

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**DETECCIÓN Y GRADACIÓN DE VARICES ESOFÁGICAS MEDIANTE
CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE ESÓFAGO EN PACIENTES CON
CIRROSIS HEPÁTICA Y SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PORTAL**

TESIS DOCTORAL

ÁNGEL CAUNEDO ÁLVAREZ

Sevilla, 2014

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Prof. Juan Manuel Herrerías, Doctor en Medicina y Cirugía, y Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla

Certifica:

Que el presenta trabajo de investigación titulado: “**Detección y gradación de varices esofágicas mediante cápsula endoscópica de esófago en pacientes con cirrosis hepática y sospecha de hipertensión portal**”, ha sido desarrollado bajo mi dirección por el doctorando D. Ángel Caunedo Álvarez, a fin de obtener el grado de Doctor.

El doctorando reúne, a mi juicio, preparación y capacidad investigadora suficiente para su lectura y defensa ante el Tribunal, así como para obtener el mencionado título.

Sevilla, 29 de Julio de 2014

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Fdo: Prof. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez

Director de la tesis

Fdo: Ángel Caunedo Álvarez

Doctorando

**DETECCIÓN Y GRADACIÓN DE VARICES ESOFÁGICAS MEDIANTE
CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE ESÓFAGO EN PACIENTES CON
CIRROSIS HEPÁTICA Y SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PORTAL**

TESIS DOCTORAL

ÁNGEL CAUNEDO ÁLVAREZ

Sevilla, 2014

A mis padres, por su apoyo continuo y por estar siempre ahí
A Ángel y Santiago, auténtica inspiración diaria
A Natalia, por TODO

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez, mi mentor y maestro, por su confianza y apoyo personal y profesional durante todos estos años, por su confianza al involucrarme en importantes proyectos, y por transmitirme sus vastos conocimientos sobre la cápsula endoscópica.

Al Dr. Manuel Jiménez Sáez (q.e.p.d), ejemplo de vida dedicada a la Medicina, por inculcarme su pasión por el estudio y la investigación. Mis primeros pasos en la publicación científica fueron de su mano y su memoria permanecerá siempre conmigo.

Al Dr. Francisco Pellicer Bautista, mi maestro en tantas cosas, por su ayuda incondicional, por sus valiosos consejos y porque su insistencia es una de las responsables de que esta tesis haya llegado a buen puerto.

A la Dra Luisa Morales Barroso, por su ayuda en distintas fases de este trabajo. Sin su colaboración esta tesis no habría sido posible.

A la Dra Mileidis San Juan Acosta, su ejemplo de trabajo y superación ha supuesto un valioso estímulo para la culminación de este proyecto.

A todos mis compañeros del Hospital Universitario Virgen Macarena, por haber me formado como médico, y en especial a todo el personal de la Unidad de Endoscopia, médicos, enfermeros, auxiliares, celadores y administrativos, por su ayuda y paciencia durante la realización de los procedimientos endoscópicos evaluados en esta tesis.

A la Dra. Isabel Carmona Soria y el Dr. Juan Pérez Martínez, por su colaboración en el reclutamiento de los pacientes.

A Pepa de Lara, Joaquín Hidalgo, Daniel Romero y Pedro Fellonar, de Given Imaging España y Endotécnica S.L., por el apoyo y confianza que siempre han prestado a nuestro grupo.

A Natalia, mi alma gemela, por ser estímulo y apoyo en este y en otros tantos proyectos; nada sería posible sin ella.

Finalmente, a los pacientes, a aquellos que han aceptado participar en este proyecto, y a todos en general, ellos son la verdadera razón de nuestro esfuerzo diario.

ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideos

ASIC: *Application-Specific Integrated System* (Sistema integrado específico de aplicación)

AST: Aspartato amino-transferasa

ALT: Alanin amino-transferasa

HTP: Hipertensión portal

BBNS: Beta-bloqueantes no selectivos.

CCD: *Charged coupled device* (Dispositivos de carga acoplada)

CEE: Cápsula endoscópica esofágica

CMOS: *Complementary metal oxide silicon* (Silicona de óxido de metal complementario)

DDW: *Digestive Diseases Week* (Semana de Enfermedades Digestivas)

EB: Esófago de Barrett

EDA: Endoscopia digestiva alta

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

GAVE: *Gastric antral vascular ectasia* (Ectasia vascular antral gástrica)

GPVH: Gradiente de presión venosa hepática

HDOO: hemorragia digestiva de origen oscuro

LED: Diodo emisor de luz

LEV: Ligadura endoscópica de varices

M2A: *Mouth to anus* (de la boca al ano)

MELD: *Model end-stage liver disease* (Modelo de enfermedad hepática en estadio final)

SCE: *String Capsule Endoscopy* (Cápsula endoscópica con cuerda)

TAC: Tomografía axial computarizada

TIPS: *Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt* (Cortocircuito porto-sistémico intravascular transyugular).

TTE: Tiempo de tránsito esofágico

UEGW: *United European Gastroenterology Week* (Semana de la Gastroenterología Europea Unida)

US: Ultrasonografía

VE: Varices esofágicas

VEG: Varices esofago-gástricas

VG: Varices gástricas

VGA: Varices gástricas aisladas

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VHD: Virus de la Hepatitis Delta

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

1.1. Varices esofágicas en el paciente cirrótico

1.1.1. Epidemiología

1.1.2. Etiopatogenia

1.1.3. Sangrado por varices esofágicas

1.1.4. Métodos de detección de varices esofágicas en el paciente cirrótico

1.1.4.1. Endoscopia digestiva alta en la detección de varices esofágicas

1.1.4.2. Métodos indirectos de detección de varices esofágicas

1.1.5. Profilaxis del sangrado por varices esofágicas

1.1.5.1. Profilaxis pre-primaria y primaria

1.1.5.2. Profilaxis secundaria

1.2. Cápsula Endoscópica y detección de varices esofágicas

1.2.1. Breve historia de la cápsula endoscópica

1.2.2. Cápsula endoscópica de intestino delgado para el estudio de la patología esofágica

1.2.3. Desarrollo de la cápsula endoscópica esofágica (PillCam ESO1)

1.2.4. Evidencia disponible sobre el papel de la cápsula PillCam ESO1 en la detección y seguimiento de las varices esofágicas

1.2.5. Desarrollo de la cápsula endoscópica esofágica de segunda generación (PillCam ESO2)

1.2.6. Evidencia disponible sobre el papel de la cápsula PillCam ESO2 en la
detección y seguimiento de las varices esofágicas

1.3. Justificación de la presente tesis

2. HIPÓTESIS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Primarios

3.2. Objetivos Secundarios

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño y plan de trabajo

4.1.1. Reclutamiento

4.1.2. Procedimientos endoscópicos

4.1.3. Seguimiento

4.1.4. Registro y análisis de datos

4.2. Criterios de elegibilidad

4.2.1. Criterios de inclusión

4.2.2. Criterios de Exclusión

4.3. Parámetros de Valoración

4.3.1. Variables primarias de estudio

4.3.2. Variables secundarias de estudio

4.3.3. Otros parámetros estudiados

4.3.3.1. Datos demográficos y clínicos

4.3.3.2. Tiempos de tránsito

4.4. Procedimientos

4.4.1. Cápsula endoscópica esofágica

4.4.2. Esófago-gastro-duodenoscopia convencional

4.5. Evaluación de la seguridad

4.6. Análisis estadístico

4.7. Aspectos éticos

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes incluidos, cohorte con “Intención de Diagnosticar” y cohorte “Por Protocolo”.

5.2. Datos epidemiológicos y clínicos

5.3. Tiempos de tránsito, dificultad de la ingestión de la cápsula y sedación usada en la EDA

5.4. Detección de varices esofágicas

5.5. Gradación de varices esofágicas

5.6. Identificación de varices esofágicas que requieren tratamiento

5.7. Detección de gastropatía de la hipertensión portal

5.8. Comparación PillCam ESO1 vs PillCam ESO2

5.9. Preferencias y encuesta de satisfacción a los pacientes

5.10. Seguridad

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFÍA

9. ANEXOS

9.1. Anexo I: Encuesta de satisfacción de los pacientes con la técnica en estudio (CEE) y con la técnica usada como referencia (EDA)

9.2. Anexo II: Dictamen favorable del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena.

9.3. Anexo III: Consentimiento informado para la participación en el estudio y la realización de CEE.

9.4. Anexo IV: Consentimiento informado para la realización de EDA.

9.5. Anexo V: Resultados de la encuesta de satisfacción de los pacientes con la técnica en estudio (CEE) y con la técnica usada como referencia (EDA)

9.6. Anexo VI: Actividad relacionada con la presente tesis

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

1.1. Varices esofágicas en el paciente cirrótico

1.1.1. Conceptos básicos sobre la etiopatogenia y epidemiología de la hipertensión portal y las varices esofágicas.

La hipertensión portal (HTP) es el aumento del gradiente de presión porto-sistémica en cualquier porción del sistema venoso portal (1). Aunque la HTP puede ser el resultado de anomalías pre-hepáticas (trombosis portal, trombosis esplénica), post-hepáticas (Síndrome de Budd-Chiari), o causas intrahepáticas no cirróticas (schistosomiasis, síndrome de obstrucción sinusoidal), la cirrosis hepática es con diferencia la causa más común de HTP (2). La valoración del gradiente porto-sistémico en la cirrosis se realiza mediante la medición de la presión venosa hepática enclavada, que corresponde a la presión hepática sinusoidal), a la que se resta la presión venosa hepática libre. Este valor es lo que se denomina gradiente de presión venosa hepática (GPVH), y se sitúa por debajo de 5 mmHg en condiciones normales. La HTP viene definida por un GPHV superior a 5 mmHg, si bien se considera clínicamente significativa cuando sobrepasa los 10 mmHg (1,3), ya que esta cifra predice el curso clínico en pacientes con cirrosis, incluyendo el desarrollo de varices (4), la descompensación clínica (desarrollo de ascitis, hemorragia por varices esófago-gástricas o encefalopatía hepática) (5), la descompensación o muerte tras resección hepática (6) y el carcinoma hepatocelular (5)

Las varices esofágicas (VE) son colaterales porto-sistémicas formadas preferentemente en la submucosa del esófago inferior, como consecuencia de la hipertensión portal (7).

La prevalencia de las VE se sitúa entre el 0-40% en la cirrosis compensada y entre el 70-80% en la enfermedad hepática descompensada, mientras que su crecimiento y progresión se estima que sucede en un 7% por año (4,8).

La tasa al año del primer episodio de hemorragia por VE es del 5% para las varices pequeñas y del 15% para las grandes (9,10), mientras que la tasa de resangrado anual tras el primer episodio de hemorragia por varices es aproximadamente del 60% (11).

El sangrado por rotura de VE es una complicación grave, estimándose una mortalidad a las seis semanas del episodio que varía entre el 15 y el 20%, dependiendo principalmente del grado de insuficiencia hepática (0% para los casos estadio A de Child y 30 % para el estadio C) (12) (13) (14)(15).

El análisis de algunos estudios publicados en los años 40 y 80 demuestra resultados pobres en cuanto a mortalidad por sangrado de VE, con tasas del 30-60% (16,17,18), si bien trabajos posteriores sugieren que dichos resultados han mejorado en las últimas décadas (19,20,21).

Este hecho se demuestra en un estudio publicado por Carbonell et al. (22), en el que se evidencia que la mortalidad intrahospitalaria por sangrado de VE entre los años 1980 y 2000 disminuyó de un 42.6% a un 15.4%, disminución probablemente asociada al descenso de las tasas de resangrado y de infecciones bacterianas.

Sin embargo, aunque la mortalidad secundaria a un episodio de hemorragia por VE ha decrecido gracias a los procedimientos endoscópicos

y a las nuevas terapias farmacológicas, unas tasas de mortalidad del 10-30% (23) indican que el sangrado por VE continúa teniendo marcada relevancia clínica. El diagnóstico precoz de las VE antes del primer episodio de sangrado es esencial, ya que numerosos estudios demuestran que los pacientes con VE grandes sometidos a profilaxis primaria disminuyen el riesgo de hemorragia del 50% al 15% (10).

Por todo ello, actualmente se recomienda realizar un cribado para la detección de VE en todos los pacientes cirróticos, con instauración de profilaxis primaria en los casos de VE grandes (24).

1.1.2. Métodos de detección de varices esofágicas en el paciente cirrótico

1.1.2.1. *Endoscopia digestiva alta en la detección de varices esofágicas y otras complicaciones de la hipertensión portal.*

Las actuales guías de práctica clínica establecen como mandatoria la realización de procedimientos para detectar la presencia de VE en los pacientes con diagnóstico reciente de cirrosis hepática (25). La endoscopia digestiva alta (EDA) es considerada actualmente la técnica de elección para identificar hallazgos en el tracto digestivo superior, incluyendo VE, varices gástricas (VG) y gastropatía de la hipertensión portal (GHP)(25). El riesgo de hemorragia por VE se correlaciona estrechamente con el grado de insuficiencia hepática así como con el tamaño de las varices y la presencia de determinados signos endoscópicos (26).

En pacientes sin VE, la incidencia de las mismas es de 5-10% por año, por lo que se recomienda repetir una nueva EDA cada 2-3 años en esta población.(25), si bien en aquellos con un GPVH superior a 10 mmHg o con un deterioro de la función hepática tienen mayor riesgo de desarrollar VE, por lo que el intervalo podría acortarse en estos casos. Los pacientes que presentan VE pequeñas, la incidencia de un incremento en el tamaño se estima en un 10-15% anual, de ahí que se aconseje repetir los estudios endoscópicos cada 1-2 años (25). En pacientes que se encuentren en profilaxis primaria farmacológica no habría necesidad de llevar a cabo EDA de seguimiento (25)

Desde el punto de vista endoscópico, las varices suelen clasificarse según su tamaño de forma semi-cuantitativa en pequeñas, medianas o grandes (26), o bien únicamente en pequeñas vs grandes, ya que se consideran susceptibles de profilaxis primaria con fármacos aquellas de tamaño mediano o grande (25). Aunque existen varias escalas endoscópicas al respecto, la mayoría tienen en cuenta factores como el aplanamiento con la insuflación y el porcentaje de circunferencia ocupada.

La VG son menos prevalentes que las VE y suponen un 5-10% de todos los casos de sangrado digestivo en cirróticos. Frecuentemente se clasifican según su relación con las VE y su localización (27). Las varices esofago-gástricas (VEG) son una extensión sub-cardial de las VE y se dividen a su vez en VEG1, las más comunes, que se extienden a lo largo de la curvatura menor; y las VEG2 que suponen la prolongación por el fundus de las VE. Las varices gástricas aisladas (VGA) aparecen en ausencia de VE, y pueden localizarse en fundus (VGA1, frecuentemente

por trombosis de la vena esplénica), o bien en otras localizaciones de la cavidad gástrica (cuerpo, antro, píloro), denominándose entonces VGA2. Tal como sucede con las VE, el estadio de Child, el tamaño de la variz y la presencia de puntos rojos suponen factores de riesgo para la hemorragia por VG. Tanto las VEG1 como las VGA pueden sangrar a un GPVH relativamente bajo (10-12 mmHg), quizá debido al hecho de que dichas varices son habitualmente de gran tamaño y por tanto la tensión de su pared (determinada por el producto de la presión transmural y el radio del vaso) puede alcanzar valores elevados a una presión más baja que en las VE.

La GHP es un hallazgo muy común en la cirrosis (entre un 11 y un 80% de los casos). Suele observarse más habitualmente en fundus y cuerpo gástrico, y según su severidad puede clasificarse como leve (patrón en mosaico) o severo (lesiones tipo “punto rojo”, manchas “rojo cereza”, manchas negras u oscuras) (25).

La ectasia vascular antral gástrica (GAVE, en la abreviatura inglesa), también conocida como “estómago en sandía” (*watermelon stomach*), es también un hallazgo endoscópico objetivable en la cavidad gástrica, en este caso caracterizada por un parcheado o punteado de distribución difusa o lineal en el antro gástrico, en cuya biopsia suele destacar la presencia de trombos, proliferación celular central y fibrinohialinosis. Sólo el 30% de los casos con GAVE ocurren en pacientes con HTP, por lo que no debe considerarse una lesión específica de dicha condición. En este sentido, es importante distinguir la GAVE de la GHP grave, ya que presentan un grado diferente de respuesta al

tratamiento farmacológico (28), puesto que mientras esta última mejora con la terapia con beta-bloqueantes, no sucede así con la GAVE (29)

1.1.2.2. *Sedación en la endoscopia del paciente cirrótico*

La sedación durante la EGD en pacientes cirróticos conlleva un mayor riesgo de complicaciones cardiopulmonares, al ser estos pacientes más susceptibles a los efectos secundarios de los fármacos sedantes que la población con función hepática normal.

Diversos aspectos farmacodinámicos se encuentran alterados en el paciente con enfermedad hepática avanzada como resultado de cambios en la conjugación y oxidación hepática, la presencia de derivaciones porto-sistémicas, la disminución en la unión a proteínas y un aumento del volumen de distribución (30). Por todo ello, se recomienda que la sedación en estos pacientes sea administrada por un facultativo con experiencia en pacientes cirróticos.

El midazolam es la benzodiazepina de elección en la mayoría de las unidades de endoscopia. Este fármaco es metabolizado en el hígado por el citocromo P3A4 y en pacientes con cirrosis su aclaramiento está alterado, así como su vida media de eliminación. Por todo ello, el midazolam debe ser utilizado con precaución en el paciente cirrótico (31).

La petidina como el fentanilo son igualmente muy utilizados como analgésicos en procedimientos endoscópicos. El hígado es el lugar de biotransformación de la mayoría de los opiáceos, y está demostrado

que tanto la oxidación como el aclaramiento de la petidina se encuentran disminuidas durante la cirrosis, con lo que su biodisponibilidad aumenta y, por tanto, su uso debe restringirse en estos pacientes (32). La vida media del fentanilo es, sin embargo, muy corta, y no parece verse influenciada por la insuficiencia hepática, por lo que se prefiere su uso frente a la petidina en los pacientes cirróticos (33).

En cuanto al propofol, un agente anestésico ampliamente utilizado en anestesia, su farmacocinética parece no alterarse por la cirrosis, probablemente por su corta vida media. Khamaysi y cols sugieren que el uso de propofol en lugar de midazolam, en pacientes con cirrosis compensada, facilita una más rápida recuperación con menor riesgo de exacerbación de encefalopatía hepática subclínica (34)

1.1.2.3. Métodos indirectos de detección de varices esofágicas

La prevalencia de varices medianas o grandes es aproximadamente del 15-25% (35) de los pacientes cirróticos, lo que significa que la mayoría de los sujetos sometidos a cribado endoscópico no tienen VE o éstas no requieren terapia profiláctica. Esto explica el interés existente en desarrollar modelos que identifiquen factores de alto riesgo para la presencia de VE mediante métodos no endoscópicos. En este sentido, se han descrito diversos signos clínicos y marcadores analíticos que, bien solos o en combinación con otros, podrían predecir la presencia de VE.

La trombocitopenia suele ocurrir en la esplenomegalia inducida por la HTP, en parte debido al secuestro plaquetario, habiéndose publicado numerosos estudios que analizan la relación entre el número de plaquetas y la presencia de VE (36-39). Habitualmente, un recuento plaquetario bajo es identificado como predictor tanto de la presencia de VE, como de la existencia de VE grandes, sin embargo, hay una gran variación en el punto de corte utilizado, que va desde 68.000 hasta 160.000, con rangos de valores de sensibilidad y especificidad del 71-90% y el 36-73% respectivamente. Probablemente, parte de esta disparidad se debe a errores metodológicos, ya que la mayoría de los estudios son retrospectivos y tienen cohortes de pacientes heterogéneas. En cualquier caso, el número de plaquetas no se considera actualmente un parámetro adecuado por sí mismo para predecir la presencia de VE (40).

En un intento de mejorar el valor predictivo del recuento plaquetario, se han buscado índices que lo combinan con otras variables. El ratio *Recuento Plaquetario / Diámetro esplénico*, descrito inicialmente por Grannini y cols (41) se obtiene dividiendo el número de plaquetas por mm^3 entre el diámetro bipolar máximo esplénico estimado por ecografía. El punto de corte propuesto para la detección de la presencia y el desarrollo de VE fue de 909, sin embargo, aunque los estudios iniciales mostraban resultados prometedores, un estudio multicéntrico internacional diseñado para su validación mostró cifras de valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de 76.6% y 87% respectivamente (42). Series publicadas posteriormente

evidencian resultados similares (43-46), por lo que este índice no es actualmente considerado suficientemente preciso para su uso en la práctica clínica.

En 2007, Burton y cols (47) publicaron la validación de un nuevo índice para predecir la presencia y el tamaño de las VE, basado en el recuento plaquetario y la estadio Child-Pugh, sin embargo el valor predictivo del índice era inferior al 40%, por lo que el índice fue desechado.

El *ratio AST/ALT* ha sido clásicamente utilizado para predecir cirrosis, y por extensión, algunos autores han estudiado su posible utilidad para predecir la presencia de VE o de VE grandes (48,49). Aunque varios puntos de corte han sido propuestos, en cirrosis por diferentes etiologías, los resultados no son lo suficientemente precisos. Otros índices, tales como el *ratio Diámetro del lóbulo derecho Hepático / Albúmina sérica*, han sido igualmente descartados por sus pobres resultados (50)

En los últimos años se ha descrito un índice compuesto por la combinación de cinco parámetros serológicos (alfa-2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, γ -glutamiltanspeptidasa, alanina y bilirrubina), denominado FibroTest, que ha sido propuesto como predictor para la presencia de VE por su precisión en la identificación de fibrosis significativa en pacientes con hepatopatía crónica por el virus B (VHB) o por el virus C de la hepatitis (VHC), esteatohepatitis y hepatopatía enólica crónica (51-54). La evidencia disponible indica VPN del Fibrotest del 100% para VE grandes con un punto de corte de 0.75

(55). Sin embargo, la determinación de los parámetros del Fibrotest no está disponible en la mayoría de los centros, lo que limita su utilidad en la práctica clínica como test de cribado.

La elastografía de transición (FibroScan, Echosens, Francia) es una técnica no invasiva desarrollada para valorar la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica. La fibrosis causa un incremento en la rigidez hepática que puede ser medida por esta técnica que es rápida, indolora y fácil de realizar. Numerosos estudios demuestran que el FibroScan posee un elevado acuerdo inter e intra observador (56), si bien factores relacionados con el paciente (edad, índice de masa corporal) o la enfermedad hepática (etiología, cambios necroinflamatorios) pueden tener un efecto negativo en la reproducibilidad de la técnica. Así, se ha reportado un amplio rango de valores de rigidez hepática normal y patológica, que van de 2.5 a 75 kPa (57-60). Como normal general, se consideran valores normales los comprendidos entre 3.8-8 kPa en hombres y 3.3-7.8 kPa en mujeres; mientras que la fibrosis significativa se situaría por encima de 7-8 kPa y la cirrosis en valores superiores a 13 kPa.

Posteriormente, diversos estudios se han diseñado para valorar la capacidad del FibroScan para predecir la presencia y el tamaño de las VE (61-65). Según un estudio publicado por Castera y cols (66), a partir de un punto de corte de 30.5 kPa, la presencia de VE grandes se predice con una sensibilidad del 77%, especificidad del 85% y VPN del 94%, si bien su VPP no pasa del 56%. Por todo ello, la medida de la rigidez hepática mediante FibroScan no se considera un método idóneo

para la identificación de VE de gran tamaño, aunque algunos autores la consideran útil para identificar a aquellos pacientes en los que no se requeriría cribado endoscópico, debido a su elevado VPN.

Basándose en el concepto de que la densidad del bazo aumenta en la esplenomegalia secundaria a la HTP, recientemente se ha propuesto la medida de la rigidez esplénica para la predicción de VE en el paciente cirrótico, bien mediante elastografía de transición (67), bien mediante resonancia magnética (68), sin embargo, en ambos casos son necesarios estudios validados amplios para definir el auténtico papel de ambos procedimientos.

Diferentes métodos radiológicos como la ultrasonografía (US) o la tomografía axial computarizada (TAC) han sido también propuestos para la identificación de pacientes con VE. La US es una técnica barata, que proporciona un estudio del sistema portal y permite la estimación del flujo tanto arterial como venoso, siendo considerado la técnica de imagen de primera línea en pacientes cirróticos. Parámetros como el diámetro de la vena porta, la velocidad del flujo portal, el índice de congestión, el patrón de flujo de las venas suprahepáticas, el diámetro esplénico y la presencia de colaterales abdominales portosistémicas, han sido analizados, solos o en combinación con datos analíticos, como posibles predictores de VE (69,70). Sin embargo, la especificidad de estos índices es baja, por lo que no pueden reemplazar a la EDA como técnica de cribado de VE grandes en pacientes con cirrosis hepática (71,72).

Finalmente, tres series publicadas han sugerido que el estudio mediante TAC multicorte podría ser comparable a la EDA en la detección de las VE (73-75). Metodológicamente, es preciso recalcar que solo dos de ellos eran prospectivos y sólo uno incluía un análisis de costos. En cuanto a los resultados obtenidos, si bien la sensibilidad de la técnica era muy buena, la especificidad fue de sólo el 50%, con una variable inter-observador no desdeñable. A todo ello hay que añadir el problema que supone el riesgo de la exposición acumulada a la radiación en un programa prolongado de cribado (76).

En conclusión, basándose en la evidencia actualmente disponible puede decirse que la EDA continúa siendo la técnica de referencia para el diagnóstico de VE en los pacientes cirróticos, a pesar de sus inconvenientes. Los parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos investigados hasta la fecha no son lo suficientemente precisos para evitar el cribado endoscópicos, debido al riesgo asociado de no detectar pacientes con VE grandes.

1.1.3. Profilaxis del sangrado por varices esofágicas

1.1.3.1. *Profilaxis pre-primaria y primaria del sangrado por varices esofágicas*

El manejo de las VE puede dividirse en profilaxis pre-primaria (evitar que aparezcan las VE), primaria (evitar la hemorragia por VE) y secundaria (evitar nuevos episodios de sangrado por VE en un paciente con hemorragia previa). Hasta la fecha, no existe evidencia que permita

recomendar la terapia como profilaxis pre-primaria en pacientes cirróticos (77,78), si bien si está claramente demostrada la utilidad tanto de la profilaxis primaria como secundaria.

Como ya ha sido mencionado, el tamaño de las varices, la presencia sobre ellas de signos rojos y la severidad de la enfermedad hepática identifican aquellos pacientes con mayor riesgo de hemorragia por VE (26). Los pacientes deben ser pues estratificados, según su probabilidad de hemorragia varicosa, en:

- Pacientes de alto riesgo (aquellos con VE medianas/grandes, o bien aquellos con varices pequeñas pero con signos rojos o estadio C de Child)
- Pacientes con bajo riesgo (VE pequeñas sin signos rojos y en estadio A o B de Child)

En los pacientes considerados de alto riesgo, numerosos estudios bien diseñados han demostrado los beta-bloqueantes no selectivos (BBNS) como propranolol o nadolol son tan efectivos como la ligadura endoscópica de varices (LEV) para la prevención del primer episodio de sangrado por VE (79,80), recomendándose una u otra opción según los recursos locales, la experiencia del médico y la preferencia del paciente. Por el contrario, en pacientes estratificados como de bajo riesgo la evidencia disponible es escasa en relación con el efecto de la profilaxis primaria, por lo que el uso de los BBNS en este escenario se considera opcional y debe ser valorado y discutido con el paciente.

La cuestión de cuál es el método de profilaxis primaria más recomendable (BBNS vs LEV), no está aún del todo clarificada.

Los BBNS actúan disminuyendo la presión portal a través de una reducción del flujo sanguíneo portal. Igualmente reducen el gasto cardiaco mediante los receptores beta-1 y causan vasoconstricción esplácnica por bloqueo de los receptores beta-2. Las ventajas de los BBNS incluyen su bajo coste y facilidad de administración. Por otra parte, al actuar sobre la HTP, los BBNS pueden también reducir otras complicaciones de las cirrosis, tales como el sangrado por GHTP, la ascitis y la peritonitis bacteriana espontánea (81,82). De hecho, una reducción significativa de la presión portal se ha relacionado con un incremento en la supervivencia (82, 83). Además, una vez que los pacientes se encuentran en tratamiento con BBNS no habría necesidad para repetir la EDA de cribado (84). El principal inconveniente de los BBNS es que aproximadamente el 15% de los pacientes tienen contraindicaciones relativas o absolutas para la terapia, y otro 15% requiere reducción de dosis o retirada por sus efectos adversos habituales (cefaleas, mareos, como fatiga e impotencia (85).

La técnica endoscópica de la LEV presenta por su parte la ventaja de que es muy efectiva y posee relativamente pocas complicaciones, presentando una menor incidencia de efectos adversos comparada con los BBNS (86). Sin embargo, la LEV requiere un endoscopista experimentado y no está exenta de posibles complicaciones. Estos riesgos incluyen los propios de todo procedimiento endoscópico y de la

sedación consciente en estos pacientes (sangrado, aspiración, perforación, reacción a medicamentos, empeoramiento de encefalopatía hepática subclínica), además del riesgo de sangrado diferido por desprendimiento de la escara formada sobre la variz ligada (87,88). De hecho, aunque la cantidad de efectos adversos es más elevada con el uso de los BBNS, la gravedad de éstos es mayor con la LEV (85,88).

1.1.3.2. *Profilaxis secundaria del sangrado por varices esofágicas*

El riesgo de resangrado en los pacientes que sobreviven a un episodio de hemorragia por VE es alto, de uno 30%, con una tasa de mortalidad superior al 60%. Así pues, la prevención de resangrado es una parte esencial de correcto manejo de los pacientes con hemorragia varicosa. Aquellos pacientes a los que se les colocó una derivación intravascular porto-sistémica (en inglés *Transjugular Intravascular Porto-systemic Shunt*: TIPS) durante el episodio agudo de la hemorragia no requieren terapia específica para la HTP o las VE, si bien deben ser evaluados para trasplante hepático. Para el resto de los pacientes, la profilaxis secundaria con BBNS debe ser instaurada en cuanto se retiren los fármacos vasoactivos intravenosos sean retirados, ya que está demostrado que los BBNS reducen el riesgo de recurrencia de la hemorragia (89). Aunque la adición de Mononitrato de Isosorbide a los BBNS causa una mayor disminución en la presión portal (90), varios ensayos clínicos han demostrado que dicha combinación no

logra menor tasa de resangrado ni mortalidad que los BBNS en monoterapia, mientras que presenta más efectos adversos (91).

La escleroterapia endoscópica reduce significativamente el número de resangrados y de muertes asociadas a la hemorragia varicosa, sin embargo, está asociada a complicaciones potencialmente serias (estenosis esofágicas, sangrado por úlceras). Por ello, este procedimiento ha sido reemplazado por la LEV, que logra mejores resultados con menores efectos adversos (84). Los estudios existentes que comparan el tratamiento farmacológico con la LEV no muestran diferencias en cuanto a la recurrencia de la hemorragia, si bien se sugiere que podría existir mayor efecto beneficioso sobre la supervivencia con el uso a largo plazo de BBNS (91,92). La combinación de BBNS y LEV se ha asociado a menores tasas de resangrado que cualquiera de las monoterapias (93,94), por lo que constituye en la actualidad en tratamiento de elección.

En los pacientes que no responden a esta terapia, debería considerarse la colocación de un TIPS (95) o bien una derivación quirúrgica (96), valorándose en cualquier caso la idoneidad del trasplante hepático (94).

1.2. Cápsula Endoscópica y detección de varices esofágicas

1.2.1. Historia de la cápsula endoscópica

El estudio intraluminal del intestino delgado ha supuesto tradicionalmente un importante reto diagnóstico en determinados casos, ya que las pruebas complementarias disponibles mostraban escasa precisión (tránsito intestinal

baritado, gammagrafía y posteriormente TAC abdominal) (97-99) o resultaban invasivas (arteriografía, enteroscopia intraoperatoria) (100-102).

El desarrollo de la enteroscopia por pulsión permitió un avance importante en el diagnóstico de estos pacientes, si bien su alcance se limitaba a los tramos más proximales del intestino delgado. (103-105)

Todo ello suponía en ocasiones un retraso importante en el diagnóstico de determinados pacientes, empeoramiento de su pronóstico, necesidad de pruebas e ingresos repetidos y con un importante consumo de recursos.

Por todo lo expuesto, el desarrollo de un procedimiento diagnóstico no invasivo que permitiera el estudio intraluminal de todo el intestino delgado se encontraba entre los avances casi utópicos que imaginaban muchos de los investigadores dedicados a la endoscopia.

La historia de la invención de la cápsula endoscópica resulta cuanto menos curiosa, ya que durante 15 años, de forma más o menos dedicada, dos grupos de investigadores totalmente ajenos entre sí estuvieron trabajando de forma paralela, y fue su integración en 1997 lo que permitió el salto cualitativo en un proyecto que vio la luz finalmente en 2000 (106).

Los primeros pasos para el desarrollo de esta tecnología hay que buscarlos durante el año 1981, con el encuentro de Gavriel Iddan, ingeniero militar experto en el desarrollo de misiles, y Eitan Scapa, médico gastroenterólogo, ambos israelíes que coincidieron en Boston durante un año sabático de éste último. Scapa puso al día a Iddan de las aplicaciones clínicas y las principales limitaciones de los endoscopios de fibra óptica, fundamentalmente aquellas relacionadas con el estudio del intestino

delgado, lo que despertó el interés del ingeniero, si bien otros proyectos y la falta en aquella época de la tecnología necesaria hicieron que Iddan aparcara la idea.

En 1991 ambos científicos volvieron a encontrarse en Estados Unidos, planteándose de nuevo el reto de la endoscopia inalámbrica. En esta ocasión, ya se encontraba en el mercado la tecnología CCD (*charged coupled device*: dispositivos de carga acoplada) que permitió el paso de los endoscopios de fibra óptica a los video-endoscopios, al transformar en impulsos eléctricos la luz recibida. Iddan y Scapa se concentraron entonces en desarrollar un sistema de endoscopia inalámbrica mediante el ensamblaje de una fuente de luz incandescente, una cámara CCD y un transmisor. Pronto se encontraron con los primeros problemas, como la imposibilidad de visualizar la mucosa intestinal al mancharse inmediatamente la lente, así como la necesidad de baterías de gran autonomía. El primero de estos contratiempos fue solucionado con éxito al diseñar una lente elíptica que impedía la adherencia de los restos, y que se complementaba con un sistema óptico interno. Sin embargo, el elevado consumo de energía del dispositivo hacía que con las baterías más avanzadas del mercado sólo se lograra una autonomía de 10 minutos.

La solución al problema de la autonomía hubo de esperar hasta 1993, cuando el grupo de investigadores encuentran en un artículo de Fossum y cols (107) la descripción de una nueva tecnología (CMOS: *Complementary metal oxide silicon*) que aportaba una calidad de imagen similar a la cámara CCD pero de menor tamaño y sobre todo con un requerimiento energético mucho menor. El nuevo prototipo incorporó entonces la cámara CMOS y

eso le dotó de una autonomía cercana al tiempo de grabación que se buscaba. El equipo de investigadores apostó entonces por esta línea de trabajo, incorporando una unidad de almacenamiento externa (*data recorder* o grabadora), para que así la exploración pudiera revisarse cuando el médico estimara conveniente, sin la necesidad de permanecer atento a la transmisión en tiempo real. Se patenta así en Enero de 1995 un sistema con una cápsula (que contenía la cámara CMOS, lentes, transmisor y baterías), una grabadora de datos externas y una estación de trabajo (ordenador personal con software específico de visualización del vídeo grabado)(108)(Figura 1).

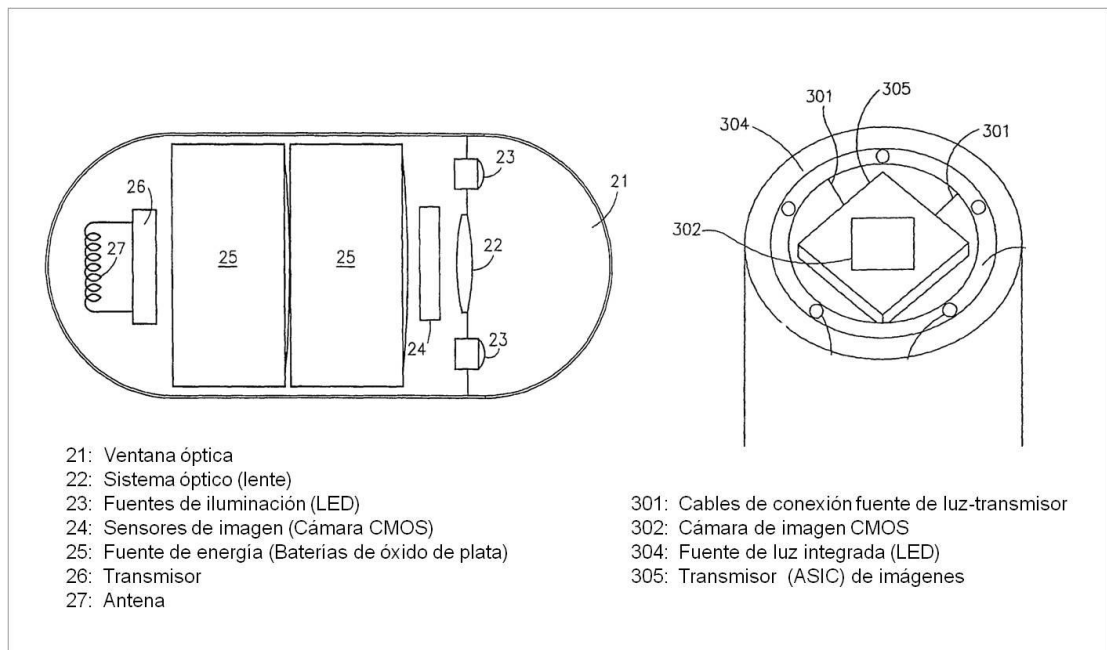


Figura 1: Ilustraciones esquemáticas sobre el “dispositivo de imagen *in vivo*” según una de las patentes registradas por Gavriel Iddan y cols.

