

Hemorragia digestiva de origen oscuro

Haemorrhage obscure origin

Víctor Adolfo Marulanda Sierra, MD,¹ Jaime Obregón Navarro, MD,²
Jorge Elías Salej Higgins, MD,² Carlos Gómez Carrascal, MD,²

RESUMEN

La hemorragia digestiva de origen oscuro es una enfermedad, aunque de menor prevalencia que la hemorragia digestiva alta y baja, no infrecuente, la cual representa un verdadero reto diagnóstico y terapéutico, que involucra el concurso del gastroenterólogo, cirujano general, y del radiólogo intervencionista. Las etiologías de estas patologías son múltiples, las cuales serán descritas en esta revisión. En la última década los métodos para la evaluación, principalmente del intestino delgado, han alcanzado un gran desarrollo, permitiendo un mejor abordaje, tanto diagnóstico como terapéutico de esta entidad, presentando un detallado análisis de este instrumental.

Palabras clave:

Hemorragia digestiva de origen oscuro, etiología, lesiones vasculares, divertículo de Meckel, tumores, vasculitis, esófago-gastroduodenoscopia, enteroscopia push, enteroscopia de doble balón, arteriografía, enteroclasia, tomografía axial computarizada, cápsula endoscópica, enteroscopia intraoperatoria.

SUMMARY

The haemorrhage obscure origin is a pathology less frequent than upper and lower digestive haemorrhage, that represent a true diagnostic and therapeutic challenge, needed to involve the gastroenterologist, general surgeon and radiologist. The etiologies of this illness are multiple and will be described in this. In the last decade, these methods for evaluation, mainly of the small intestine, have reached a big development, allowing a better diagnosis and therapeutic approach to this illness, showing a complete analysis of this instrumental.

Key words:

Obscure digestive bleeding, etiology, vascular abnormalities, meckel diverticulum, tumours, vasculitis, endoscopy upper digestive, colonoscopy, enteroscopy push, enteroscopy double balloon, angiography, enteroclysis, computed tomography, scan, capsule endoscopy, intraoperative enteroscopy surgery.

La hemorragia gastrointestinal de origen oscuro es definida clásicamente como aquel sangrado que persiste o recurre sin una etiología obvia a pesar de una evaluación estándar desde el punto de vista endoscópico (esófago-gastroduodenoscopia y colonoscopia) (1). Es la causa de aproximadamente el 20 al 30% de las 30.000 hospitalizaciones/año en los Estados Unidos de Norteamérica, por sangrado gastrointestinal y de estas sólo la mitad presenta resangrado lo cual genera la necesidad de estudios complementarios. El porcentaje de casos en los cuales no se logra obtener una etiología clara es de aproximadamente 5%, requiriendo estudios

extensivos y probablemente repetitivos al presentar episodios de resangrado (2, 3).

La definición ha sido ampliada por medio de subgrupos los cuales se presentan a continuación (4):

1. Sospecha de sangrado digestivo de origen en el intestino delgado: esta situación clínica se obtiene luego de realizar una exhaustiva evaluación por esófago-gastroduodenoscopia y por colonoscopia total con intubación adecuada del íleon terminal sin haberse obtenido una causa sugestiva de la etiología del sangrado.

¹ Medicina Interna, Gastroenterólogo. Centro Videoendoscopia Enfermedades Digestivas, Colsubsidio, Clínica Nueva. Bogotá, D.C. Colombia.

² Medicina Interna, Gastroenterólogo. Hospital Miliar Central, Centro de Videoendoscopia y enfermedades digestivas. Bogotá, D.C. Colombia.
Fecha recibido: 05-12-06 / Fecha aceptado: 27-02-07

2. Hemorragia de origen oscuro: se asimila a la definición de sospecha de sangrado digestivo de origen oscuro.
3. Hemorragia digestiva oculta: es la presencia de anemia ferropénica o sangre oculta en heces positiva, lo cual significa la presencia de pérdidas crónicas y lentas de sangre a través del tracto gastrointestinal. Actualmente se considera una patología asociada pero de diferente enfoque diagnóstico y terapéutico lo cual la hace estar fuera del alcance de la presente revisión.
4. Hemorragia digestiva de origen oscuro manifiesta (severa): es una forma clínica de hemorragia digestiva de origen oscuro en donde se observa la presencia de melenas, hematoquezia o hematemesis, lo cual sugiere una alta pérdida de volemia con una disminución significativa de los niveles de hemoglobina requiriendo en muchos casos transfusión de hemoderivados y resucitación agresiva con cristaloides y/o coloides.

Es importante aclarar los términos de probabilidad según la etiología en la evaluación de la hemorragia de origen oscuro. En primer lugar, el término definitivo hace referencia a lesiones con sangrado activo o estigmas mayores de sangrado reciente (vaso visible o coágulo adherido) identificado por medio de estudios endoscópicos, radiográficos (arteriografía) o en el caso eventual durante un tiempo quirúrgico. El término probable se refiere a lesiones que, aunque no presentan sangrado activo o estigmas mayores de sangrado reciente, en la clínica hay evidencia de que éstas pueden ser el origen del sangrado como en el caso de melenas para sangrado dependiente del intestino anterior o hematoquezia para sangrado dependiente del intestino delgado o de colon. El último término es el de “lesiones incidentales en referencia a lesiones no sangrantes durante la exploración pero que se encuentran acompañadas de lesiones con estigmas mayores de sangrado o con sangrado activo” (4).

Dentro del contexto de sangrado digestivo de origen oscuro enfocaremos esta revisión en cuanto a su origen y la presentación evaluando las probables etiologías.

1. LESIONES DEPENDIENTES DE TRACTO DIGESTIVO ALTO

Aunque este ítem se encontraría por fuera de las definiciones expuestas previamente es de anotar que hasta el 50% de los sangrados digestivos de origen oscuro son en realidad dependientes del tracto gastrointestinal superior y su origen ha sido pasado por alto en la esófago-gastroduodenoscopia inicial (5, 6). Este grupo puede abarcar hasta el 37,4% de los casos de hemorragia de origen oscuro de características severas según la serie CURE Hemostasis study (6). Las razones existentes para este subdiagnóstico podrían estar dadas por la hipovolemia que pueden colapsar lesiones vasculares tales como várices, angiectasias o hemangiomas, la inexperticia del endoscopista a fin de reconocer lesiones tales como ectasias vasculares antrales, lesiones de Cameron o varices gástricas, la no atribución de su capacidad de sangrado a lesiones como lipomas o lesiones polipoides, y la falla en identificar lesiones pequeñas pero con capacidad de sangrado (lesión de Dieulafoy, úlceras aisladas o angiectasias) (4), por lo cual se recomienda en el sangrado digestivo de origen oscuro de características severas o en presencia de resangrado repetir la endoscopia digestiva alta posterior a una adecuada reanimación por un endoscopista calificado antes de proceder a otros procedimientos diagnósticos.

Se presentan las claves diagnósticas para la identificación de las lesiones más frecuentemente pasadas por alto en la evaluación endoscópica del tracto gastrointestinal superior.

a. Lesiones de Cameron (7-1)

- Se manifiestan frecuentemente con melenas o anemia ferropénica.
- Son lesiones o ulceraciones lineales en el bode inferior de una hernia hiatal por deslizamiento, por lo general, en el aspecto posterior de la misma y que son de la vista frecuentemente en retroflexión.

- Su patogénesis está en relación a trauma mecánico contra en borde crural del diafragma del saco herniario postulándose también un mecanismo isquémico.
- La mayoría de los casos fallan a la terapia con inhibidor de bomba de protones o suplementos de hierro.
- Muchos casos deben ser manejados por medio de funduplicatura.

b. Ectasias vasculares antrales (GAVE) (7-10,12)

- Se presentación es igual como melenas o anemia ferropénica.
- Se tratan de franjas antrales rojizas, elevadas sobre la mucosa y radiales hacia el píloro.
- En la histopatología se encuentra ectasia vascular, fibrohialinosis, hiperplasia muscular y trombosis intramural.
- Difiere de la gastropatía hipertensiva por su presentación endoscópica y fisiopatología.
- La mayoría de pacientes pueden ser manejados con paliación endoscópica por coagulación con argón plasma o neodiminio YAG-láser.

c. Lesión de Diuellafoy (13)

- Criterios diagnósticos: sangrado activo de características arteriales con defecto de la mucosa perilesional menor de 3mm, visualización de vaso visible protruido con mínimo defecto mucoso perilesional o coágulo adherido a un punto de mucosa con mínima lesión en la misma o mucosa de aspecto normal.
- Localización principal en cámara gástrica (74%) seguido de duodeno (11%). Su principal localización esta en el tercio superior del estómago sobre la curvatura menor a 3 cm de la unión gastroesofágica (65%).
- Puede cesar espontáneamente el sangrado al presentarse hipovolemia.
- Manejo con adrenalina más esclerosante: resangrado 55%.

