MF, Mateos EA et al. . Role of double-balloon enteroscopy in malignant small bowel tumors. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 10;7(6):652-8.
- [10] 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(3):179-85.

[11] Pérez-Cuadrado Robles E, Bebia Conesa P, Esteban Delgado P, Zamora Nava LE, Martínez Andrés B, Rodrigo Agudo JL et al. Emergency double-balloon enteroscopy combined with real-time viewing of capsule endoscopy: a feasible combined approach in acute overt-obscure gastrointestinal bleeding?. *Dig Endosc.* 2015; 27(3):338-44.

Parte VII

Apéndice

INDEXACIÓN DE LAS REVISTAS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

1. **Revista española de enfermedades digestivas (REED):** Medline, Current Contents, IME, EMBASE/Excerpta Médica, Cancerlit, Bibliomed, Cab Health, Biosis, Scisearch, Healthstar, ADIS LMS Drug Alert, Toxline.
2. **World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (WJGI):** PubMed Central, PubMed, Digital Object Identifier, and Directory of Open Access Journals.
3. **Digestive Endoscopy (DEN):** Academic Search (EBSCO Publishing), Academic Search Alumni Edition (EBSCO Publishing), Academic Search Premier (EBSCO Publishing), Embase (Elsevier), Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Reuters), MEDLINE/PubMed (NLM), Science Citation Index Expanded (Thomson Reuters), SCOPUS (Elsevier), VINITI (All-Russian Institute of Science & Technological Information).

FIGURA ANEXA DEL JOURNAL CITATION REPORTS (JCR)

TITULO ABREVIADO ^	AÑO ◇	CATEGORIAS ◇	FACTOR IMPACTO ◇	CUARTIL ◇	FACTOR_IMPACTO_5_AÑOS ◇	RANKING CATEGORÍA ◇
DIGEST ENDOSC	2014	YA, KI	2.058	Q2	1.976	70/198
DIGEST ENDOSC	2014	YA, KI	2.058	Q3	1.976	54/76
REV ESP ENFERM DIG	2014	KI	1.414	Q4	0	66/76

REPORT

Thesis: Endoscopic diagnosis and treatment management of obscure gastrointestinal bleeding

Applicant: Enrique Pérez-Cuadrado Robles

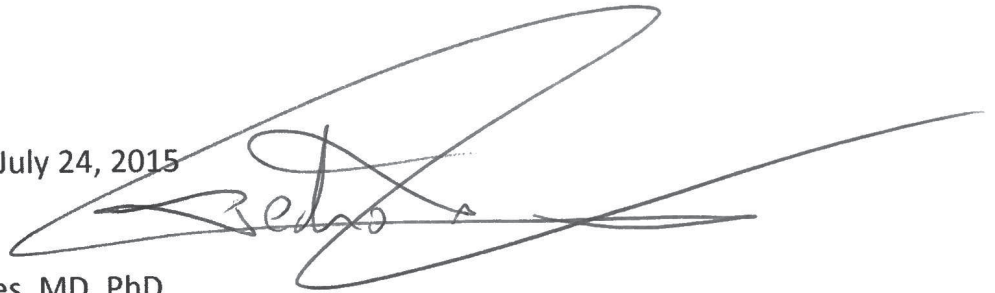
For whom it may concerns

The thesis is well-structured and includes 3 full-papers published in international peer-reviewed journals. They increase the scientific knowledge in the field of management of obscure gastrointestinal bleeding. Moreover, new endoscopic methods namely enteroscopy are presented as valuable tools in the management of small bowel lesions.

For these reasons I believe the thesis is suitable for the access to the degree of Doctor.

Yours faithfully

Porto, Portugal, 24th July 24, 2015

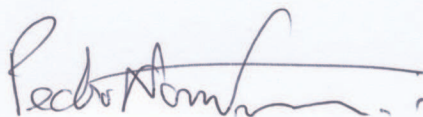
A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pedro Pimentel Nunes', is written over the date and extends across the right side of the page.

Pedro Pimentel Nunes, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Physiology and Cardiothoracic Surgery,
Center for research in health technologies and information systems (CINTESIS)
Faculty of Medicine, University of Porto
Gastroenterology Dept, Oncology Portuguese Institute of Porto

DECLARATION

I hereby certify that the papers authored by Dr. Enrique Pérez-Cuadrado Robles, namely "Diagnosis agreement between capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding at a referral center", "Emergency double-balloon enteroscopy combined with realtime viewing of capsule endoscopy: A feasible combined approach in acute overt-obscure gastrointestinal bleeding?" and "Role of double-balloon enteroscopy in malignant small bowel tumors" are original and that the investigation accurately deals with an important issue in gastroenterological practice.

The thesis is qualified to achieve the PhD degree.



Pedro Manuel Narra de Figueiredo, MD, PhD

(Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal)

Miguel Mascarenhas Saraiva, MD, PhD

Gastroenterology

Director – Gastroenterology Dept – Instituto & Hospital CUF – Porto, Portugal
External Professor – Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal
Phone +351 917503558
miguelms.manoph@gmail.com

Porto, 30th July 2015

To Whom it may concern

I carefully read the articles:

- Diagnosis agreement between capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding at a referral center
- Emergency double-balloon enteroscopy combined with real-time viewing of capsule endoscopy: A feasible combined approach in acute overt-obscure gastrointestinal bleeding?
- Role of double-balloon enteroscopy in malignant small bowel tumors

These articles, presented by Dr. Enrique Pérez-Cuadrado Robles, are of great scientific value and, all together, constitute an important contribution to the scientific knowledge about the role of double-balloon enteroscopy in the Diagnosis and Management of Mid-Gastrointestinal Bleeding.

Based on this, I believe that they represent a valuable and idoneal basis for a thesis intended to give the degree of Doctor.

With my best regards



Miguel Mascarenhas-Saraiva, MD, PhD