Llegados a este punto, Iddan se dan cuenta de que el sistema está lo suficientemente avanzado como para pensar a corto plazo en su comercialización, por lo que presentan el proyecto a Gavriel Meron, por entonces director ejecutivo de Applitec Ltd, empresa dedicada a fabricar cámaras para fibroendoscopios, y ambos fundaron la compañía Given Imaging Ltd en 1997. Este hecho dotó al proyecto de la necesaria vertiente económica lo que facilitó, no sólo su comercialización, sino también una organización empresarial sólida.

Paralelamente a estos acontecimientos, el gastroenterólogo británico Paul Swain comenzó a trabajar en 1981 junto al ingeniero Tim Mills en proyectos de suturas endoscópicas y de radiotelemedicina sin hilos, que perfeccionaran la medición in vivo de pH y temperatura de la mucosa esofágica y gástrica. El desarrollo inicial de estos dispositivos inalámbricos telemétricos datan de finales de los años 50 (109-110), si bien el equipo de Swain aplicó los avances tecnológicos existentes y pronto surgió la idea de transmitir imágenes, con lo que podría lograrse una endoscopia sin hilos. En lo referente a la transmisión descubren que el rango de frecuencias adecuado se sitúa en el espectro de microondas. Sin embargo, en los primeros años, el reto técnico para la creación de los prototipos se centraba en la miniaturización de cámaras y procesadores, para lo que los investigadores recurrieron a la tecnología empleada en los dispositivos utilizados en el espionaje, así como a los trabajos publicados en revistas orientales, para lo cual resultó clave la colaboración de un nuevo miembro del equipo, el ingeniero Feng Gong, que se unió al equipo en 1993. Como fruto de este trabajo, Swain y sus colaboradores presentaron en forma de poster en el

congreso anual de la Sociedad Británica de Gastroenterología de 1994, sus trabajos sobre prototipos de endoscopios inalámbricos (111). En ese mismo año, Swain es invitado a la DDW (*Digestive Diseases Week*) de Los Ángeles para dar una conferencia sobre la utilidad de las microndas en la endoscopia, si bien ninguno de ambos hechos suscitó mucho interés en la comunidad científica. En cualquier caso, el equipo continuó trabajando en el proyecto (112), si bien no encontraban soluciones adecuadas al tamaño y autonomía del prototipo.

El año clave para la creación de la cápsula endoscópica fue sin duda 1997, cuando los fundadores de Given Imaging se enteraron de la existencia del grupo británico, y decidieron ponerse en contacto con ellos. El encuentro se produjo durante la reunión anual de la UEGW (*United European Gastroenterology Week*) celebrada en Birmingham y tras él, ambos grupos acordaron unirse aportando cada uno sus principales avances, los israelíes en los referente a la cámara CMOS y los ingleses en transmisión de imágenes y ensamblaje. El equipo israelí aportaba también la organización empresarial de Given Imaging, por lo que a partir de ese momento los trabajos se desarrollaron en las instalaciones de la compañía en Yoqneam (Israel). El trabajo en equipo resultó sumamente fructífero, aplicando nueva tecnología o perfeccionando la existente, de modo que pronto de contó con un prototipo muy avanzado. En este sentido, Paul Swain, en un artículo de revisión publicado en 2003 (113), resalta como claves los siguientes aspectos técnicos incorporados:

- Sensores de imagen CMOS: Su mínimo consumo permite mayor autonomía al dispositivo

- Sistema óptico: Debe permitir capacidad de enfoque aunque la mucosa se encuentre en contacto con el dispositivo, evitando además que los detritus queden adheridos impidiendo la visión
- Sistema de iluminación por LED: Son una fuente de luz con consumo mínimo de energía, a diferencia de las lámparas incandescentes previas.
- Circuitos ASIC (*Application-Specific Integrated System*): Permiten la integración de un transmisor de vídeo a color de suficiente potencia de salida, eficiencia y ancho de banda; y todo ello en muy poco espacio dentro de la cápsula.
- Transmisión de la imagen en el espectro de microondas UHF a 432 Megahertzios.

Tras consultar a la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense sobre los pasos a seguir antes de la comercialización del producto, la compañía se dedica a perfeccionar la tecnología, con ayuda de otro joven ingeniero, Arkady Glukhovsky; y a probar los dispositivos en modelos animales. Aunque los primeros prototipos usados *in vivo* en cerdos fueron un fracaso, tras corregir determinados aspectos técnicos y anestésicos, las pruebas posteriores realizadas en perros permitieron la correcta visualización de todo el intestino delgado sano, e incluso de *Áscaris Lumbricoides* en algunos de los animales. En 1999, el grupo de trabajo contaba ya con un prototipo con garantías (con unas dimensiones de 11x33 mm), de forma que en Octubre de ese año, Paul Swain se convirtió en el

primer voluntario que ingirió la cápsula endoscópica en la consulta del Dr. Scapa, cerca de Tel Aviv. Las imágenes visualizadas en tiempo real del estómago en esta primera cápsula mostraban poca calidad y la grabación no pasó de las 2 horas, por lo que al día siguiente, el investigador ingirió una segunda cápsula cuyas imágenes fueron revisadas al día siguiente. Pudo comprobarse así que la cápsula grabó todo el intestino delgado durante más de 6 horas con buena calidad de imagen (114).

Estas exitosas experiencias en humanos fueron presentadas en la DDW de San Diego de 2000, en esta ocasión con despertando gran interés entre los asistentes. Ese mismo año se obtiene el permiso del Comité Ético del Royal London Hospital para realizar estudios humanos, y poco después Iddan, Meron, Glukhovsky y Swain publican el primer artículo sobre cápsula endoscópica en la revista *Nature* (Figura 2), donde se describían los buenos resultados obtenidos en 10 voluntarios sanos (115).

nature

Wireless capsule endoscopy

The discomfort of internal gastrointestinal examination

We have developed a new type of endoscopy, which for the first time allows painless endoscopic imaging of the whole of the small bowel. This procedure involves a wireless capsule endoscope and we describe here its successful testing in humans.

The invention of fibre-optic endoscopy¹ made visualization of the whole stomach, upper small bowel and colon possible. The procedures used to examine these (gastroscopy, small-bowel endoscopy and colonoscopy, respectively) cause discomfort because they require flexible, relatively wide cables to be pushed into the bowel — these cables carry light by fibre-optic bundles, power and video signals. Small-bowel endoscopy in particular is constrained by problems of discomfort and limitations of

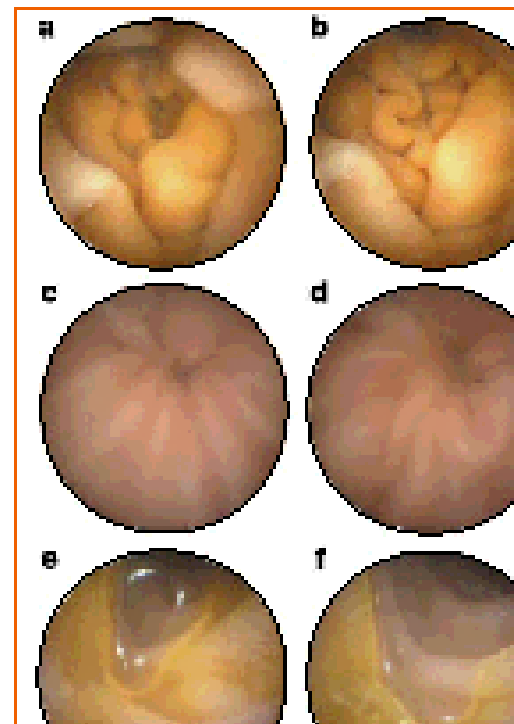


Figura 2: Primera publicación en la literatura médica de la cápsula endoscópica (Iddan G, Meron G, Glukhovsky A ,and Swain P. *Nature*, 25 Mayo 2000: 405)

El grupo decide igualmente publicar en 2000 el estudio comparativo con enteroscopia por pulsión que llevó a cabo en perros, que es aceptado a final de dicho año en la revista *Gastroenterology* (116). En 2001, la cápsula endoscópica obtiene la aprobación de la FDA estadounidense, así como de las autoridades europeas, comercializándose a partir de ese momento con

el nombre de “M2A Given Imaging Diagnostic System” (abreviatura del inglés “*mouth to anus*”, “de la boca al ano”).

La cápsula M2A medía 26 x 11 mm, pesaba 3,7 g y contenía en su interior una microcámara a color que tomaba dos fotografías por segundo, una fuente de luz blanca, lentes de distancia focal corta, baterías, una antena y un transmisor de radiofrecuencia (Figura 3). Las imágenes captadas eran transmitidas a una grabadora externa conectada a ocho sensores externos que se adherían a la pared abdominal con un esquema preestablecido (Figura 4). Tras la conclusión de la prueba, las imágenes recogidas por la grabadora se procesaban mediante un ordenador o Workstation, donde se procesaban con un programa específico (RAPID™), que permitía además eliminar las imágenes de mala calidad o repetidas, disminuyendo la extensión del video a revisar.

Una vez desarrollado el dispositivo y demostrada su seguridad y capacidad de visualización, resultaba preciso probar su utilidad en la práctica clínica. Para ello se diseñó un estudio con pacientes aquejados de hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO), es decir, aquel sangrado en el que ni la gastroscopia ni la colonoscopia ni otros estudios radiológicos demuestran el punto sangrante, y que habitualmente implican un diagnóstico tardío y un consumo importante de recursos. La experiencia con los primeros 4 pacientes fue publicada en la prestigiosa publicación *New England Journal of Medicine* (117), mientras que el estudio piloto con 21 pacientes incluidos se aceptó un año más tarde en *Gastrointestinal Endoscopy* (118).

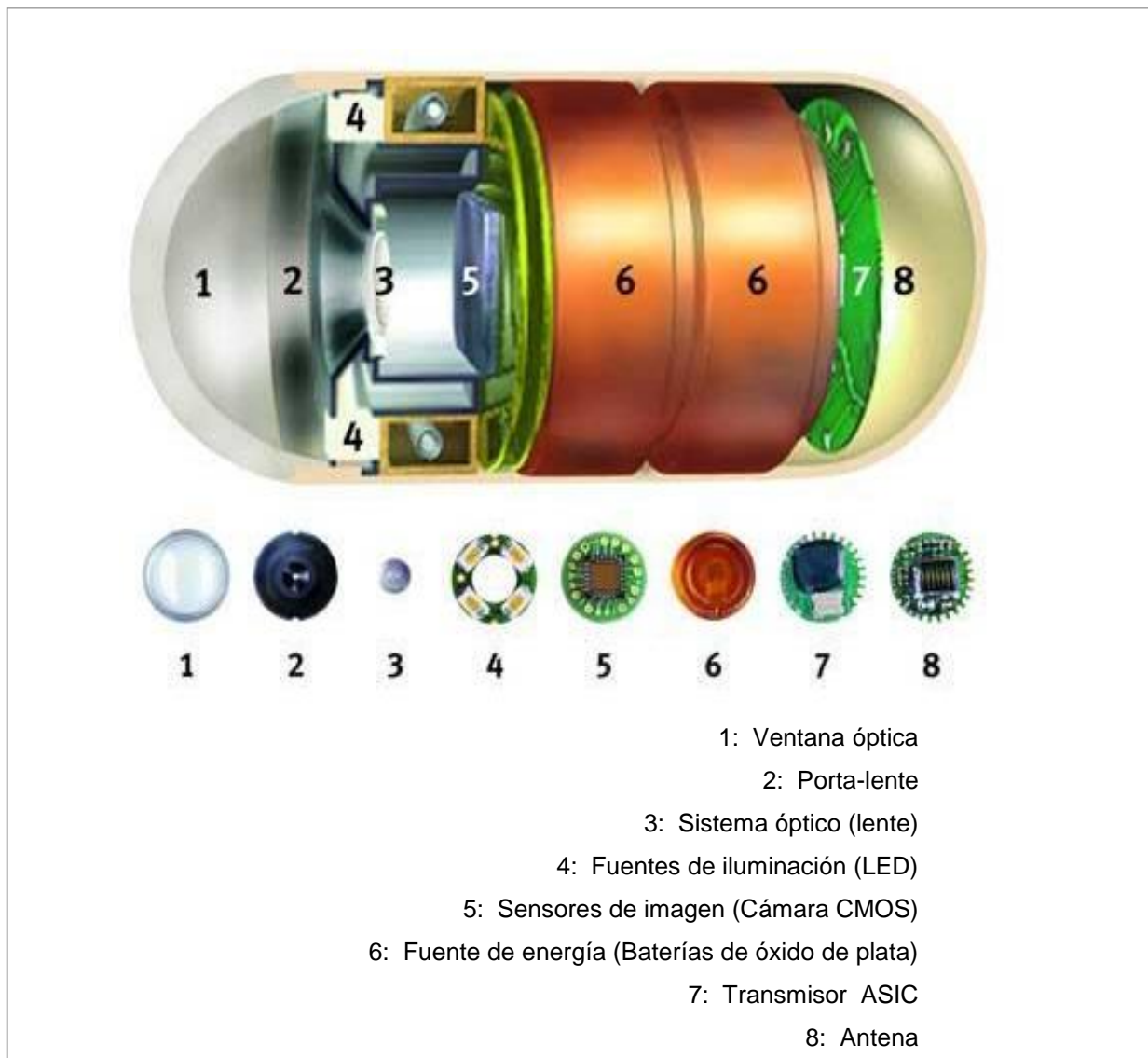


Figura 3: Figura de los componentes de la cápsula endoscópica M2A.

Desde esos momentos, el número de procedimientos realizados en todo el mundo, así como el número de artículos publicados en la literatura médica relacionados con la cápsula endoscópica (Figura 5), ha crecido exponencialmente, de forma que se estima que en 2013 se habían llevado a cabo cerca de 2 millones de exploraciones. Este amplio número de publicaciones disponibles ha demostrado la utilidad clínica de la CE en la HDOO (119-121), evidenciándose su superioridad frente los estudios

radiológicos baritados (122,123), la angiografía (124), el TAC abdominal y la enteroscopia por pulsión (125-127).

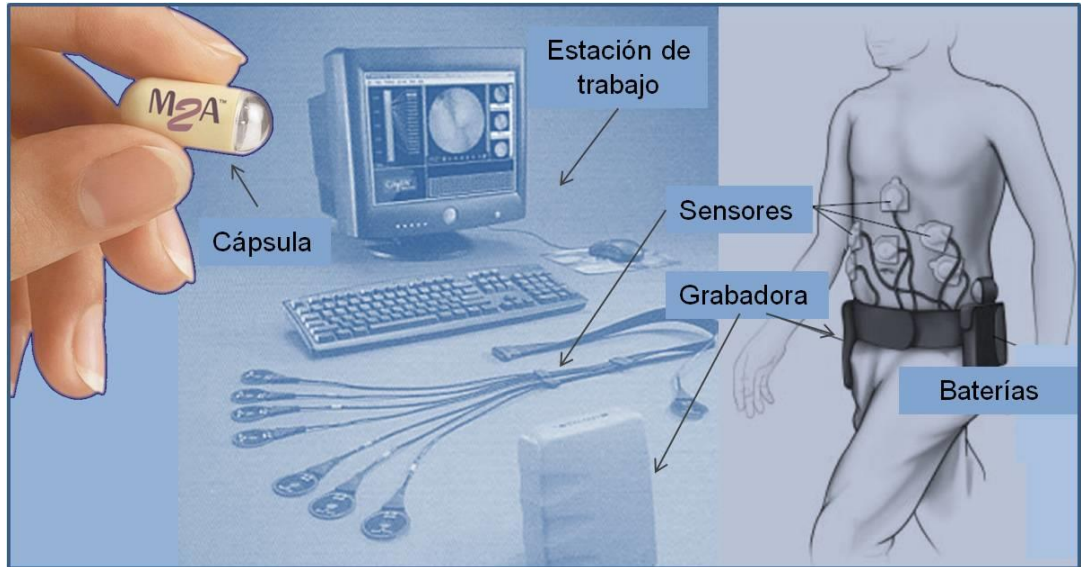


Figura 4: Sistema de diagnóstico endoscópico sin hilos de Given Imaging

Además de la indicación de HDOO, la evidencia científica publicada ha hecho que las principales sociedades científicas (128,129) reconozcan la CE como una técnica diagnóstica de primer orden en otras patologías del intestino delgado tales como la enfermedad de Crohn (130,131), la enteropatía por AINES (132,133), los tumores de intestino delgado (134,135), la enfermedad celiaca (136-140) o determinadas poliposis intestinales (141), tanto en pacientes adultos como pediátricos (142-145).

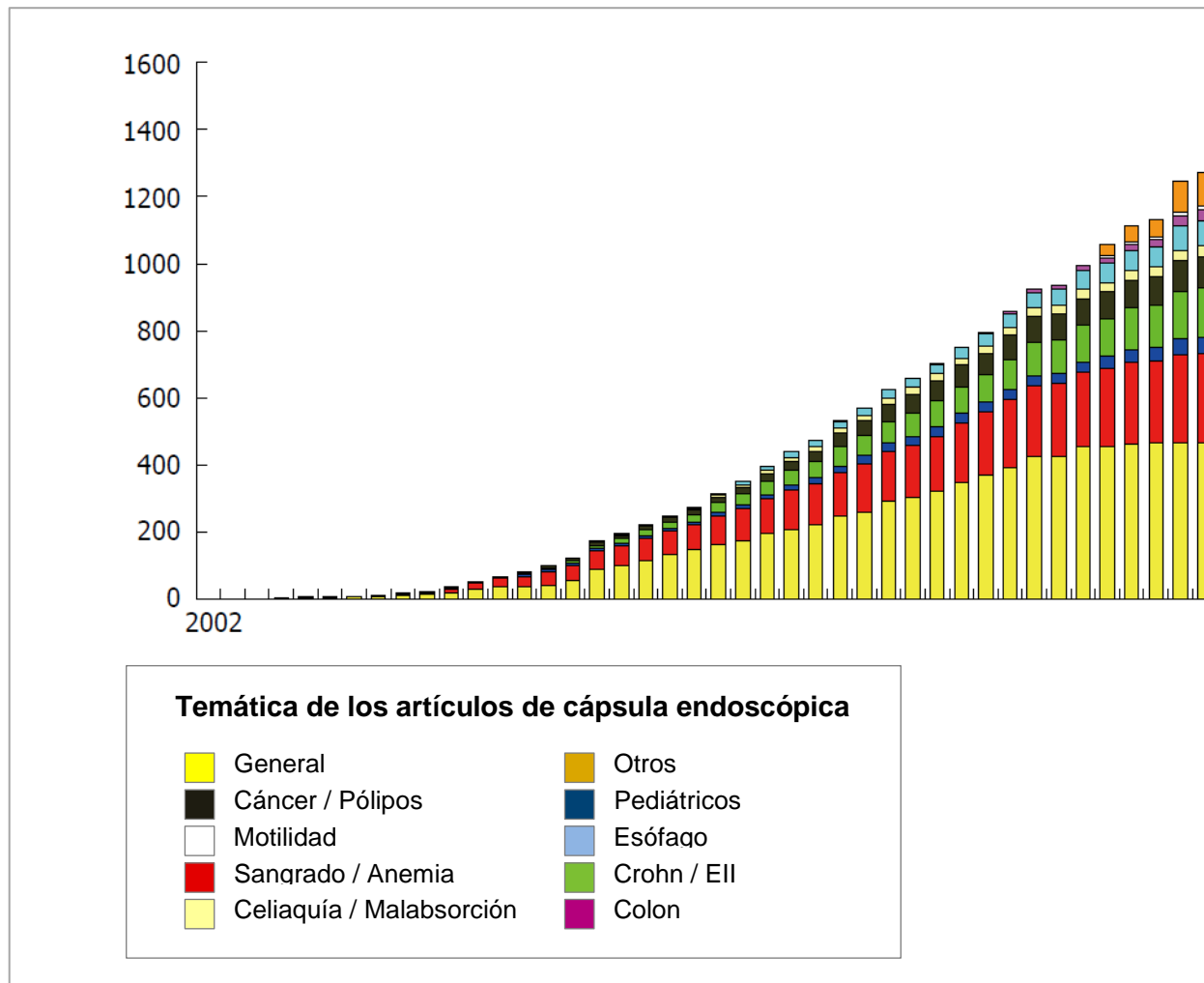


Figura 5: Número de publicaciones por trimestres relacionadas con la cápsula endoscópica hasta 2011 (De: Adler SN, Bjarnason I. *Capsule endoscopy: Past, present and future. World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 448-452).

Actualmente existen 4 compañías que fabrican sistemas de cápsula endoscópica. Given Imaging ofrece tres modelos de cápsula endoscópica, la cápsula de intestino delgado (PillCam SB3), una cápsula específica para esófago (PillCam ESO2)(146) y otra para colon (PillCam COLON C2)(147), además de la cápsula Patency-Agile, una cápsula degradable no

endoscópica para descartar estenosis intestinales significativas (148-149). Por su parte, la compañía japonesa Olympus lanzó su modelo de cápsula (Endocapsule) en 2007 (150), mientras que la coreana IntroMedic desarrolló en 2008 la cápsula MiroCam, que utiliza un sistema de propagación de campo eléctrico para su transmisión de datos (151). Por último, está disponible en el mercado la cápsula OMOM (152), de la empresa china Chongqing Jinshan Science and Technology Group. Las diferencias técnicas relativas a la adquisición de imágenes, el número de imágenes, el campo de visión y la duración de grabación, se muestran en la tabla 1.





				
	PillCam Sb2	Endocapsule	MiroCam	OMOM Capsule
Longitud (mm)	26	26	24	27,9
Diámetro (mm)	11	11	11	13
Peso (g)	3,4	3,8	3,4	6
Imágenes/segundo	2	2	3	0,5-2
Tipo de cámara	CMOS	CCD	CCD	CCD
Campo de visión	156°	145°	150°	140°
Fuente de luz	6 LED	6 LED	6 LED	NA
Antenas externas	8	8	9	14
Tiempo de grabación (h)	8	9	11	7-9
Compañía	Given Imaging	Olympus	IntroMedic	Chongqing Jinshan
País de origen	Israel	Japón	Corea del Sur	China

Tabla 1: Características de las diferentes cápsulas endoscópicas de intestino delgado comercializadas hasta la fecha

1.2.2. Cápsula endoscópica de intestino delgado para el estudio de la patología esofágica (String Capsule Endoscopy)

Una vez demostrada la utilidad de la cápsula endoscópica en el diagnóstico del intestino delgado, algunos autores se plantearon su uso para el estudio de otros tramos del tracto digestivo. Neu y cols (153) compararon la cápsula PillCam SB con la EGD para el estudio de la mucosa esofágica. La cápsula sólo logró una visualización de toda la línea Z en el 12.5% de los casos, ya que los pacientes ingerían el dispositivo en ortostatismo y el tiempo de tránsito esofágico era demasiado corto. Con la intención de aumentar el tiempo de visualización de la mucosa gástrica, Ramírez y cols (154) propusieron un procedimiento en el que se ataba una cuerda a una cápsula PillCam SB (SCE: *String Capsule Endoscopy*). El cabo proximal de la cuerda sale por la boca del paciente hacia el exterior y es manipulada por el operador, que hace pasar la cápsula por el esófago distal en varias ocasiones para obtener así un mayor número de imágenes de dicha localización.

La SCE ofrece, a juicio de sus creadores, varias ventajas sobre la CE en el estudio del esófago (155): 1) Es independiente del tiempo de tránsito esofágico fisiológico, obteniendo de forma fiable un número elevado de imágenes de todo el esófago en varios pases, 2) Elimina el riesgo de retención de la cápsula y 3) Permite la reutilización del dispositivo en múltiples ocasiones (hasta 24 veces) tras someterlo al proceso correspondiente de desinfección. En este sentido, los autores detallan en

sus artículos que la cápsula, al ser hermética y de superficie lisa, puede ser considerada con un dispositivo semi-crítico, según la clasificación de Spaulding y, por tanto, debe ser sometida a desinfección de alto nivel para ser reutilizada (156). Dicho grado de desinfección es el que se utiliza para los endoscopios convencionales y se considera efectivo para inactivar todos los microorganismos con excepción de las esporas bacterianas (157). Esta posibilidad de utilizar la misma cápsula para múltiples exploraciones implica una disminución drástica en el coste de cada procedimiento, lo que sería un argumento a favor de su uso en programas de cribado.

Ramírez y su grupo han propuesto el uso de la SCE para el estudio del esófago de Barrett (EB) (158,159), de pacientes con disfagia (160) y en el cribado o seguimiento de varices esofágicas (154,155). Las cifras de sensibilidad y especificidad obtenidas con esta técnica en las distintas indicaciones son elevadas (tabla 2), debido al aumento del tiempo de tránsito esofágico obtenido al realizar varios “pases” tirando y soltando de la cuerda que sujeta la cápsula. No obstante, varios autores han criticado el procedimiento por las molestias que causa al paciente, especialmente al ser retirada la cápsula desde cavidad gástrica y pasar el cardias de forma retrógrada; a pesar de que en las distintas series de Ramírez y cols la mayoría de los pacientes decía preferir la SCE a la gastroscopia convencional.

Liao Z y cols, basándose en el procedimiento de la SCE, publicaron en 2009 un estudio piloto que incluía 2 voluntarios sanos y 8 pacientes con diferentes patologías esofágicas, y en el que utilizaba un pequeño guante de látex transparente en el que se introducía la cápsula (en este caso una

cápsula OMOM), y al que se le ataba un hilo de sutura de seda para poder tirar del dispositivo y lograr varios pases por el esófago. Los autores recomiendan esta variación sobre la técnica de la SCE ya que, según refieren no sería necesario la desinfección de la cápsula (el guante impediría su contacto con la luz o la mucosa esofágica), con lo que pueden hacerse aún más exploraciones con un mismo dispositivo y, por lo tanto, abarataría los costes (161).

En cualquier caso, el estudio con SCE o sus variaciones, no ha sido validado por otros grupos y su uso no se ha extendido más allá de las mencionadas experiencias.

Autor / Objetivo	n	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Preferencia paciente	Índice kappa
Ramírez y cols (<i>Gastrointest Endosc</i> 2005) <u>Objetivo:</u> Cribado Esófago Barret	50	100%	100%	100%	100%	92,0%	1
Ramírez y cols (<i>Am J Gastroenterol</i> 2005) <u>Objetivo:</u> Cribado / Seguimiento VE	30	96,0%	100%	100%	83,3%	83,3%	
Gilani N y cols (<i>Gastrointest Endosc</i> 2007) <u>Objetivo:</u> Etiología Disfagia	40	92,9%	92,3%	96,3%	85,7%	77,5%	0,83
Ramírez y cols (<i>Gastrointest Endosc</i> 2008) <u>Objetivo:</u> Cribado Esófago Barret	100	78,3%	82,8%	80,1%	84,6%	80,0%	0,676
Liao Z y cols (<i>Gastrointest Endosc</i> 2009) <u>Objetivo:</u> Diagnóstico Patologías Esofágicas	8	100%	100%	100%	100%	100%	1
Stipho S y cols (<i>J Interv Gastroenterol</i> 2012) <u>Objetivo:</u> 1. Detección VE 2. Detección VE significativas							
	100	84,1%	72,0%	93,2%	50,0%	71,0%	0,48
		82,1%	90,2%	84,2%	88,7%	71,0%	0,73

Tabla 2: Estudios sobre la utilidad de la String Capsule publicados hasta la fecha

1.2.3. Desarrollo de la cápsula endoscópica esofágica (PillCam ESO)

Con la intención de estudiar específicamente la patología esofágica mediante tecnología endoscópica inalámbrica, la compañía Given Imaging lanzó en 2004 una nueva cápsula endoscópica, denominada PillCam ESO (162). El dispositivo desarrollado era similar a la PillCam SB (tabla 3), con algunas modificaciones orientadas a la mejor visualización del esófago (163,164).

Características	PillCam SB	PillCam ESO	PillCam ESO-2
<i>Constructor</i>	Given Imaging	Given Imaging	Given Imaging
<i>Dimensiones (mm)</i>	26 x 11	26 x 11	26 x 11
<i>Ángulo de visión (grados)</i>	140°	140°	169°
<i>Óptica</i>	Estándar (1 lente)	Estándar (1 lente)	Avanzada (3 lentes)
<i>Velocidad toma imágenes</i>	2 imágenes / s	14 imágenes / s	18 imágenes / s
<i>Control de luz</i>	Fijo	Fijo	Automático / Ajustable
<i>Aprobación por la FDA (año)</i>	2001	2004	2007

Tabla 3: Comparativa de las principales características de las cápsulas PillCam SB, PillCam ESO y PillCam ESO-2

Para intentar solventar el problema del limitado número de imágenes esofágicas obtenidas por el escaso tiempo de tránsito del dispositivo por el

esófago, la nueva cápsula poseía un doble sistema óptico, uno en cada extremo, que le permitía obtener inicialmente 4 imágenes y finalmente 14 imágenes por segundo en el prototipo definitivo (frente a las dos de la cápsula endoscópica convencional) (165). El tiempo de grabación era de 20 minutos, suficiente para el estudio del esófago y la unión esofagogástrica, con una media de 15000 imágenes obtenidas, y con la posibilidad de incorporarle un visor de las imágenes en tiempo real.

La técnica aportaba las mismas ventajas que la cápsula endoscópica de intestino delgado (no invasividad, no necesidad de sedación, comodidad del pacientes) así como las limitaciones ya conocidas (incapacidad de insuflación y toma de biopsias, coste del dispositivo no reutilizable), habiéndose llevado a cabo diversos estudios comparativos sobre su capacidad diagnóstica y seguridad en los casos de enfermedad por reflujo / EB y de varices esofágicas.

Además de las mencionadas modificaciones en la tecnología, para prolongar el tiempo de tránsito de la cápsula por el esófago, se propuso una alteración en el procedimiento de ingestión del dispositivo. Inicialmente se propuso la ingestión en decúbito supino con 20 ml de agua y tras 2 minutos en esa postura el paciente era incorporado 30 grados, pasando 2 minutos después a 60 grados, postura en la que ingería otro sorbo de agua antes de pasar a la sedestación completa. Con esta metodología la media del tiempo de tránsito esofágico era de 189 segundos. Gralnek y cols (166) propusieron con posterioridad un nuevo procedimiento de ingestión en el que el paciente deglutía la cápsula en decúbito lateral derecho mientras ingería 15 ml de agua cada 30 segundos con una caña. Este nuevo protocolo logra un tiempo

de tránsito esofágico de la cápsula marcadamente más largo (225 vs 38 segundos, $p < 0.0001$), mejorando así la visualización de la línea Z. En otro estudio publicado por De Jonge y cols (167) que incluía 48 pacientes con EB o esofagitis por reflujo, la visualización completa de la línea Z fue posible en el 93% de los pacientes que ingirieron la cápsula con el nuevo procedimiento de Gralnek, comparado con el 68% de los enfermos que lo hicieron siguiendo el protocolo original de ingestión ($p = 0.04$). Además, según los resultados de ese mismo estudio el protocolo de ingestión simplificado de Gralnek lograba mayor sensibilidad en el diagnóstico de esofagitis por reflujo y EB que el procedimiento previo.

1.2.4. Evidencia disponible sobre el papel de la cápsula PillCam ESO en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

La utilidad inicial de esta cápsula endoscópica esofágica (CEE) en el estudio de la patología esofágica fue valorada por Eliakim R et al (146), comparando los hallazgos de la primera videocápsula esofágica de 4 imágenes/s con la EDA convencional en 17 pacientes con síntomas sugestivos por afectación esofágica (pirosis, regurgitación...). Al analizar los resultados, observaron que 12 de los 17 pacientes presentaban hallazgos sugestivos de patología esofágica tras ser sometidos a EDA. La CEE identificó los mismos hallazgos en esos 12 pacientes y en un paciente adicional, cuya EDA fue considerada como normal, considerándose un falso positivo de la cápsula esofágica por el diseño del estudio. El tiempo medio de paso a través del esófago fue de 189 ± 280 segundos. El valor predictivo positivo (VPP) para cualquier patología esofágica fue del 92% y el valor

predictivo negativo (VPN) del 100% La sensibilidad (S) fue del 100% y la especificidad (E) del 80%. No se evidenciaron complicaciones durante el procedimiento y el 80% de los pacientes incluidos prefirió la CEE a la EDA realizada bajo sedación superficial con midazolam iv.

Aunque el mencionado estudio ofrecía resultados prometedores, la serie era todavía corta, por lo que se diseñaron estudios con población más amplia (tabla 4).

Autor	Objetivo	n	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Eliakim R y cols (Aliment Pharmacol Ther 2004) Cápsula: ESO 4 imag/s	Cribado Esófago Barrett Esofagitis	17	100%	80%	92%	100%
Eliakim R y cols (J Clin Gastroenterol 2005) Cápsula: ESO 4 imag/s	Esofagitis	93	89%	99%	97%	94%
	Cribado Esófago Barrett	13	97%	99%	97%	99%
Koslowsky B y cols (Endoscopy 2006) Cápsula: ESO 4 vs 14 imag/s	Detección Esófago Barrett Esofagitis	25 4 imag/s	84%	75%		
		25 14 imag/s	100%	100%	100%	100%
Lin OS y cols (Gastrointest Endosc 2007) Cápsula: ESO 14 imag/s	Esófago Barrett (Cribado /seguimiento)	90	67%	84%	22%	98%
Sharma P y cols (Am J Gastroenterol 2008) Cápsula: ESO 14 imag/s	Esofagitis	41	50%	90%	56%	88%
	Esófago Barrett (Cribado /seguimiento)	53	67-79%	87-78%	60-94%	90-44%
Galmiche JP, et al (Am J Gastroenterol 2008) Cápsula: ESO 14 imag/s	Esofagitis	89	79%	94%	83%	92%
	Esófago Barrett (Cribado /seguimiento)		60%	100%	100%	95%
Garlnek IM y cols (Endoscopy 2008) Cápsula: ESO 2	Esofagitis	28	80%	87%	57%	95%
	Esófago Barrett (Cribado /seguimiento)		100%	74%	64%	100%

Tabla 4: Principales series publicadas sobre el papel de la cápsula endoscópica en pacientes con Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Eliakim y cols (168) encabezaron en 2005 un estudio multicéntrico que implicó 7 hospitales e incluyó un total de 106 pacientes, 93 de ellos con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y 13 con EB conocido. La CEE de 4 imágenes/s mostró valores elevados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, tanto para la detección de EB (97%, 99%, 97%, y 99%) como para la identificación de esofagitis (89%,99%, 97%, y 94%), sin presentar ninguna complicación y con la preferencia de todos los pacientes participantes.

Algunos ensayos experimentales realizados por los investigadores de Given Imaging Ltd mostraron que la velocidad de la cápsula en el esófago proximal puede alcanzar hasta 20 cm/s, con lo que el prototipo inicial de CEE que registraba 4 imágenes/s sólo era capaz de tomar una imagen cada 10 cm en determinados casos. Para mejorar este aspecto, la compañía desarrolló un segundo modelo que sustituyó al primero y que grababa 14 imágenes/s (7 imágenes/s por cada extremo). La relevancia clínica de esta mejora técnica fue analizada por Koslowsky y cols (165) en un estudio comparativo entre ambos modelos de PillCamESO. Dicho estudio incluyó 42 pacientes con síntomas de ERGE y 8 con EB conocido, comparando la eficacia diagnóstica de la CEE inicial de 4 imágenes/s (en los primeros 25 pacientes), frente al modelo mejorado con 14 imágenes/s (en los últimos 25 casos). La cápsula mejorada ofrecía superiores valores de sensibilidad y

especificidad (100% y 100%) que su predecesora (84% y 75%), con lo que el fabricante dejó de fabricar el modelo previo y sólo comercializó la cápsula de 14 imágenes/s.

Los estudios que fueron publicándose con posterioridad, mostraron datos menos favorables que los hasta ahora comentados. Lin y cols (169) valoró la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la CEE en el diagnóstico de EB utilizando la histología como *patrón oro* en 90 pacientes con síntomas de ERGE (24 de ellos con EB ya conocido), obteniendo valores moderados de sensibilidad y especificidad (67% y 84%), con un VPP del 22% y un VPN del 98%. A la luz de estos resultados, los autores concluyen que la CEE no es una herramienta adecuada para el cribado de EB.

Sharma y cols (170) llevaron a cabo otro estudio similar en 2008 en el que se llegó a parecidas conclusiones. Se incluyeron 94 pacientes con clínica de ERGE, 45 pacientes con EB confirmado histológicamente y 18 con esofagitis erosiva. Aunque la especificidad y el VPN de la CEE pueden considerarse buenos (87% y 90% para el diagnóstico de EB; 90% y 88% para la detección de esofagitis de reflujo), la sensibilidad y el VPP fueron bajos (67% y 60% para el diagnóstico de EB; 50% y 56% para la detección de esofagitis de reflujo). De nuevo los autores del estudio afirmaban, basándose en estos datos, que la CEE no es suficientemente precisa para el cribado de EB, si bien plantean su posible uso en pacientes que rechazan la realización de la EDA convencional.

En este sentido, nuestro grupo publicó una en 2006 una serie de 28 pacientes con patología esofágica que rechazaban la EDA y en los que la CEE resultó una adecuada alternativa diagnóstica (171).

Coincidiendo con los datos de baja sensibilidad de la CEE publicados por Sharma y cols (170), los resultados de un estudio comparativo multicéntrico francés con 89 pacientes con síntomas de ERGE señalan valores de sensibilidad del 60% para la detección de EB y del 79% para la esofagitis por reflujo (172). En esta serie la CEE mostró buenas tasas de especificidad, VPP y VPN, tanto para el diagnóstico de esofagitis de reflujo (94%, 83% y 92%) como para la detección de EB (100%, 100% y 95%), con aceptable concordancia interobservador (índices Kappa del 0.67 y 0.49, respectivamente).

La capacidad diagnóstica de la CEE en la detección del EB de segmento corto ha sido también estudiada en una serie publicada por Qureshi y cols (173). En este estudio que incluyó 20 pacientes con EB de segmento corto confirmado mediante anatomía patológica, el EB fue detectado por la CEE en el 44% de los casos según un observador y en el 16% según otro, con un acuerdo interobservador en sólo 6 exploraciones. En este mismo sentido, Delvaux y cols reportan una deficiente concordancia interobservador ($k=0.39$) en los hallazgos esofágicos obtenidos mediante EDA (174), con aquellos descritos en vídeos de CEE a los mismos pacientes e interpretados por dos observadores expertos, incluyendo un total de 98 pacientes.