- Manejo ideal: adrenalina más terapia térmica o ligadura con bandas elásticas.
- 1% puede requerir manejo quirúrgico.

2. LESIONES DUODENALES POSBULBARES

Estas lesiones involucran el 18% de la localización etiológica del sangrado de origen oscuro involucrando principalmente las úlceras, divertículos, pólipos que en su mayoría son los asociados a las glándulas de brunner, angiomas o cánceres (6). Todos los pacientes en este grupo presentan lesiones con sangrado activo o estigmas mayores de sangrado reciente, las cuales pueden ser manejadas endoscópicamente por polipectomía o hemostasia endoscópica (4). La posibilidad de que una lesión en esta localización sea pasada por alto es similar a la del grupo 1 (6).

3. LESIONES YEYUNALES

Abarca el 20% de los paciente referidos con hemorragia digestiva de origen oscuro según la serie CURE. Las lesiones más frecuentemente evidenciadas son las vasculares (angiectasias) (6). Otras causas menos comunes son: adenocarcinoma, divertículos, lesiones de la mucosa inducidas por aines, pólipos o úlceras idiopáticas, por ejemplo relacionadas con el síndrome de Zollinger Ellison o divertículo de Meckel en pacientes jóvenes (4). Dichas lesiones deben presentar, para considerarlas como fuente de sangrado, hemorragia activa o estigmas mayores de sangrado reciente, sangre fresca en yeyuno proximal y en cuanto a las angiectasias sangrado en capa luego de ser irrigadas exhaustivamente por el canal de trabajo de un enteroscopio (6). Las lesiones sospechosas de enfermedad celíaca que aunque pueden ocasionar anemia ferropénica por alteración en la absorción enteral de hierro, no deben considerarse como fuente probable de sangrado de origen oscuro en la ausencia de ulceraciones o neoplasia asociada a dicha enfermedad (9).

4. LESIONES ILEALES

Comprometen el 20,9% de las causas de sangrado de origen oscuro, entre las cuales se cuentan lesiones por enfermedad de Crohn, linfomas, adenocarcinomas, tumores carcinoideos, úlceras por infecciones por micobacterias, lipoma (que es el tumor más frecuente de la válvula ileocecal) y menos frecuente la vasculitis, y los procesos infiltrativos submucosos como la amiloidosis. Como en las lesiones yeyunales debe valorarse los estigmas de sangrado para considerar si esta localización es la fuente del sangrado (4, 6).

5. SANGRADO DE ORIGEN OSCURO DE ORIGEN EXTRAINTestinal (14)

Significa un mínimo porcentaje de las fuentes de sangrado digestivo de origen oscuro, deben resaltarse por su importancia el hemossucus pancreático y la hemofilia.

ETIOLOGÍA

A continuación presentaremos una revisión de las etiologías más significativas de sangrado de origen oscuro a nivel de intestino delgado.

Anormalidades vasculares de la mucosa intestinal

Ésta es la mayor fuente de sangrado del intestino delgado representando aproximadamente el 50% de todas las causas, en contraste con el 20% y el 5% en el colon y el tracto digestivo superior respectivamente (15). Las angiectasias vasculares son definidas por la presencia de un vaso ectásico presente sobre un patrón vascular submucoso normal. Histológicamente consisten en una dilatación más distorsión de los vasos sanguíneos recubiertos en ocasiones por músculo liso. Probablemente representan ectasias de vasos sanguíneos normales más que verdaderas malformaciones vasculares por lo cual el término "angiectasia" parece ser el más apropiado (14).

La etiología de las angiectasias no está bien establecida, sin embargo, se han planteado 4 teorías (16, 17):

- Proceso degenerativo vascular relacionado con la edad dado que los estudios epidemiológicos han demostrado como edad media de diagnóstico los 72 años de vida.
- Dada la alta prevalencia de angiectasias en el colon derecho, se ha planteado que la alta tensión a la que es sometida la pared podría explicar la aparición de la alteración vascular, lo cual es fundamentado en la ley de Laplace ($t = d \times p$ donde t: es tensión d: diámetro y p: presión intraluminal).
- Daño endotelial con remodelación vascular por hipoperfusión de la mucosa.
- Alteración de la angiogénesis según los estudios realizados por Junqueira y cols, quienes evidenciaron una fuerte inmunorreactividad del endotelio vascular a los factores de crecimiento endotelial en los vasos angiectásicos intestinales, en estudios realizados principalmente en lesiones del intestino grueso (18).

Endoscópicamente las angiectasias se presentan como lesiones planas o ligeramente elevadas de color rojo, usualmente de 2 a 10 mm de diámetro (19). Estas lesiones pueden ser redondas, estrelladas o en forma de helecho (*fern like margins*) (14). En algunas ocasiones puede estar presente un vaso nutricio prominente, además de un halo pálido perilesional, el cual podría representar un área de relativa desvascularización o fenómenos de shunt perilesionales (20). En el tracto gastrointestinal superior, dichas angiectasias suelen encontrarse más frecuentemente en el estómago y en segundo lugar en el duodeno y en general son menores de 10 mm de diámetro. Es de anotar que hasta un 30% de los pacientes que presentan angiectasias en el tracto digestivo superior, también presentan angiectasias colónicas al ser evaluados concomitantemente con estudios endoscópicos bajos (colonoscopia) (1). Las lesiones de intestino delgado en general son múltiples, de tamaño variado y localización dispersa. Para

clasificar endoscópicamente las angiectasias se remite a la clasificación de Schmit publicada en *Gastrointestinal Endoscopy* en el volumen 48 del año 1998 y que como aspectos descriptivos presentan localización, tamaño y número, siendo útil para la evaluación terapéutica de estas lesiones vasculares (21).

Las angiectasias han sido asociadas a múltiples patologías tales como falla renal crónica, estenosis aórtica, enfermedades del tejido conectivo y enfermedad de Von Willebrand (22, 23). Clínicamente se presentan como melenas, hemorragia oculta o sangrado evidente (*overt bleeding*) y severo. Según la serie de Lewis y cols (24) el 64% presentó como motivo de consulta melenas y un 36% sangre oculta en heces positiva y según la serie de Schmit la mitad de los pacientes se presentaron con hemorragia evidente y el otro 50% presentó anemia ferropénica.

El por qué las angiectasias sangran espontáneamente no está bien establecido. Se ha postulado como probables causas:

- a. Alta presión sanguínea en los capilares de la mucosa.
- b. Trauma de la mucosa generado por los pliegues luminales.
- c. Cambios isquémicos.
- d. Procesos asociados al incremento del factor de crecimiento derivado del endotelio (25).

La historia natural de las angiectasias no está bien comprendida dada la falta de estudios prospectivos con seguimientos a largo plazo y especialmente en las lesiones del intestino delgado. Según la serie de Lewis y cols (26) el 44% de los pacientes con angiectasias de intestino delgado presentó cese espontáneo del sangrado durante el seguimiento promedio de 13 meses de los pacientes. El resangrado es impredecible y varía según la localización, el número de lesiones y la cantidad previa de sangrados.

Otra patología asociada al desarrollo de angiectasias del tracto gastrointestinal es la telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler

Weber. Rendu), una enfermedad hereditaria con carácter autosómico dominante y caracterizada por múltiples ectasias vasculares de mucosas, piel y tracto gastrointestinal, se presenta con episodios recurrentes de sangrado de mucosas nasales o del tracto digestivo. Suele presentarse sólo hasta la cuarta década de la vida con una prevalencia del 15% de los pacientes (27).

Otras lesiones vasculares de la mucosa son los hemangiomas y los tumores hamartomatosos vasculares encontrados a través del tracto gastrointestinal. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y en ocasiones asociadas a lesiones idénticas en diversos órganos extraintestinales y representan únicamente el 5-10% de los tumores benignos del intestino delgado (28). Patológicamente estas lesiones se elevan sobre un plexo vascular submucoso y presentan 3 variedades histológicas: cavernoso, capilar y mixto. Las lesiones cavernosas generalmente son grandes, con gruesas paredes en los canales vasculares en contraste con las lesiones tipo capilar donde los vasos presentan paredes delgadas agrupados en lotes y que son separados por estroma de tejido conectivo deficiente en elastina. Los episodios de sangrado dependientes de las lesiones capilares suelen ser lentos, en ocasiones ocultos mientras que las lesiones cavernosas suelen manifestarse como sangrados evidentes y a menudo severos (14).

La lesión de Diuellafoy es otra patología de la mucosa que debe tenerse en cuenta. Aunque, como se mencionó previamente, es más prevalente en el tracto digestivo superior, puede estar presente a lo largo de todo el tracto gastrointestinal incluyendo el intestino delgado en el 1% de los casos (13). Su diagnóstico en general es difícil y cuando se logra identificar la lesión en el intestino delgado hay presencia de sangrado activo. La mortalidad del sangrado por esta lesión en el intestino delgado permanece aún en el 25% (14).

Tumores

Los tumores del intestino delgado son la causa del 5-10 % de los sangrados digestivos de origen oscuro pero es la forma de presentación del 25

al 53% de estos tumores (29). La media de edad diagnóstica es menor que para la establecida en las angiectasias. Únicamente el 3% de los tumores del tracto gastrointestinal se encuentran localizados en el intestino delgado. Los GIST y los leiomiomas son los tumores más proclives a sangrar en esta localización y en general tienden a cursar con sangrados evidentes (30). Los tumores malignos que más frecuentemente producen hemorragia digestiva de origen oscuro son los carcinoides que en un 40% se ubican dentro de los 60 cm proximales a la válvula ileocecal y en segundo lugar.

Los linfomas primarios en tracto gastrointestinal o en el contexto de una enfermedad sistémica son el segundo de tumor maligno más común en el intestino delgado. Se localizan principalmente en el íleon terminal (53%) en segundo lugar en el yeyuno (12%) y en tercer lugar en el duodeno (12%). Los linfomas primarios por lo general son derivados de células B y podrían ser una complicación de enfermedades intestinales previas como la enfermedad de Crohn o el esprue celiaco se presentan como sangrado de origen oscuro en el contexto de lesiones ulceradas. Los adenocarcinomas que se ubican principalmente a nivel duodenal (54%) y sólo en un 18% a nivel ileal, también pueden presentarse como sangrados digestivos de origen oscuro pero la mayoría de veces éste no es severo, siendo la clínica más frecuente de los originados en el íleon la diarrea crónica y la pérdida de peso (14, 31). Otras lesiones neoplásicas del intestino delgado proclives a cursar con sangrado digestivo son las lesiones metastásicas principalmente del melanoma, del cáncer de seno y del carcinoma renal de células claras (14).

Los estudios preliminares en el abordaje diagnóstico de los tumores en el intestino delgado demostraron que el diagnóstico prequirúrgico se realizaba sólo en el 20-53% de los casos, pero éste aumentó hasta el 60-73% con la llegada de la tomografía axial computarizada. Con la enteroscopia los tumores del intestino delgado ocuparon el 4-6% entre todas las etiologías causantes de hemorra-

gia digestiva de origen oscuro (32). La angiografía igualmente puede detectar hipervascularización de estos tumores hasta en el 86% de los casos (33).

Divertículo de Meckel

El divertículo de Meckel es la lesión congénita más frecuente del tracto gastrointestinal llegando a afectar al 2% de la población. Su presentación es más frecuente en el sexo masculino y se manifiesta clínicamente como sangrado oscuro u oculto (34). Aunque tiene a presentarse en una edad temprana, se ha evidenciado que ésta es la causa de sangrado de origen en el intestino delgado hasta en 2/3 partes de los hombre menores de 30 años; el método diagnóstico de elección es la gamagrafía con tecnecio 99, donde el isótopo es captado por la mucosa gástrica heterotópica, aunque pueden ocurrir falsos negativos, siendo éstos minimizados por la administración previa de gastrina. El tránsito intestinal por enteroclisia puede evidenciar un llenamiento del divertículo por el bario y la angiografía mesentérica puede demostrar el sitio de sangrado. El manejo definitivo es la resección quirúrgica del divertículo (34).

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn, cuando compromete el intestino delgado puede causar sangrados digestivos de origen oscuro u oculto, siendo más frecuente este último. El mecanismo por el cual causa sangrados está en relación a la ulceración que se presenta en la mucosa del intestino delgado (14), debiéndose hacer el diagnóstico diferencial con las lesiones ulcerativas que pueden causar en el intestino delgado las medicaciones principalmente los antiinflamatorios no esteroideos, los inmunomoduladores como la 6-mercaptopurina o la azatioprina y el cloruro de potasio. El grupo belga para el estudio de la enfermedad inflamatoria intestinal, encontró 24 pacientes con enfermedad de Crohn que debutaron con hemorragia digestiva baja y que requirieron transfusión de glóbulos rojos, siendo el 85% de origen colónico y sólo el 15% de origen en el intestino delgado (36).

Lesiones vasculares

En este ítem nos referiremos a las lesiones vasculares diferentes a las angiectasias o hemangiomas vistos anteriormente. Son de importancia los aneurismas mesentéricos, los dependientes de la arteria gastroduodenal o de la arteria pancreática, siendo esta última una complicación de la pancreatitis aguda y/o de un pseudoquistes, los cuales se pueden diferenciar mediante la realización de una tomografía axial computarizada. El abordaje diagnóstico de elección es la arteriografía mesentérica/ceíaca para delinear de forma adecuada la anatomía vascular (37).

Otras lesiones son las várices extraesofágicas las cuales son encontradas en el 1-3% de los pacientes con cirrosis hepática y en el 20-30% de los pacientes con hipertensión portal extrahepática (38). La localización más frecuente de estas várices es el duodeno y el yeyuno proximal siendo menos proclives a presentar ruptura dado que se localizan más profundamente que las várices esofágicas. Éstas son difíciles de encontrar durante el tiempo endoscópico y dado que se encuentran comúnmente asociadas a la presencia de várices gastroesofágicas se le atribuye el sangrado a estas últimas (38).

Vale la pena hacer una pequeña anotación acerca de las fístulas aortoentéricas, que generalmente comprometen la aorta abdominal pero no es infrecuente que comprometan sus ramas principalmente las dependientes del tronco celiaco (35). La mayoría de estas fístulas se presentan en pacientes que han sido sometidos a cirugías vasculares de aneurismas de aorta abdominal con implante de prótesis de dacrón (39). La localización más frecuente es en la tercera porción duodenal, aunque también pueden verse en el yeyuno, íleon, estómago y hasta en el colon. La presentación clásica desde el punto de vista clínico es el “sangrado anunciante” (herald bleed) consistente en hemorragia que cede espontáneamente horas o días previos a un sangrado exanguinante. Por lo tanto, todo paciente que se presente con hemorragia digestiva y que tenga como antecedente una cirugía de aorta abdominal con implante de

dacrón debe ser evaluado para fístula aortoentérica y por lo tanto el endoscopista debe ser muy meticuloso en evaluar la tercera porción duodenal. Hallazgos tales como estrecheces o erosiones a nivel posbulbar pueden ser ignorados o pasados por alto por el endoscopista al no darles la importancia necesaria en el contexto del paciente con antecedente de cirugía de aorta abdominal, según el reporte de Yabu y cols (40).

Vasculitis

Aunque la clínica más frecuente en los pacientes con vasculitis y compromiso de circulación esplácnica es el dolor abdominal, la diarrea crónica, la pérdida de peso y la obstrucción intestinal, el sangrado digestivo también es común. En pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentan dolor abdominal, el 60% tienen compromiso vasculítico de la arteria mesentérica y sólo el 31% en los pacientes con poliarteritis nodosa (41).