En 2009, Bhardwaj y cols llevaron a cabo un meta-análisis para calcular la sensibilidad y especificidad acumulada de la CEE para el diagnóstico de EB en pacientes con ERGE. (175), y que comprendían un total de 618 pacientes. La sensibilidad y especificidad de la CEE fue del 78 y 90%, respectivamente, cuando se utilizaban como *patrón oro* los hallazgos endoscópicos de la EDA; y de 78 y 73% cuando la referencia utilizada fue la

anatomía patológica. La CEE demostró ser un técnica segura y con una muy elevada tasa de preferencia por parte del paciente. Los autores concluyen que la CEE presenta moderada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EB en pacientes con ERGE, y que, por tanto, la EDA continúa siendo la técnica de elección para la sospecha de EB.

El perfil de coste-efectividad de la CEE en el cribado de EB en pacientes con síntomas de ERGE ha sido analizado hasta la fecha en 2 estudios. Rubenstein y cols (176), utilizaron un modelo de Markov para comparar la CEE con la EDA en el cribado de CE y la prevención del adenocarcinoma, sobre la base de pacientes blancos, mayores de 50 años y con síntomas de ERGE. En el modelo se tomaron en cuenta los costes medicos directos e indirectos, incluyendo la pérdida de productividad, y se estableció un horizonte temporal de hasta 80 años o el fallecimiento. Comparado con no realizar cribado, la CEE previno un 53% de las muertes por cancer esofágico, mientras que la EDA alcanzó el 60%. El coste por año de vida ajustado por calidad se estimó en unos 11.254\$. La CEE proporcionó 9 días menos de vida ajustada por calidad a un precio mucho mayor que la EDA. Los autores del modelo afirman que el cribado para el EB con EDA o CEE presentaría resultados similares, siendo ambas estrategias coste-efectivas aunque el menor coste de la EDA la hacen aún la estrategia de elección. En este estudio no se tomó en cuenta las tasas de preferencia del paciente ni la adherencia.

Gerson y Lin (177) abordaron este mismo tema utilizando también un modelo de Markov en el que comparaban no realizar cribado con EDA bajo sedación superficial y con CEE seguida de EDA en casos de sospecha de

EB o exploración no concluyente. La estrategia de EDA inicial se mostraba menos costosa que CEE (\$1.988 vs \$2.392) y más efectiva (18.5 vs 18.4 años de vida ganada ajustados a calidad), con lo que la EDA debería ser la estrategia de primera línea. Basándose en todos los datos anteriormente expuestos, la guía más relevante publicada en 2008 por parte del Colegio Americano de Gastroenterología no recomendaba la CEE como herramienta de cribado del EB por su elevado costo y su limitada precisión diagnóstica en esta población (178).

1.2.5. Evidencia disponible sobre el papel de la cápsula PillCam ESO en la detección y seguimiento de las varices esofágicas.

La detección y gradación de varices esofágicas ha sido otra de las indicaciones propuestas para la cápsula esofágica. Los trabajos publicados en este sentido entre 2006 y 2008 compararon los resultados obtenidos mediante CEE con la EDA, si bien contaban con poblaciones pequeñas, de entre 20 y 30 pacientes, mostrando resultados esperanzadores (179-181) (table 5). Eisen G et al (179), diseñaron un estudio en el que se incluyeron 27 pacientes, de los que 22 presentaban varices esofágicas por EDA. Todos ellos fueron identificados por la CEE, con VPP y VPN del 100%. En cuanto a la gradación de las varices, había una concordancia total en 11 de 18 pacientes y una concordancia admitiendo un grado de diferencia en 17 de 18 pacientes. A la luz de estos resultados, los autores concluyen que la cápsula esofágica es un método seguro y bien tolerando, pudiendo ser una alternativa a la EDA en la detección de varices esofágicas e hipertensión portal.

En otro estudio comparativo (180), publicado simultáneamente al de Eisen y cols (179), un grupo francés reporta una serie de 21 pacientes cirróticos estudiados mediante CEE y EDA. La CEE valoró adecuadamente la presencia de varices en el 85% de los casos, indicando correctamente la necesidad de profilaxis en el 100% de los pacientes que la precisaban según los hallazgos de la EDA. Todos los pacientes prefirieron la CEE frente a la EDA sin sedación, que se realizó con un endoscopio de pequeño calibre.

Autor	Objetivo	n	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<i>Eisen GM y cols (Endoscopy 2006)</i>	Detección de Varices Esofágicas	32	100,0%	89,0%	96,0%	100,0%
<i>Lapalus MG y cols (Endoscopy 2006)</i>	Detección de Varices Esofágicas	21	81,0%	100,0%	100,0%	57,0%
<i>Pena LR y cols (Dig Liv Dis 2008)</i>	Detección de Varices Esofágicas	20	68,0%	100,0%	100,0%	14,0%
<i>Frenette CT y cols (Am J Gastroenterol 2008)</i>	Detección de Varices Esofágicas	50	63,0%	82,0%	73,0%	74,0%
<i>De Franchis R y cols (Gastrointest Endosc 2008)</i>	Detección de Varices Esofágicas	288	84,0%	88,0%	92,0%	77,0%
<i>Lapalus MG y cols (Am J Gastroenterol 2009)</i>	Detección de Varices Esofágicas	120	77,0%	86,0%	69,0%	90,0%
<i>Lu Y y cols (Meta-análisis) (World J Gastroenterol 2009)</i>	Cribado de Varices Esofágicas	446	83,0%	55,0%		
	Cribado/Seguimiento Varices Esofágicas		87,0%	85,0%		
<i>Guturu P y cols (Meta-análisis) (Minerva Gastroenterol Dietol 2011)</i>	Detección de Varices Esofágicas	631	83,0%	85,0%		
<i>Schreibman I y cols (Dig Dis Sci 2011)</i>	Gradación del tamaño de varices (VE medianas/grandes si > 15% luz esofágica)	37	76,5%	82,4%	81,3%	77,8%
<i>Ishiguro H y cols (Gastroenterol Res Pract 2012)</i>	Detección de Varices Esofágicas	29	92,0%	80,0%		

Tabla 5: Principales series publicadas sobre el papel de la cápsula endoscópica en la detección y seguimiento de varices esofágicas.

Pena y cols (181), en un estudio con 20 pacientes y de diseño muy similar a los arriba comentados, muestra una sensibilidad con la CEE del 68% para la detección de varices esofágicas, utilizando la EDA como prueba de referencia. En esta serie, la CEE identificó 9 de los 10 casos con varices grado según la EDA. Por todo ello, los autores señalan que la CEE puede ser de utilidad en la valoración de las varices esofágicas, si bien podría tener menor capacidad diagnóstica en la evaluación de las varices pequeñas.

En 2008 empiezan a publicarse artículos sobre el tema con mayor número de pacientes (table 5). Así, Frenette y cols (182) compararon de forma prospectiva la capacidad diagnóstica de la CEE frente a la EDA en 50 enfermos con cirrosis, tanto para la detección de varices esofágicas como para la indicación de tratamiento o profilaxis de las mismas. Los resultados mostraron valores de sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 63%, 82% y 74% respectivamente. En este estudio se evaluó también la capacidad de la CEE para el diagnóstico de la GHP, con cifras de 96%, 17% y 57% en sensibilidad, especificidad y precisión. Con estos datos, los autores dudan del papel de la CEE en la detección y gradación de las VE, si bien reconocen que son precisos estudios con poblaciones más amplias.

También en 2008 se publicó un estudio, ya considerado de referencia, por parte de De Franchis y cols (183), en el que se analizó 288 pacientes con cirrosis que se sometieron a CEE y EDA el mismo para la detección y seguimiento de varices esofágicas. En este estudio multicéntrico y

multinacional en el que participó nuestro grupo, se encontró una concordancia entre ambas técnicas del 85,8%, con un índice de kappa del 0,73. La CEE mostró valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 84%, 88%, 92% y 77%, respectivamente, para la detección de las varices y del 78%, 96%, 87% y 92%, para diferenciar entre varices pequeñas o ausentes y varices medianas o grandes. El grado de concordancia en la decisión de manejo basada en el tamaño de las varices fue del 91%, con un índice de kappa de 0.77. Basándose en estos resultados, los autores recomiendan continuar realizando el cribado de varices esofágicas en los pacientes cirróticos con EDA, ya que la CEE, aunque mostró una aceptable capacidad diagnóstica y una óptima aceptación por los pacientes (lo que podría aumentar la adherencia en un programa de cribado), no alcanzó la equivalencia estadística con la EDA en este estudio. Finalmente, los firmantes del manuscrito afirman que sería preciso realizar nuevos estudios, especialmente con nuevos prototipos de cápsula y procedimientos mejorados de ingestión.

Un año después del mencionado artículo vió la luz otro estudio multicéntrico, en este caso francés, que incluía 120 pacientes con hipertensión portal a los que se les realizó CEE y EDA. Lapalus y cols (184), firmantes del estudio, comunican valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 77%, 86%, 69% y 90%, para la detección de VE. En el caso de indicación de profilaxis primaria (VE mayores o iguales al grado 2 y/o con signos rojos), la sensibilidad y especificidad reportadas fueron 77% y 88%, con un VPP del 90% y un VPN del 75%. Debido a su óptima tolerancia y seguridad, los autores proponen la CEE como una alternativa a la EDA para

el cribado de las VE, especialmente en pacientes que no pueden o no quieren realizarse una EDA.

En 2009, Lu Y y col (185), llevaron a cabo un meta-análisis en el que se incluyeron 7 estudios (un total de 446 pacientes), obteniendo cifras globales de S y E en la identificación de varices con CEE de 85.8% y 80.5%, concluyendo que la CEE muestra una aceptable S y E para la detección de varices esofágicas si bien parece inadecuada para el cribado de pacientes, ya que sus resultados son inferiores los obtenidos con la EDA. En el subgrupo de pacientes cirróticos en seguimiento de varices esofágicas conocidas los datos son insuficientes para llegar a ninguna conclusión sólida, recomendándose la realización de más estudios con series amplias.

Otro meta-análisis con 9 estudios y 631 pacientes reporta cifras similares de S y E (83% y 85%, respectivamente), con lo que sus autores señalan que la CEE es inferior a la EDA, si bien podría ser una alternativa aceptable en pacientes en lo que no puede realizarse una EDA (186).

En 2011, Schreibman y cols (187) evaluaron la capacidad de la CEE para discriminar el tamaño de las VE mediante una escala de gradación, incluyendo un total de 37 pacientes. Las VE eran clasificadas como grandes/medianas si ocupaban el 25% o más de la circunferencia esofágica, y como pequeñas /ausentes si ocupaban menos del 25%. Con este umbral del 25%, las cifras de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron del 23.5%, 88.2%, 66.7% y 53.6% ($\kappa=0.12$), mientras que el descenso de dicho umbral al 12.5% subía dichas cifras a 88.2%, 64.7%, 71.4% y 84.6% respectivamente ($\kappa=0.53$). Una curva ROC (*receiver-operator characteristic*) de los mencionados datos mostró un umbral óptimo del 15% para

discriminar el tamaño de las VE con la CEE, mostrando así valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN que ascendían al 76.5%, 82.4%, 81.3%, y 77.8%, respectivamente ($\kappa=0.59$). Estos investigadores proponen pues el cambio de la escala habitual a otra con un umbral del 15% para mejorar la capacidad de discernimiento en el tamaño de las VE por parte de la CEE, pudiendo ser, en el contexto adecuado, una alternativa a la EDA para el cribado de las VE.

Como opinión discrepante, Chavalitdhamrong et al (188) señala que la CEE no es una herramienta diagnóstica válida en la detección de las VE, conclusión a la que llega tras analizar los datos de su estudio comparativo en el que se incluyeron 65 pacientes cirróticos. La precisión diagnóstica, de la CEE comparada con la EDA para la detección de las VE fue del $63.2\% \pm 5.9\%$, del $68.8\% \pm 5.4\%$ para la identificación de VE con manchas rojas.

Por último otras publicaciones recientes comunican de nuevo muy buenos resultados en la detección de varices esofágicas con CEE, tal como puede verse en el estudio de Ishiguro y cols (189) con una muestra de 29 pacientes. En esta serie, la S y E para la detección de varices esofágicas de riesgo fue del 92% y 80%, con lo que los investigadores califican la CEE como un método útil para el cribado y seguimiento de varices esofágicas en pacientes cirróticos.

1.2.6. Desarrollo y evidencia disponible de la cápsula endoscópica esofágica de segunda generación (PillCam ESO2)

Los mencionados datos hacen referencia a la primera versión de CEE desarrollada (PillCamESO 1). Desde 2009-2010 dicho prototipo fue sustituido del mercado por la cápsula PillCam ESO 2, una versión mejorada de la anterior, con las mismas dimensiones exteriores que el dispositivo previo, pero con ciertas mejoras técnicas, tales como mayor ángulo de visión, una óptica mejorada (3 lentes vs 1 lente), mayor velocidad de adquisición de imágenes (18 vs 14 imágenes/segundo) o el control automático de luz. La evidencia disponible con la cápsula PillCamESO 2 es muy escasa y hasta la fecha el único artículo de relevancia publicado es el inicial de Gralnek y cols (190) en el que se estudió la capacidad de la nueva CEE para la detección de esofagitis y EB. La nueva PillCam ESO2 mostró valores de S, E, VPP y VPN de 100%, 74%, 64% y 100% para la detección de EB y de 80%, 87%, 57% y 95% para la identificación de esofagitis

Por otra parte, Gutkin y cols (191), han analizado en dos estudios la capacidad de la CEE PillCam ESO2 para identificar variables endoscópicas de alto riesgo en pacientes con hemorragia digestiva alta durante los primeros momentos de la asistencia. En su primer estudio, estos investigadores reportaron en un estudio comparativo con la EDA convencional, que la CEE identifica correctamente estigmas endoscópicos de alto riesgo, mientras que en un segundo estudio con 25 pacientes demuestran que la CEE clasifica los pacientes en bajo o alto riesgo de recidiva hemorrágica con más precisión que las escalas clínicas habitualmente utilizadas.

Sin embargo, no existen hasta la fecha datos publicados de la utilidad de Pillcam ESO2 en la detección de varices esofágicas.

1.3. Justificación de la presenta tesis

En el contexto arriba descrito, el desarrollo de técnicas endoscópicas seguras, con eficacia diagnóstica comparable a la EDA, pero bien toleradas sin necesidad de sedación, mejoraría la adherencia de los pacientes cirróticos a los programas de cribado y seguimiento de varices esofágicas.

La discrepancia existente en la literatura sobre la validez de la CEE en la detección de VE, así como los escasos datos publicados sobre los resultados en nuestro entorno, creemos justifican el diseño de un estudio comparativo entre dicho procedimiento y la técnica actualmente de referencia (EDA)

2. HIPÓTESIS

Basándonos en la evidencia actualmente disponible y antes mencionada, hemos elaborado una hipótesis de trabajo que puede resumirse en lo siguiente: *“El estudio del esófago mediante CEE permite la detección y valoración de las varices esofágicas en pacientes cirróticos con hipertensión portal con similar precisión y seguridad que la técnica actualmente de referencia (EDA) pero sin necesidad de sedación y con mejor grado de satisfacción por parte del paciente”*

3. OBJETIVOS

Para la demostración de nuestra hipótesis nos hemos planteado los objetivos que a continuación se detallan:

3.1. Objetivos Primarios

- Valorar la capacidad de la cápsula endoscópica de esófago (CEE) para identificar la presencia de varices esofágicas en pacientes sometidos a seguimiento o cribado de varices esofágicas en nuestro medio.
- Comparar la gradación de las varices esofágicas detectadas por CEE, con aquella obtenida mediante EDA en estos pacientes

3.2. Objetivos Secundarios

- Determinar la capacidad de la CEE para detectar hallazgos de GHP en este grupo de pacientes
- Determinar la seguridad de la CEE en estos enfermos.
- Valorar el grado de satisfacción de los pacientes con la técnica en estudio (CEE) y con la técnica considerada de referencia (EDA).

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño y plan de trabajo

Se trata de un estudio prospectivo, comparativo de técnicas diagnósticas, ciego para el observador, en el que a un grupo de 120 pacientes cirróticos con sospecha o certeza de hipertensión portal se les realizó una CEE (procedimiento en estudio) y una EDA (procedimiento “*patrón oro*”) para comparar la capacidad de la CEE en la detección y valoración de VE. Para el desarrollo del presente estudio se siguió el siguiente plan de trabajo (figura 6):

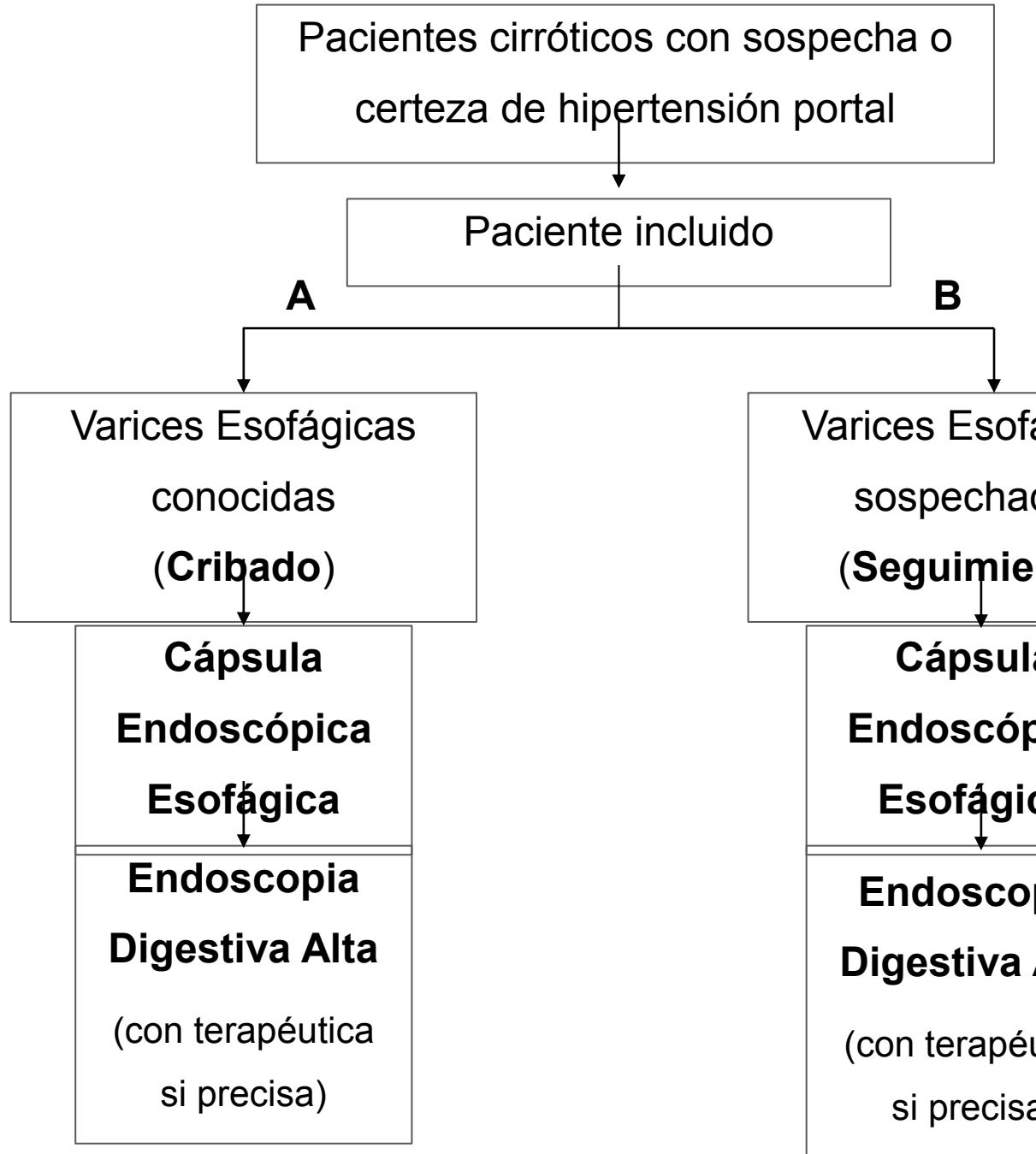


Figura 6: Plan general de trabajo (reclutamiento de pacientes, asignación a grupos, procedimiento en estudio y procedimiento de referencia).

4.1.1. Reclutamiento

El reclutamiento se llevó a cabo en las Consultas Externas de Hepatología del Hospital Universitario Virgen Macarena, donde fueron seleccionados aquellos pacientes cirróticos con sospecha de hipertensión portal que precisaban cribado o seguimiento de varices esofágicas. Cada enfermo fue citado en una visita inicial para confirmar el cumplimiento de los criterios de inclusión, informarle con detalle del estudio y los procedimientos endoscópicos, así como obtener su consentimiento informado escrito. Tras la inclusión, se recogieron los datos clínico-demográficos necesarios y se programaron las dos técnicas endoscópicas a realizar (CEE y EDA)(tabla 6).

4.1.2. Procedimientos endoscópicos

En primer lugar se realizó el estudio con CEE y posteriormente, el mismo día, la EDA. En ambas técnicas se valoró la presencia o ausencia de varices esofágicas, su gradación según la escala endoscópica aplicada, así como la presencia de otros hallazgos relevantes como varices gástricas y gastropatía de la hipertensión portal. La lectura de la CEE se llevó a cabo por parte de un investigador ciego para el resultado de la EDA.

4.1.3. Seguimiento

La valoración de la aparición de posibles complicaciones asociadas a cualquiera de los dos procedimientos se llevo a cabo en dos momentos durante el estudio:

- Inmediatamente después de los procedimientos endoscópicos, de forma presencial.
- Una semana después de la realización de las técnicas, mediante contacto telefónico. En esta valoración se incluyó la confirmación de la excreción de la cápsula por parte del paciente.

Igualmente, tras la realización de la CEE y la EDA al paciente se le invitó a rellenar un cuestionario de preferencia y satisfacción sobre cada prueba.

	Visita 1	Visita 2	Visita 3 (Contacto telefónico)
Valoración de criterios de elegibilidad	X		
Consentimiento Informado	X		
Ingestión de la Cápsula Endoscópica		X	
Endoscopia Digestiva Alta		X	
Valoración inicial de complicaciones		X	
Cuestionario de preferencia y satisfacción		X	
Confirmación de excreción y valoración de complicaciones diferidas			X

Tabla 6: Distribución y tareas asignadas a las diferentes visitas programadas en el estudio.

4.1.4. Registro y análisis de datos

Los datos demográficos, clínicos, endoscópicos y de satisfacción de cada paciente fueron registrados en una hoja de cálculo y posteriormente analizados mediante un programa de tratamiento estadístico.

4.2. Criterios de elegibilidad

4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes dispuestos a participar en el estudio y que firmen los formularios correspondientes de consentimiento informado
- Pacientes en condiciones de someterse a CEE y EDA
- Pacientes en seguimiento por cirrosis hepática con certeza o sospecha de hipertensión portal, que requieran estudio endoscópico de esófago para:
 - Detección de varices esofágicas no conocidas.
 - Seguimiento de varices esofágicas previamente diagnosticadas

4.2.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con disfagia o divertículo de Zenker conocido.
- Pacientes sometidos previamente a tratamiento endoscópico de sus varices esofágicas.
- Pacientes con sospecha de estenosis en algún tramo del tubo digestivo.
- Pacientes con obstrucción intestinal conocida o sospechada.
- Pacientes con circunstancias que suponen un riesgo aumentado de retención de la cápsula tales como enfermedad de Crohn con estenosis conocida o sospechada, tumores intestinales, enteritis por radiación, enteropatía por AINE o cirugía abdominal mayor del tracto gastrointestinal (aparte de apendicectomía o colecistectomía no complicadas).

- Pacientes que tengan que someterse a Resonancia Nuclear Magnética dentro de los 7 días tras la ingestión de la cápsula.
- Pacientes con marcapasos cardiaco u otro dispositivo implantado de electromedicina.
- Pacientes que sufran alguna condición que impida el cumplimiento del estudio o con condiciones médicas que amenacen su vida.
- Pacientes que se encuentren participando en algún otro estudio clínico durante el periodo de reclutamiento.

4.3. Parámetros de Valoración

4.3.1. Variables primarias de estudio

4.3.1.1. *Presencia/Ausencia de varices esofágicas.*

La presencia de varices esofágicas se definió por la detección de cordones varicosos de cualquier tamaño en tercio distal o medio de esófago.

4.3.1.2. *Grado de las varices detectadas*

La clasificación de las VE más frecuentemente utilizada en la EDA utiliza como criterio la proporción del radio esofágico ocupada por la variz de mayor tamaño con una insuflación completa, y cataloga las VE en 3 grados (194). Esta escala plantea en el caso de la CEE, la imposibilidad de ésta para la insuflación, por lo que en nuestro estudio aplicamos la escala utilizada en algunas series de CEE (179,183), adaptada de los estudios japoneses (195), en los que se tiene en

cuenta la proporción de la circunferencia ocupada por la variz mayor. Por otra parte, esta clasificación consta sólo de dos categorías de VE, incrementándose su reproductibilidad y su correlación interobservador.

Así pues, la clasificación aquí utilizada de las VE, tanto mediante EDA como mediante CEE, fue la siguiente:

- C0= No hay varices.
- C1= Varices pequeñas (< 25% de circunferencia esofágica)
- C2= Varices grandes (> 25% de la circunferencia esofágica)
- +/- Estigmas sobre las varices, tal como definen Beppu y cols (192), y que incluyen marcas rojas, puntos rojo-cereza, puntos hematoquísticos.

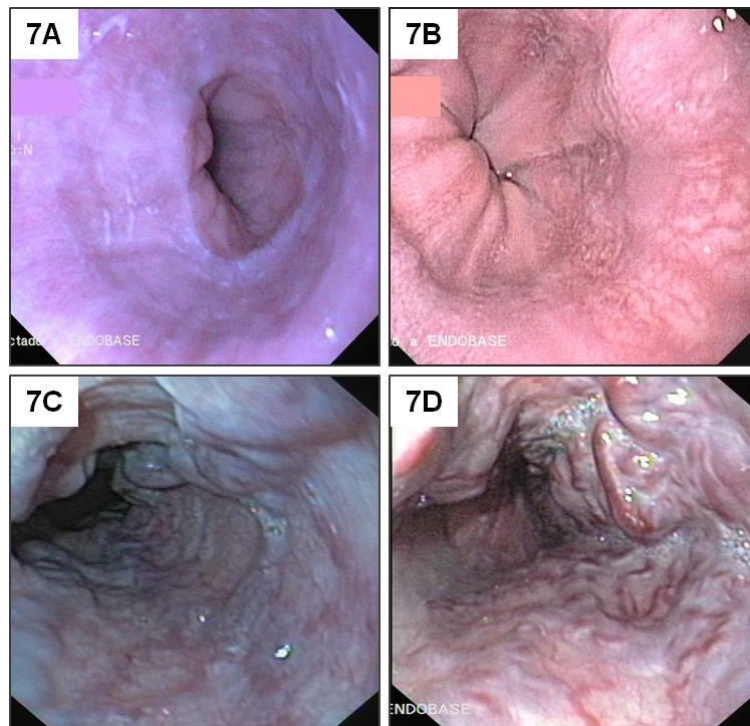


Figura 7: Clasificación de las VE según Eisen y cols (179) valoradas mediante EDA: C0: Ausencia de VE (**7A**); C1: VE pequeñas (**7B**); C2: VE grandes (**7C**); C2+: VE grado C2 que presentan estigmas de sangrado (**7D**)

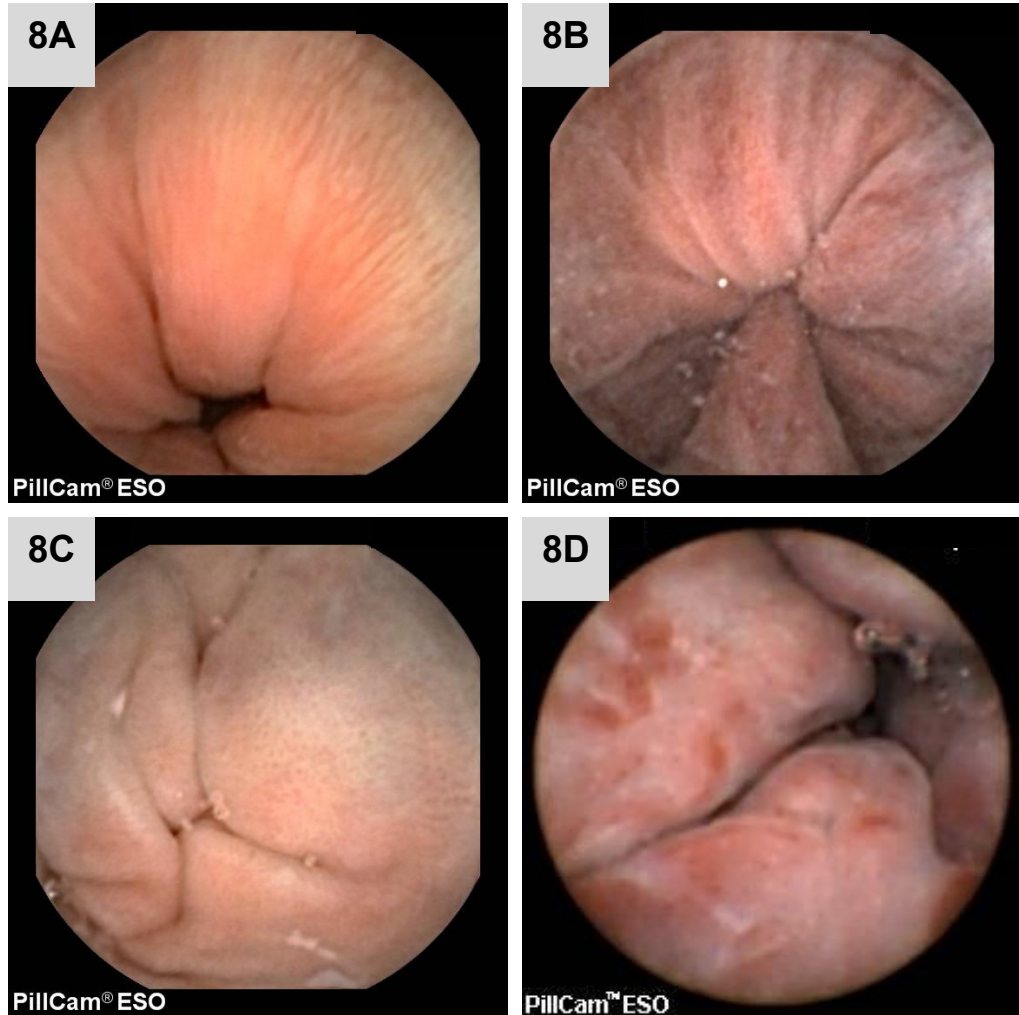


Figura 8: Clasificación de las VE según Eisen y cols (179) valoradas mediante CEE: C0: Ausencia de VE (**8A**); C1: VE pequeñas (**8B**); C2: VE grandes (**8C**); C2+: VE grado C2 que presentan estigmas de sangrado (**8D**)

4.3.2. Variables secundarias de estudio

4.3.2.1. *Presencia/Ausencia de gastropatía de la hipertensión portal (GHP).*

La presencia de GHP se definió por la identificación (presencia / ausencia) de lesiones elementales tales como patrón mucoso en mosaico, lesiones de puntos rojos, o puntos de hematina oscura (193).

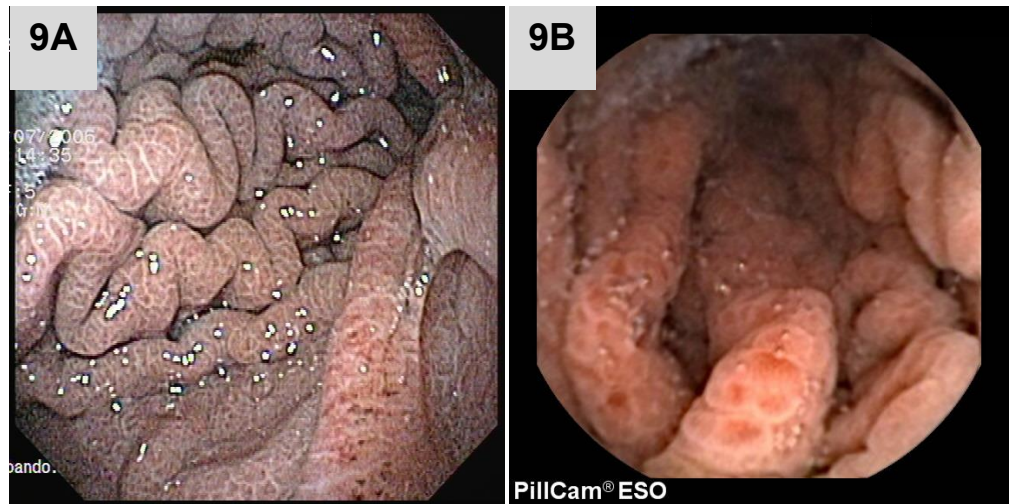


Figura 9: Hallazgos característicos de la GHP, vistos mediante EDA (9A) y CEE (9B)

4.3.2.2. Seguridad de la CEE en pacientes cirróticos

La seguridad se evaluó mediante el registro de complicaciones o eventos adversos de cualquier naturaleza y gravedad asociada tanto a la CEE como a la EDA. Dicho registro se realizó inmediatamente tras los procedimientos y una semana después de éstos, mediante contacto telefónico,

4.3.2.3. Preferencia y grado de satisfacción de los pacientes con la técnica en estudio (CEE) y con la técnica usada como referencia (EDA).

Por una parte, para evaluar a los pacientes sobre la preferencia de forma global de una u otra técnica, se les preguntó directamente tras concluir ambos procedimientos.

Por una parte, tras finalizar ambos procedimientos se les pidió a los pacientes su opinión sobre 9 aspectos claves relacionados con su preferencia en relación con ambas técnicas (inserción/ingesta, dolor o molestias durante o tras el procedimiento, comodidad, horas de trabajo perdidas, valoración y preferencia global).

El grado de satisfacción se analizó mediante un cuestionario ofrecido a los pacientes tras la realización de ambos procedimientos y relacionado con sus impresiones sobre las dos técnicas. Se utilizó una versión modificada y adaptada del cuestionario de percepción y satisfacción descrito por De Franchis y cols (183), que incluye 9 preguntas sobre la deglución de la cápsula, la presencia de dolor o molestia durante la ingestión de la cápsula y durante la EDA, su impresión general de cada procedimiento y su aceptación a repetir de nuevo cada una de las técnicas si fuera necesario. Para cada cuestión, la escala de valoración consistía en un número ordinal entre 0 y 4, correspondiendo los valores más altos a un mayor confort o aceptación (Anexo I).

4.3.3. Otros parámetros estudiados

4.3.3.1. *Datos demográficos y clínicos*

Los parámetros demográficos y clínicos analizados fueron: Edad, sexo, etiología de la cirrosis, diagnóstico previo de cirrosis, tratamiento previo con beta-bloqueantes, presencia de ascitis, presencia de encefalopatía hepática, tiempo de protrombina, albúmina sérica, bilirrubina total sérica, presencia de hepatocarcinoma, puntuación según escala Child-Pugh y puntuación según escala MELD (model end-stage liver disease).

4.3.3.2. *Tiempos de tránsito*

Durante la revisión del procedimiento de CEE, se registraron el tiempo de tránsito esofágico (TTE), definido como el tiempo entre la primera imagen de esófago y la primera imagen gástrica.

4.4. Procedimientos

4.4.1. Componentes del Sistema de diagnóstico PillCam ESO

El sistema de CEE ha sido diseñado por la compañía Given Imaging Ltd., quien la ha comercializado con el nombre PillCam-ESO. Consta de tres componentes: a) Una cápsula esofágica que es ingerida por el paciente; b) Tres antenas adheridas a la piel del paciente y una grabadora externa y c) una estación informática de trabajo con un software apropiado para la visualización de las imágenes, denominado RAPID.

4.4.1.1. *Cápsula endoscópica esofágica (PillCam ESO y ESO2)*

La cápsula PillCam ESO es una cápsula endoscópica específicamente diseñada para la visualización de la mucosa esofágica que cuenta con

cámaras en sus dos extremos (figura 10), lo que le confiere la capacidad de captar 14 imágenes por segundo (7 imágenes por segundo por cada uno de sus dos polos). Tiene las mismas dimensiones que la cápsula de intestino delgado (26x11 mm), el mismo ángulo de visión 140° y unos 20-30 minutos de vida de batería, lo que le confiere una capacidad de captura de unas 15.000 imágenes, habitualmente suficiente para la grabación de esófago y parte de la cavidad gástrica (tabla 3).

En 2007, la empresa fabricante lanzó al mercado un nuevo modelo de CEE, la PillCam ESO2, con mayor ángulo de visión (169°), una óptica mejorada, un sistema de control automático de luz y una velocidad de adquisición de imágenes de hasta 18 imágenes por segundo (figura 11).