El sangrado digestivo en pacientes con vasculitis es visto más frecuentemente en pacientes con poliarteritis nodosa. Esta entidad que compromete las arterias de mediano calibre, forma aneurismas y estenosis que ocasiona dolor por isquemia dado la disminución del flujo vascular y hemorragia por la ruptura de estos aneurismas (42). La arteritis de Takayasu que compromete las arterias de gran calibre excepcionalmente cursa con sangrado digestivo. La vasculitis necrotizante secundaria a lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide puede cursar con sangrado digestivo pero principalmente de tipo oculto por compromiso de los vasa recta y los vasos de pequeño calibre, lo cual también puede ocasionar dolor abdominal, diarrea crónica y fiebre (43). La púrpura de Henoch Shonlein, como forma de vasculitis leucocitoclástica puede en ocasiones cursar con sangrado digestivo de origen en intestino delgado (44). Otros procesos tanto inflamatorios, infiltrativos o infecciosos pueden comprometer los vasos de pequeño calibre principalmente, la amiloidosis, la sarcoidosis, el mieloma múltiple y la tuberculosis (43).

La vasculitis inducida por radiación es otra causa de sangrado digestivo de origen en el intestino delgado. Inicialmente, el intestino delgado irradiado presenta edema, úlceras y sangrado, pero al cabo de un tiempo, que pueden ser meses o años, la enteritis puede ser debida a una vasculitis obliterante y progresiva. Ésta es dosis dependiente y relacionada a la toxicidad de los radicales libres usados (45).

Divertículos

Los divertículos pueden encontrarse en cualquier localización a lo largo del intestino delgado pero son más comunes a nivel del yeyuno (46). Éstos son encontrados hasta en el 2% de las autopsias y en general han sido asintomáticos. Su clínica más frecuente es la diarrea crónica oleosa y la anemia megaloblástica. El sangrado es un evento bastante raro presentándose en sólo el 5% de los pacientes con diverticulosis de intestino delgado y cuando ocurre por lo general es masivo y presenta una alta mortalidad. Además, el hallazgo de divertículos en la evaluación de un sangrado de origen oscuro no significa que éste sea su origen y por lo tanto debe realizarse una evaluación exhaustiva antes de considerarlos como fuente de sangrado.

Causas misceláneas

Entre otras causas encontramos las úlceras posbulbares relacionadas con el síndrome de Zollinger Ellison, secundarias a la presencia de un tumor productor de gastrina. La triada clásica incluye, hipersecreción basal de ácido gástrico, la presencia de un tumor de células del islote pancreático y úlceras posbulbares aunque éstas también pueden encontrarse en la tercera o cuarta porción duodenal y hasta en el yeyuno.

Infecciones como la histoplasmosis, lues, salmonelosis e infección por citomegalovirus, pueden cursar con sangrado de origen en intestino delgado. La tuberculosis merece un aparte especial entre las patologías infecciosas por su alta prevalencia en nuestra población, comprometiendo

principalmente la región ileocecal y la zona de transición yeyuno ileal.

Otros procesos como las patologías infiltrativas, principalmente la amiloidosis, puede cursar con sangrado de origen oscuro siendo este evento relativamente raro. El material amiloide se deposita en las paredes de vasos sanguíneos que nutren la submucosa generando malabsorción, obstrucción intestinal y en algunos casos sangrado digestivo, principalmente en el contexto de formaciones pseudotumorales de material amiloide, el cual altera el control del sangrado dado el compromiso de la pared arterial que no permite el espasmo de los vasos.

Causas de sangrado de origen oscuro externo a intestino delgado (14)

Entre estas encontramos la “wirsungrragia” como una rara complicación de la pancreatitis crónica o del cáncer de páncreas, la hemobilia y el sangrado dependiente del hemosuccus pancreático como complicaciones de un pseudoquiste pancreático. Las otras causas dependientes de el tracto gastrointestinal superior y que no fueron evidenciadas en el estudio de esófago-gastroduodenoscopia en la evaluación inicial ya fueron analizadas.

Clínica

Los pacientes con sangrado digestivo de origen oscuro suelen presentarse con melenas o hematoquezia, y según la severidad del sangrado podrán evidenciarse con signos de hipovolemia tales como taquicardia, ortostatismo, diaforesis o hipotensión. Dentro de la anamnesis es importante interrogar acerca de medicamentos que podrían causar lesiones el tracto gastrointestinal o desencadenar sangrado de lesiones preexistentes tales como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), alendronato, cloruro de potasio y anticoagulantes. Una historia familiar de sangrados gastrointestinales puede orientar a incluir dentro de los diagnósticos probables la telangiectasia hemorrágica hereditaria que dentro del examen físico

encontraremos lesiones típicas en la mucosa oral, labios y extremidades superiores y el síndrome del “nevus azul elástico” (blue rubber bleb nevus) en el cual se encuentran múltiples hemangiomas cutáneos en adición a los que se pueden presentar en el tracto gastrointestinal. Otras causas menos frecuentes a tener en cuenta son: el pseudoxantoma elástico en el cual se puede evidenciar la clásica apariencia de la piel de pollo asociado a vetas angioides en la retina, el síndrome de Ehlers Danlos que se presenta con hiperlaxitud de articulaciones, anormalidades oculares y en las piezas dentales, la neurofibromatosis conocida clásicamente por las lesiones “café con leche” a nivel dérmico y neurofibromas cutáneos que también pueden presentarse a nivel del tracto gastrointestinal, y los síndromes polipósicos familiares que presentan manifestaciones comunes extraintestinales como en el síndrome de Gardner, Cowden Conkhrite-Canada, Peutz-Jegers) y los hallazgos asociados a neoplasias gastrointestinales como el ganglio supraclavicular izquierdo o el ganglio de María-José (Mery-Joseph). Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida pueden presentar hallazgos cutáneos de sarcoma de Kaposi el cual también se puede presentar en el tracto gastrointestinal o alteraciones radiografías de tórax que sugieran compromiso infeccioso (TBC) (47).

Debe igualmente tenerse en cuenta la edad del paciente (48). En personas menores de 40 años son más comunes los linfomas, los tumores carcinoides y adenocarcinomas a nivel del intestino delgado, el divertículo de Meckel, lesión de Dieulafoy, lesiones polipoides asociadas a síndromes de poliposis familiar o enfermedad de Crohn. Las personas mayores de 40 años presentan mayor incidencia de lesiones vasculares tales como angiodisplasias las cuales comprometen hasta el 40% de todas las causas de sangrado gastrointestinal de origen oscuro en este grupo etéreo. Otros factores a tener en cuenta en este grupo son las lesiones asociadas al consumo de AINES, erosiones de Cameron y siendo mucho menos comunes las fístulas aortoentéricas pos-

terior a la corrección de aneurismas de la aorta abdominal, el hemosuccus pancreático o ruptura de aneurisma en el contexto de pancreatitis necrotizante, la hemobilia en relación a neoplasias hepatobiliares o posterior a lesiones quirúrgicas o endoscópicas, trauma o biopsia hepática. Y wirsungrragia (hemosuccus pancreático) si hay antecedente de pancreatitis crónica a tumores de páncreas (14, 47).

La presentación del sangrado como melenas o hematoquezia dependen de la severidad y la localización del sangrado. La hematemesis se encuentra en sangrados cuyo origen está por encima del ángulo de Treitz. La apariencia de la materia fecal es dependiente del tiempo de tránsito de la sangre a través del tracto gastrointestinal, si ha sido menor de 5 horas la característica será como hematoquezia y si es mayor de 20 horas como melenas. También se puede sugerir que si el sangrado es originado en el tracto digestivo alto, en el intestino delgado o en el colon derecho con un tránsito lento, el sangrado se presentará como melenas (9), mientras que la hematoquezia es típica de las lesiones de colon izquierdo y del recto, aunque esto no funciona como paradigma ya que sangrados severos del tracto digestivo alto puede cursar con hematoquezia y sangrados de lenta velocidad del íleon distal o de ciego pueden cursar con melenas (47).

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Estudios endoscópicos preliminares

Aunque la definición de hemorragia digestiva de origen oscuro implica la ausencia de etiología en la esófago-gastroduodenoscopia y colonoscopia, como se comentó anteriormente, en la serie CURE hemostasis study el 34,7% de los pacientes diagnosticados con hemorragia digestiva de origen oscuro presentó hallazgos positivos en un nuevo estudio con esófago-gastrodudenosocopia (6). En cuanto a repetir la colonoscopia total en un paciente con adecuada preparación y con intubación cecal, el rendimiento parece no ser

el adecuado dado que sólo se encuentran nuevas lesiones en un 6% (2) y que podrían ser compatibles con el origen del sangrado. Por lo tanto, es prudente repetir una esófago-gastroduodenoscopia en el paciente que se ha catalogado con hemorragia digestiva de origen oscuro.

Estudios radiológicos

Enterocclisis

Este examen es practicado mediante una sonda de 10 Fr. ubicada en el duodeno distal o en el yeyuno proximal mediante fluoroscopia. Se aplica por técnica de doble contraste bario, aire o metilcelulosa infundido a través del catéter a una velocidad de 75 ml/min, lo cual permite una mejor distensión y visualización del intestino delgado. La sensibilidad diagnóstica es mucho mejor que el tránsito intestinal sin enterocclisis (10-21% vs. 5,6%) (48, 49). Los hallazgos más frecuentes con esta técnica son en su orden: tumores del intestino delgado, divertículos (Meckel o diferentes) y enfermedad de Crohn del íleon terminal (48, 50) siendo particularmente útil ante la sospecha de neoplasia, donde su sensibilidad diagnóstica es del 95% en contraposición al 61% observado en el tránsito intestinal sin enterocclisis (51). La sensibilidad y especificidad para evidenciar hallazgos compatibles con enfermedad de Crohn son bastante altas oscilando entre el 93 a 100% y 97 a 99% respectivamente (52) aunque no es claro si es superior al tránsito intestinal sin enterocclisis, prefiriéndose este último ante la sospecha de enfermedad de Crohn dada la mejor tolerancia del paciente, además de permitir el examen gastroduodenal.

Otros exámenes por enterocclisis son: el entero TAC que a pesar de su utilidad demostrada para el diagnóstico de neoplasias, o cambios secundarios a enfermedad de Crohn – principalmente en esta última– no ha sido claramente validada en el contexto de hemorragia digestiva de origen oscuro (53) y el examen del intestino delgado por medio de resonancia magnética que todavía permanece dentro del campo de estudios científicos (54).

Estudios mediante gamagrafía con glóbulos rojos marcados

Como resultado del mecanismo por el cual se realiza este examen la gamagrafía con glóbulos rojos marcados con tecnecio 99 sólo detecta sangrados activos en el momento del examen a una velocidad de 0,1 ml /min (2). Durante este examen son administrados 20 ml de sangre con eritrocitos marcados con tecnecio 99, las imágenes son tomadas cada 3 segundos por el primer minuto, cada 5 minutos por los próximos 45 minutos y entonces se procede a tomar imágenes cada 15 a 60 minutos según la situación clínica. La sensibilidad diagnóstica de este estudio es bastante variable estando entre el 15-70% (55, 56), siendo superior al 90% para sangrados activos, incluso superior a la angiografía con un valor predictivo positivo del 84%, aunque una localización negativa ha sido evidenciada hasta en un 59 % (57-59). Además, cuando una lesión ha sido identificada por otros medios, la precisión diagnóstica puede caer hasta el 41% (59, 60). El estudio gamagráfico tiene importantes desventajas: primero, sólo puede localizar el sangrado en una región del abdomen, no el sitio exacto del sangrado, segundo, no provee la etiología del mismo y tercero, no provee ninguna capacidad terapéutica. Por lo tanto, este estudio no es recomendable para el abordaje diagnóstico de la hemorragia digestiva de origen oscuro y sólo debe utilizarse en el contexto de sangrados en los cuales no hay posibilidad de intervención endoscópica y en centros en los cuales haya disponibilidad de arteriografía (61).

Angiografía

Este estudio puede ser bastante útil dada su capacidad tanto diagnóstica como terapéutica, sobre todo en pacientes con sangrado severo. Ésta es menos sensible que el estudio gamagráfico, es invasiva y raramente se plantea como estudio de primera línea diagnóstica. Su sensibilidad depende de la velocidad del sangrado, el cual, para tener un resultado positivo debe ser superior a 0,5 ml/min aunque sería más óptimo el resultado si la

velocidad es superior a 1ml/min (62) y en general se plantea en el contexto de un resultado negativo de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos endoscópicos (63). La sensibilidad de la angiografía en el contexto del sangrado digestivo de origen oscuro es aproximadamente del 40% aunque se han reportado cifras hasta del 80% (64-66), y es especialmente útil dentro del contexto diagnóstico en la hemorragia digestiva gastrointestinal de origen oscuro de pacientes en estado postoperatorio. Este examen implica importantes efectos que aumentan la morbilidad de la misma tales como falla renal, disección arterial, colitis isquémica, las cuales han sido reportadas hasta en el 11% de los pacientes sometidos a este examen (67).

Una vez la lesión ha sido identificada, se pueden utilizar medias terapéuticas para detener el sangrado tales como infusión de vasopresina, con importantes efectos secundarios tales como eventos isquémicos agudos, arritmias secundarias y en segunda lugar la embolización con micropartículas con un porcentaje de éxito para detener el sangrado que varía entre el 70-90% (68, 69). La principal complicación es el infarto intestinal que puede ocurrir hasta en el 10% de los casos (69). Si el resultado es negativo, algunos centros en Estados Unidos han reportado el uso de inducción de la hemorragia con anticoagulantes (heparina), trombolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa, RTP-A) o vasodilatadores y sólo debe ser utilizado en centros especializados con radiólogos intervencionistas entrenados (70, 71).

El TAC helicoidal con angiografía por sustracción digital sólo ha sido evaluado en un estudio para el diagnóstico del sangrado digestivo de origen oscuro en donde la evidencia de hemorragia fue detectada en 13 de 18 pacientes (72%) (72), lo cual lo hace un método promisorio para la evaluación diagnóstica pero todavía se encuentra en evaluaciones preliminares, es invasivo y se ha intentado la realización del TAC sin angiografía con fase arterial y venosa por parte de Ernst y

cols quienes evaluaron en 19 pacientes a quienes se le practicaron 14 procedimientos con sangrado digestivo de todos los orígenes, evidenciando sitio de sangrado que fue corroborado por colonoscopia, enteroscopia push o cirugía. Sin embargo, permanece en el campo experimental y no debe ser utilizado para el abordaje diagnóstico de la hemorragia digestiva de origen oscuro (73).

Enteroscopia

La enteroscopia “push” ha sido catalogada de forma tradicional como la mejor modalidad diagnóstica y terapéutica para el abordaje de la hemorragia digestiva de origen oscuro (74). Introducida por Ogoshi en 1973 (75), su uso fue difundido por Parker y Agayoff, usando un colonoscopio para lograr la visualización del intestino delgado (76). Posteriormente, hacia el inicio de la década de los 80 se introdujo la enteroscopia por sonda, pero dado el tiempo de el procedimiento (6-8 horas) ha sido abandonado paulatinamente (77). Con el desarrollo de nuevos instrumentos se ha avanzado en el desarrollo de la técnica de valoración del intestino delgado por medio de colonoscopios pediátricos o enteroscopios desarrollados para este fin y al mismo tiempo con la mejoría de la tecnología en los equipos de video, la enteroscopia ha llegado a ser un examen de rutina en la mayoría de centros en Estados Unidos y Japón, aunque dada la falta de referencias anatómicas en el intestino delgado el examen sigue siendo un procedimiento dispendioso. Al introducir un sobretubo se logró mejorar el índice de intubación del yeyuno, pero algunos estudios sugirieron que no mejoró la sensibilidad diagnóstica y sí se presentaron mayores complicaciones (desgarros de Mallory Weiss, laceraciones faríngeas y gástricas), por lo cual ahora es raramente usada (77). El uso del fluoroscopio para obtener una mejor aproximación anatómica puede ser de utilidad. La exactitud diagnóstica está entre 13-78%, siendo los principales hallazgos, las lesiones vasculares, las úlceras y las neoplasias (78-80). Su utilidad desde el punto de vista terapéutico es de gran importancia en las lesiones vasculares,