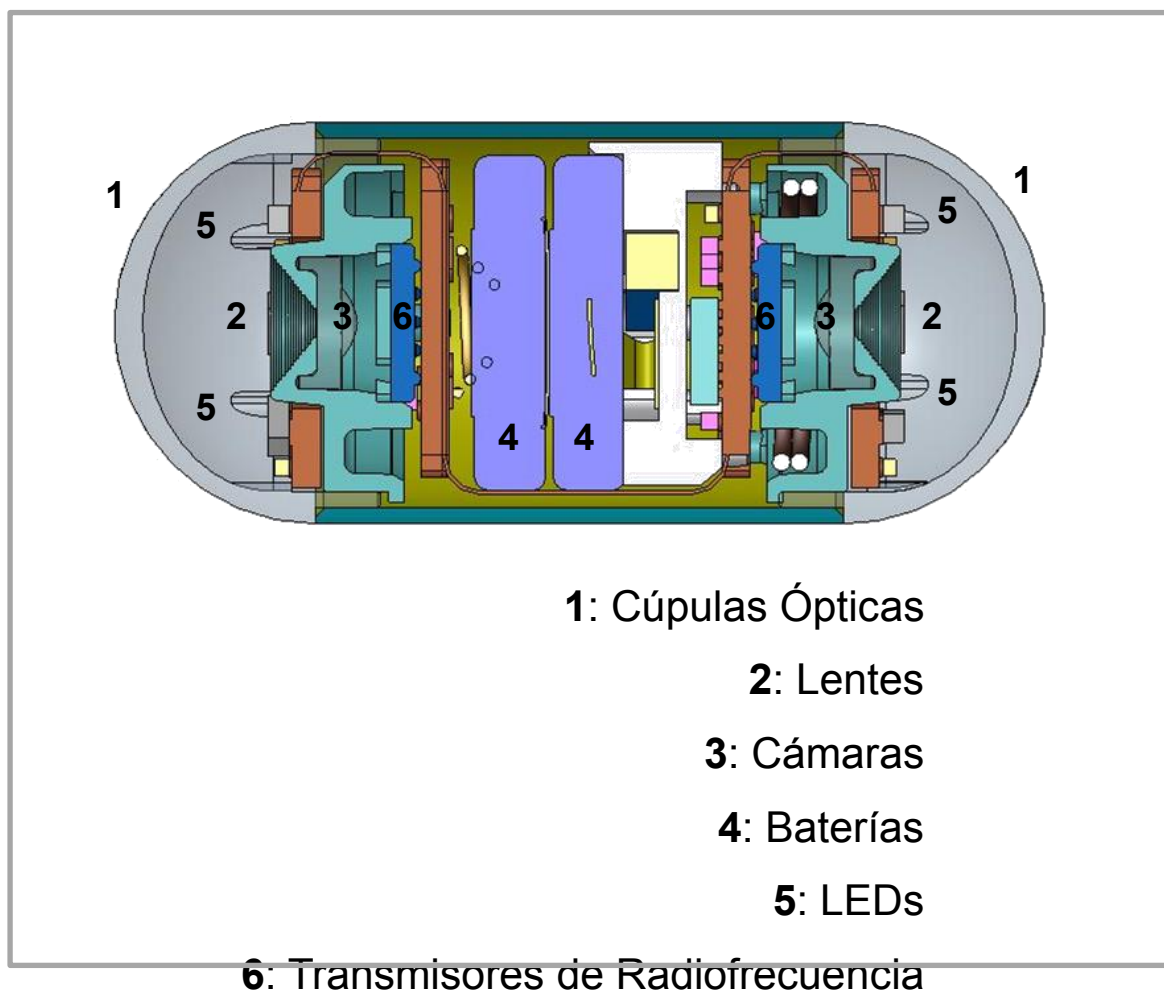


Figura 10: Esquema básico de los componentes de PillCam ESO



Figura 11: Cápsulas endoscópicas SB2 (11A), PillCam ESO (11B) y PillCam ESO2 (11C). Cápsula ESO dentro de su estuche (11D).

En nuestro estudio se utilizaron los dos tipos de CEE:

- La cápsula de primera generación (PillCam ESO) en los primeros 90 pacientes.
- Tras la retirada del mercado del primer modelo, continuamos nuestro estudio con la cápsula de segunda generación (PillCam ESO2) para los siguientes 30 pacientes.

4.4.1.2. Antenas, Grabadora externa y Visor en tiempo real

Las imágenes transmitidas por la CEE mediante señales de radiofrecuencia, son captadas por 3 antenas que el paciente lleva adheridas a la pared torácica según un esquema preestablecido:

- Antena A: Extremo superior del esternón
- Antena B: Apéndice xifoides del esternón
- Antena C: Intersección del 7º espacio intercostal y la línea media clavicular izquierda

Mediante dichas antenas, la señal es conducida a un disco duro externo, que el paciente porta en un cinturón, y donde se almacenan (figura 12). En el caso de nuestro estudio, el modelo de grabadora externa fue al DR2, con 30 GB de capacidad, que posee un conector para los cables de las antenas y otro conector, tipo USB, para cargar la batería de la grabadora y descargar las imágenes almacenadas. Given Imaging Ltd. ha desarrollado igualmente un dispositivo de visor en tiempo real de las imágenes que captura la cápsula endoscópica (RAPID® Access Real Time) y que puede ser utilizada también en la cápsula esofágica (figura 13). Esta herramienta es muy útil, especialmente en los estudios de intestino delgado o colon, ya que permite conocer la localización de la cápsula y si es preciso, cambiar de postura al paciente o administrar fármacos para favorecer la progresión de la cápsula.

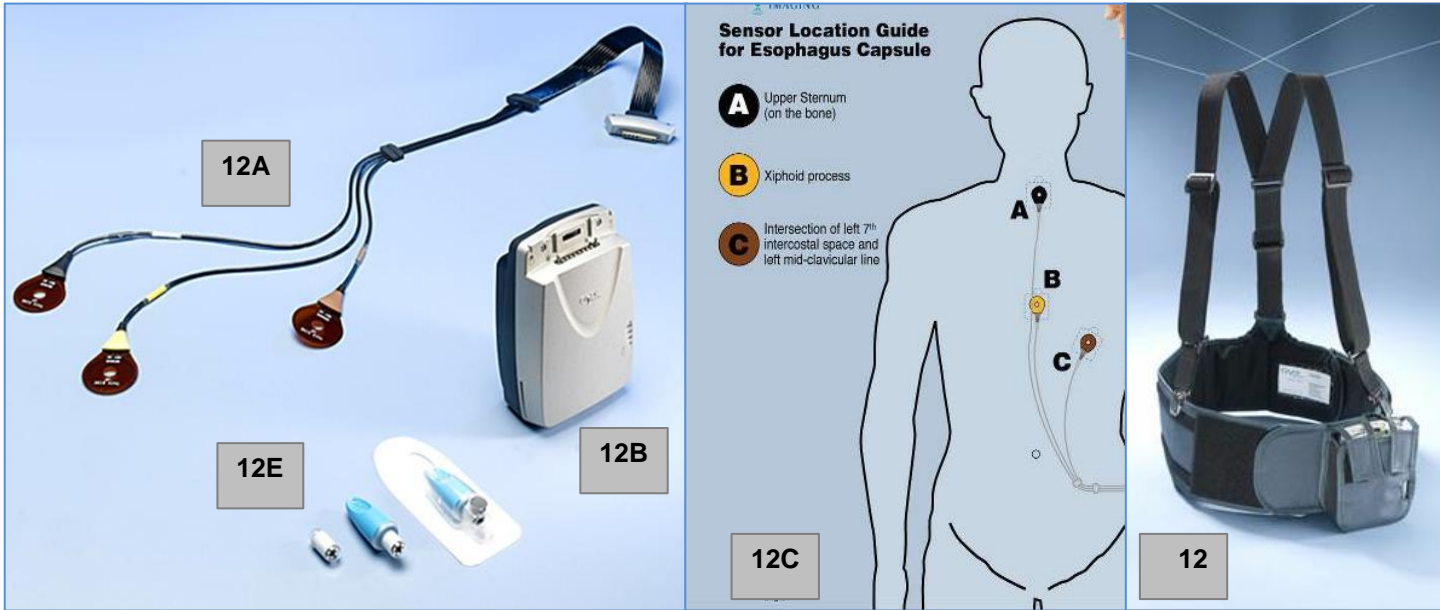


Figura 12: Cápsulas endoscópicas SB2 (11A), PillCam ESO (11B) y PillCam ESO2 (11C). Cápsula ESO dentro de su estuche (11D).



Figura 13: Dispositivo de visión en tiempo real (*RAPID[®] Access Real Time*)

4.4.1.3. Estación de trabajo y programa *RAPID*

La estación de trabajo es un ordenador personal, con determinados requerimientos, donde se descarga, en pocos minutos, la información almacenada en el disco duro externo

Para el procesamiento de los datos y la visualización de las imágenes es preciso un programa específico, diseñado por la misma casa comercial, denominado RAPID (Reporting And Processing of Images and Data). En nuestro estudio la versión utilizada de dicha aplicación fue la RAPID 6.0, que permite descargar las imágenes y visualizarlas de forma continua en un vídeo (figuras 14 y 15). Este software permite modificar el cambio de color, brillo y nitides de las imágenes seleccionadas.

4.4.2. Procedimiento de estudio con cápsula esofágica

El examen de la cápsula se llevó a cabo antes de la sedación y la EDA en todos los los pacientes. Después de un ayuno de al menos 6 horas, los pacientes ingerieron la cápsula, siguiendo el procedimiento simplificado descrito por Gralnek y cols (166). En resumen, a cada paciente se le invitó a colocarse en decúbito lateral derecho y deglutir la cápsula endoscópica mientras ingería con una caña 15 ml de agua cada 30 segundos.



Figura 14: Pantalla de revisión de vídeo del programa RAPID 6

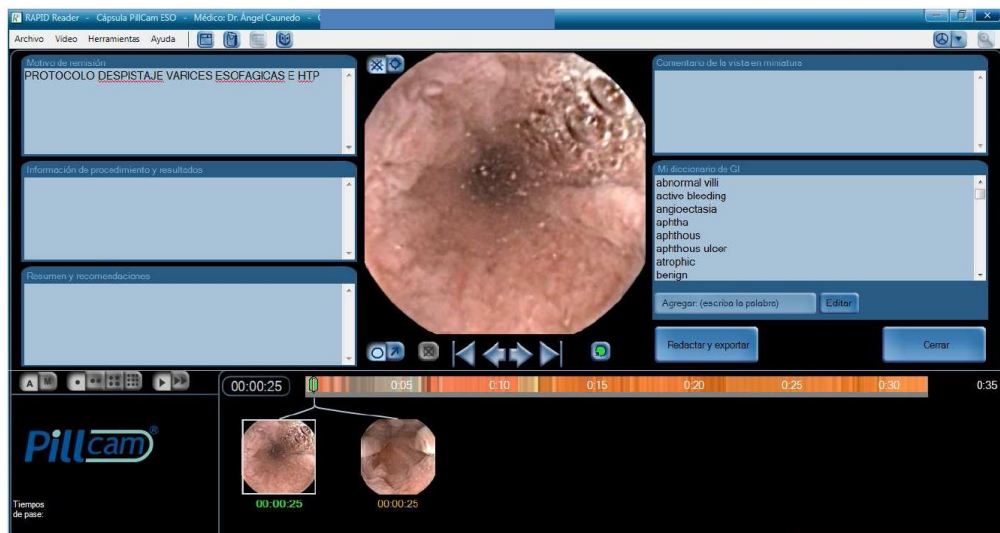


Figura 15: Pantalla de elaboración de informes del programa RAPID6

Los videos obtenidos fueron revisados por un único investigador, con amplia experiencia en cápsula endoscópica, y ciego a los resultados de la EDA convencional.

Tras la revisión del vídeo se registraron la presencia o ausencia de varices esofágicas, su tamaño según la escala anteriormente descrita, la presencia de varices gástricas o gastropatía de la hipertensión portal, así

como la identificación de cualquier otro hallazgo que se considerara relevante.

4.4.3. Esófago-gastro-duodenoscopia convencional

Tras el estudio mediante CEE, y siguiendo el procedimiento habitual, el paciente fue sometido a una EDA convencional, realizándose en el mismo acto terapia endoscópica con inyección de Polidocanol o ligadura con bandas, si procedía. Salvo que existieran contraindicaciones para ello, se administró al paciente, previamente a la exploración, una sedación superficial intravenosa con midazolam y/o meperidina cuyas dosis quedaron a criterio del endoscopista. El investigador que interpretó los hallazgos de CEE desconocía los resultados de la EDA.

En cada procedimiento, el investigador capturó un mínimo de 4 fotografías incluyendo el cuerpo esofágico, la unión escamo-columnar, el hiato diafragmático y los pliegues gástricos proximales. Durante el curso de la endoscopia, se llevó a cabo además una evaluación completa del estómago y el duodeno, registrándose la presencia y tamaño de varices esofágicas según la escala ya referida, la existencia de varices gástricas o gastropatía congestiva, así como de cualquier otro hallazgo que se considerara relevante.

Para la correcta valoración del tamaño de las varices se siguió un protocolo previamente definido: tras explorar el estómago la cavidad gástrica se desinfló por completo aspirando todo el aire posible y se retiró el

endoscopio hasta el esófago distal; posteriormente se observaron las varices tras la insuflación completa.

4.5. Evaluación de la seguridad

Los acontecimientos adversos se evaluaron en lo que se refiere a su gravedad, intensidad y relación con el dispositivo del estudio y con la EDA convencional, en cada visita. La consecuencia de cada acontecimiento adverso se observó, documentó y registró especificando su gravedad (leve/moderado/severo) y relación con el procedimiento (probable, posible, improbable, no relacionado), según los criterios habitualmente aplicados en los ensayos clínicos.

4.6. Análisis estadístico

Este proyecto se ha diseñado como un estudio de equivalencia entre el procedimiento en estudio (CEC) y el de referencia (EDA). Para el cálculo del tamaño muestral se ha aceptado un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 (potencia estadística del 80%) en un contraste unilateral. Se decidió que una diferencia en el diagnóstico de varices esofágicas igual o menor del 10% entre CEE y EDA sería aceptable para demostrar la equivalencia de ambos procedimientos. En la bibliografía consultada, la prevalencia de varices esofágicas en los pacientes incluidos oscila entre 61.67% y el 95% (179-184, 187-191) mientras que la experiencia previa de nuestro grupo en un estudio similar (196) fue de 79.31%, por lo que se asumirá una proporción del 0.7 (70%), equivalente para ambas. Igualmente se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%. Aceptando las

citadas condiciones, se precisan **119 sujetos** para detectar una diferencia igual o superior a 0.1 unidades (10%).

Para la estadística descriptiva los datos se expresan como frecuencia y porcentaje en el caso de las variables categóricas, y como media y desviación estándar en el caso de las variables continuas. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) se han calculado utilizando la fórmula convencional.

La comparación entre variables categóricas se llevó a cabo usando el test de chi-cuadrado con corrección de Yates o test exacto de Fisher, según los casos. Las variables continuas se compararon utilizando la prueba *t* de Student, o bien la prueba *U* de Mann-Whitney según el caso.

Para el análisis de la concordancia entre ambas técnicas se utilizó el índice de kappa, aplicándose en tres parámetros diferentes: presencia o ausencia de varices, grado de las varices (ninguno, pequeño, o mediano / grande), y capacidad para diferenciar los pacientes con varices medianas/grandes del resto de los pacientes. Este último parámetro se consideró importante, ya que en la práctica clínica esta distinción determina si los pacientes reciben terapia crónica para la prevención primaria de la hemorragia por varices. La prueba de Wilcoxon se llevó a cabo con el fin de comparar pre y post-procedimiento la media del grado de satisfacción de los pacientes frente a ambos procedimientos, considerándose significativa una $p < 0,05$.

El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando los programas Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Seattle, Washington, USA) y SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, Versión 12.0).

4.7. Aspectos éticos

A todos los pacientes participantes se les informó de las ventajas e inconvenientes de cada técnica, así como el diseño y objetivos del presente estudio, solicitándoles su participación. El proceso de obtención del consentimiento informado se llevó a cabo de acuerdo a los requisitos normativos aplicables, cumpliendo con las Guías de Buena Práctica Clínica y los principios éticos que dieron origen a la Declaración de Helsinki. Dicho consentimiento informado se obtuvo por escrito antes de realizar, tanto el procedimiento de la EDA como de la CEE.

El presente proyecto ha sido aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena (Anexo II).

La investigación a realizar respetó los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, cumpliendo igualmente los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. Los pacientes incluidos en la presente tesis manifestaron, tras recibir la pertinente información de los objetivos, metodología y procedimientos del estudio, su consentimiento por escrito para participar en el mismo, realizándose un estudio con CEE (Anexo III) y una EDA (Anexo IV).

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes incluidos, cohorte con “Intención de Diagnosticar” y cohorte “Por Protocolo”

Un total de 120 pacientes fueron incluidos en el estudio, realizándose a todos CEE y EDA. Dos pacientes (2/120; 1.67%) se excluyeron del análisis de rendimiento diagnóstico, uno de ellos por problemas técnicos con la cápsula endoscópica que no registró imágenes, y otro por la presencia de un sangrado espontáneo y autolimitado durante la ingestión de la cápsula, procedente de telangiectasias orales secundarias a radioterapia previa.

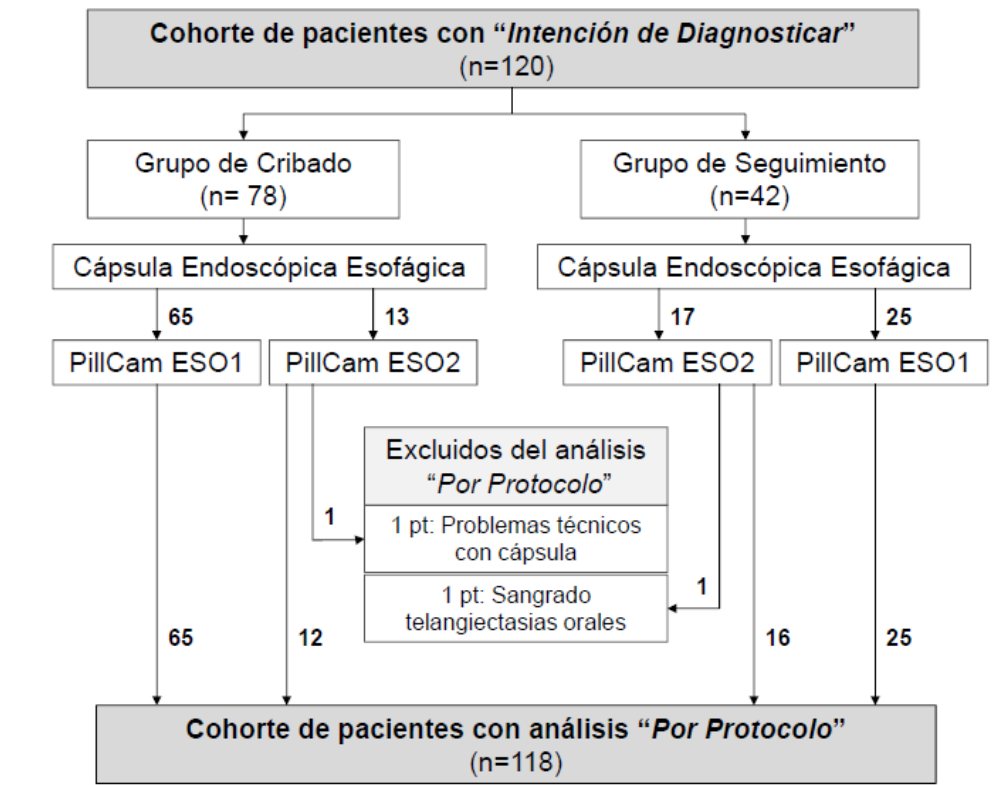


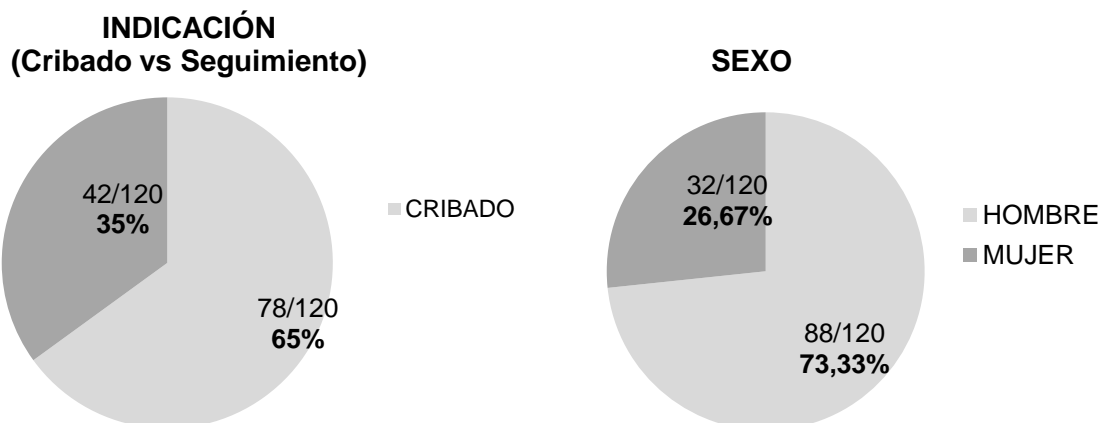
Figura 16: Flujograma de los pacientes incluidos con “Intención de Diagnosticar”, en el que se detallan las exclusiones realizadas y la cohorte final de pacientes con análisis “Por Protocolo”.

Así pues, el total de 120 pacientes (cohorte con “*Intención de Diagnosticar*”) fueron considerados para el análisis de seguridad, mientras que 118 lo fueron para la evaluación del rendimiento diagnóstico (cohorte con análisis “*Por Protocolo*”) (Figura 16).

5.2. Datos demográficos y clínicos

Del conjunto de 120 pacientes incluidos, 88 (73.33%) fueron hombres y 32 (26.67%) mujeres, con una media de edad de 59.2 ± 11.88 años (Figura 17).

La indicación para el estudio endoscópico del esófago fue “Cribado inicial de VE” en 78 (65%) casos y “Seguimiento de VE conocidas” en 42 (35%) (Figura 18). La etiología de la cirrosis más frecuente entre el global de pacientes incluidos (45/120; 37.5%), así como entre el subgrupo de cribado (29/78; 37.18%), fue la infección por VHC, mientras que el enolismo crónico fue la causa más prevalente de cirrosis en el subgrupo de pacientes en seguimiento (20/42; 47.62%; $p=0.017$) (Figura 19).



Figuras 17 y 18: Indicación para el estudio endoscópico del esófago y sexo de los pacientes incluidos (n=120).

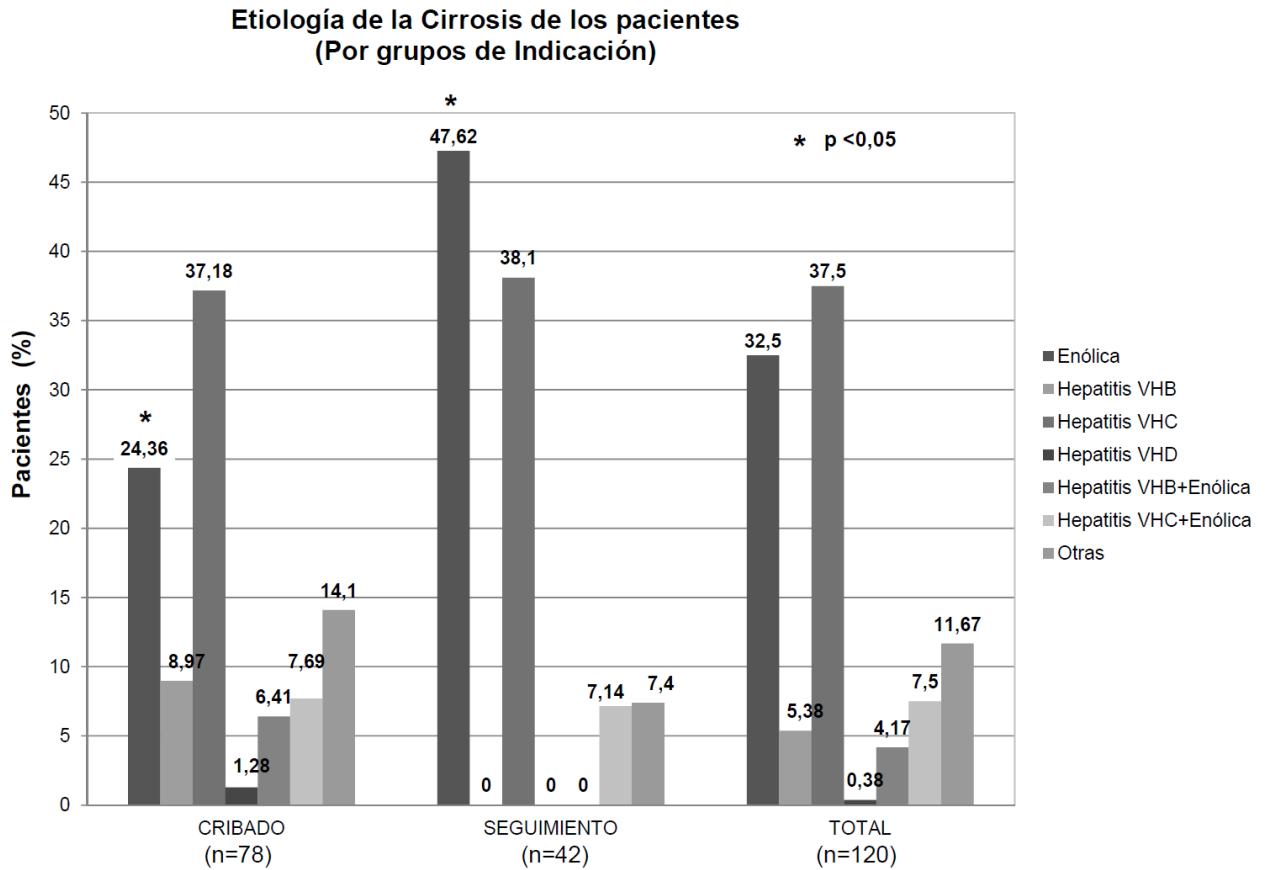


Figura 19: Comparación de la etiología de la cirrosis en el grupo de pacientes de cribado frente a aquellos del grupo de seguimiento.

En cuanto al estadio de la cirrosis, aunque el grupo de cribado presentaba un porcentaje discretamente superior de pacientes en estadio A de Child, esta diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo de pacientes en seguimiento (figura 20). Por el contrario, sí se alcanzó la significación en la diferencia observada en los valores de albúmina sérica entre el grupo de cribado y el grupo de seguimiento (3.98 ± 0.57 vs 3.69 ± 0.64 ; $p=0.025$) (figura 21). Los valores de bilirrubina sérica total fueron similares en ambos grupos (1.20 ± 0.87 vs 1.24 ± 0.72 ; $p=0.84$).

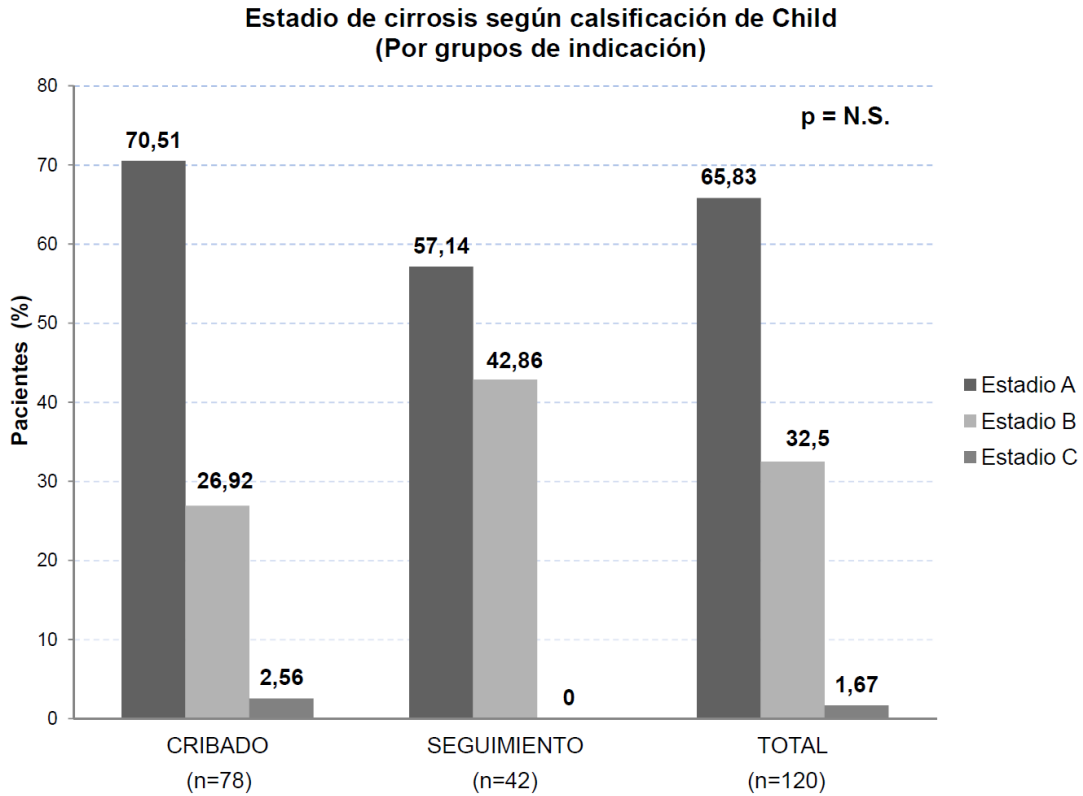


Figura 20: Comparación del estadio de cirrosis según la clasificación de Child en el grupo de pacientes de cribado frente a aquellos del grupo de seguimiento.

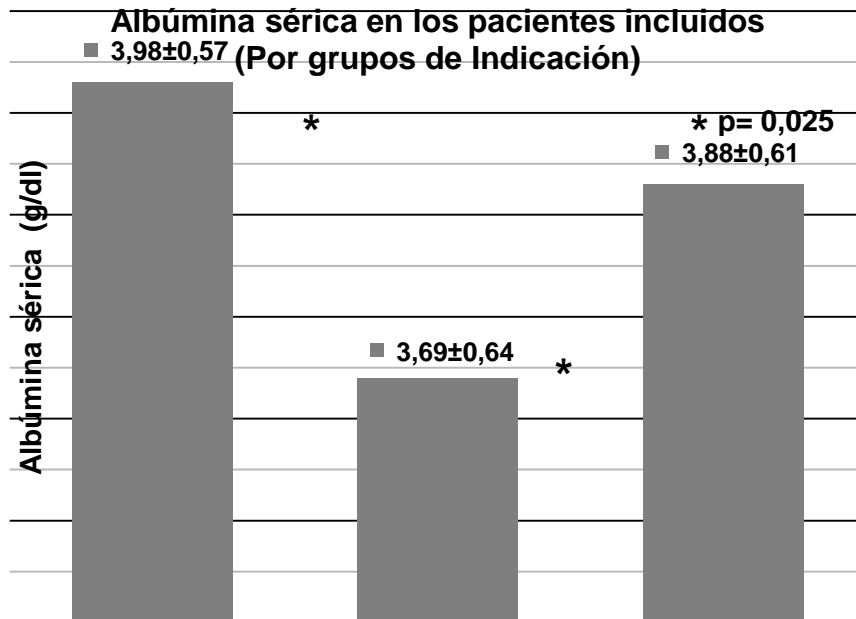


Figura 21: Comparación de los valores séricos de albúmina en el grupo de pacientes de cribado frente a aquellos del grupo de seguimiento.

5.3. Tiempos de tránsito, dificultad de la ingestión de la cápsula y sedación usada en la EDA

El tiempo de tránsito esofágico (TTE) medio fue de 254.12 s, si bien se observó una importante variabilidad entre los casos, tal como muestra la desviación estándar de 254.64 s (rango 3-1453 s). No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el TTE del grupo de cribado y el de seguimiento (figura 22)

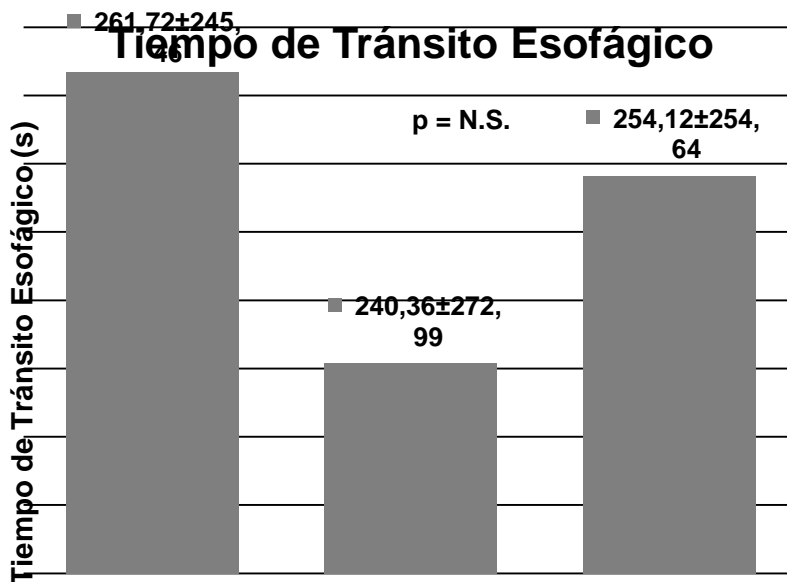


Figura 22: Comparación de TTE en el grupo de pacientes de cribado frente a aquellos del grupo de seguimiento.

En el 35.59% (42/118) de los pacientes el TTE fue inferior a 100 s, mientras que sólo el 11.86% (14/118) de casos registraron un TTE superior a 500 s (figura 23). El TTE fue inferior a 10s en 7 pacientes (7/118; 5.93%), y en 6 de ellos (6/7; 85.71%) se observó concordancia en la detección de VE entre CEE y EDA, mientras que en el caso restante la CEE no detectó unas VE evidenciadas en la EDA.

La cápsula obtuvo imágenes de la cavidad gástrica en 115 de los 120 pacientes que la ingirieron (95.83%). En un caso (con indicación de cribado y cápsula PillCamESO2) el dispositivo no registró imágenes de ningún tramo del tubo digestivo por problemas técnicos, en los otros 4 casos la batería se agotó antes de atravesar el cardias. En 2 de 4 cuatro pacientes la retención se debió a la presencia de sendas estenosis fibróticas en esófago distal, mientras que en los otros 2 casos no se objetivó estenosis alguna, sospechándose algún tipo de trastorno motor esofágico. El tiempo de tránsito gástrico (TTG) fue de $873,45 \pm 374,88$ (figura 24)

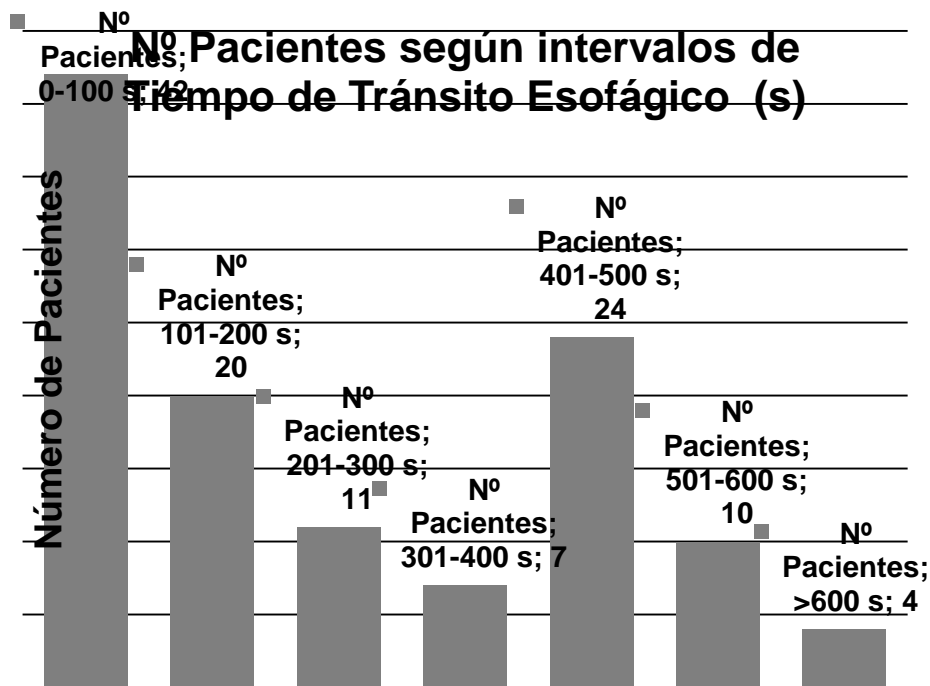


Figura 23: Comparación de TTE en el grupo de pacientes de cribado frente a aquellos del grupo de seguimiento.

La cápsula obtuvo imágenes del duodeno en 36 pacientes (36/119; 30.25%), no registrándose ninguna retención del dispositivo en cavidad gástrica. De los restantes 84 pacientes, en 5 casos no llegó a visualizarse estómago, tal

como se ha detallado, y en los otros 79 la vida de la batería concluyó antes de atravesar el píloro (figura 25).