y aunque hay una disminución en el tiempo y número de hospitalizaciones al igual que en la cantidad de transfusiones, el resangrado puede ocurrir hasta en el 31% de los pacientes (81, 82). Como principal limitación de este examen, está la corta distancia de intestino delgado que puede ser evaluada, estando entre 50 a 150 cm distal al píloro. Sin embargo, con la llegada de la enteroscopia de doble balón, introducida por Yamamoto (83, 84), con una longitud de 200 cm y un sobre tubo flexible de 140 cm, con la posibilidad de evaluar el intestino delgado de forma anterógrada y retrógrada, se ha mostrado superioridad frente a la enteroscopia convencional, empleando un tiempo de procedimiento de entre 75 a 90 minutos pero entre novatos el tiempo puede variar entre 2 a 3 horas relegando a la enteroscopia convencional a papeles secundarios. La serie más grande de enteroscopia de doble balón publicada en el 2004 (85), incluyó 178 procedimientos en 123 pacientes en donde el sangrado digestivo era la indicación en 66, se logró visualizar completamente el intestino delgado en el 86% y se identificó sitio de sangrado en el 76% de los pacientes; el estudio multicéntrico de enteroscopia de doble balón de los Estados Unidos de Norteamérica incluyó 47 procedimientos en 41 pacientes en los cuales el 63% la indicaciones era hemorragia digestiva. El tiempo promedio de realización del procedimiento fue de 115 minutos y la distancia media evaluada fue de 389 cm. El rendimiento diagnóstico para hemorragia digestiva fue sólo del 52% presentando complicaciones en el 4% de estos pacientes (86). Las complicaciones más comunes son: pancreatitis al inflar el balón proximal en la papila mayor, las laceraciones yeyunales, la broncoaspiración, el íleo paralítico y las microperforaciones. Actualmente la enteroscopia es complementaria a la cápsula endoscópica y algunos expertos consideran que sólo debería realizarse si hay hallazgos positivos en el examen de la cápsula a nivel proximal del intestino delgado. La enteroscopia de doble balón, sola o en conjunto con la cápsula endoscópica debe ser más evaluada en próximos estudios.

Cápsula endoscópica

Este instrumento, desarrollado de forma independiente por los doctores Paul Swain y Gavriel Iddan (87) fue presentado por primera vez en la Semana de enfermedades digestivas del año 2000 y aprobada para el estudio de el sangrado de origen oscuro por la FDA en 2001. La cápsula, endoscopio o videocápsula es un dispositivo plástico descartable que mide 11 x 26 mm y pesa 3,7 gr. Contiene una cámara de metal óxido de silicón, una lente focal, cuatro diodos emisores de luz, dos baterías de óxido de plata y un transmisor por radiotelemetría. La imagen que brinda posee un campo de visión de 140°, magnificación de 1:8, profundidad de 1 a 30 mm, y un tamaño de detección mínimo de aproximadamente 0,1 mm. La cápsula activada, una vez retirada del contenedor magnético, provee de imágenes tomadas a una frecuencia de 2 por segundo hasta que la batería se agota, a las 7 ± 1 horas. El desplazamiento de la cápsula por el tubo digestivo sigue los movimientos peristálticos gastrointestinales fisiológicos.

La preparación para el procedimiento debe ser con ayuno mínimo de 8 horas y para minimizar los restos alimentarios que pueden obstruir la visualización de la mucosa se debe iniciar con una dieta líquida desde el día anterior al examen. Los agentes como el polietilenglicol, la simeticona, el sifosfato sódico o el tegaserod utilizados para mejorar la visualización y el tiempo de tránsito de la cápsula a través del intestino delgado requieren más estudios para ser aprobados (88-94).

El rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica para sangrado digestivo de origen oscuro varía entre el 45 y 66% (95-97), sin embargo, la comparación en estos estudios ha sido con la enteroscopia push lo cual le da poca confiabilidad a estos reportes. Lo más adecuado sería la comparación entre cápsula endoscópica y enteroscopia por doble balón o con enteroscopia intraoperatoria. La única publicación en donde se compara la cápsula endoscópica con enteroscopia intraoperatoria mostró un rendimiento diagnóstico del 83% (98). Un metanálisis de 14 estudios prospectivos

mostró una sensibilidad de la cápsula de 62% en comparación a la enteroscopia convencional de sólo 29% (99). Igualmente el rendimiento diagnóstico depende de si el sangrado es evidente o si se trata de un estudio de anemia ferropénica, siendo el rendimiento en la primera del 87 al 92% y en la segunda sólo del 46 al 56 % (100, 101).

Los riesgos en este examen son bajos siendo la principal el atrapamiento de la cápsula en el tracto gastrointestinal, que puede ocurrir en el 0,75 al 5% de los pacientes (102, 103). La impactación en cricofaríngeo, en un divertículo de Zenker o aspiración traqueal puede ser evitada por la colocación de la cápsula mediante un endoscopio a nivel duodenal. El riesgo de atrapamiento de la cápsula a nivel de intestino delgado se encuentra aumentada en pacientes con enfermedad de Crohn, enteritis por radiación, antecedentes de cirugía abdominal mayor y consumo de antiinflamatorios no esteroideos, por lo cual siempre se recomienda realizar un tránsito intestinal para descartar anomalías anatómicas que incrementen el riesgo de atrapamiento. La cápsula puede quedar en el intestino delgado por semanas o meses (104) y se ha reportado un caso de desintegración de la misma a este nivel (86). Si el colon no es visualizado en las imágenes de la cápsula deberá obtenerse una radiografía de abdomen simple. Sus contraindicaciones serían las anomalías anatómicas que aumenten el riesgo de impactación de la cápsula en el tracto gastrointestinal, los trastornos de deglución y gastroparesia (estas 2 últimas son relativas ya que, como se mencionó anteriormente, la cápsula puede ubicarse en el duodeno por medio de un endoscopio) y, aunque el fabricante realiza una advertencia de no administración a pacientes con cardiodesfibriladores implantables o marcapasos, los estudios más recientes no han encontrado alteración en la calidad de las imágenes o daño en los sistemas de funcionamiento de los marcapasos o los cardiodesfibriladores (105).

Enteroscopia intraoperatoria

Actualmente se considera como el “gold standard”, para el estudio de la hemorragia digestiva de origen oscuro con un rendimiento diagnós-

tico del 83 al 100% (106). Dado que requiere una intervención quirúrgica para ubicar el endoscopio en el intestino delgado, este examen tiene altos costos y una mayor morbilidad que los descritos anteriormente, por lo cual se deja como el último recurso diagnóstico para la evaluación de la hemorragia digestiva cuyo origen se sospecha en el intestino delgado. El equipo utilizado puede ser un enteroscopio o un colonoscopio pediátrico y la vía de inserción, que puede ser transoral o por medio de una enterotomía, dependen de la experiencia y la preferencia del operador. El endoscopio, luego de ser insertado es guiado externamente por el cirujano el cual observa la ubicación de la punta por transiluminación y palpa y observa la pared intestinal para completar la evaluación, debiendo existir una excelente coordinación entre el endoscopista y el cirujano. La insuflación debe ser mínima y la observación de la mucosa debe realizarse de preferencia en la inserción para no confundirse con lesiones inducidas por la introducción del endoscopio, tratándose las lesiones encontradas por métodos endoscópicos o quirúrgicos según el caso. Las complicaciones de la enteroscopia intraoperatoria son las mismas de un procedimiento endoscópico convencional además de los riesgos inherentes a una cirugía abdominal mayor. El procedimiento endoscópico como tal puede complicarse por laceraciones y sangrado intraoperatorio a la cavidad abdominal por tracción del mesenterio. La mortalidad intrahospitalaria a 30 días llega hasta el 6% y la morbilidad hasta el 26% siendo las principales complicaciones el íleo paralítico, la fibrilación auricular, infecciones, síndromes coronarios agudos y enfermedad tromboembólica (107).

CONCLUSIÓN

La hemorragia de origen oscuro es una entidad que involucra al sangrado de origen en el intestino delgado. Ha llamado la atención el importante porcentaje de reclasificación a hemorragia de origen en el tracto digestivo superior por

endoscopias digestivas altas reportadas como normales pero que al ser repetidas pueden encontrarse entidades, fuentes de sangrado que no fueron vistas en la endoscopia inicial. Las etiologías a nivel del intestino delgado pueden ser múltiples requiriendo una adecuada anamnesis y evaluación física para orientar la probable etiología y una adecuada reanimación en el contexto de un sangrado severo. Los métodos diagnósticos han avanzado de forma importante lo cual nos permite contar con herramientas cada vez mejor evaluadas y más sofisticadas para la detección de la fuente, además de la posibilidad de ofrecer oportunidades terapéuticas por métodos endoscópicos, aunque algunos de ellos permanecen en espera de la masificación de su uso en nuestro país.

REFERENCIAS

- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical technical review: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000; 118: 201-221.
- Spiller RC, Parkins RA. Recurrent gastrointestinal bleeding of obscure origin: report of 17 cases and a guide to logical management. *Br J Surg* 1983; 70: 489.
- Thompson JN, Salem RR, Hemingway AP, et al. Specialist investigation of obscure gastrointestinal bleeding. *Gut* 1987; 28: 47.
- Jensen D. Technological review current diagnosis and treatment of severe hemorrhage gastrointestinal obscure gastrointestinal endoscopy 2003; 58(2).
- Waye JD. Small intestinal endoscopy. *Endoscopy* 2001; 33: 24-30.
- Kovacs TOG, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and treatment of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin N Am* 2002; 86: 1319-56.
- Jutabha R, Jensen DM. Gastrointestinal tract bleeding of unknown origin. *Snape W. Consultations in gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders 1995; 155-67.
- Kovacs TOG, Jensen DM. Upper or small bowel hemorrhage presenting as hematochezia. *Tech Gastrointest Endosc* 2001; 3: 206-15.
- Berner JS, Mauer K, Lewis BS. Push and Sonde enteroscopy for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2139-42.
- Kovacs TOG, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and treatment of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin N Am* 2002; 86: 1319-56.
- Dulai D, Jensen ME, Lam F, Jutabha R, Jensen DM. Occult GI hemorrhage from linear gastric ulcers in giant, sliding hiatal hernias: an enteroscopic case series [abstract]. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: AB166.
- Dulai G, Jensen DM, Kovacs TOG, Jutabha R. A prospective study of outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: AB130.
- Yuk Tong Lee MD, Russell S, Walmsley MD, Rupert W. L. Leong, Joseph J.Y. Sung MD, PhD, Dieulafoy's lesion. *Gastrointestinal endoscopy* 2003; 58(2): 236-243.
- Van Gossum A. Hemorrhage gi obscure, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2001; 15(1): 155-174.
- Clouse R. Vascular lesions: ectasias, tumors, and malformations. In Yamada T, Alpers D, Laine L, Owyang C & Powell D (eds.) *Textbook of Gastroenterology*, Philadelphia: JB Lippincott, 1999: 2564-2582.
- Yamada T, Alpers D, Laine L, Owyang C & Powell D (eds.) *Textbook of Gastroenterology*, Philadelphia: JB Lippincott, 1999; 2564-2582.
- Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *American Journal of Gastroenterology* 1993; 88: 807-818.
- Junquera F, Saperas E, de Torres I et al. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 1070-1076.
- Machicado G & Jensen D. Upper gastrointestinal angiomata: diagnosis and treatment. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 1991; 1: 241-262.
- Brandt L. Anemic halos around telangiectasias [letter]. *Gastroenterology* 1987; 92: 1282.

21. Schmit A & Van Gossum A. Proposal for an endoscopic classification of digestive angiodysplasias for therapeutic trials [letter]. *Gastroenterology Endoscopy* 1998; 48: 659.
22. Marchuard S & Weinstock J. Gastrointestinal angiodysplasia in renal failure. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1988; 10: 482-484.
23. Gostout C, Bowie E, Balm R et al. Is angiodysplasia associated with von Willebrand's disease? [abstract] *Gastroenterology* 1990; 98: A172.
24. Lewis B, Mauer K, Harpaz N et al. The correlation of endoscopically identified vascular lesions to their pathologic diagnosis [letter]. *Gastrointestinal Endoscopy* 1993; 39: 344.
25. Lewis B. Small bowel bleeding. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 67-95.
26. Lewis B, Salomon P, Rivera-MacMurray S et al. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *Journal of Clinical Gastroenterology* 1992; 15: 99-103.
27. Reilly P & Nostrant T. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *American Journal of Gastroenterology* 1984; 79: 363-367.
28. Ramanujam P, Venkatesh K, Bettinger L et al. Hemangioma of the small intestine: case report and literature review. *American Journal of Gastroenterology* 1995; 90: 2063-2065.
29. Lewis B, Kornbluth A & Wayne J. Small bowel tumors: the yield of enteroscopy. *Gut* 1991; 32: 763-765.
30. Blanchard D, Budde J, Hatch J III et al. Tumors of the small intestine. *World Journal of Surgery* 2000; 24: 421-429.
31. Scully R, Mark E, McNeel Y, Ebeling S, Phillips L & Ellender S (eds). Case records of the Massachusetts General Hospital. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1063-1071.
32. Descamps C, Schmit A & Van Gossum A. 'Missed' upper gastrointestinal tract lesions may explain occult' bleeding. *Endoscopy* 1999; 31: 452-455.
33. Rossini F, Risio M & Pennazio M. Small bowel tumors and polyposis syndromes. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 1999; 9: 93-114.
34. Martin J, Connor P & Charles K. Meckel's diverticulum. *American Family Physician* 2000; 15: 1037-1042.
35. Rashir R & Alkawas F. Rare causes of occult small intestinal bleeding, including aortoenteric fistulas, small bowel tumors, and small bowel ulcers. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 1996; 6: 709-738.
36. Belaiche J, Louis E, D'Haens G et al. Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: characteristics of a unique series of 24 patients. The Belgian IBD research group. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 31: 298-301.
37. Stanley J & Whitehouse W. Splanchnic artery aneurysms. In Rutheford RB (ed.) *Vascular Surgery*, pp 789-796. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
38. Lebec D & Benhamou JP. Ectopic varices in portal hypertension. *Clinical Gastroenterology* 1985; 14: 105-107.
39. Rashir R & Alkawas F. Rare causes of occult small intestinal bleeding, including aortoenteric fistulas, small bowel tumors, and small bowel ulcers. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 1996; 6: 709-738.
40. Yabu M, Himeno S, Kanayama Y et al. Secondary aortoduodenal fistula complicating aortic grafting, as a cause of intermittent chronic intestinal bleeding. *Internal Medicine* 1998; 37: 47-50.
41. Harris M & Lewis B. Systemic diseases affecting the mesenteric circulation. *Surgery Clinics of North America* 1992; 72: 245-259.
42. Guillevin L, Le Thi Huong DU, Godeau P et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis: a study in 165 patients. *British Journal of Rheumatology* 1988; 27: 258-263.
43. Sorbi D, Conio M & Gostout C. Vascular disorders of the small bowel. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 1999; 9: 71-92.
44. Schier J, Symmonds R & Dahlin D. Clinicopathologic aspects of radiation enteritis. *Surgery Gynecology Obstetrics* 1964; 119: 1019-1024.
45. Scherbaum W, Kaufmann R, Vogel U & Adler G. Henoch-Schoenlein purpura with ileitis terminalis. *Clinical Investigator* 1993; 71: 564-569.
46. Akhrass R, Yafe M & Fischer C. Small bowel diverticulosis: perceptions and reality. *Journal of the American College of Surgery* 1997; 184: 383-388.