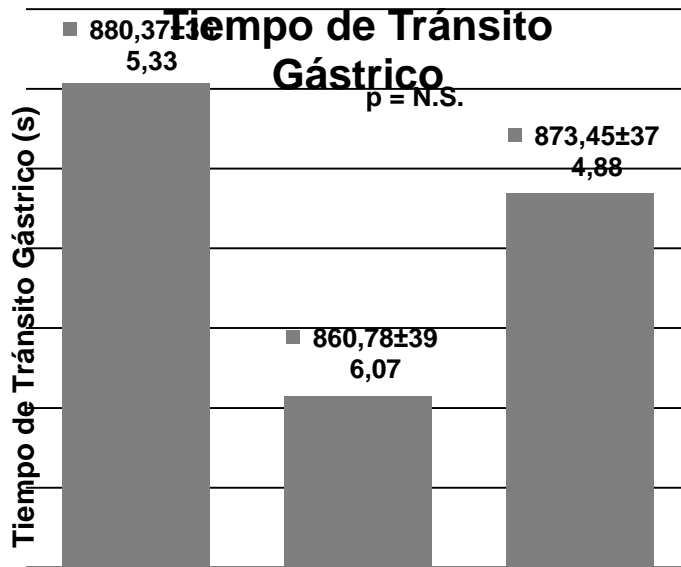


Figura 24: Comparación de TTE en el grupo de pacientes de cribado frente a aquellos del grupo de seguimiento

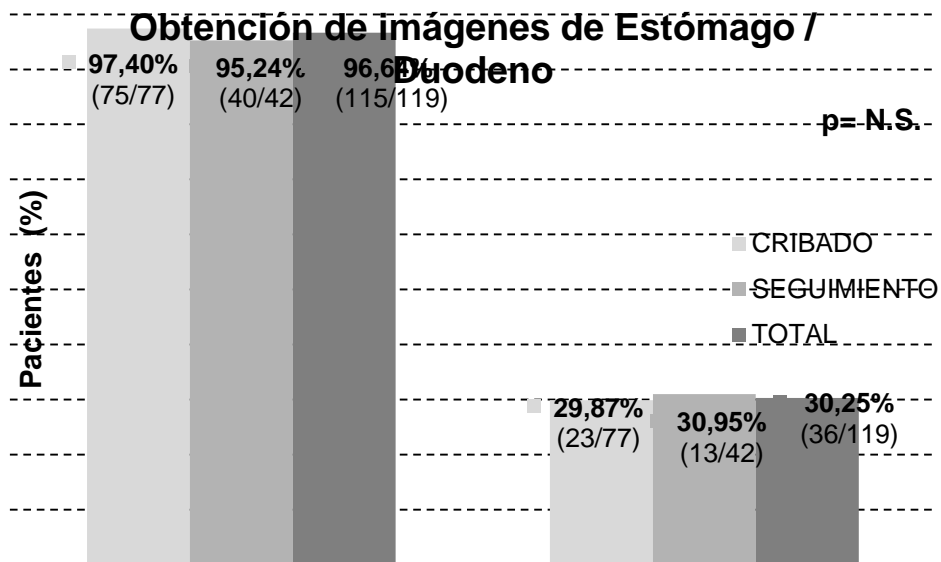
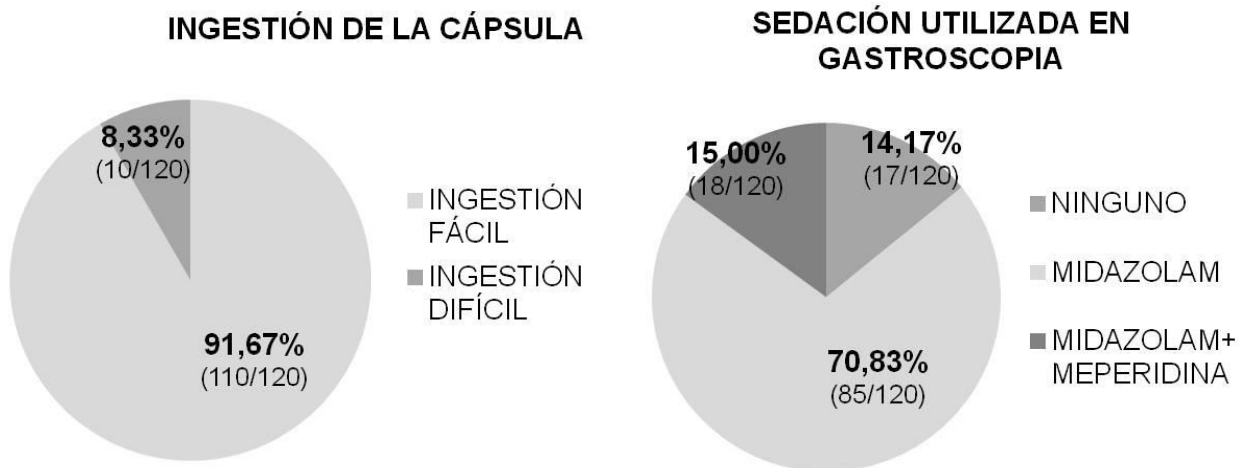


Figura 25: Comparación del porcentaje de pacientes en los que la cápsula obtuvo imágenes de estómago y duodeno en el grupo de cribado y el grupo de seguimiento.

Todos los pacientes incluidos pudieron ingerir la cápsula, si bien la ingestión del dispositivo fue considerada difícil en 10 casos (8.33%)(figura 26).

La EDA fue realizada sin sedación en 17 pacientes (14.17%), con midazolam iv en 85 (70.83%), y con midazolam y meperidina en 18 casos (15%)(figura 27).



Figuras 26 y 27: Porcentaje de pacientes con fácil o difícil ingestión de la cápsula (izquierda). Porcentaje de pacientes según el fármaco utilizado para la sedación en endoscopia (derecha).

5.4. Detección de varices esofágicas

5.4.1. Detección de varices esofágicas en la serie global

Entre los 118 pacientes analizados, se detectaron VE en el 70.34%(83/118) de los casos mediante EDA, y en el 67.8% mediante CEE

(80/118). La CEE no identificó VE vistas por la EDA en 9 casos (7.63%), mientras que consideró la presencia de VE en 6 pacientes (5.08%) en los que la EDA no detectó varices (tabla 7).

SERIE GLOBAL (n=118)	Casos CON VE detectadas (mediante EDA)	Casos SIN VE detectadas (mediante EDA)	TOTAL
Casos CON VE detectadas (mediante CEE)	74	6	80
Casos SIN VE detectadas (mediante CEE)	9	29	38
TOTAL	83	35	118

Tabla 7: Tabla de contingencia de los pacientes en los que se detectó VE con CEE vs EDA en la serie global.

Estos datos suponen una concordancia del 87.29%, con valores de S, E, VPP y VPN del 89.16%, 82,86%, 92.50% y 76.32%, respectivamente. El grado de correlación entre ambas pruebas, empleando el índice Kappa fue de 0.703 (error estándar 0.072, IC95%=0.562-0.843) (tabla 8).

	SERIE GLOBAL (n=118)
Prevalencia	83/118 (70,34%)
Sensibilidad	89,16%
Especificidad	82,86%
Valor Predictivo Positivo	92,50%
Valor Predictivo Negativo	76,32%
Razón positiva de verosimilitud	5,20
Razón negativa de verosimilitud	0,13
Concordancia	103/118 (87,29%)
Índice <i>Kappa</i>	0,703
Error Estándar	0,072
Intervalo de Confianza 95%	0,562 - 0,843
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Buena

Tabla 8: Estadísticos del análisis comparativo de la detección de VE con CEE vs EDA en la serie global.

5.4.2. Detección de varices esofágicas en el subgrupo de cribado vs el subgrupo de seguimiento

La prevalencia de VE, medida mediante EDA, fue superior en el grupo de seguimiento (36/41, 87.8%) que en el grupo de cribado (47/77; 61.04%). Del mismo modo, el porcentaje de pacientes del grupo de seguimiento con VE, según el estudio con CEE fue del 90.24% (37/41), y del 55.84% (43/77) en el grupo de cribado (tablas 9 y 10).

El número de falsos positivos y negativos de la CEE fue de 5 y 9 en el grupo de cribado, y de 1 y 0 en el grupo de seguimiento.

GRUPO CRIBADO (n=77)	Casos CON VE detectadas (mediante EDA)	Casos SIN VE detectadas (mediante EDA)	TOTAL
Casos CON VE detectadas (mediante CEE)	38	5	43
Casos SIN VE detectadas (mediante CEE)	9	25	34
TOTAL	47	30	77

Tabla 9: Tabla de contingencia de la detección de VE con CEE vs EDA en el grupo con indicación de cribado

GRUPO SEGUIMIENTO (n=41)	Casos CON VE detectadas (mediante EDA)	Casos SIN VE detectadas (mediante EDA)	TOTAL
Casos CON VE detectadas (mediante CEE)	36	1	37
Casos SIN VE detectadas (mediante CEE)	0	4	4
TOTAL	36	5	41

Tabla 10: Tabla de contingencia de la detección de VE con CEE vs EDA en el grupo con indicación de seguimiento.

Con estos datos, los valores de sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron superiores en el grupo de seguimiento (100%, 97.3%, 100% vs 80.85%, 88.37%, 73.53%); y de igual manera, la correlación entre CEE y EDA, en virtud del índice de *kappa*, alcanzó la

calificación de “Muy buena” en el grupo de seguimiento (índice $kappa=0.875$; error estándar 0.123, IC95%=0.634-1.117) y de “Buena” en el grupo de cribado (índice de $kappa=0.627$; error estándar 0.09, IC95%=0.450-0.804) (tabla 11).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.783$) entre el TTE de los pacientes con (243.59 ± 222.13 s) y sin concordancia (264.40 ± 352.95 s) en la presencia de VE según los hallazgos de CEE y EDA .

	CRIBADO (n=77)	SEGUIMIENTO (n=41)	SERIE GLOBAL (n=118)
Prevalencia	61,04%	87,8%	83/118
Sensibilidad	80,85%	100%	89,16%
Especificidad	83,33%	80,00%	82,86%
Valor Predictivo Positivo	88,37%	97,30%	92,50%
Valor Predictivo Negativo	73,53%	100%	76,32%
Razón positiva de verosimilitud	4,85	5,00	5,20
Razón negativa de verosimilitud	0,23	0,00	0,13
Concordancia	81,82%	97,56%	87,29%
Índice <i>Kappa</i>	0,627	0,875	0,703
Error Estándar	0,09	0,123	0,072
Intervalo de Confianza 95%	0,450-0,804	0,634 - 1,117	0,562 - 0,843
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Buena	Muy Buena	Buena

Tabla 11: Estadísticos del análisis comparativo de la detección de VE con CEE vs EDA en los grupos de cribado y seguimiento

5.5. Gradación de varices esofágicas

5.5.1. Gradación de varices esofágicas en la serie global

Basándose en los hallazgos de la EDA, el 30.51% de los pacientes (36/118) en la serie global no presentaban VE (C0), un 38.14% (45/118) tenían VE pequeñas (C1) (figura 28), y en el 33.05% (39/118) de los casos se identificaron VE grandes (C2) (figura 29) (tabla 12).

	Casos SIN VE detectadas C0 (mediante EDA)	Casos con VE pequeñas C1 (mediante EDA)	Casos con VE grandes C2 (mediante EDA)	TOTAL
Casos SIN VE detectadas C0 (mediante CEE)	29	9	0	38
Casos con VE pequeñas C1 (mediante CEE)	6	36	1	43
Casos con VE grandes C2 (mediante CEE)	0	0	37	37
TOTAL	35	45	38	118

Tabla 12: Tabla de contingencia de la gradación de VE con CEE vs EDA en el global de los pacientes incluidos.

El estudio con CEE no identificó VE (C0) en el 32.20% (38/118) de los enfermos incluidos, mientras que se detectaron varices C1 y C2 en el 36.44% y 31.36% de los casos respectivamente.

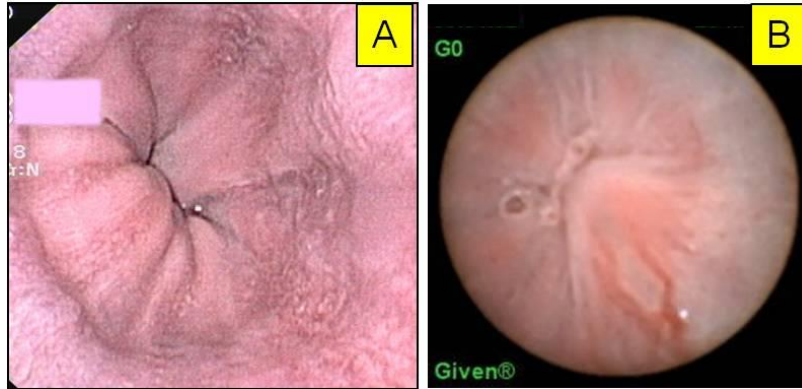


Figura 28: Imagen de EDA (A) y CEE-ESO1 (B) en un paciente en el que ambos procedimientos clasificaron las varices como C1.

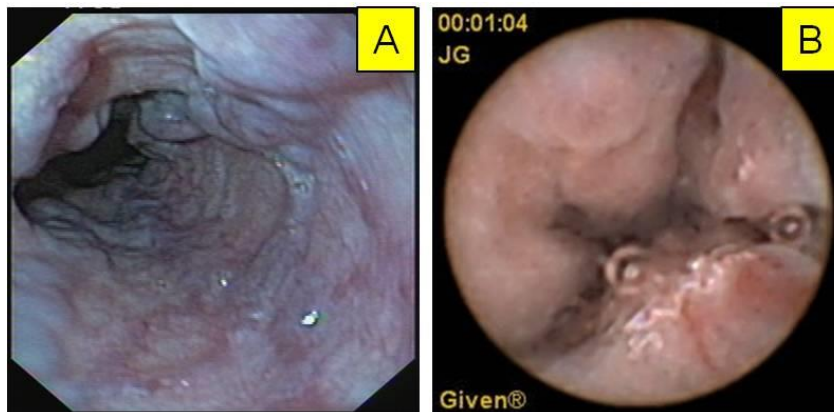


Figura 29: Imagen de EDA (A) y CEE-ESO1 (B) en un paciente en el que ambos procedimientos clasificaron las varices como C2.

La CEE no identificó VE en 9 pacientes (9/118, 7.63%) en los que la EDA encontró varices pequeñas (C0), mientras que de forma inversa, en 6 pacientes (6/118, 5.08%) la CEE informó de VE grado C1 que posteriormente no se confirmaron en la EDA. En 1 paciente (1/118, 0.85%), la CEE clasificó las VE como pequeñas (C1), mientras que la EDA las clasificó como grandes (C2)

Se evidenció una concordancia completa en la gradación de las VE según CEE y EDA en 102 de los 118 pacientes incluidos (86.44%), con un índice de *kappa* de 0.796 (error estándar 0.047, IC95%=0.703-0.889) (tabla 13), lo que permite calificar la correlación como “Buena”.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.974$) entre el TTE de los pacientes con (245.96 ± 221.94 s) y sin (248.13 ± 347.14 s) concordancia en el grado de VE según los hallazgos de CEE y EDA .

	CEE	EDA
Casos clasificados C0	38/118 (32.20%)	36/118 (30.51%)
Casos clasificados C1	43/118 (36.44%)	45/118 (38.14%)
Casos clasificados C2	37/118 (31.36%)	38/118 (32.20%)
Concordancia	86.44%	
Índice <i>Kappa</i>	0,796	
Error Estándar	0,047	
Intervalo de Confianza 95%	0,703-0,889	
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Buena	

Tabla 13: Estadísticos del análisis comparativo de la gradación de VE con CEE vs EDA en el global de los pacientes incluidos.

5.5.2. Gradación de varices esofágicas en el subgrupo de cribado vs el subgrupo de seguimiento

En el grupo de cribado, la EDA detectó varices grado C1 en el 38.96% de los casos (30/77) y grado C2 en un 22.08% (17/77), mientras que en 30 pacientes no evidenciaron varices (38.96%). Con la CEE, el porcentaje de pacientes con varices C0, C1 y C2 fue de 44.16% (34/77), 33.77% (26/77) y 22.08% (17/77) (tabla 14). Así pues, en el grupo de cribado, la CEE informó de varices pequeñas (C1) 5 casos en los que la EDA descartó la presencia de varices, mientras que en 9 pacientes no identificó varices (C0) que sí fueron detectadas mediante EDA. En el caso de la identificación de pacientes con varices grandes (C2), con correlación fue completa.

GRUPO CRIBADO	Casos SIN VE detectadas C0 (mediante EDA)	Casos con VE pequeñas C1 (mediante EDA)	Casos con VE grandes C2 (mediante EDA)	TOTAL
Casos SIN VE detectadas C0 (mediante CEE)	25	9	0	34
Casos con VE pequeñas C1 (mediante CEE)	5	21	0	26
Casos con VE grandes C2 (mediante CEE)	0	0	17	17
TOTAL	30	30	17	77

Tabla 14: Tabla de contingencia de la gradación de VE con CEE vs EDA en el grupo de cribado.

En el grupo de seguimiento, 5 pacientes (5/41; 12.19%) no presentaron varices según los hallazgos obtenidos mediante EDA, mientras que se evidenciaron varices grado C1 y C2 en 15 y 21 casos (36.58% y 51.22%). El porcentaje de casos con varices C0, C1 y C2 fue de 9.76% (4/41), 41.46% (17/41) y 48.78% (20/41) respectivamente (tabla 15). Así pues, en este grupo la CEE informó de C1 en 1 caso en el que la EDA descartó la presencia de varices, mientras que en un paciente con varices C2 según los hallazgos de la EDA, las varices fueron clasificadas como C1 con la CEE.

La correlación en la gradación de las VE entre CEE y EDA, según el índice de *kappa* (tabla 16), alcanzó la calificación de “Buena” en el grupo de cribado (índice *kappa*= 0.719; error estándar 0.068, IC95%=0.568-0.852), con una concordancia del 81.82%, y de “Muy Buena” en el grupo de seguimiento (índice *kappa*= 0.917; error estándar 0.057, IC95%=0.804-1.029), con concordancia del 95.12%

GRUPO SEGUIMIENTO	Casos SIN VE detectadas C0 (mediante EDA)	Casos con VE pequeñas C1 (mediante EDA)	Casos con VE grandes C2 (mediante EDA)	TOTAL
Casos SIN VE detectadas C0 (mediante CEE)	4	0	0	4
Casos con VE pequeñas C1 (mediante CEE)	1	15	1	17
Casos con VE grandes C2 (mediante CEE)	0	0	20	20
TOTAL	5	15	21	41

Tabla 15: Tabla de contingencia de la gradación de VE con CEE vs EDA en el grupo de seguimiento.

	GRUPO CRIBADO		GRUPO SEGUIMIENTO	
	CEE	EDA	CEE	EDA
Casos clasificados C0	34/77 (44.16%)	30/77 (38.96%)	4/41 (9.76%)	5/41 (12.19%)
Casos clasificados C1	26/77 (33.77%)	30/77 (38.96%)	17/41 (41.46%)	15/41 (36.58%)
Casos clasificados C2	17/77 (22.08%)	17/77 (22.08%)	20/41 (48.78%)	21/41 (51.22%)
Concordancia	81.82%		95.12%	
Índice <i>Kappa</i>	0,719		0,917	
Error Estándar	0,068		0,057	
Intervalo de Confianza 95%	0,586 – 0.852		0,804 – 1.029	
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Buena		Muy buena	

Tabla 16: Estadísticos del análisis comparativo de la gradación de VE con CEE vs EDA en el global de los pacientes incluidos.

5.6. Identificación de varices esofágicas que requieren tratamiento

5.6.1. Identificación de varices esofágicas que requieren tratamiento en la serie global

Entre los 118 pacientes analizados, la EDA identificó 38 pacientes con VE (32.20%) que requerían profilaxis según los criterios anteriormente expuestos. La CEE detectó adecuadamente a 37 (37/118; 31.36%) de los 38 pacientes, si bien clasificó como no susceptibles de profilaxis los hallazgos detectados en el paciente restante (falso negativo).

SERIE GLOBAL	Casos CON VE grandes detectadas mediante EDA (requieren profilaxis)	Casos SIN VE grandes detectadas mediante EDA (No requieren profilaxis)	TOTAL
Casos CON VE grandes detectadas mediante CE (requieren profilaxis)	37	0	37
Casos SIN VE grandes detectadas mediante CEE (No requieren profilaxis)	1	80	81
TOTAL	38	80	118

Tabla 17: Tabla de contingencia de los pacientes en los que se detectó VE con criterios de profilaxis con CEE vs EDA en la serie global.

	CEE	EDA
Casos CON VE que requieren profilaxis	37/118 (31.36%)	38/118 (32.20%)
Casos SIN VE que requieren profilaxis	81/118 (68.64%)	80/118 (67.80%)
Prevalencia	32.20%	
Sensibilidad	97.37%	
Especificidad	100%	
Valor Predictivo Positivo	100%	
Valor Predictivo Negativo	98.77%	
Razón positiva de verosimilitud	∞	
Razón negativa de verosimilitud	0.03	
Concordancia	99.15%	
Índice <i>Kappa</i>	0.980	
Error Estándar	0.019	
Intervalo de Confianza 95%	0.942 – 1.019	
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Muy buena	

Tabla 18: Estadísticos del análisis comparativo de la detección de VE que requieren profilaxis con CEE vs EDA en la serie global.

Estos hallazgos llevan a unos valores de S, E, VPP y VPN del 97.37%, 100%, 100% y 98.77%, respectivamente, con un porcentaje de concordancia del 99.15% (117/118). El índice *Kappa* entre ambos procedimientos fue de 0.980 (error estándar 0.019, IC95%=0.942-1.019) (tabla 18), lo que supone una fuerza de correlación “*Muy Buena*”.

5.6.2. Identificación de varices esofágicas que requieren tratamiento en el subgrupo de cribado vs el subgrupo de seguimiento

En el grupo de cribado, tanto la EDA como la CEE identificaron 17 pacientes con criterios de profilaxis según los hallazgos endoscópicos (17/77; 22.08%), con plena concordancia entre ambas técnicas (tabla 19).

GRUPO CRIBADO	Casos CON VE grandes detectadas mediante EDA (requieren profilaxis)	Casos SIN VE grandes detectadas mediante EDA (No requieren profilaxis)	TOTAL
Casos CON VE grandes detectadas mediante CE (requieren profilaxis)	17	0	17
Casos SIN VE grandes detectadas mediante CEE (No requieren profilaxis)	0	60	60
TOTAL	17	60	77

Tabla 19: Tabla de contingencia de los pacientes en los que se detectó VE con criterios de profilaxis con CEE vs EDA en el grupo de cribado

En el grupo de seguimiento, la EDA detectó 21 pacientes (51.22%) con VE que cumplían criterios endoscópicos de profilaxis, mientras que la CEE identificó 20 casos, lo que supone un falso negativo de la técnica (tabla 20).

GRUPO SEGUIMIENTO	Casos CON VE grandes detectadas mediante EDA (requieren profilaxis)	Casos SIN VE grandes detectadas mediante EDA (No requieren profilaxis)	TOTAL
Casos CON VE grandes detectadas mediante CE (requieren profilaxis)	20	0	20
Casos SIN VE grandes detectadas mediante CEE (No requieren profilaxis)	1	20	21
TOTAL	21	20	41

Tabla 20: Tabla de contingencia de los pacientes en los que se detectó VE con criterios de profilaxis con CEE vs EDA en el grupo de seguimiento.

Los citados hallazgos permiten establecer una correlación entre CEE y EDA en la identificación de VE que requieren profilaxis, según el índice de kappa, que alcanzó la calificación de “Muy Buena”, tanto en el grupo de cribado (índice $kappa= 1$; error estándar 0.000, IC95%=1-1), como en el de seguimiento (índice $kappa= 0.951$; error estándar 0.048, IC95%=0.857-1.046) (tabla 21).

	GRUPO CRIBADO		GRUPO SEGUIMIENTO	
	CEE	EDA	CEE	EDA
Casos CON VE que requieren profilaxis	17/77 (22.08%)	17/77 (22.08%)	20/41 (48.78%)	21/41 (51.22%)
Casos SIN VE que requieren profilaxis	60/77 (77.92%)	60/77 (77.92%)	21/41 (51.22%)	20/41 (48.78%)
Concordancia	100%		97.56%	
Índice <i>Kappa</i>	1		0.951	
Error Estándar	0,000		0.048	
Intervalo de Confianza 95%	1 – 1		0.857 – 1.046	
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Muy buena		Muy buena	

Tabla 21: Estadísticos del análisis comparativo de la detección de VE que requieren profilaxis con CEE vs EDA en el grupo de cribado y el grupo de seguimiento.

5.7. Detección de gastropatía de la hipertensión portal

Se detectaron hallazgos sugestivos de GHP en 73 pacientes mediante EDA (73/117; 62.39%) y en 70 casos mediante CEE (70/117, 59.83%) (Figura 30). La CEE no detectó hallazgos de GHP que sí identificó la EDA en 17 casos (14.53%) (falsos negativos), mientras que consideró la existencia de GHP en 14 pacientes (11.97%), que la EDA catalogó como exentos de datos de GHP (falsos positivos) (tabla 22).

SERIE GLOBAL	Casos CON GHP detectadas (mediante EDA)	Casos SIN GHP detectadas (mediante EDA)	TOTAL
Casos CON GHP detectadas (mediante CEE)	56	14	70
Casos SIN GHP detectadas (mediante CEE)	17	30	47
TOTAL	73	44	117

Tabla 22: Tabla de contingencia de los pacientes en los que se detectó GHP con CEE vs EDA en la serie global.

Con estos datos, los valores resultantes de S, E, VPP y VPN fueron del 76.71%, 68.18%, 80% y 63.83%, respectivamente, con una concordancia del 73.5%. El índice *Kappa* fue de 0.443 (error estándar 0.086, IC95%=0.275-0.611) (tabla 23), lo que supone una fuerza de correlación “Moderada”.

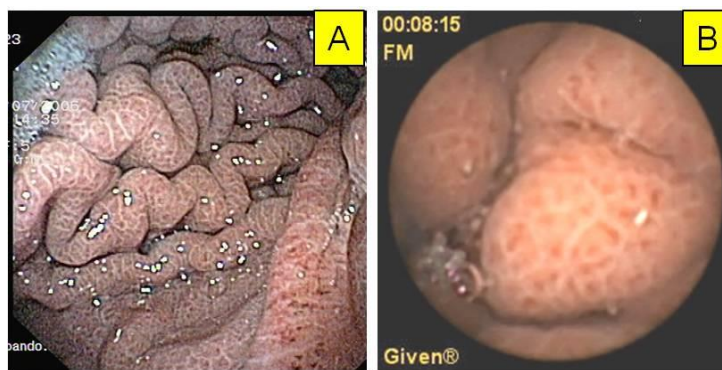


Figura 30: Imagen de EDA (A) y CEE-ESO1 (B) en un paciente en el que ambos procedimientos identificaron una GHP.

	CEE	EDA
Casos CON GHP	70/117 (59.83%)	73/117 (62.39%)
Casos SIN GHP	47/117 (68.64%)	44/118 (37.29%)
Prevalencia	62.39%	
Sensibilidad	76.71%	
Especificidad	68.18%	
Valor Predictivo Positivo	80%	
Valor Predictivo Negativo	63.83%	
Razón positiva de verosimilitud	2.41	
Razón negativa de verosimilitud	0.34	
Concordancia	73.50%	
Índice <i>Kappa</i>	0.443	
Error Estándar	0.086	
Intervalo de Confianza 95%	0.275 – 0.611	
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Moderada	

Tabla 23: Estadísticos del análisis comparativo de la detección de GHP con CEE vs EDA en la serie global.

5.8. Análisis de los resultados obtenidos con PillCam ESO1 y PillCam ESO2

La comparación entre las CEE ESO1 y ESO2 no fue un objetivo planteado en este estudio. Sin embargo, como análisis *a posteriori*, se incluyen los resultados que ambas cápsulas obtuvieron frente a la EDA, prueba de referencia (Figuras 31, 32 y 33)

5.8.1. Resultados en la detección de varices esofágicas mediante PillCam ESO1 y PillCam ESO2

La concordancia en la detección de VE de ambas CEE con la EDA fue muy similar: 87.78% (79/90) en el caso de la PillCam ESO1 y 85.71% (24/28) en la PillCam ESO2. La fuerza de concordancia se calificó de “Buena” con ambos dispositivos, resultando un índice kappa de 0.699 (error estándar 0.085, IC95%=0.533-0.866) en el caso de la PillCam ESO1 y de 0.701 en la PillCam ESO2 (error estándar 0.139, IC95%=0.429-0.972) (tabla 24).

	PillCam ESO1		PillCam ESO2	
	CEE	EDA	CEE	EDA
Casos CON VE detectadas	63/90 (70%)	66/90 (73.33%)	17/28 (60.71%)	17/28 (60.71%)
Casos SIN VE detectadas	27/90 (90%)	24/90 (26.67%)	11/28 (39.29%)	11/28 (39.29%)
Concordancia	87.78%		85.71%	
Índice <i>Kappa</i>	0.699		0.701	
Error Estándar	0,085		0.139	
Intervalo de Confianza 95%	0.533 – 0.866		0.429 – 0.972	
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Buena		Buena	

Tabla 24: Estadísticos del análisis comparativo de la detección de VE con CEE vs EDA en el grupo de pacientes estudiados con PillCam ESO1 y PillCam ESO2.

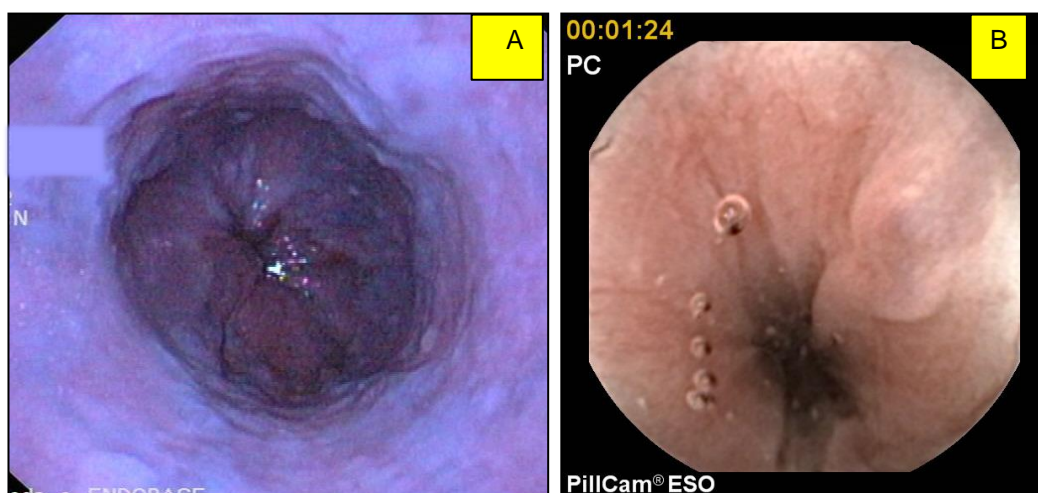


Figura 31: Imagen de EDA (A) y CEE-ESO2 (B) en un paciente en el que ambos procedimientos clasificaron las varices como C1.

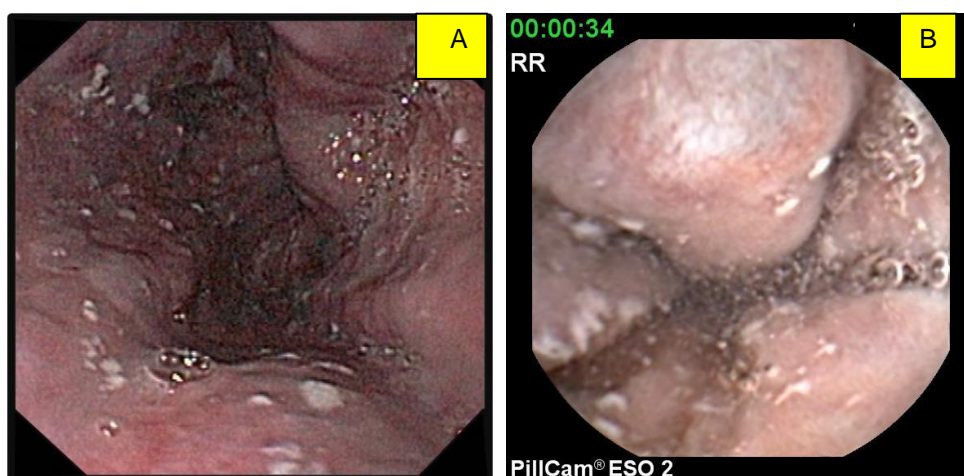


Figura 32: Imagen de EDA (A) y CEE-ESO2 (B) en un paciente en el que ambos procedimientos clasificaron las varices como C2.

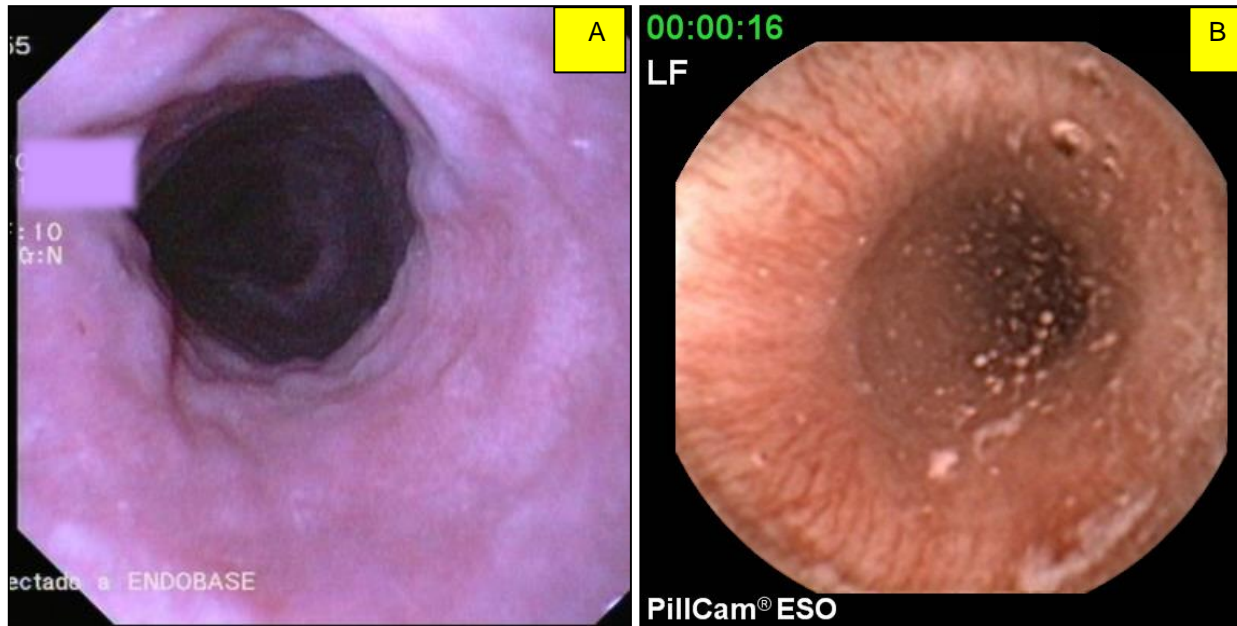


Figura 33: Imagen de EDA (A) y CEE-ESO2 (B) en un paciente en el que la EDA detectó varices pequeñas (C1) y la CEE no identificó varices (C0).

5.8.2. Resultados en la detección mediante PillCam ESO1 y PillCam ESO2 de varices que requieren profilaxis

En la detección de pacientes que requieren profilaxis, ambas cápsulas se mostraron igualmente parejas, con cifras de concordancia del 100% para la PillCam ESO1 y del 96.43% en la PillCam ESO2. El índice de kappa fue de 1 (error estándar 0.000, IC95%=1.000-1.000) en la cápsula ESO1 y de 0.887 (error estándar 0.111, IC95%=0.670-1.104) en la ESO2, lo que resulta en una fuerza de concordancia considerada como “Muy buena” en ambos casos (tabla 25).

	PillCam ESO1		PillCam ESO2	
	CEE	EDA	CEE	EDA
Casos CON VE que requieren profilaxis	32/90 (35.56%)	32/90 (35.56%)	5/28 (17.86%)	6/28 (21.43%)
Casos SIN VE que requieren profilaxis	58/90 (64.44%)	58/90 (64.44%)	23/28 (82.14%)	22/28 (78.57%)
Concordancia	100%		96.43%	
Índice <i>Kappa</i>	1		0.887	
Error Estándar	0.000		0.111	
Intervalo de Confianza 95%	1.000 – 1.000		0.670 – 1.104	
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Muy buena		Muy buena	

Tabla 25: Estadísticos del análisis comparativo de la detección de VE que requieren profilaxis con CEE vs EDA en el grupo de pacientes estudiados mediante PillCam ESO1 y PillCam ESO2.

5.8.3. Resultados en la detección de gastropatía de la hipertensión portal mediante PillCam ESO1 y PillCam ESO2

En lo relativo a la detección de GHP, la concordancia de la cápsula PillCam ESO1 frente a la EDA fue del 71.11%, con un índice *kappa* de 0.395 (error estándar 0.100, IC95%=0.199-0.591; fuerza de concordancia “Débil”). La cápsula PillCam mostró una concordancia del 81.48% y un índice *kappa* del 0.615 (error estándar 0.155, IC95%=0.311-0.920; fuerza de concordancia “Buena”) (tabla 26)(Figura 34).

	PillCam ESO1		PillCam ESO2	
	CEE	EDA	CEE	EDA
Casos CON GHP	52/90 (57.78%)	58/90 (64.44%)	15/27 (55.56%)	18/27 (66.67%)
Casos SIN GHP	38/90 (42.22%)	32/90 (35.56%)	12/27 (44.44%)	9/27 (33.33%)
Concordancia	71.11%		81.48%	
Índice <i>Kappa</i>	0.395		0.615	
Error Estándar	0.100		0.155	
Intervalo de Confianza 95%	0.199 – 0.591		0.311 – 0.920	
Fuerza concordancia <i>Kappa</i>	Débil		Buena	

Tabla 26: Estadísticos del análisis comparativo de la detección de GHP con CEE vs EDA en el grupo de pacientes estudiados mediante PillCam ESO1 y PillCam ESO2.

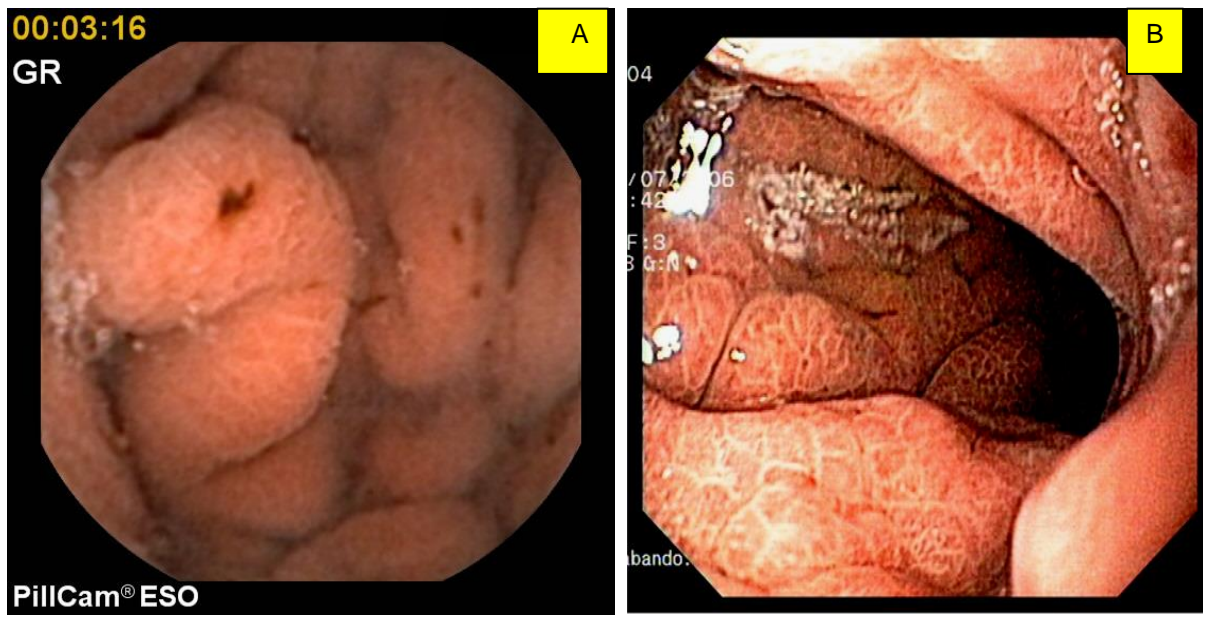


Figura 34: Imagen de CEE-ESO2 (A) y EDA (B) en un paciente en el que ambos procedimientos identificaron una GHP.