47. Lin S, Rockey D., Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am*, 35(5): 679-678.
48. Maglinte DDT, Elmore MF, Chernish SM, et al. Enteroclysis in the diagnosis of chronic unexplained gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 403.
49. Rex DK, Lappas JC, Maglinte DDT, et al. Enteroclysis in the evaluation of suspected small intestinal bleeding. *Gastroenterology* 1989; 97: 58.
50. Moch A, Herlinger H, Kochman ML, et al. Enteroclysis in the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1381.
51. Bessette JR, Maglinte DDT, Kelvin FM, et al. Primary malignant tumors in the small bowel: a comparison of the small-bowel enema and conventional follow-through examination. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 741.
52. Maglinte DD, Chernish SM, Kelvin FM, et al. Crohn disease of the small intestine: accuracy and relevance of enteroclysis. *Radiology* 1992; 184: 541.
53. Michael A. Patak, MDT, Koenraad J. Mortele, MD, Pablo R. Ros, MD, MPH Multidetector Row CT of the Small Bowel *Radiol Clin N Am* 2005; (43): 1063-1077.
54. Kim KW, Ha HK. MRI for small bowel diseases. *Semin Ultrasound CT* 2003; 24: 387.
55. McKusick KA, Froelich J, Callahan RJ, et al. ^{99m}Tc red blood cells for detection of gastrointestinal bleeding: experience with 80 patients. *AJR Am J Roentgenol* 137(6): 1113-1118.
56. Szasz IJ, Morrison RT, Lyster DM. Technetium-^{99m}-labelled red blood cell scanning to diagnose occult gastrointestinal bleeding. *Can J Surg* 1985; 28: 512.
57. Ohri SK, Desa LA, Lee H, et al. Value of scintigraphic localization of obscure gastrointestinal bleeding. *J R Coll Surg Edinb* 1992; 37: 328.
58. 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
59. Hunter JM, Pezim ME. Limited value of the technetium-^{99m}-labeled red cell scintigraphy in localization of lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1990; 159: 504.
60. Wells SA. Occult and obscure sources of gastrointestinal bleeding. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 863.
61. Howarth DM, Tang K, Lees W. The clinical utility of nuclear medicine imaging for the detection of occult gastrointestinal haemorrhage. *Nucl Med (Stuttg)* 2002; 23: 591.
62. Nusbaum M, Baum S, Blakemore WS. Clinical experience with the diagnosis and management of gastrointestinal haemorrhage by selective mesenteric catheterization. *Ann Surg* 1969; 170: 506.
63. Lau WY, Fan ST, Wong SH, et al. Preoperative and intraoperative localisation of gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gut* 1987; 28: 869.
64. Rollins ES, Picus D, Hicks ME, et al. Angiography is useful in detecting the source of chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:385
65. Lau WY, Ngan H, Chu KW, et al. Repeat selective visceral angiography in patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Br J Surg* 1989; 76: 226.
66. Sheedy FP, Fulton RE, Atwell DT. Angiographic evaluation of patients with chronic gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentgenol* 1975; 123: 338.
67. Cohn SM, Moller BA, Zieg PM, et al. Angiography for preoperative evaluation in patients with lower gastrointestinal bleeding: are the benefits worth the risks? *Arch Surg* 1998; 133: 50.
68. Baum S, Rosch J, Dotter CT, et al. Selective mesenteric arterial infusions in the management of massive diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 1973; 288: 1269.
69. Funaki B. Endovascular intervention for the treatment of acute arterial gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 701.
70. Bloomfield RS, Smith TP, Schneider AM, et al. Provocative angiography in patients with gastrointestinal hemorrhage of obscure origin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2807.
71. Rosch J, Kozak BE, Keller FS, et al. Interventional angiography in the diagnosis of acute lower gastrointestinal bleeding. *Eur J Radiol* 1986; 6: 136.
72. Ettorre GC, Francioso G, Garribba AP, et al. Helical CT angiography in gastrointestinal bleeding of obscure origin. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 727.

73. Ernst O, Bulois P, Saint-Drenant S, et al. Helical CT in acute lower gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol* 2003; 13: 114.
74. Lewis BS. The history of enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999; 9: 1.
75. Ogoshi K, Hara Y, Ashizawa S. New technic for small intestinal fiberoscopy. *Gastrointest Endosc* 1973; 20: 64.
76. Parker HW, Agayoff JD. Enteroscopy and small bowel biopsy utilizing a peroral colonoscope [letter]. *Gastrointest Endosc* 1983; 29: 139.
77. Barkin JS, Lewis BS, Reiner DK, et al. Diagnostic and therapeutic jejunoscopy with a new, longer enteroscope. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 55-8.
78. Chak A, Koehler MK, Sundaram SN, et al. Diagnostic and therapeutic impact of push enteroscopy: analysis of factors associated with positive findings. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 18.
79. Descamps C, Schmit A, Van Gossum A. "Missed" upper gastrointestinal tract lesions may explain "occult" bleeding. *Endoscopy* 1999; 31: 452.
80. Lin S, Branch MS, Shetzline M. The importance of indication in the diagnostic value of push enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 315.
81. Adrain AL, Dabiezies MA, Krevsky B. Enteroscopy improves the clinical outcome in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998; 8: 279.
82. Landi B, Cellier C, Gaudric M, et al. Long-term outcome of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin explored by push enteroscopy. *Endoscopy* 2002; 34: 355.
83. Shinozaki S, Yamamoto H, Kita H, et al. Direct observation with double-balloon enteroscopy of an intestinal intramural hematoma resulting in anticoagulant ileus. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 902.
84. Yamamoto H, Yano T, Kita H, et al. New system of double-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of small intestinal disorders. *Gastroenterology* 1556; 2003: 125.
85. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al. Clinical outcomes of double balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1010-6.
86. Investigation for small bowel: enteroscopy and capsule endoscopy, *Gastroenterol Clin N Am*, vol 35 n 5, 719-734.
87. Iddan GJ, Swain CP. History and development of capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14(1): 1-9.
88. Fireman Z, Paz D. Capsule endoscopy: improving the transit time and the image view [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(5): AB173.
89. Albert J, Gobel CM, Lesske J, et al. Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: a systematic, single-blinded, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 487.
90. Chong A, Miller A, Taylor A, et al. Randomised controlled trial of polyethylen glycol administration prior to capsule endoscopy [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(5): AB179.
91. Soussan EB, Antonietti M, Leclaire S, et al. Influence of bowel preparation for capsule endoscopy: quality of examination and transit time [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(5): AB178.
92. Fireman Z, Kopelman Y, Fish L, et al. Effect of oral purgatives on gastric and small bowel transit time in capsule endoscopy. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 521-3.
93. Coumaros D, Claudel L, Levy P, et al. Diagnostic value of capsule endoscopy (CE) in obscuredigestive bleeding (ODB) and effect of erythromycin injection [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(5): AB177.
94. Schmelkin IJ. Tegaserod decreases small bowel transit times in patients undergoing capsule endoscopy [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(5): AB176.
95. Ell C, Remke S, May A, et al. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002; 34(9): 685-9.
96. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 999-1005.
97. Enns R, Go K, Chang H, et al. Capsule endoscopy: a single centre experience with the first 226 capsules. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(9): 555-8.
98. Bolz G, Schmitt H, Hartmann D, et al. Prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with chronic gastrointestinal

- bleeding: ongoing multicenter study. Presented at the 3rd International Conference on Capsule Endoscopy, Miami, FL, March 1, 2004.
99. Triester SL, Leighton JA, Fleischer DE, et al. Yield of capsule endoscopy compared to other modalities in patients with obscure GI bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: A941.
100. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 643-53.
101. Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI, et al. Single center outcomes of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure GI bleeding. *Gastroenterology* 2004; 126(4): A96.
102. Barkin JS, Friedman S. Wireless capsule requiring surgical intervention. The world's experience. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): A83.
103. Pennazio M. Small-bowel Endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36(1): 32-41.
104. Taylor A, Miller A, Woods R, et al. Long-term retained capsule without ill effects in a patient with ileal ulceration and undiagnosed stricture. In: Jacob H, editor. *Proceedings of the first Given Conference, Rome 2002*. Haifa (Israel): Rochash Printing; 2003; 115.
105. Leighton JA, Sharma VK, Srivathsan K, et al. Safety of capsule endoscopy in patients with pacemakers. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 567.
106. Swain P, Fritscher-Ravens A. Role of video endoscopy in managing small bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1866-75.
107. Kendrick ML, Buttar NS, Anderson MA, et al. Contribution of intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastrointest Surg* 2001; 5(2): 162-7.