5.9. Preferencias y encuesta de satisfacción del paciente

Para evaluar a los pacientes sobre la preferencia de forma global de una u otra técnica, se les preguntó directamente tras concluir ambos procedimientos.

El 92.65% de los pacientes incluidos (111/120) manifestaron su preferencia por la CEE (figura 35), mientras que en 2 casos (2/120; 1.47%) la técnica preferida fue la EDA y 7 a pacientes les resultó indiferente (7/120; 5.88%).

El grado de satisfacción se analizó mediante un cuestionario con 9 preguntas, ofrecido a los pacientes tras la realización de ambos procedimientos, y relacionado con sus impresiones sobre los aspectos claves para la aceptación de ambas técnicas (Anexo I). El resultado de las encuestas, detallado por cada una de las 9 preguntas en ambos procedimientos se muestra en el Anexo V.

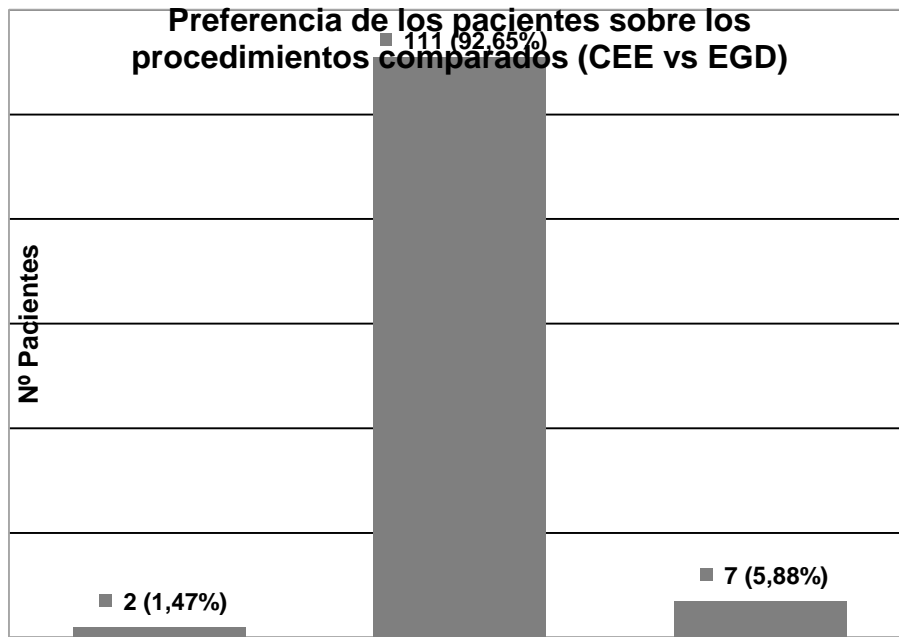


Figura 35: Preferencia de los pacientes sobre los procedimientos comparados (CEE vs EGD).

La mayoría de los pacientes consideró la ingestión de la CEE como *Muy fácil* (83/120; 69.17%) o *Fácil* (18/120; 15%), mientras que ninguno lo consideró *Muy difícil* o *Difícil*. Por el contrario, 32 (32/120; 26.67%) y 46 pacientes (16/120; 38.33%) calificaron la inserción del endoscopio como *Muy difícil* o *Difícil*, respectivamente.

Ninguno de los pacientes (0/120, 0%) presentó dolor durante o después del estudio con CEE, y sólo 2 enfermos (2/120; 1.67%) manifestaron molestias durante y tras dicho procedimiento. En el caso de la EDA, 56 pacientes (56/120; 46.67%) manifestaron dolor durante la técnica (21 pacientes dolor severo, 19 dolor leve y 16 dolor de poca importancia), y 30 enfermos refirieron dolor tras la misma (dolor severo en 2 pacientes, dolor leve en 14 y dolor de poca importancia en otros 14). El 85% de los pacientes (102/120) presentó algún tipo de molestias

durante la EDA, aunque sólo el 17.5% declaró haber presentado molestias severas (21/120). Estos porcentajes bajaban al 60.83% (73/120) y el 9.17% (11/120) respectivamente, en lo referente a las molestias referidas tras la EDA.

El 98.33% de los pacientes (118/120) definió el estudio mediante CEE como *Confortable* o *Muy confortable* y ninguno como *Doloroso* o *Muy doloroso*. De forma opuesta, sólo 16 pacientes (16/120; 13.33%) definieron la EDA como *Confortable* o *Muy confortable* y hasta 40 enfermos (40/120; 33.33%) la calificó de *Dolorosa* o *Muy dolorosa*.

A la pregunta sobre si elegiría repetirse el procedimiento, 99 pacientes (99/120; 82.5%) respondieron que *Definitivamente sí* en relación a la CEE, mientras que ningún paciente eligió esta respuesta en referencia a la EDA (0/120; 0%).

En cuanto a la comodidad de los procedimientos, 106 enfermos percibieron la CEE como *Muy cómoda* (106/120; 88.33%), mientras que en el caso de la EDA fueron sólo 12 (12/120; 10%).

Finalmente, el 96.67% de los pacientes (116/120) manifestaron haber perdido entre 0 y 2 horas de trabajo o de sus actividades diarias para la realización de la CEE, cifra que descendió al 65% (78/120) en lo referente a la EDA, procedimiento que supuso una pérdida de más de 5 horas para el 14.17% de los enfermos (17/120).

En la tabla 27 se muestra la comparativa en la puntuación obtenida en cada pregunta de la encuesta de satisfacción con ambas técnicas.

	CEE (*)	EDA (*)	p
P1. Como considera la inserción/ingesta del instrumental? 4. Muy fácil; 3. Fácil; 2. Tolerable; 1. Difícil; 0. Muy difícil.	4 (3-4)	1 (0-2)	<0,0001
P2. Experimento dolor durante el procedimiento? 4. No; 3. De poca importancia; 2. Leve; 1. Severo; 0. Intolerable.	4 (4-4)	4 (2-4)	<0,0001
P3. Experimento disconfort/molestias durante el procedimiento? 4. No; 3. De poca importancia; 2. Leve; 1. Severo; 0. Intolerable.	4 (4-4)	2 (2-3)	<0,0001
P4. Experimentó dolor tras el procedimiento? 4. No; 3. De poca importancia; 2. Leve; 1. Severo; 0. Intolerable.	4 (4-4)	4 (3,75-4)	<0,0001
P5. Experimentó disconfort/molestias tras el procedimiento? 4. No; 3. De poca importancia; 2. Leve; 1. Severo; 0. Intolerable.	4 (4-4)	3 (2-4)	<0,0001
P6. Cómo definiría el procedimiento? 4. Muy confortable; 3. Confortable; 2. Tolerable; 1. Doloroso; 0 Muy dolorosa.	4 (3-4)	2 (1-2)	<0,0001
P7. Si tuviera la posibilidad de elegir, elegiría este procedimiento? 4. Definitivamente si; 3. Probablemente si; 2. Quizás; 1. Probablemente no; 0. Definitivamente no.	4 (4-4)	0 (0-0)	<0,0001
P8. Califique la comodidad en general de la prueba? 3. Muy Cómoda; 2. Cómoda; 1. Incómoda; 0. Muy Incómoda.	3 (3-3)	0 (0-1)	<0,0001
P9. Cuanto tiempo de trabajo / actividades diarias ha perdido por la prueba? 4. 0-2 horas; 3. 3-4 horas; 2. 5-6 horas; 1. 7-8 horas; 0. > 8horas.	4 (4-4)	4 (3-4)	<0,0001

Tabla 27: Comparativa de las respuestas de los pacientes incluidos a las 9 preguntas de la encuesta de satisfacción en relación a CEE y EDA (*: [Mediana (Rango Intercuartil)]).

5.10. Seguridad

5.10.1. Complicaciones registradas con CEE

En general, ambos procedimientos demostraron ser seguros, con pocas complicaciones, en todos los casos leves y autolimitados o resueltos con una mínima intervención. En la tabla 28 se muestra un resumen de las complicaciones de ambas pruebas, que se detallan en los apartados siguientes.

	CEE		EDA	
	n	%	n	%
Retención	4	3,39%	NA	NA

Complicaciones relacionadas con la sedación	NA	NA	0	0,00%
Molestia / Dolor de diferente intensidad durante la técnica	2	1,69%	56	46,67%
Molestia / Dolor de diferente intensidad tras la técnica	2	1,69%	30	25%
Sangrado	1	0,83%	0	0,00%

Tabla 28: Complicaciones registradas con CEE y EDA durante y después del estudio.

5.10.1.1. Retención

En 4 de los 120 pacientes incluidos (3.33%), la cápsula quedó retenida en el esófago. De ellos, en 2 casos (2/120; 1.67%) el dispositivo quedó retenido a causa de sendas estenosis esofágicas de origen péptico no conocida, en pacientes con historia de pirosis de larga evolución. En uno de estos pacientes (iniciales FBM) la cápsula fue regurgitada pocos minutos después de la ingestión (figura 36), mientras que en el otro caso (figura 37) se extrajo endoscópicamente (iniciales PMB).

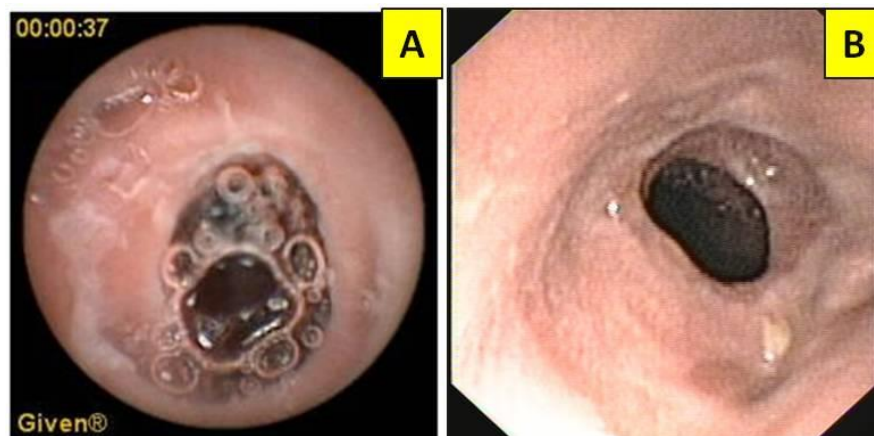


Figura 36: Imágenes del estudio con CEE (A) y EDA (B) del paciente FBM, en el que la cápsula quedó retenida en esófago distal por una estenosis de origen péptico.

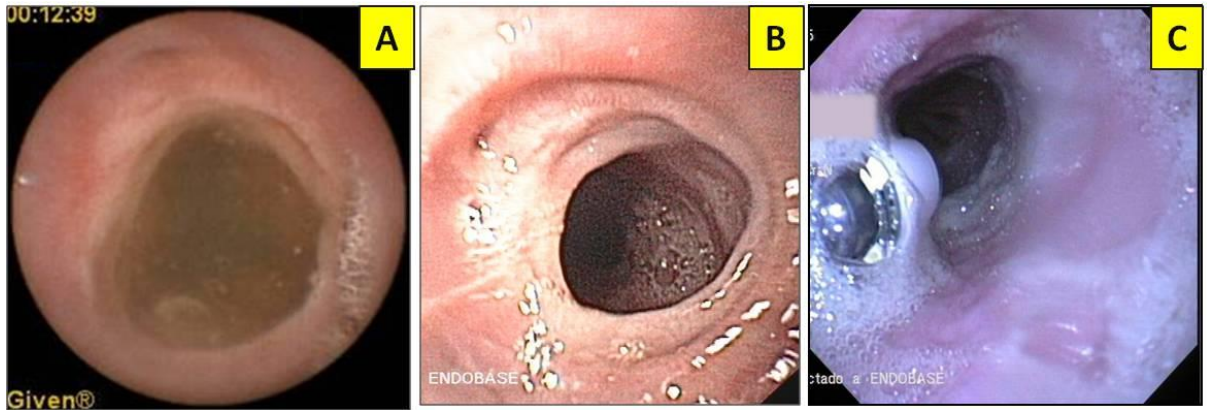


Figura 37: Imágenes del estudio con CEE (A) y EDA (B) de una estenosis esofágica péptica que causó la retención de la cápsula (C), finalmente extraída durante la EDA.

INICIALES	CAUSA	EDAD	SEXO	GRUPO	CÁPSULA	CLASIFICACIÓN CHILD
FBM	Estenosis esofágica péptica	67	Hombre	Cribado	ESO-1	A
PMB	Estenosis esofágica péptica	63	Hombre	Cribado	ESO-2	B
ATB	Trastorno motor esofágico	68	Hombre	Seguimiento	ESO-2	A
RLRM	Trastorno motor esofágico	59	Hombre	Seguimiento	ESO-2	A

Tabla 29: Características clínicas y demográficas de los 4 pacientes en los que se produjo la retención de la cápsula en el esófago.

En los otros 2 pacientes no se objetivó estenosis alguna, sospechándose algún tipo de trastorno motor esofágico (tabla 29). En estos 2 casos la cápsula pasó a cavidad gástrica después de agotada su batería y fue excretada sin incidencias.

Ningún paciente presentó retención del dispositivo en otros tramos del tubo digestivo.

5.10.1.2. Dolor o molestias en relación con el procedimiento

Ninguno de los enfermos incluidos (0/120, 0%) presentó dolor durante o después del estudio con CEE.

Dos pacientes (2/120; 1.67%) presentaron molestias faríngeas durante la técnica (tabla 30), que en ambos casos fueron leves y autolimitadas, sin requerir medicación analgésica.

INICIALES	INGESTIÓN	EDAD	SEXO	GRUPO	CÁPSULA	CLASIFICACIÓN CHILD
GAG	Difícil	51	Hombre	Cribado	ESO-1	A
LML	Difícil	44	Mujer	Seguimiento	ESO-2	B

Tabla 30: Características clínicas y demográficas de los pacientes con molestias faríngeas durante el estudio con CEE.

5.10.1.3. Sangrado

En un paciente (1/120; 0.83%) se objetivó un sangrado espontáneo y autolimitado durante la ingestión de la cápsula, procedente de telangiectasias orales secundarias a radioterapia previa (tabla 31). El sangrado fue autolimitado, sin repercusión hemodinámica ni hematimétrica, aunque impidió la correcta valoración de la mucosa esofágica durante el procedimiento, resultando la exploración no concluyente (figura 38). El paciente manifestó presentar episodios hemorrágicos similares con la deglución de comprimidos y con alguna gastroscopia realizada en el pasado.

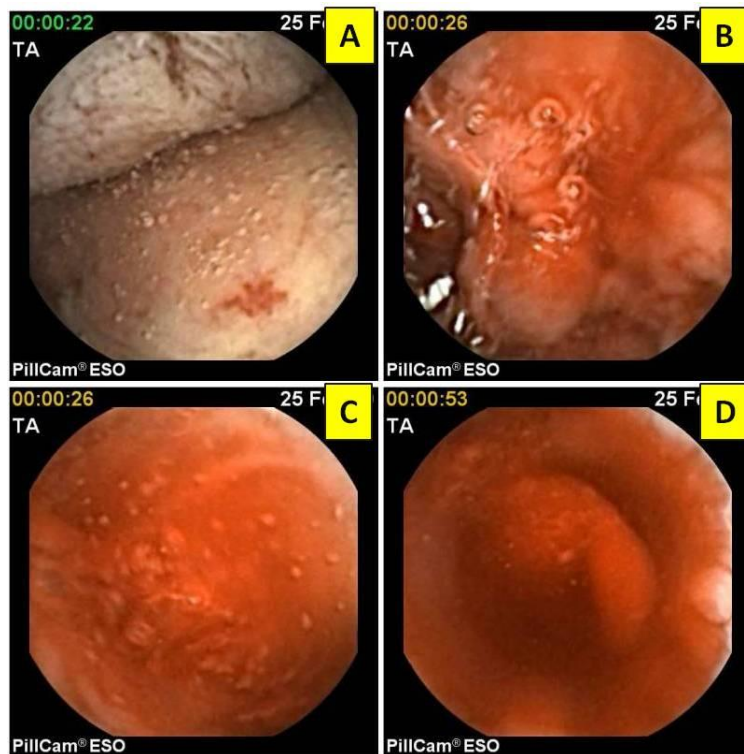


Figura 38: Imágenes del estudio con CEE en el paciente con sangrado durante el procedimiento: Telangiectasia en paladar (A) y sangrado observado desde faringe (B y C), que impidió la correcta visualización de la mucosa esofágica (D)

INICIALES	CAUSA	EDAD	SEXO	GRUPO	CÁPSULA	CLASIFICACIÓN CHILD
ATB	Telangiectasias orales	68	Hombre	Seguimiento	ESO-2	A

Tabla 31: Características clínicas y demográficas del paciente con sangrado durante la ingestión de la CEE.

5.10.2. Complicaciones registradas con EDA

5.10.2.1. *Dolor o molestias faríngeas en relación con el procedimiento*

El 46.7% de los pacientes (56/120) refirieron algún tipo de dolor o molestia faríngea durante la EDA, aunque sólo el 17.5% presentaron dolor intenso (21/120), tal como se muestra en la figura 39.

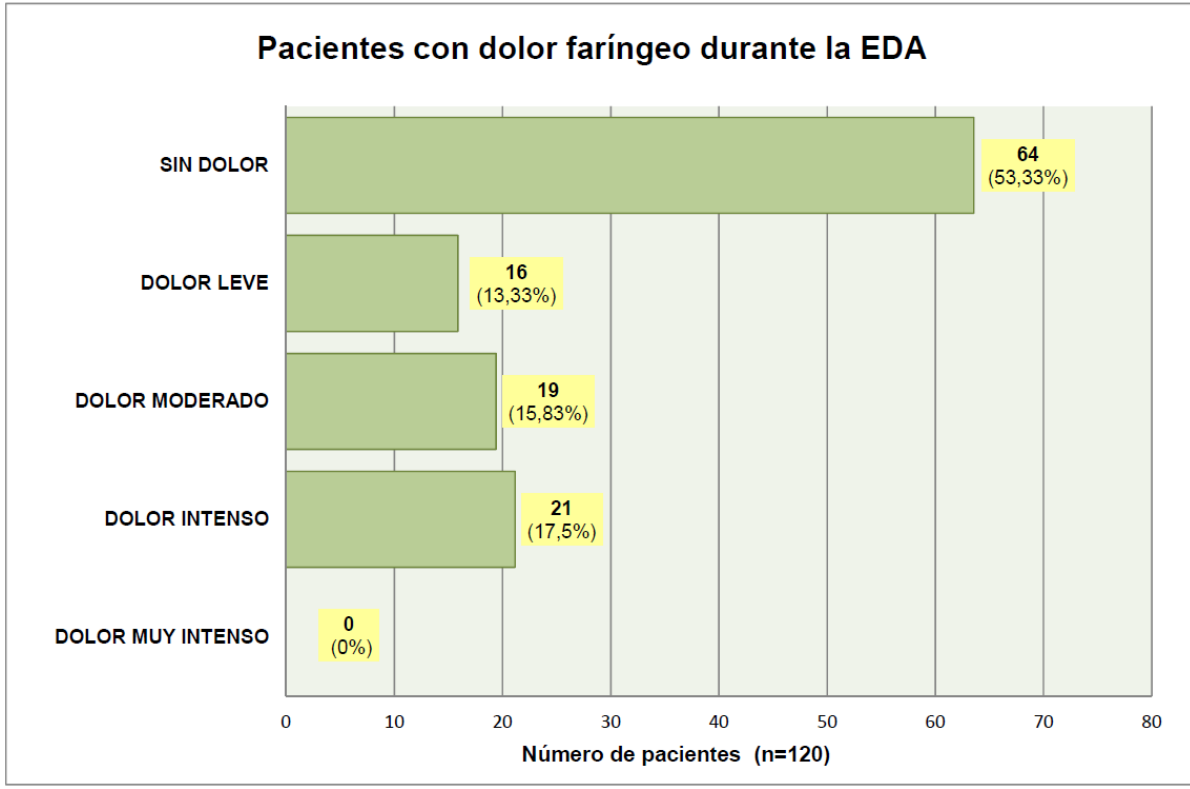


Figura 39: Diagrama de la distribución de pacientes según la presencia e intensidad de dolor faríngeo durante la EDA.

Se analizaron como posibles factores relacionados con padecer dolor durante la EDA: la edad, el sexo, la indicación (seguimiento vs cribado), la ausencia de sedación durante la EDA y la dosis media de midazolam empleada, si bien ninguno de ellos mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con y sin dolor durante el procedimiento (tabla 33).

	CON DOLOR DURANTE EDA n= 56	SIN DOLOR DURANTE EDA n= 64	p
EDAD	59.45±11.88	58.98±11.98	N.S.

SEXO (HOMBRE)	44/56 (78.57%)	44/64 (68.75%)	N.S.
GRUPO SEGUIMIENTO	18/56 (32.14%)	24/64 (37.5%)	N.S.
EDA REALIZADA SIN SEDACIÓN	6/56 (10.71%)	24/64 (17.19%)	N.S.
DOSIS MEDIA MIDAZOLAM DURANTE EDA	2.41±1.32	2.42±1.04	N.S.

Tabla 32: Características clínicas y demográficas de los pacientes con dolor / molestias faríngeas durante el estudio con CEE.

Un 25% de los pacientes (30/120) refirieron dolor o molestias faríngeas tras la realización de la EDA, si bien sólo 2 de ellos (2/120, 1.67%), lo calificó de intenso, tal como se muestra en la figura 40.

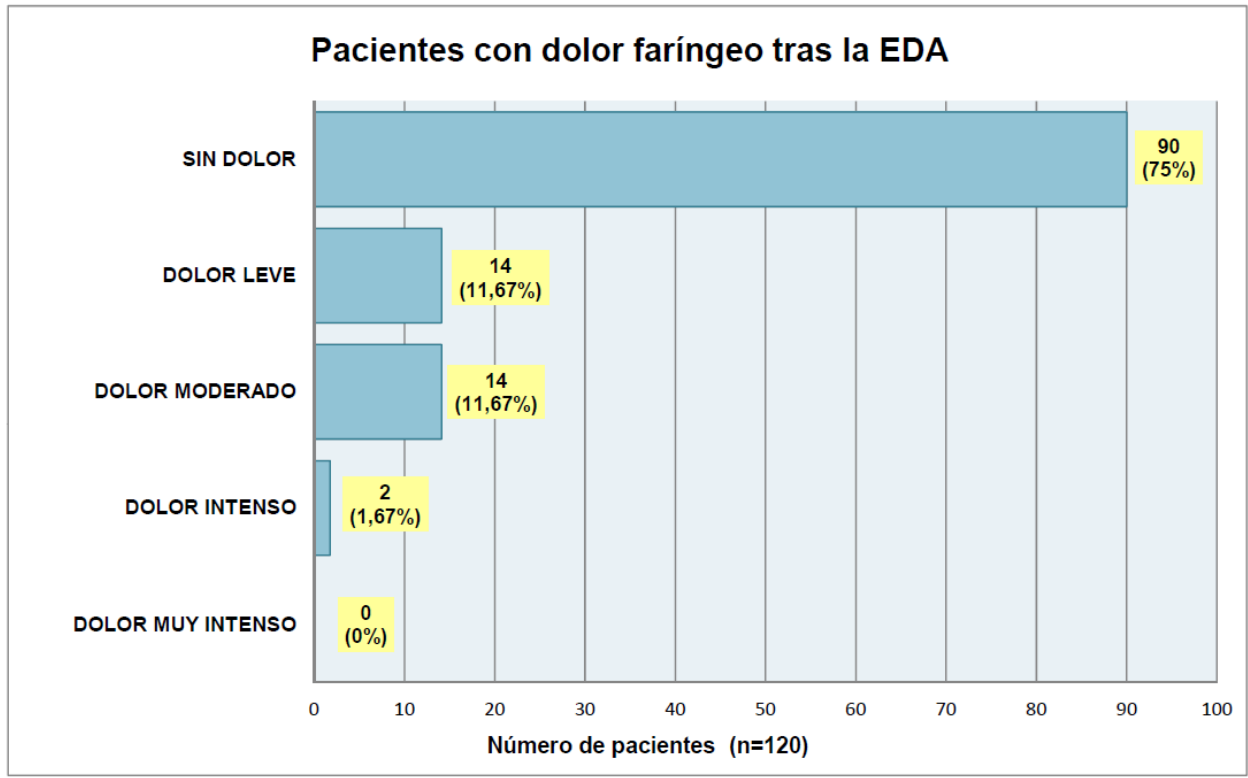


Figura 40: Diagrama de la distribución de pacientes según la presencia e intensidad de dolor / molestias faríngeas tras la EDA.

En este caso, tampoco existió una diferencia significativa entre el grupo de pacientes con y sin dolor / molestias faríngeas tras la EDA en lo referente a edad, indicación, ausencia de sedación o dosis de midazolam utilizada, aunque sí se apreció una mayor proporción de pacientes varones entre aquellos que refirieron dolor tras la técnica, diferencia que sí alcanzó la significación estadística.

	CON DOLOR TRAS EDA n= 30	SIN DOLOR TRAS EDA n= 90	p
EDAD	58.5±9.11	59.43±12.71	N.S.
SEXO (HOMBRE)	29/30 (96.67%)	59/90 (65.56%)	0.0019
GRUPO SEGUIMIENTO	14/30 (46.67%)	28/90 (31.11%)	N.S.
EDA REALIZADA SIN SEDACIÓN	4/30 (13.33%)	13/90 (14.44%)	N.S.
DOSIS MEDIA MIDAZOLAM DURANTE EDA	2.43±1.24	2.45±1.06	N.S.

Tabla 33: Características clínicas y demográficas de los pacientes con dolor / molestias faríngeas tras el estudio con CEE.

5.10.2.2. Complicaciones relacionadas con la sedación

Ningún paciente presentó durante la EDA, episodios relevantes de desaturación, bradicardia, taquicardia ni hipotensión durante la EDA (0/120, 0%).

6. DISCUSIÓN

El sangrado por la rotura de VE es una de las complicaciones más graves y frecuentes de la cirrosis con HTA. Aunque la mortalidad asociada a un episodio de hemorragia por VE ha descendido gracias a los procedimientos endoscópicos y a las nuevas terapias farmacológicas, se estima que entre un 10 y un 30% de los pacientes que la presentan fallecen por esta causa (23). Por otra parte, hasta el 35-40% de los pacientes con cirrosis compensada puede presentar VE, cifra que se eleva hasta el 70-80% en el caso de los enfermos con enfermedad descompensada, con un crecimiento medio de las varices de un 7% por paciente y año (4,8). Una vez que se han desarrollado las VE, la tasa al año del primer episodio de sangrado por VE es del 5% para las varices pequeñas y del 15% para las grandes (9,10); con tasas de resangrado anual que rondan el 60% (11).

Existe abundante y contrastada literatura que demuestra la importancia del diagnóstico y la terapia precoz en los pacientes con VE grandes, ya que los procedimientos de profilaxis primaria hacen descender el riesgo de sangrado del 50% al 15% (10). Este cuerpo de evidencia ha sido la base para la recomendación que plantean las guías clínicas sobre la realización de un cribado para la detección de VE en todos los pacientes cirróticos, con instauración de profilaxis primaria en los casos de VE grandes (24, 25). Del mismo modo, se aconseja repetir el estudio cada 2-3 años en los pacientes con VE y cirrosis compensada, cada 1-2 años si se evidenciaron varices pequeñas y anualmente en los casos de enfermedad descompensada con o sin VE (7,9).

Las guías actuales establecen la EDA como técnica de elección para la detección de las VE (24, 25). Sin embargo, numerosos autores han propuesto diferentes métodos diagnósticos no invasivos que permitan detectar o descartar las

VE en los pacientes cirróticos (36-56, 60-76). Esta búsqueda de métodos alternativos a la EDA pretende encontrar procedimientos de eficacia similar pero sin sus potenciales complicaciones (muy infrecuentes pero posibles) y que no resulten molestas para los pacientes, con la intención de optimizar la adherencia de éstos al programa de cribado.

Varios parámetros bioquímicos, bien de forma aislada, bien en combinación formando índices, se han propuesto como posibles métodos de selección de aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar VE, y en los que se realizaría una EDA de confirmación, de forma que los casos calificados como de bajo riesgo podrían evitar someterse a dicho procedimiento endoscópico (40-55). Hasta la fecha, ninguno de estos parámetros aislados, ni tampoco de forma conjunta, han mostrado suficiente precisión diagnóstica, como tampoco lo han hecho los procedimientos ecográficos o radiológicos analizados (68, 76). La elastografía hepática (Fibroscan) podría presentar, según determinadas series, cifras de VPN aceptables para el fin propuesto (60-67), si bien se precisan estudios más amplios que avalen estos resultados. Así pues, hasta ese momento, y basándose en la evidencia actualmente disponible, puede decirse que la EDA continúa siendo el procedimiento de referencia para la detección y seguimiento de VE en los pacientes cirróticos (24).

En este contexto, surge en 2004 la CEE, como una adaptación de la cápsula de intestino delgado, y con la intención de proporcionar un estudio endoscópico del esófago de una forma cómoda y segura para el paciente (162). Los primeros estudios se centraron en la detección de la CEE en la esofagitis péptica y el EB con buenas tasas de sensibilidad y especificidad en las series preliminares. Sin embargo, los estudios más amplios publicados posteriormente mostraron datos de

una precisión diagnóstica moderada, de forma que la guía publicada en 2008 por el Colegio Americano de Gastroenterología no recomienda la CEE como herramienta de cribado del EB por su elevado coste y su limitada precisión diagnóstica en esta población (178).

La detección de VE en pacientes cirróticos fue pronto propuesta como posible indicación de la CEE, sin embargo, al igual que en la patología péptica y el EB, las diversas series publicadas presentan resultados en ocasiones discrepantes. Este hecho, junto con la escasez de datos publicados en nuestro medio sobre este tema, han supuesto la justificación de la presente tesis, que plantea como objetivos valorar la capacidad diagnóstica de la CEE en la detección y gradación de las VE en pacientes cirróticos tanto en cribado inicial como en seguimiento, así como su capacidad de detección de la GHP, su perfil de seguridad y su grado de satisfacción por parte de los pacientes. Se diseñó para ello un estudio de equivalencia entre el procedimiento en estudio (CEE) y el considerado de referencia (EDA), asumiendo una potencia estadística del 80%, una diferencia en el diagnóstico entre ambas técnicas del 10% y una prevalencia de las VE del 70%. Con estas premisas, el tamaño muestral calculado fue de 119 pacientes, incluyéndose finalmente un total de 120. Por otra parte, la estimación a priori del 70% de prevalencia de las VE en la serie fue acertada, ya que resultó ser finalmente de 70.34%, por lo que entendemos que los resultados pueden considerarse robustos desde el punto de vista estadístico.

En este sentido, de la decena de series publicadas sobre la utilidad de la CEE en la detección de VE, la mayoría cuentan con pocos pacientes y sus resultados han de ser, por tanto, tomados con cautela. Este aspecto es recalcado por los autores de los dos meta-análisis publicados, de forma que tanto Lu y cols (185), como Guturu y

cols (186), señalan en sus conclusiones que las series analizadas son cortas y los resultados, en determinados aspectos, heterogéneos. Dos estudios pueden excluirse de esta consideración por contar con un número de pacientes considerable, por una parte el publicado por Lapalus y cols (184), y sobretodo el liderado por De Franchis y cols (183), publicado en 2008 en la revista *Hepatology*. Este artículo puede considerarse actualmente el de referencia en este tema, ya que es el que cuenta con un mayor número de pacientes (un total de 288), y con un mejor diseño metodológico. En cualquier caso es preciso destacar que ambas publicaciones corresponden a estudios multicéntricos, mientras que el nuestro es unicéntrico, con lo que no incluye procedimientos llevados a cabo por grupos con menor experiencia. En este sentido, De Franchis y cols (183) comenta en su artículo que mientras la concordancia entre la CEE y la EDA para la detección de VE fue del 85.8% para el global de pacientes, en el grupo de pacientes estudiados en centros que incluyern menos de 15 casos no pasó del 62%.

De forma general, los resultados obtenidos en la presente tesis son muy similares a los comunicados por De Franchis. En nuestra serie, los parámetros de sensibilidad, especificidad y concordancia en la detección de las VE fue del 89.16%, 82.9% y 87.29%, respectivamente, mientras que en el estudio de De Franchis fueron del 84%, 88% y 85.8%. Esta similitud resulta esperable si tenemos en cuenta que se trata de 2 estudios con el mismo diseño y con series de pacientes plenamente comparables, sin que existan diferencias relevantes en cuanto a las características demográficas, la proporción de pacientes en criabdo y en seguimiento, el estadio de cirrosis o la prevalencia detectada de VE. Cabe destacar tan sólo, en lo que se refiere a la metodología, que en el estudio de De Franchis la clasificación de las VE utilizada en la EDA incluía 4 grados (F0-F3), si bien la empleada en la CEE contaba

con 3 grados (C0-C2). En la presente tesis, decidimos utilizar una misma escala para ambas técnicas, y sólo con 3 grados, con la intención de facilitar la comparación entre los procedimientos. En este sentido creemos que el uso de escalas con demasiados grados puede aumentar la variabilidad interobservador. Este hecho podría explicar las cifras más bajas de concordancia diagnóstica entre CEE y EDA que muestran algunas series publicadas, y especialmente la de Lapalus y cols (184), multicéntrico francés publicado en 2009. En este estudio se incluyeron 120 pacientes procedentes de 9 centros y se utilizó la escala de 4 grados (F0-F3), con cifras bajas de concordancia inter-observador en la clasificación de los hallazgos por la CEE (índices kappa de 0.582 y 0.322 para la detección y gradación de VE, respectivamente). Los autores del estudio reconocen en su discusión que podría ser ésta una de las causas de discrepancia con la serie del multicéntrico de De Franchis (183).

El estudio antes comentado de De Franchis y cols (183) se diseñó como un estudio de equivalencia, asumiendo una diferencia de hasta un 10% para considerar los procedimientos comparados (CEE vs EDA) como equivalentes. La concordancia final fue del 85.8%, con lo que la diferencia obtenida fue del 14.8%, por lo que la CEE no podía considerarse con la misma precisión diagnóstica que la EDA. A pesar de ello, los autores consideran la CEE como una técnica con una capacidad diagnóstica aceptable, aunque menor que la EDA, por lo que podría estar indicada en aquellos pacientes que no pueden o no quieren someterse a una EDA.

Los resultados de la presente tesis, diseñada también como un estudio de equivalencia con una diferencia asumida del 10%, demuestran igualmente una menor eficacia diagnóstica de la CEE para la detección de VE en la serie global, con una concordancia del 87.29% y una diferencia por tanto del 12.71% a favor de la

EDA. Sin embargo, si se consideran de forma diferenciada el grupo de cribado (77 pacientes) y el grupo de seguimiento (41 paciente) los datos obtenidos de S, E, VPP, VPN y concordancia difieren notablemente (80.85%, 83.33%, 88.37%, 73.53% y 81.82% vs 100%, 80%, 97.3%, 100% y 97.56%). A la luz de estos resultados, la diferencia en la capacidad diagnóstica entre CEE y EDA en el grupo de seguimiento, sería únicamente del 2.44%, con lo que sí podrían considerarse procedimientos equivalentes según las condiciones inicialmente asumidas. De la misma forma, la concordancia mostrada por la CEE en determinar el grado de las varices (C0, C1, C2) es inferior al 90% en la serie global (86.44%), por lo que, con los criterios estadísticos que se establecieron inicialmente, no puede considerarse equivalente a la EDA. Sin embargo, al igual que sucedía en la detección de las VE, la concordancia fue mayor en el grupo de seguimiento frente al grupo de cribado (39/41,95.12% vs 63/77,81.82%), de forma que en el primero sí podría decirse que su capacidad de establecer el grado de las VE es equivalente a la EDA.

Esta diferencia entre el subgrupo de pacientes en cribado y el subgrupo de seguimiento, aunque no suficientemente analizado en la mayoría de los estudios publicados, sí parece apuntarse en el trabajo de De Franchis y cols (183), si bien no alcanza la significación estadística. En dicho estudio, la concordancia del 85.8% en la detección de VE del global de la serie sube hasta el 91% si se analizan separadamente los 93 pacientes en seguimiento. Por otra parte, las series en las que todos los pacientes incluidos fueron de cribado, son aquellas con cifras más bajas de sensibilidad y especificidad, tal como sucede con el estudio de Lapalus y cols (184) o de Chavalitdhamrong y cols (188). En su meta-análisis, Lu y cols (185) analiza un total de 7 series (5 publicadas en revistas médicas como originales y 2 abstracts a congresos), encontrando una importante heterogenicidad entre ellas y

mejores datos de sensibilidad y especificidad de la CEE en el grupo que incluía tanto pacientes en cribado como en seguimiento, frente al grupo en el que sólo se consideraban pacientes en cribado de VE. Aunque con las series analizadas en este meta-análisis no era posible obtener datos separados del grupo de pacientes en seguimiento, sí parece deducirse que en este subgrupo la CEE ofrecería los mejores resultados, tal como apuntaban las evidencias antes comentadas.

La mejor concordancia de la CEE en el grupo de pacientes en seguimiento frente a aquellos pacientes en cribado es un aspecto hasta la fecha poco tratado. En la serie de la presente tesis, dicha diferencia es manifiesta, si bien es preciso señalar que el estudio no se diseñó de forma específica para analizar este asunto. De confirmarse estos mejores resultados en los pacientes en seguimiento, su causa estaría aún por determinar, aunque puede especularse con que la CEE presentaría más dificultad en discernir entre “ausencia de varices” y “varices pequeñas” (C0 vs C1) que entre “varices pequeñas” y “varices grandes” (C1 vs C2). Esta afirmación queda sustentada de forma contundente por nuestros resultados, ya que de los 16 pacientes mal clasificados por parte de la CEE, en 15 de ellos (93.75%) el error se encontraba en la categorización entre C0-C1, y sólo en 1 caso (6.25%) entre C1-C2. El porcentaje de pacientes catalogados como C0 con la EDA en el grupo de cribado (30/77; 38.96%) es marcadamente superior al de pacientes en el grupo de seguimiento (5/41; 12.19%), lo que podría explicar, por tanto, que en el primero de los grupos mencionados la CEE presentara más errores en la detección y en consecuencia, peores cifras de sensibilidad y especificidad.

Al igual que en otras series publicadas, analizamos en la presente tesis la capacidad de la CEE para la identificación de pacientes que precisan profilaxis por el tamaño de sus VE (las clasificadas como C2). Aunque en la serie de Frenette y cols

(182), con 50 pacientes incluidos, la concordancia de la CCE con la EDA en este aspecto fue baja (74%), en la mayoría de los artículos publicados se sitúa por encima del 85%, alcanzando el 91% en el estudio multicéntrico de 288 pacientes publicado por De Franchis y cols (183). En la presente tesis los resultados fueron del 99.15% de concordancia, con un índice de correlación de kappa del 0.98, ya que tan sólo en un caso (1/118; 0.85%) hubo discrepancia entre ambas técnicas (la CEE clasificó como C1 unas varices consideradas C2 por la EDA). En virtud de estos resultados, la CEE sí presentaría una capacidad excelente para determinar en qué casos resulta precisa la indicación de profilaxis frente a las VE, aspecto éste que justifica el estudio endoscópico en los pacientes cirróticos.

La capacidad diagnóstica de la CEE para la detección de la GHP ha supuesto un objetivo secundario de la presente tesis, así como un tema a tratar por algunos de los artículos antes mencionados. En el trabajo de Frenette y cols (182), los autores comunican una sensibilidad de la CEE del 96%, aunque con una especificidad que no superaba el 17%. Lapalus y cols (184) muestran igualmente una especificidad baja (61%), pero con una especificidad que no pasa de ser moderada (72%). Estos resultados modestos son ratificados por la serie de De Franchis (183), la más amplia publicada hasta la fecha con 288 pacientes, y en la que se obtuvieron cifras de sensibilidad y especificidad de 74 y 83%. Cifras similares hemos observado en la presente tesis (sensibilidad 76.71% y especificidad 68.18%), confirmando las conclusiones de los autores mencionados en las que se reconoce que la CEE no puede considerarse una técnica adecuada para la detección de GHP en estos pacientes.

Analizando de forma conjunta la literatura actualmente disponible, puede comprobarse que las series de Pena y cols (181), Frenette y cols (182), Lapalus y

cols (184) y Chavalitdhamrong (188) muestran resultados en cuanto a concordancia entre CEE y EDA marcadamente más desfavorables para la CEE que la presente tesis. La mayoría de estos autores inciden en tres aspectos fundamentales para explicar los modestos resultados con la CEE. Por una parte, la presencia de burbujas y saliva en esófago distal dificulta la correcta visualización del esófago distal, y por otra, el tránsito esofágico de la CEE es en ocasiones demasiado rápido y en cualquier caso, impredecible. En tercer lugar, encuentran una marcada diferencia inter-observador en la lectura del vídeo obtenido por la CEE. Con relación a los dos primeros problemas, hay que considerar que las series mencionadas utilizaron el protocolo de ingestión inicialmente propuesto del decúbito supino con incorporaciones sucesivas, mientras que en nuestro estudio empleamos el protocolo de ingestión simplificado en decúbito lateral derecho, descrito por Gralnek (166). Este método de ingestión ha demostrado mejores resultado que el de deglución en supino, tal como hemos podido comprobar en este trabajo. En cuanto al tiempo de tránsito esofágico, en nuestra serie sólo 7 pacientes (7/118; 5.93%) presentaron un tránsito esofágico menor de 10 segundos y, en cualquier caso, en 6 de esos 7 casos (85.71%) se observó plena concordancia en la detección de VE entre la CEE y la EDA, lo que supone una proporción equivalente a la de aquellos con tiempo de tránsito más prolongado. Por lo que hace referencia a la diferencia inter-observador, dicho aspecto no fue analizado en nuestra serie, en la que además los vídeos obtenidos por la CEE fueron valorados en todos los casos por el mismo observador. En cualquier caso, el uso de una escala calificación de 3 categorías en lugar de las de 4, empleadas en alguna de las series comentadas, minimiza dicha variabilidad interobservador, así como una experiencia del observador suficientemente amplia.

Todos los artículos sobre CCE para el estudio de VE en pacientes cirróticos han utilizado el primer modelo de cápsula, la PillCam ESO1. La primera publicación sobre la PillCam ESO2 se centró en pacientes con ERGE (145), y aunque data de 2008, no se han publicado hasta la fecha series amplias con PillCam ESO2 para la detección de VE en pacientes cirróticos. Este nuevo modelo de cápsula incorpora importantes mejoras técnicas con respecto al anterior tales como un mayor ángulo de visión, una óptica mejorada, una mayor velocidad de adquisición de imágenes y un control automático de luz. No existen estudios comparativos publicados que hayan analizado el posible beneficio que estas mejoras supondrían en la capacidad diagnóstica de la cápsula ESO2, y es probable que no lleguen a realizarse ya que la compañía constructora ha dejado de fabricar el modelo previo sustituyéndolo por la nueva PillCam ESO2. En la presente tesis, la cápsula utilizada en los primeros 90 pacientes fue la PillCam ESO1, si bien, tras la retirada del mercado de dicho modelo, continuamos nuestro estudio con la cápsula de segunda generación (PillCam ESO2) para los siguientes 30 enfermos. La comparación entre PillCam ESO1 y ESO2 no fue un objetivo planteado en este estudio, sin embargo, como análisis *a posteriori*, hemos revisado los resultados que ambas cápsulas obtuvieron frente a la EDA. La cápsula ESO1 mostró una concordancia con la EDA del 87.87% en la detección de VE, con un índice de kappa del 0.699, cifras equivalentes a las obtenidas con la cápsula ESO2 (concordancia 85.71%, índice de kappa 0.701). Muy semejantes fueron igualmente los resultados obtenidos en la identificación de VE grandes con indicación de profilaxis, con datos de concordancia con la EDA muy elevados con ambos dispositivos (100% con ESO1 y 96.43% con ESO2). Como se mencionaba anteriormente, el estudio no se diseñó para analizar la superioridad de una u otra cápsula, y el grupo de pacientes estudiado con ESO2 fue sólo de 28 pacientes, por lo que no pueden sacarse conclusiones fiables sobre este aspecto.

La seguridad del procedimiento es otro de los aspectos claves a la hora de valorar la utilidad de una nueva técnica diagnóstica. Las series publicadas en las que se incluyen menos de 100 pacientes, como las de Eisen y cols (179), Pena y cols (181), Frenette y cols (182), Schreiber y cols (187), Chavalitdhamrong y cols (188) e Ishiguro y cols (189), no reportan ninguna complicación asociada a la CEE, como tampoco lo hace Lapalus en su estudio que incluyó 120 pacientes (184). En el multicéntrico publicado por De Franchis y cols (183), los autores comunican 1 caso de diarrea autolimitada y dos casos de retención del dispositivo por estenosis esofágicas resueltas sin complicaciones, sobre un total de 288 pacientes (3/288; 1.05%). En la presente tesis, 4 pacientes (3.39%) presentaron una retención de la cápsula en esófago, en 2 casos causada por sendas estenosis pépticas no conocidas y en los otros 2 se trató más bien de un vaciamiento esofágico muy prolongado, probablemente en relación a un trastorno motor esofágico de base. En todos los casos la retención fue asintomática y espontáneamente resuelta en 3 pacientes, mientras que en el cuarto se retiró la cápsula del esófago con facilidad mediante gastroscopia convencional. Se registró así mismo, un caso anecdótico de hemorragia tras la ingestión de la CEE en un paciente con telangiectasias orofaríngeas secundarias a radioterapia, si bien se trató de un sangrado escaso y autolimitado, sin mayores consecuencias. Con relación a las complicaciones asociadas a la técnica de referencia (EDA), no se registraron problemas relacionados con la sedación administrada, mientras que el 46.67% de los pacientes refirió algún grado de molestia faríngea relacionada con el procedimiento, siempre autolimitada y leve en la mayoría de los casos. Puede decirse pues que ambas parecen ser técnicas seguras en el estudio de VE en pacientes cirróticos.

Una de las ventajas atribuidas frecuentemente a los procedimientos con cápsulas es la satisfacción y preferencia valoradas por el paciente. Este aspecto cobra especial importancia cuando se trata de aplicar el procedimiento a un programa de cribado, tal como sucedería en la detección de VE en pacientes cirróticos, ya que una mayor adherencia implica una mejor valoración en términos de coste-efectividad. En este sentido no han sido muchos los estudios publicados que han incorporado de forma específica una metodología para valorar la satisfacción comparada de los pacientes cirróticos sometidos a CEE y EDA. La serie de 21 pacientes publicada por Lapalus y cols (180) incluía una sencilla valoración sobre la preferencia de una u otra técnica, reportándose que todos los pacientes prefirieron la CEE a la EDA que en esta ocasión se realizó sin sedación con un endoscopio de pequeño calibre.

En el estudio de Pena y cols (181), el nivel de ansiedad antes del procedimiento, así como de molestias o dolor durante la técnica fue discretamente superior en el caso de la EDA frente a la CEE, según el cuestionario de valoración realizado por los pacientes; sin embargo, aunque la puntuación de satisfacción general del procedimiento mostraba una cifra superior con la CEE, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Sin embargo, en otros estudios la CEE no resultó ser claramente superior a la EDA, en términos de preferencia de los pacientes. En la serie de Frenette y cols (182), si bien el 26% de los pacientes incluidos refirió preferir la CEE frente a la EDA, el 72% de los enfermos no mostraba ninguna preferencia entre los procedimientos. De igual forma, los pacientes incluidos en el estudio de Chavalitidhamrong (188) que se realizaron la EDA sin sedación manifestaron similar grado de satisfacción con ambos procedimientos.

En los estudios antes mencionados, la valoración de la satisfacción y preferencia de los pacientes fue valorada de forma sencilla y genérica, en pequeñas series de pacientes. De nuevo el estudio de De Franchis y cols (183) aporta, también en este aspecto, una mejor metodología, con un amplio cuestionario, a rellenar por los pacientes, así como un tamaño muestral adecuado. En su análisis, la CEE mostró mejores niveles de satisfacción que la EDA en los 9 items considerados, diferencia que alcanzó la significación estadística.

El diseño de la presente tesis incorporó una metodología para la valoración de la satisfacción del paciente similar a la incluida en el estudio de De Franchis y cols (183), con un cuestionario de similares características, así como preguntas específicas de preferencia de un procedimiento sobre otro. En este sentido, el 92.65% de los pacientes incluidos y, tal como ocurrió con la serie de De Franchis y cols (183), la CEE fue superior en puntuación a la EDA en todas las preguntas formuladas sobre satisfacción.

Así pues, a pesar de los resultados comunicados por las cortas series antes comentadas, a la luz de los datos aportados por estos dos estudios amplios y con adecuada metodología, podemos decir que la CEE presenta mayor grado de satisfacción para los pacientes que la EDA, siendo el procedimiento preferido por éstos.

La idoneidad de una prueba diagnóstica debe tener en cuenta cuatro aspectos fundamentales: la capacidad diagnóstica del procedimiento, la seguridad, la comodidad del paciente y el coste. Los tres primeros acaban de ser tratados y, si bien contamos con escasa literatura al respecto, pueden hacerse algunos comentarios sobre el coste.

Existen hasta la fecha tan sólo 2 estudios publicados de coste-eficacia del uso de CEE para la detección de VE en pacientes cirróticos. Spiegel y cols (197) realizaron un modelo sobre el impacto presupuestario que supondrían diversas estrategias para el cribado de CE en pacientes cirróticos compensados, entre las que se encontraban el estudio con CEE. Los autores reconocen que la evidencia sobre la eficacia diagnóstica de la CEE era limitada en el momento del análisis (se basan sólo en el estudio de Eisen y cols (179) y en el de Lapalus y cols (180)), y que por tanto los resultados debían ser tomados con reservas. A esta limitación habría que añadir lo sensible que resultan estos modelos a los diferentes costes que cada procedimiento tiene en diferentes medios. Asumiendo estas limitaciones, la CEE no resultaría coste-efectiva en una estrategia de realizar profilaxis primaria con ligadura de bandas, aunque presentaría sólo un mínimo sobrecoste con la estrategia de aplicar profilaxis con beta-bloqueantes.

White y Kilgore (198), mediante un modelo de Markov analizan el perfil de coste-eficacia del cribado de VE en pacientes con cirrosis comparando la CEE con la EDA. En su trabajo consideran los costes de ambos procedimientos según datos de Estados Unidos, asumiendo 800\$ de coste para la EDA y 743\$ para la CEE. Su análisis teórico indica que el estudio mediante CEE sería la estrategia dominante para la detección de VE frente a la EDA, si bien con una diferencia en costes tan mínima que podrían considerarse esencialmente equivalentes.

La presente tesis no se plantea en su diseño un estudio de coste-efectividad de la CEE frente a la EDA, ni tampoco puede encontrarse en la literatura ningún análisis similar en nuestro país, por lo que desconocemos si la estrategia de detección y seguimiento de VE con CEE en pacientes cirróticos resultaría coste-efectiva en España. Entrando en el terreno de la especulación, habría que tener en

cuenta, por una parte, que la capacidad diagnóstica de la CEE es similar aquí a la descrita por las series internacionales más amplias (183, 184) y que el coste de la CEE resulta semejante a los análisis antes mencionados. Sin embargo, probablemente el coste en recursos humanos es menor en nuestro medio, lo que implicaría menores costes asociados a la EDA y por tanto, asumiendo estas especulaciones, la EDA convencional seguiría siendo la técnica dominante en términos de coste-efectividad. Obviamente son precisos estudios específicamente diseñados en nuestro medio para analizar este aspecto, que resulta clave a la hora de recomendar una estrategia a las autoridades sanitarias (199).

Teniendo en cuenta todas las consideraciones expuestas, el papel de la CEE en el cribado y seguimiento de las VE en pacientes con cirrosis sigue siendo motivo de controversia en la actualidad. A la luz de los resultados obtenidos en la presente tesis, la CEE ha mostrado ser inferior a la EDA en la detección y gradación de las VE, si bien ambas técnicas resultaron ser equivalentes en cuanto a la identificación de VE que precisan profilaxis. Del mismo modo, en el subgrupo de pacientes en seguimiento, la CEE sería igualmente equivalente a la EDA también en detección y gradación de las VE. La CEE tendría a su favor la preferencia del paciente, lo cual puede suponer una mayor adherencia a los protocolos de cribado y seguimiento, aspecto importante en este tipo de programas. En cuanto a las complicaciones, ambas técnicas han demostrado un buen perfil de seguridad.

Así pues, la CEE podría utilizarse en el cribado de VE en pacientes cirróticos para identificar los casos que precisan profilaxis, así como en los pacientes en seguimiento, si bien son necesarios estudios de coste-efectividad aplicados a nuestro medio que permitan analizar si se trata de una estrategia más favorable que la EDA. Hasta entonces, la CEE puede ser utilizada de forma individualizada en

aquellos casos en los que el paciente rechace someterse a EDA convencional, asumiendo la limitación de cápsula para la detección de la GHP y de otras lesiones de localización gástrica o duodenal.

7. CONCLUSIONES

- La capacidad de la CEE para identificar la presencia de VE en el conjunto de pacientes cirróticos es discretamente menor a la EDA, considerada la técnica de referencia.
- En el subgrupo de pacientes con VE ya conocidas y sometidos a seguimiento, la CEE presenta una capacidad diagnóstica equivalente a la EDA.
- La precisión en la graduación de las VE por parte de la CEE es menor a la EDA, sin embargo, la CEE sí mostró ser equivalente a la EDA en la identificación de pacientes que, por las características endoscópicas de sus VE, precisan profilaxis.
- La CEE es marcadamente inferior a la EDA en la identificación de pacientes con GHP
- La CEE presenta un buen perfil de seguridad, con baja incidencia de complicaciones.
- La CEE muestra un excelente grado de tolerancia y satisfacción por parte de los pacientes, quienes manifiestan de forma mayoritaria su preferencia por esta técnica sobre la EDA
- El grado de tolerancia y satisfacción de la CEE por parte de los pacientes es excelente, que manifiestan de forma mayoritaria la preferencia de la técnica sobre la EDA

- A la luz de las conclusiones mencionadas, la CEE podría utilizarse en pacientes en seguimiento por VE o en aquellos en cribado que rechacen someterse a una EDA. El uso de la CEE en programas para la identificación de pacientes susceptibles de profilaxis para sus VE, podría ser considerado, si bien serían precisos estudios de coste-efectividad en nuestro medio para determinar su rentabilidad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sharara AI and Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345:669-981
2. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, and Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*; 2008;48: S68-S92
3. de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 1996; 25: 390-394
4. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. B-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-2261
5. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481-488
6. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022
7. D'Amico G, "Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators," in *Portal Hypertension in the 21st Century*, Groszmann RJ and Bosch J, Eds., pp. 147–154, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 2004
8. Iwakiri Y and Groszmann RJ, "Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis," *Journal of Hepatology* 2007; 46: 927-934

9. Merli M, Nicolini G, Angeloni S et al., Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-272
10. D'Amico G, Pagliaro L, and Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 475-505
11. Bosch J and Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952-954.
12. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229-236)
13. Bosch J, Thabut D, Albillos A et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial," *Hepatology* 2008; 47:1604-1614
14. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45:560-567
15. Bari K, García-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012;18: 1166-1175.
16. Graham DY, Smith JL, The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800–809
17. Nachlas MM, O'Neil JE, and Campbell AJ. The life history of patients with cirrhosis of the liver and bleeding esophageal varices. *Ann Surg* 1955; 141:10-23
18. Cortez Pinto H, Abrantes A, Esteves AV, et al. Long-term prognosis of patients with cirrhosis of the liver and upper gastrointestinal bleeding," *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1239-1243

19. Jamal MM, Samarasena JB, and Hashemzadeh M. Decreasing in-hospital mortality for oesophageal variceal hemorrhage in the USA, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 947-955
20. Chalasani N, Kahi C, Francois F et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study, *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 653-659
21. McCormick PA and O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut*, 2001; 49: 682-685).
22. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-65
23. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L et al. Efficacy and efficiency of treatments in portal hypertension. In *Proceedings of the 2nd Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies*, R. de Franchis, Ed. *Portal Hypertension II*, pp. 159–179, Blackwell Science, Oxford, UK, 1996
24. De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-176.
25. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol* 2010; 53: 762–768
26. NIEC. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *The North Italian*

- Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988; 319: 983–989
27. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343–1349
28. Payen JL, Calès P, Voigt JJ et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 199; 108: 138–144
29. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. *Gut* 1999; 44: 739–742).
30. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64: 1147-1161
31. MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut* 1986; 27: 190-195
32. Neal EA, Meffin PJ, Gregory PB, Blaschke TF. Enhanced bioavailability and decreased clearance of analgesics in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 77: 96-102
33. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 17-40
34. Khamaysi I, William N, Olga A, et al. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2011; 54: 72-77

35. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrhosis: Natural history. In: Bosch J, Groszmann RJ. Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1994: 72-92
36. Garcia-Tsao G, Escorsell A, Zakko M et al. Predicting the presence of significant portal hypertension and varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 26: 360A
37. Pilette C, Oberti F, Aube C et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases," *J Hepatol* 1999; 31: 867-873
38. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis," *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3285-3291
39. Zaman A, Hapke R, Flora F, et al. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3292-3296
40. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 47: 153-159
41. Giannini E, Botta F, Borro P et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1200-1205
42. Giannini EG, Zaman A, Kreil A et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2511-2519

43. Baig WW, Nagaraja MV, Varma M, and Prabhu R. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: is it feasible?. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 825-828
44. Agha A, Anwar E, et al Bashir K. External validation of the pPlatelet count/spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 654-660
45. Barrera F, Riquelme A, Soza A et al. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive prediction of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2009; 8: 325-330
46. Schwarzenberger E, Meyer T, Golla V, et al. Utilization of platelet count spleen diameter ratio in predicting the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 146-150
47. Burton JR, Liangpunsakul S, Lapidus J, et al. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 609-615
48. Nyblom H, Björnsson E, Simren M et al. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liv Intern* 2006; 26: 840-845
49. Treeprasertsuk S, Kowdley KV, Luketic VAK et al, The predictors of the presence of varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 1302-1310
50. Alempijevic T, Bulat V, Djuranovic S et al. Right liver lobe/albumin ratio: contribution to non-invasive assessment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2007; 40: 5331-5335

51. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075
52. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 40-46
53. Naveau S, Raynard B, Ratziu V et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 167-174
54. Thabut D, Naveau S, Charlotte F et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steatohepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006; 44: 1175-1185
55. Thabut D, Trabut JB, Massard J et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Intern* 2006; 26: 271-278
56. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. 2007; 56: 968-973
57. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48: 606-613
58. Coco B, Oliveri F, Maina AM et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepatitis* 2007; 14: 260-269

59. Arena U, Vizzutti F, Corti G et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47: 380-384
60. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, and D. Häussinger. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008; 47: 592-595).
61. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230-235
62. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-1297
63. Bureau C, Metivier S, Peron JM et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Hepatol* 2008; 27: 1261-1268
64. Jung HS, Kim YS, Kwon OS et al. Usefulness of liver stiffness measurement for predicting the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2008; 14: 342-350
65. Castera L, Bail BL, Roudot-Thoraval F et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50: 59-68
66. Castera L, Bail BL, Roudot-Thoraval F et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison

- of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50: 59-68
67. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, et al. Spleen stiffness measurement using fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 164-170
68. Talwalkar JA, Yin M, Venkatesh S et al. Feasibility of in vivo MR elastographic splenic stiffness measurements in the assessment of portal hypertension. *Am J Roentgenol* 2009; 193:122-127
69. Vilgrain V. Ultrasound of diffuse liver disease and portal hypertension. *Eur Radiol* 2001; 11: 1563-1577
70. Schepis F, Camma C, Niceforo D et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection?. *Hepatology* 2001; 33: 333-338
71. Fleig WE. To scope or not to scope: still a question. *Hepatology* 2001; 33: 471-472
72. Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, and Merli M. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology* 2002; 35: 501-502
73. Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL et al. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology* 2008;47: 1587-1594
74. Kim SH, Kim YJ, Lee JM, et al. Esophageal varices in patients with cirrhosis: multidetector CT esophagography—comparison with endoscopy. *Radiology* 2007; 242: 759-768

75. Kim YJ, Raman SS, Yu ND, et al. Esophageal varices in cirrhotic patients: evaluation with liver CT. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 139-144
76. Spinzi G, Terreni N, Mandelli G, and Paggi S. Comment on a prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology* 2008; 48: 1017
77. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-2261
78. Calés P, Oberti F, Payen JL, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 741-745
79. Gluud LL, Kingenberg S, Nikolova D, Gluud C, et al. Banding ligation versus b-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 2842-2848; quiz 2841-9
80. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pag-an JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28:3-25
81. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902-908
82. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to b-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology* 2009; 137: 119-128

83. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611-1624
84. Bari K, García-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012;18: 1166-1175
85. Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology* 2008; 47: 169-176
86. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-361
87. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-361
88. Garcia-Pagán JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 526-535
89. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, et al. B-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997; 25: 63-70
90. Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681-695
91. Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either b-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 859-871

92. Lo GH, Chen WC, Lin CK, et al. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Hepatology* 2008; 48: 580-587
93. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, et al. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 109-122
94. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-832
95. Luca A, D'Amico G, La Galla R, et al. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999; 212: 411-421
96. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1643-1651
97. Nolan DJ, Traill ZC: The current role of the barium examination of the small intestine. *Clin Radiol*, 1997; 52: 809-820
98. O'Neill BB, Gosnell JE, Lull RJ et al: Cinematic nuclear scintigraphy reliably directs surgical intervention for patients with gastrointestinal bleeding. *Arch Surg*, 2000; 135: 1076-1081
99. Ettore GC, Francioso G, Garribba AP, et al. Helical CT angiography in gastrointestinal bleeding of obscure origin. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Mar; 168:727-31

100. Bloomfeld RS, Smith TP, Schneider AM et al: Provocative angiography in patients with gastrointestinal hemorrhage of obscure origin. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 2807-12
101. Delmotte JS, Gay GJ, Houcke PH, Mesnard Y: Intraoperative endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999; 9: 61-69
102. Douard R, Wind P, Panis Y et al: Intraoperative enteroscopy for diagnosis and management of unexplained gastrointestinal bleeding. *Am J Surg*, 2000; 180: 181-184
103. Davies GR, Benson MJ, Gertner DJ: Diagnostic and therapeutic push type enteroscopy in clinical use. *Gut*, 1995; 37: 346-352
104. Rossini FP, Arrigoni A, Pennazio M: Clinical enteroscopy. *J Clin Gastroenterol*, 1996; 22: 231-235
105. 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: 18-22
106. Meron GD. The development of the swallowable video capsule (M2A). *Gastrointest Endosc*. 2000;52:817-9
107. Fossum ER. Active pixel sensor: Are CCD's Dinosaurs?. *Proc of SPIE* 1993; 1900: 2-14
108. Iddan G, Sturlesi D. In vivo video camera. US patent issued 18 Feb 1997, filed 17 Jan 1995
109. Zworkin VK. Radio pill. *Nature* 1957;179:898
110. Mackay RS. Endoradiosonde. *Nature* 1957;179:1239-40

111. Swain CP, Gong F, Mills TN. An endorobot for gastrointestinal endoscopy. *Gut* 1994; 35:S52
112. Swain CP, Gong F, Mills TN. Wireless transmission of a colour television moving image from the stomach using a miniature CCD camera, light source and microwave transmitter. *Gut* 1996;39:A26
113. Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003; 52(Suppl IV):iv48–iv50
114. Adler SN, Bjarnason I. Capsule endoscopy: Past, present and future. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 448-452
115. Iddan G., Meron G., Glukhovsky A., Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405:417
116. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovsky A, et al. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology*. 2000; 119:1431-8
117. Appleyard M, Glukhovsky A, Swain P. Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *N Engl J Med*. 2001; 344:232-3
118. Lewis BJ, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: Results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:349-353
119. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126: 643–653
120. Delvaux M, Fassler I, Gay G: Clinical usefulness of the endoscopic video capsule as the initial intestinal investigation in patients with obscure digestive

- bleeding: validation of a diagnostic strategy based on the patient outcome after 12 months. *Endoscopy* 2004; 36: 1067–1073
121. Caunedo-Alvarez A, Rodríguez-Téllez M, Barroso-Relinque N, et al. Papel de la cápsula endoscópica en el manejo del paciente con hemorragia digestiva de origen oscuro. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 482-487
122. 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
123. Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, et al. Small bowel: preliminary comparison of capsule endoscopy with barium study and CT. *Radiology* 2004; 230: 260–265
124. Saperas E, Dot J, Videla S et al. Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 731–737
125. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2407–2418
126. Marmo R, Rotondano G, Rondonotti E et al. Capsule enteroscopy vs other diagnostic procedures in diagnosing obscure gastrointestinal bleeding: a cost-effectiveness study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 535–542)
127. Saurin JC, Delvaux M, Vahedi K, et al: Clinical impact of capsule endoscopy compared to push enteroscopy: 1-year follow-up study. *Endoscopy* 2005; 37: 318–323
128. Ladas SD, Triantafyllou K, Spada C, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): Recommendations (2009) on clinical use of video capsule

- endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy* 2010; 42: 220–227
129. Pérez-Cuadrado E, Pons V, Bordas JM, y cols. Small bowel endoscopic exploration Spanish GI endoscopy society recommendations. *Endoscopy* 2012; 44:979-87
130. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 954–964
131. Herrerías JM, Caunedo A, Rodríguez-Téllez M, et al. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease in negative endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35:564-8
132. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55–59
133. Caunedo-Álvarez A, Gómez-Rodríguez BJ, Romero-Vázquez J, et al. Macroscopic small bowel mucosal injury caused by chronic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use as assessed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102:80-5
134. Urbain D, De Looze D, Demedts I et al. Video capsule endoscopy in small-bowel malignancy: a multicenter Belgian study. *Endoscopy* 2006; 38: 408–411
135. Rondonotti E, Pennazio M, Toth E et al. Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008; 40: 488–495

136. Hopper AD, Sidhu R, Hurlstone DP et al. Capsule endoscopy: an alternative to duodenal biopsy for the recognition of villous atrophy in celiac disease? *Dig Liv Dis* 2007; 39: 140–145
137. Rondonotti E, Spada C, Cave D et al. Video capsule enteroscopy in the diagnosis of celiac disease: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1624–1631
138. Murray JA, Rubio-Tapia A, VanDyke CT et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 186–193
139. Culliford A, Daly J, Diamond B et al. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 55–61
140. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R et al. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy* 2007; 39: 455–458
141. Mata A, Llach J, Castells A et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 721–725
142. Argüelles-Arias F, Caunedo A, Romero J, et al. The value of capsule endoscopy in pediatric patients with a suspicion of Crohn's disease. *Endoscopy*. 2004;36:869-73
143. Nuutinen H, Kolho KL, Salminen P, Rintala R. Capsule endoscopy in pediatric patients: technique and results in our first 100 consecutive children. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:1138-43)

144. Cohen SA, Klevens AI. Use of capsule endoscopy in diagnosis and management of pediatric patients, based on meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:490-6)
145. Gralnek IM, Cohen SA, Ephrath H, et al. Small bowel capsule endoscopy impacts diagnosis and management of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective study. *Dig Dis Sci.* 2012;57:465-71
146. Eliakim R, Yassin K, Shlomi I et al. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal video capsule. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1083–1089
147. Schoofs N, Deviere J, Van Gossum A. PillCam Colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2006; 38: 971–977
148. Herrerías JM, Leighton JA, Costamagna G et al. Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 902–909
149. Caunedo-Álvarez A, Romero-Vázquez J, Herrerías-Gutiérrez JM. Patency and Agile capsules. *World J Gastroenterol.* 2008 Sep 14;14(34):5269-73
150. Gheorghe C, Iacob R, Bancila I. Olympus capsule endoscopy for small bowel examination. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 309–313
151. Bang S, Park JY, Jeong S et al. First clinical trial of the “MiRo” capsule endoscope by using a novel transmission technology: electric-field propagation. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 253–259
152. Li CY, Zhang BL, Chen CX et al. OMOM capsule endoscopy in diagnosis of small bowel disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9: 857–862

153. Neu B, Wettschureck E and Rösch T. Is esophageal capsule endoscopy feasible?, results of a pilot. *Endoscopy* 2003; 35:957-961
154. Ramírez FC, Hakim S, Tharalson EM, et al. Feasibility and safety of string wireless capsule endoscopy in the diagnosis of esophageal varices. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1065–1071
155. Stipho S, Tharalson E, Hakim S, y cols String capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Interv Gastroenterol* 2012;2:2, 54-60
156. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection and sterilization in health care facilities: what clinicians need to know. *Clin Infect Dis* 2004; 39:702-9
157. ASGE Quality Assurance In Endoscopy Committee, Petersen BT, Chennat J, Cohen J, Cotton PB, Greenwald DA, et al. Multisociety guideline on reprocessing flexible gastrointestinal endoscopes: 2011. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1075-84
158. Ramirez FC, Shaukat MS, Young MA, Johnson DA, Akins R. Feasibility and safety of string wireless capsule endoscopy in the diagnosis of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:741-6
159. Ramirez FC, Akins R, Shaukat M. Screening of Barrett's esophagus with string capsule endoscopy: a prospective blinded study of 100 consecutive patients using histology as the gold standard. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:25-31
160. Gilani N, Stipho S, Shaukat MS, Akins R, Ramirez FC. The yield and safety of string capsule endoscopy in patients with dysphagia. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:1091-5.
161. Liao Z, Gao R, Xu C, et al. Sleeve string capsule endoscopy for real-time viewing of the esophagus: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:201-9

162. Eliakim R, Yassin K, Shlomi I, et al. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal. Video capsule. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1083–1089
163. Fernandez-Urien I, Carretero C, Armendariz R, Muñoz-Navas M. Esophageal capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14: 5254-5260
164. Waterman M, Gralnek IM. Capsule Endoscopy of the Esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:605–612
165. Koslowsky B, Jacob H, Eliakim R, Adler SN. PillCam ESO in esophageal studies: improved diagnostic yield of 14 frames per second (fps) compared with 4 fps. *Endoscopy* 2006; 38: 27-30
166. Gralnek IM, Rabinovitz R, Afik D, et al. A simplified ingestion procedure for esophageal capsule endoscopy: initial evaluation in healthy volunteers. *Endoscopy.* 2006;38:913–918
167. De Jonge PJF, Van Eijk BC, Geldof H, et al. Capsule endoscopy for the detection of oesophageal mucosal disorders a comparison of two different ingestion protocols. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:870–877
168. Eliakim R, Sharma VK, Yassin K, et al. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 572-578
169. Lin OS, Schembre DB, Mergener K, et al. Blinded comparison of esophageal capsule endoscopy versus conventional endoscopy for a diagnosis of Barrett's esophagus in patients with chronic gastroesophageal reflux. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:577–583

170. Sharma P, Wani S, Rastogi A, et al. The diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: a blinded, prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:525–532
171. Sanchez-Yague A, Caunedo-Alvarez A, Garcia-Montes JM et al. Esophageal capsule endoscopy in patients refusing conventional endoscopy for the study of suspected esophageal pathology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 977-983
172. Galmiche JP, Sacher-Huvelin S, Coron E, et al. Screening for esophagitis and Barrett's esophagus with wireless esophageal capsule endoscopy: a multicenter prospective trial in patients with reflux symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2008;103: 538–545
173. Qureshi WA, Wu J, Demarco D, et al. Capsule endoscopy for screening for short-segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:533–537
174. Delvaux M, Papanikolaou IS, Fassler I, et al. Esophageal capsule endoscopy in patients with suspected esophageal disease: double blinded comparison with esophago-gastroduodenoscopy and assessment of interobserver variability. *Endoscopy* 2008;40:16–22
175. Bhardwaj A, Hollenbeak CS, Pooran N, Mathew A. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1533-1539
176. Rubenstein JH, Inadomi JM, Brill JV, et al. Cost utility of screening for Barrett's esophagus with esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:312–318

177. Gerson L, Lin OS. Cost-benefit analysis of capsule endoscopy compared with standard upper endoscopy for the detection of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5:319-25
178. Kenneth K, Wang MD, Richard E. Sampliner for The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:788–797
179. Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, et al. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three-center pilot study. *Endoscopy.* 2006;38: 31–35
180. Lapalus MG, Dumortier J, Fumex F, et al. Esophageal capsule endoscopy versus esophagogastroduodenoscopy for evaluating portal hypertension: a prospective comparative study of performance and tolerance. *Endoscopy.* 2006;38:36–41
181. Pena LR, Cox T, Koch AG, Bosch A. Study comparing oesophageal capsule endoscopy versus EGD in the detection of varices. *Digestive and Liver Disease.* 2008;40:216–223
182. Frenette CT, Kuldau JG, Hillebrand DJ, Lane J, Pockros PJ. Comparison of esophageal capsule endoscopy and esophagogastroduodenoscopy for diagnosis of esophageal varices. *World J Gastroenterol* 2008;14:4480-5
183. De Franchis R, Eisen GM, Laine L, et al. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008;47:1595–1603

184. Lapalus MG, Ben Soussan E, Gaudric M, et al. Esophageal capsule endoscopy vs. EGD for the evaluation of portal hypertension: a French prospective multicenter comparative study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1112-8
185. Lu Y, Gao R, Liao Z, Hu LH, Li ZS. Meta-analysis of capsule endoscopy in patients diagnosed or suspected with esophageal varices. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1254-1258
186. Guturu P, Sagi SV, Ahn D, Jaganmohan S, Kuo YF, Sood GK. Capsule endoscopy with PILLCAM ESO for detecting esophageal varices: a meta-analysis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011;57:1-11
187. Schreiber I, Meitz K, Kunselman AR, et al. Defining the threshold: new data on the ability of capsule endoscopy to discriminate the size of esophageal varices. *Dig Dis Sci*. 2011;56: 220-6
188. Chavalitdhamrong D, Jensen DM, Singh B et al. Capsule Endoscopy Is Not Accurate as esophagogastroduodenoscopy in Screening Cirrhotic Patients for Varices. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:254-8
189. Ishiguro H, Saito S, Imazu H, et al. Esophageal Capsule Endoscopy for Screening Esophageal Varices among Japanese Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract* ;2012: 2012: 946-952
190. Gralnek IM, Adler SN, Yassin K, et al. Detecting esophageal disease with second-generation capsule endoscopy: initial evaluation of the PillCam ESO 2. *Endoscopy*. 2008;40:275–279
191. Gutkin E, Shalomov A, Hussain SA, Kim SH, et al. Pillcam ESO is more accurate than clinical scoring systems in risk stratifying emergency room patients

- with acute upper gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6:193-8
192. Beppu K, Inokuchi K, Koyangi N, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1981;27:213–218
193. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, Rossi A. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference. Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol*. 1994;21:461–467
194. The Italian Liver Cirrhosis Project. Reliability of endoscopy in the assessment of variceal features. *J Hepatol* 1987;4:93-98
195. Idezuki Y. General rules for recording endoscopic findings of esophago-gastric varices. Japanese Society for Portal Hypertension. *World J Surg* 1995; 19: 420–422
196. Caunedo A, Fernández-Urien I, Carretero C, Armendáriz R, Romero J. Efectividad de la PillCam ESO en el estudio de las manifestaciones esofago-gástricas de la Hipertensión Portal: Estudio comparativo-prospectivo". *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99(Supl):1-127
197. Spiegel BMR, Esrailian E y Eisen G. The budget impact of endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 679-92
198. White CM and Kilgore ML. PillCam ESO Versus Esophagogastroduodenoscopy in Esophageal Variceal Screening: A Decision Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 975-981

199. Gerson LB. Screening for esophageal varices: Is esophageal capsule endoscopy ready for prime time?. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 899-901

9. ANEXOS

9.1. Anexo I: Encuesta de satisfacción de los pacientes con la técnica en estudio (CEE) y con la técnica usada como referencia (EDA) (*Modificada y adaptada de De Franchis y cols (183)*).

<p>P1. ¿Cómo considera la inserción/ingesta del instrumental?</p> <p>4. Muy fácil; 3. Fácil; 2. Tolerable; 1. Difícil; 0. Muy difícil.</p>
<p>P2. ¿Experimentó dolor durante el procedimiento?</p> <p>4. No; 3. De poca importancia; 2. Leve; 1. Severo; 0. Intolerable.</p>
<p>P3. ¿Experimentó disconfort/molestias durante el procedimiento?</p> <p>4. No; 3. De poca importancia; 2. Leve; 1. Severo; 0. Intolerable.</p>
<p>P4. ¿Experimentó dolor tras el procedimiento?</p> <p>4. No; 3. De poca importancia; 2. Leve; 1. Severo; 0. Intolerable.</p>
<p>P5. ¿Experimentó disconfort/molestias tras el procedimiento?</p> <p>4. No; 3. De poca importancia; 2. Leve; 1. Severo; 0. Intolerable.</p>
<p>P6. ¿Cómo definiría el procedimiento?</p> <p>4. Muy confortable; 3. Confortable; 2. Tolerable; 1. Doloroso; 0. Muy dolorosa.</p>
<p>P7. ¿Si tuviera la posibilidad de elegir una técnica, ¿elegiría este procedimiento en particular?</p> <p>4. Definitivamente sí; 3. Probablemente sí; 2. Quizás; 1. Probablemente no; 0. Definitivamente no.</p>
<p>P8. ¿Cómo calificaría la comodidad de la prueba en general?</p> <p>3. Muy Cómoda; 2. Cómoda; 1. Incómoda; 0. Muy Incómoda.</p>
<p>P9. ¿Cuánto tiempo de trabajo o de sus actividades diarias ha perdido debido a la prueba?</p> <p>4. 0-2 horas; 3. 3-4 horas; 2. 5-6 horas; 1. 7-8 horas; 0. > 8horas.</p>

9.2. Anexo II: Dictamen favorable del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. 1653

03 de octubre de 2011

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN (CEI) DE CENTRO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Secretario del CEI de centro Hospital Universitario Virgen Macarena

CERTIFICA

1º. Que el CEI de centro Hospital Universitario Virgen Macarena en su reunión del día 23/09/2011, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Utilidad de la Cápsula Endoscópica de Esófago en la detección y valoración de las varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal.

Código Interno: 1653

Promotor: Investigador

Fecha Entrada: 13/07/2011

1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena

Angel Caunedo Álvarez
(Digestivo) Hospital Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 03 de octubre de 2011

Fdo:



Dr. Víctor Sánchez Margalet
Secretario del CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena

Hospital Virgen Macarena

Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta Sevilla 41071 Sevilla España

Tel. 955 00 80 74 Fax. 955 00 80 15 Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

Página 1 de 2

9.3. Anexo III: Consentimiento informado para la participación en el estudio y la realización de CEE.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Protocolo: Utilidad de la Cápsula Endoscópica de Esófago en la detección y valoración de las varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática.

Investigadores: Ángel Caunedo Álvarez, María Luisa Morales Barroso, Juan Manuel Herrerías Gutiérrez,
UGC de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Sevilla. Tif: 955 008801 / 955 008497

Se le ha pedido participar en un estudio de investigación. Antes de que decida participar, es importante para usted entender por qué se hace este estudio y qué implicará. Por favor, tómese su tiempo en leer la siguiente información detenidamente y discutirlo con el personal del estudio si algo no le queda claro o si hay palabras o frases que no entiende. Si lo prefiere, comente este estudio con su familia o con su médico de cabecera.

¿Cuál es el procedimiento que se investiga?

El procedimiento que se va a evaluar en este estudio es una cápsula esofágica que forma parte del Sistema Diagnóstico "Given®". Este sistema ha sido desarrollado para ayudar al gastroenterólogo en el diagnóstico de las enfermedades y trastornos del tubo digestivo. El Sistema Diagnóstico "Given®" recibió el permiso para contar con la etiqueta de aprobación de la Unión Europea en Mayo del 2001. Actualmente se encuentra disponible en más de 50 países en todo el mundo, incluyendo Europa, EEUU, Canadá, América Central y del Sur, Australia y Asia. Más de 800.000 cápsulas han sido ingeridas ya en todo el mundo. En este estudio, una nueva cápsula con dos minicámaras (aprobada por las agencias del Medicamento de EEUU y la UE), será utilizada para intentar lograr una mejor visualización del esófago.

¿Cuál es el propósito del estudio?

La cápsula esofágica y el Sistema Diagnóstico "Given®" ha sido ya examinada en España, así como en 10 centros de estudios en EEUU, Europa, Australia e Israel, demostrando su capacidad de identificar patologías en adultos con sospecha de enfermedades esofágicas. Su participación individual en este estudio durará 2 días..

¿Quién NO debería participar en este estudio?

Usted no debería participar en este ensayo clínico si, en los últimos 30 días ha tomado parte en otro estudio de investigación. Tampoco debería participar si tiene implantado un marcapasos, si toma fármacos no permitidos en el protocolo del estudio, si tiene problemas en la deglución o si sufre una obstrucción intestinal (conocida o sospechada).

Las mujeres embarazadas tampoco deberían participar en este estudio.

¿Que me ocurrirá si participo en el estudio?

Durante el estudio se le someterá a una capsuloendoscopia y a una esofagoscopia, que es el método estándar para ver el esófago. El método que se investiga en este estudio es la capsuloendoscopia.

Esta visita durará aproximadamente 3 horas. Tendrá que ayunar durante 8 horas antes del procedimiento. En este estudio se utilizará un dispositivo denominado cápsula endoscópica. La cápsula endoscópica es una pequeña cámara, de unos 2,5 cm de longitud y 1 cm de grosor, que deberá usted tragar. La cámara viaja por su estómago e intestinos, siendo fácilmente excretada con las heces. La cámara posee una fuente de luz (como el flash de las cámaras fotográficas convencionales) y toma fotografías del esófago. Las imágenes son enviadas a una grabadora, del tamaño de una cartera, durante los 20 minutos en los que la cápsula pasa por el esófago. La cápsula, que es desechable, es expulsada en las heces en una media de 24 horas.

La ingestión de la cápsula se realizará mientras esté tumbado, para asegurar un paso lento por el esófago.

Después de que se realiza la capsuloendoscopia, a usted se le someterá a una esofagoscopia.

Si usted no nota la expulsión de la cápsula en los 7 días posteriores a la ingesta de la misma, o no está seguro de que la haya excretado, su médico le pedirá una radiografía abdominal para confirmar que la cápsula ha sido excretada de su cuerpo. No hay riesgos asociados con la radiografía abdominal.

¿Qué más tengo que hacer?

Es importante que nos detalle las medicinas que toma o va a tomar durante el estudio. Esto incluye cualquier medicamento que tome sin receta o por su cuenta (vitaminas, suplementos de herboristería o suplementos dietéticos). También debe decirnos cualquier cosa inusual que note en su salud, incluyendo cualquier empeoramiento de enfermedades ya existentes. Si tiene que ser visto por otro médico o está ingresado en el hospital, por favor hágale saber que está participando en este estudio y muéstrele este documento, debiendo comunicar en cuanto sea posible al personal del estudio si esto ocurre

¿Qué riesgos o molestias podrían ocurrir si participo?

Existe un 1% (o menos) de probabilidades de que la cápsula no sea excretada naturalmente. Esto puede ocurrir si usted padece una estrechez en su intestino delgado (estenosis), que no había sido reconocida previamente. En el caso de retención de una cápsula habitualmente el paciente no nota síntoma alguno. Excepcionalmente se han descrito casos de obstrucción intestinal causadas por cápsulas endoscópicas, lo que produce dolor abdominal, náuseas y vómitos. En ese caso podrían ser necesarios procedimientos endoscópicos y/o quirúrgicos para extraer la cápsula, lo que tiene un riesgo añadido. La posibilidad de impactación de la cápsula será minimizada al excluir a todo aquel paciente con historia de obstrucción intestinal previa o aquellos con cirugía abdominal.

¿Cuales son los posibles beneficios de participar en el estudio?

Este estudio solo será realizado para lograr más información de su estado médico. De los resultados del mismo podrán beneficiarse en

un futuro otros pacientes que, como usted, requieren la realización de una esofagoscopia.

¿Cuáles son mis opciones si no participo en el estudio?

Otras técnicas de imagen para el esófago son la esofagoscopia o la esofagogastro-duodenoscopia.

¿Que pasa si algo va mal o tengo problemas durante el estudio?

Si no se encuentra bien o su condición médica empeora, por favor contacte con su médico inmediatamente a través de la dirección o el teléfono que se incluye en la primera página de este documento.

¿Tengo que participar en este estudio?

Depende de usted la decisión de participar o no en este estudio. Si decide no participar no habrá sanción o pérdida alguna de los beneficios a los que tiene derecho. También es libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin que sus derechos legales o médicos se vean afectados. Si decide participar se le dará esta hoja informativa para que la guarde, y se le pedirá que firme su consentimiento.

A veces durante el curso del estudio, se dispone de nueva información relevante sobre el dispositivo que podría afectar su deseo de continuar participando. Si esto ocurre, discutiremos el asunto con usted, que tendrá la oportunidad de decidir si quiere proseguir en el estudio. Puede también que el investigador (el médico del estudio) sea quien decida finalizar la participación de usted. De ser así, el médico se encargará de que se le siga asistiendo médicamente de forma adecuada.

Si su participación en el estudio continúa, se le pedirá que firme un nuevo documento de consentimiento actualizado.

¿Puedo ser retirado del estudio sin mi permiso?

Usted puede ser retirado del estudio si su seguridad está en un riesgo demasiado alto; si su condición médica empeora; si alguna prueba realizada después de su inclusión indica que no se cumplen todos los criterios de elegibilidad; si no sigue las instrucciones del investigador o si el investigador finaliza su participación.

¿Permanecerá confidencial mi participación en este estudio?

Su participación en este estudio será confidencial en todo momento. Los documentos que revelen su identidad permanecerán confidenciales por las partes citadas excepto, tan sólo, en raras ocasiones, puede ser necesario revelar su identidad por requerimiento legal o judicial. La información médica obtenida de este estudio será publicada, pero no se incluirá su nombre

¿Qué pasará con los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio podrán ser utilizados para apoyar aplicaciones de autoridades internacionales de salud. Es posible que estos resultados se usen en distintos países a aquellos en los que se ha realizado el estudio.

Está también previsto que los resultados de este estudio sean publicados en revistas médicas y/o sean presentados en conferencias o reuniones médicas. Si esto sucede, los datos permanecerán anónimos. Si necesita detalles

bien para su publicación. Si esto ocurre, su identidad permanecerá confidencial.

¿Quién ha revisado este estudio?

Los detalles de este estudio han sido revisados y aprobados por un Comité Ético. Si necesita usted detalles sobre este comité, están disponibles a través de su médico.

Contactos para más información.

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio o necesita comunicar alguna lesión o enfermedad relacionada con el estudio, por favor llame al investigador principal o a otro médico colaborador del estudio a los números de teléfono que se facilitan al principio de este documento.

Gracias por participar en este estudio de investigación.

Se le proporcionará una copia de este documento y de su consentimiento firmado para que lo conserve.

Título del Protocolo: **Utilidad de la Cápsula Endoscópica de Esófago en la detección y valoración de las varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática.**

Investigadores: Ángel Caunedo Álvarez / María Luisa Morales Barroso / Juan M. Herrerías Gutiérrez
UGC de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Tlf: 955 008801 / 955 008497

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

Para ser firmado por el paciente o por su representante legalmente autorizado:

1. Yo confirmo que he leído y entendido el documento de información al paciente del estudio arriba mencionado; que el estudio me ha sido explicado y que he tenido la posibilidad de formular preguntas.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que el negarme a participar no conllevará sanciones o pérdida de beneficios a los que tengo derecho. También entiendo que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin que se afecten mis derechos legales ni mi asistencia médica.
3. Entiendo que la historia del estudio y mi historial medico podría ser revisada por personas autorizadas por Given Imaging, representantes de esta compañía, por las autoridades reguladoras, o por un comité ético, en lo referente a mi participación en el estudio. Doy permiso a estas personas a que tengan acceso directo a mi historia clínica y entiendo que tal información será considerada confidencial
4. Entiendo que tengo derecho a acceder a mis datos en el estudio y ha corregirla si creo que es incorrecta.
5. Estos de acuerdo en participar en este estudio.

Paciente:

Nombre completo

Firma Fecha

Estoy de acuerdo en permitir al investigador que informe a mi medico de cabecera sobre mi participación en el estudio (No es imprescindible para la participación en el estudio)

Iniciales Fecha

Representante legal válido:

Nombre completo

Firma Fecha

Para se rellenado por la persona cualificada que ejecuta el consentimiento:

Confirmando que he explicado y discutido con el paciente la naturaleza, propósito, requerimientos y riesgos del estudio. También he discutido procedimientos alternativos y proporcionaré una copia de este documento al paciente.

Nombre completo

Firma Fecha

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para este estudio. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para mi salud.

En Sevilla a de de

El/La Paciente

El/La Representante legal

Fdo:

Fdo:

9.4. Anexo IV: Consentimiento informado para la realización de EDA.

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE DIGESTIVO
-------------------------	------------------------------

1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA, TAMBIÉN LLAMADA ESÓFAGO-GASTRO-DUODENOSCOPIA, GASTROSCOPIA O PANENDOSCOPIA ORAL

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

La exploración a la que usted va a someterse se llama endoscopia digestiva alta y consiste en el examen del esófago, estómago y primera parte del intestino delgado (duodeno) mediante un tubo flexible con un sistema de iluminación y una cámara (endoscopio), que se introduce a través de la boca. Sirve para el diagnóstico de lesiones situadas en esta zona así como para el tratamiento de algunas de ellas.

CÓMO SE REALIZA:

La exploración se realiza en una posición cómoda, en una camilla sobre el lado izquierdo. Suele durar 10 - 15 minutos. Durante ese tiempo se puede respirar sin problema por la nariz o por la boca. Se le colocará un protector dental a través del cual se pasará el endoscopio. Para que se tolere mejor se le aplicará un anestésico local en la garganta mediante un pulverizador y se le puede administrar un sedante inyectado.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Durante la exploración la tolerancia es variable de un enfermo a otro, pero no provoca dolor ni dificulta la respiración normal. Puede ocasionar discreto malestar en el abdomen y náuseas, que generalmente desaparecen al respirar hondo. Una vez finalizada, sólo puede quedar cierta falta de sensibilidad en la garganta que desaparece en 1 hora aproximadamente, así como gases debido al aire que se le insufló. Si se ha administrado sedante intravenoso, puede quedar cierta sedación residual durante varias horas.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

La endoscopia digestiva alta está indicada siempre que su médico crea necesario conocer la existencia de alguna enfermedad en su esófago, estómago o duodeno. Por ejemplo, ante síntomas como dificultad al tragar, ardores o dolor de estómago, entre otros.

Durante la exploración se pueden realizar tratamientos endoscópicos como dilatar zonas estrechas que impiden el paso de los alimentos, extraer objetos tragados y que han quedado atascados, extirpar pólipos, esclerosar o ligar varices esofágicas, aplicar calor a lesiones que pueden ser causa de hemorragia o anemia o destruir con gas argón o láser ciertas lesiones.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

La alternativa diagnóstica sería una exploración radiológica tras ingerir un contraste baritado para obtener imágenes del tubo digestivo. Sin embargo, permitiría diagnosticar su enfermedad en menor número de casos que la endoscopia, ya que no son posibles la toma de biopsias ni la visualización de lesiones de muy pequeño tamaño. Nunca podría tratar una hemorragia, ni extirpar un pólipo. Por ello, en algunas ocasiones, incluso tras realizar un estudio radiológico, es necesario realizar una endoscopia digestiva alta.

La cápsula endoscópica (pequeña cámara que se traga) no sustituye tampoco a la endoscopia digestiva alta, por razones parecidas.

En ocasiones la alternativa al tratamiento endoscópico suele ser una intervención quirúrgica que supone más riesgos y complicaciones.

En su caso:

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- **LOS MÁS FRECUENTES:**

La endoscopia digestiva alta es una técnica muy segura. La mayoría de las complicaciones son leves y sin repercusión alguna, como las producidas por reacciones no deseadas a la medicación administrada. La posibilidad de complicaciones es mayor cuando el endoscopio se emplea para aplicar tratamientos, como dilataciones, polipectomías, ligadura de varices o extracción de cuerpos extraños.

Otras complicaciones menores son roturas dentales, mordedura de lengua, luxaciones mandibulares o afonía.

- **LOS MÁS GRAVES:**

Entre las complicaciones mayores están la perforación, la hemorragia, reacciones alérgicas medicamentosas, alteraciones cardiopulmonares y transmisión de infecciones. Como consecuencia de alguna de estas complicaciones, excepcionalmente puede ser necesario un tratamiento urgente o una operación.

- **LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:**

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Alergias a medicamentos: Debe conocerse previamente si hay alergia a anestésicos o sedantes a fin de evitar su empleo si están contraindicados.

Enfermos con tratamiento antiagregante o anticoagulante: pueden tener más riesgo de hemorragia, sobre todo si se toman biopsias o con otras maniobras. Se deben tomar precauciones al respecto.

La insuficiencia cardíaca, la insuficiencia respiratoria y el infarto agudo de miocardio reciente incrementan el riesgo de complicaciones.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

Debe guardar ayuno de 8 horas.

Avise si padece posibles alergias a medicamentos.

Notifique también con tiempo (al menos una semana antes) si toma algún medicamento anticoagulante (Sintrom...) o antiagregante (aspirina, AAS, Tromalyt, Iscover...), ya que puede ser necesario suspenderlos antes.

Retire su prótesis dentaria, si la tiene.

Acuda acompañado.

No coma ni beba nada en la hora y media siguiente.

No conduzca ni maneje maquinarias peligrosas durante el resto del día si se le ha administrado sedación.

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE DIGESTIVO
-------------------------	------------------------------

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL	DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

___SI ___NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

___SI ___NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

___SI ___NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

___SI ___NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE DIGESTIVO
-------------------------	------------------------------

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

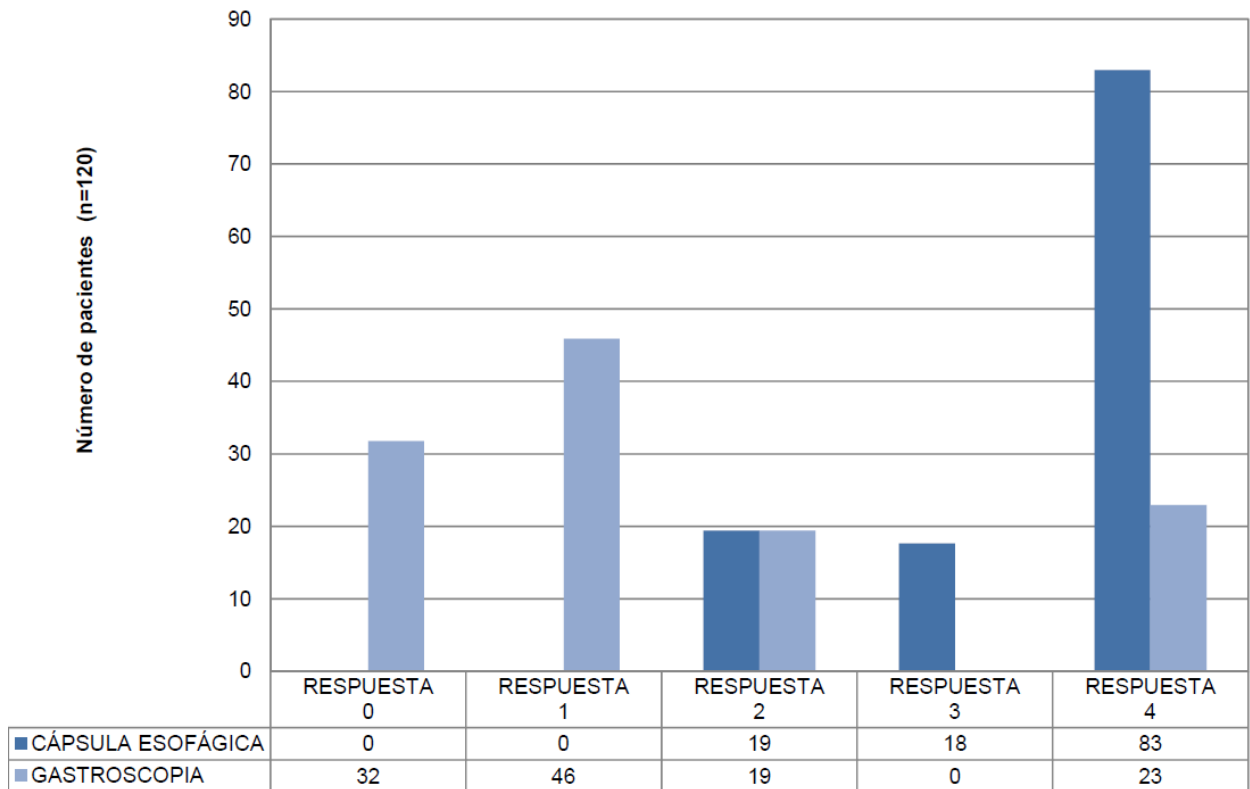
En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

9.5. Anexo V: Resultados de la encuesta de satisfacción de los pacientes con la técnica en estudio (CEE) y con la técnica usada como referencia (EDA).

Encuesta de Satisfacción. Pregunta 1
¿Cómo considera la inserción/ingestión del instrumental?



Respuesta 0: Muy Difícil

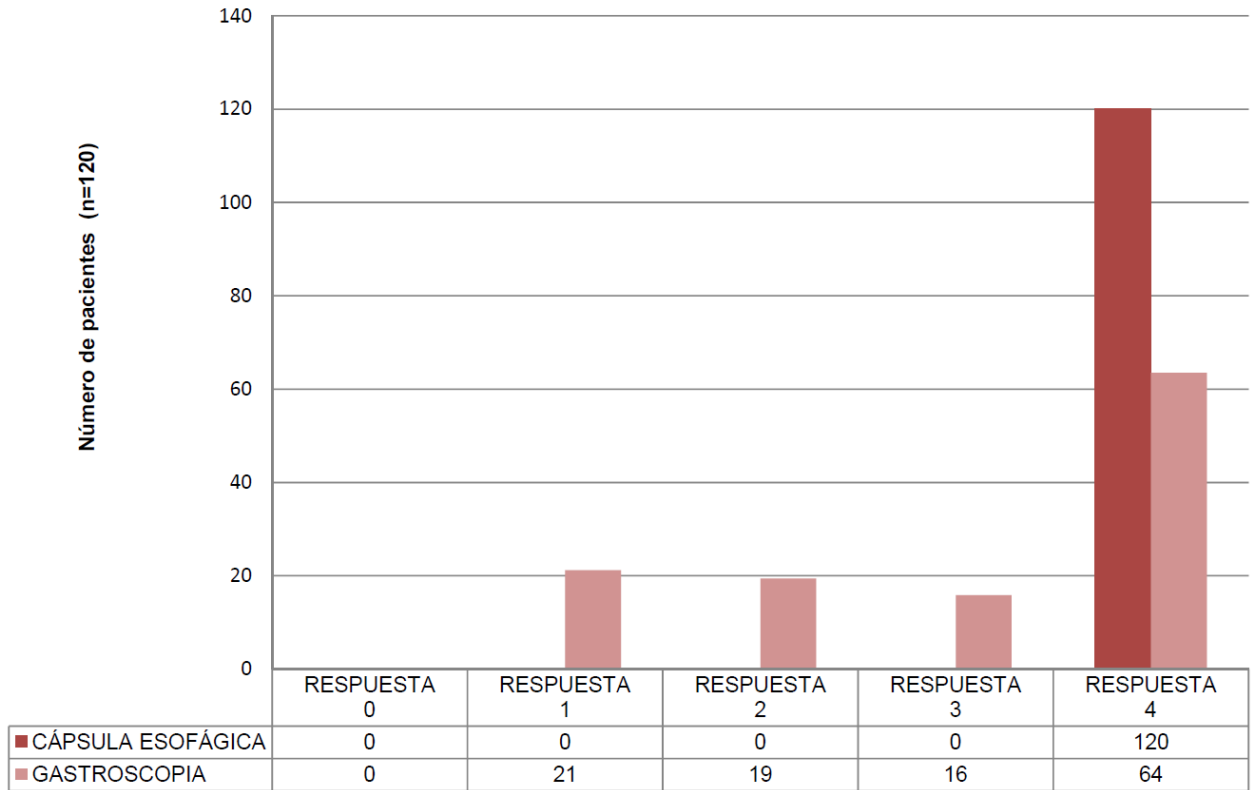
Respuesta 1: Difícil

Respuesta 2: Tolerable

Respuesta 3: Fácil

Respuesta 4: Muy fácil

Encuesta de Satisfacción. Pregunta 2
 ¿Experimentó dolor durante el procedimiento?



Respuesta 0: Intolerable

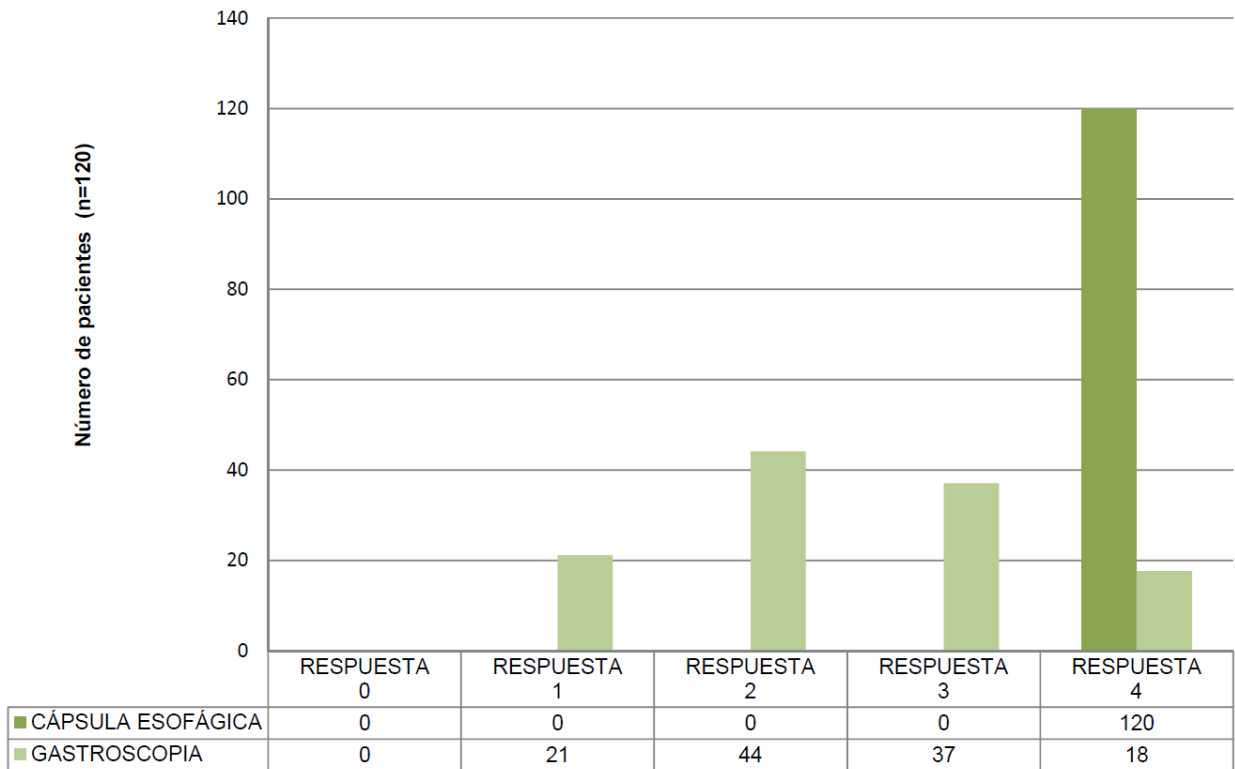
Respuesta 1: Severo

Respuesta 2: Leve

Respuesta 3: De poca importancia

Respuesta 4: No

Encuesta de Satisfacción. Pregunta 3
 ¿Experimentó discomfort/molestias durante el procedimiento?



Respuesta 0: Intolerable

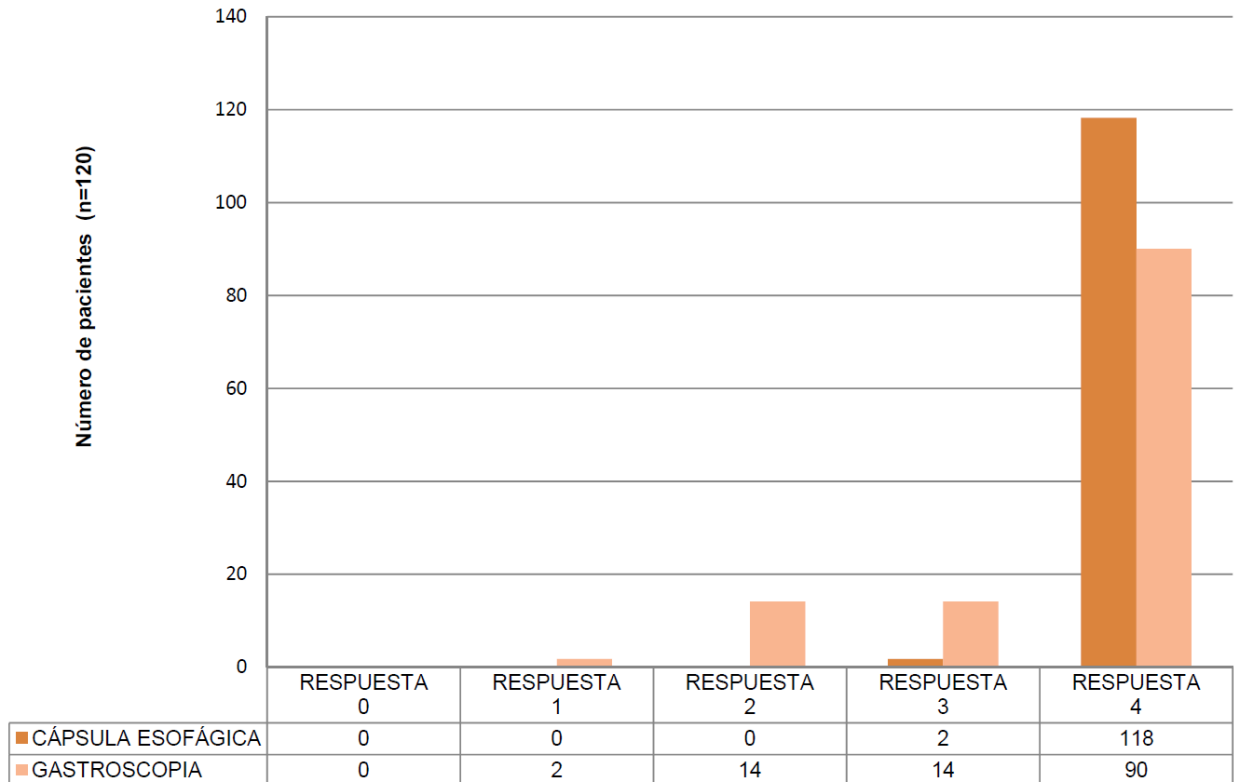
Respuesta 1: Severo

Respuesta 2: Leve

Respuesta 3: De poca importancia

Respuesta 4: No

Encuesta de Satisfacción. Pregunta 4
 ¿Experimentó dolor tras el procedimiento?



Respuesta 0: Intolerable

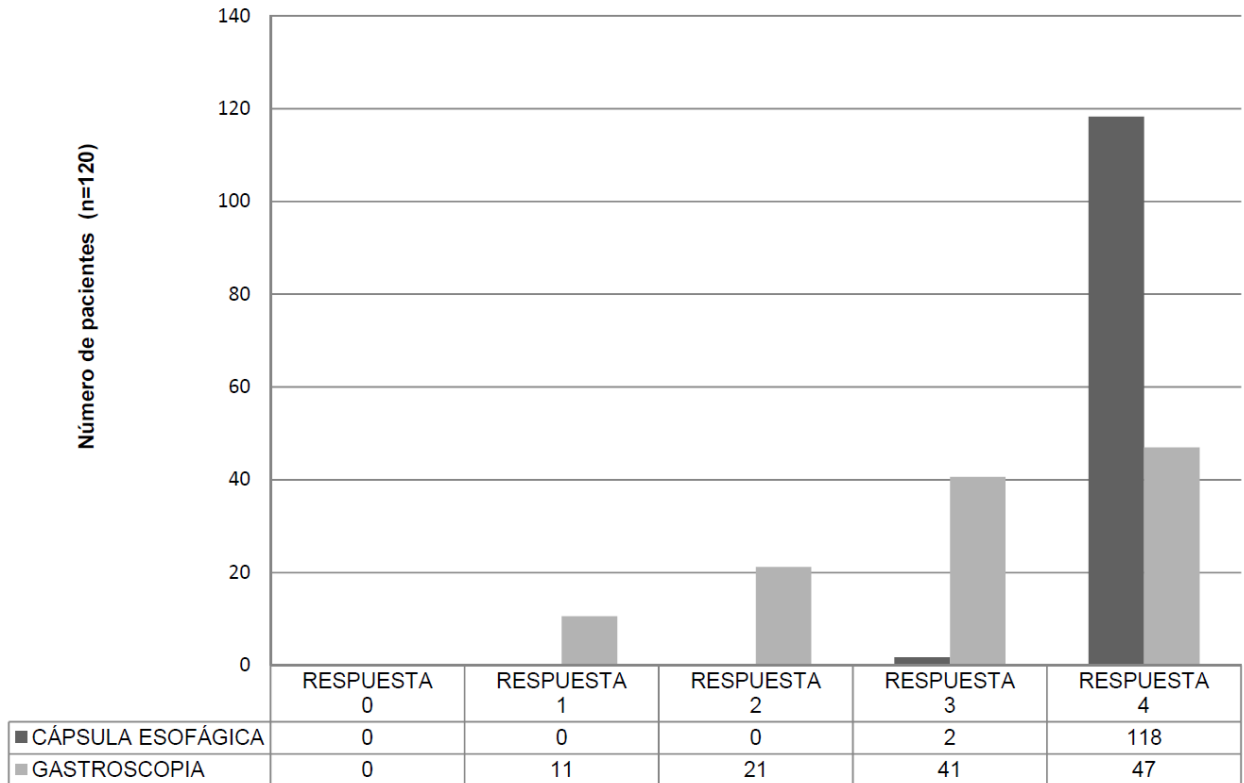
Respuesta 1: Severo

Respuesta 2: Leve

Respuesta 3: De poca importancia

Respuesta 4: No

Encuesta de Satisfacción. Pregunta 5
 ¿Experimentó discomfort/molestias tras el procedimiento?



Respuesta 0: Intolerable

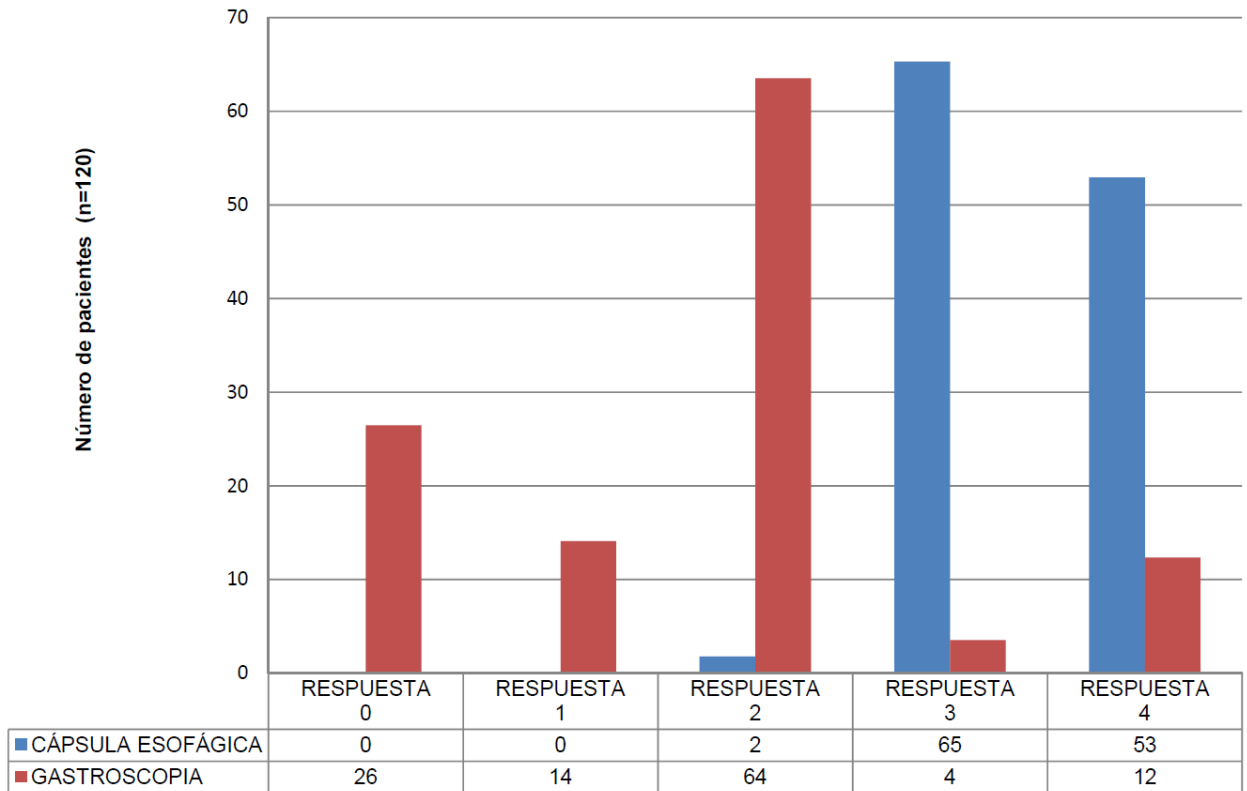
Respuesta 1: Severo

Respuesta 2: Leve

Respuesta 3: De poca importancia

Respuesta 4: No

Encuesta de Satisfacción. Pregunta 6
 ¿Cómo definiría el procedimiento?



Respuesta 0: Muy doloroso

Respuesta 1: Doloroso

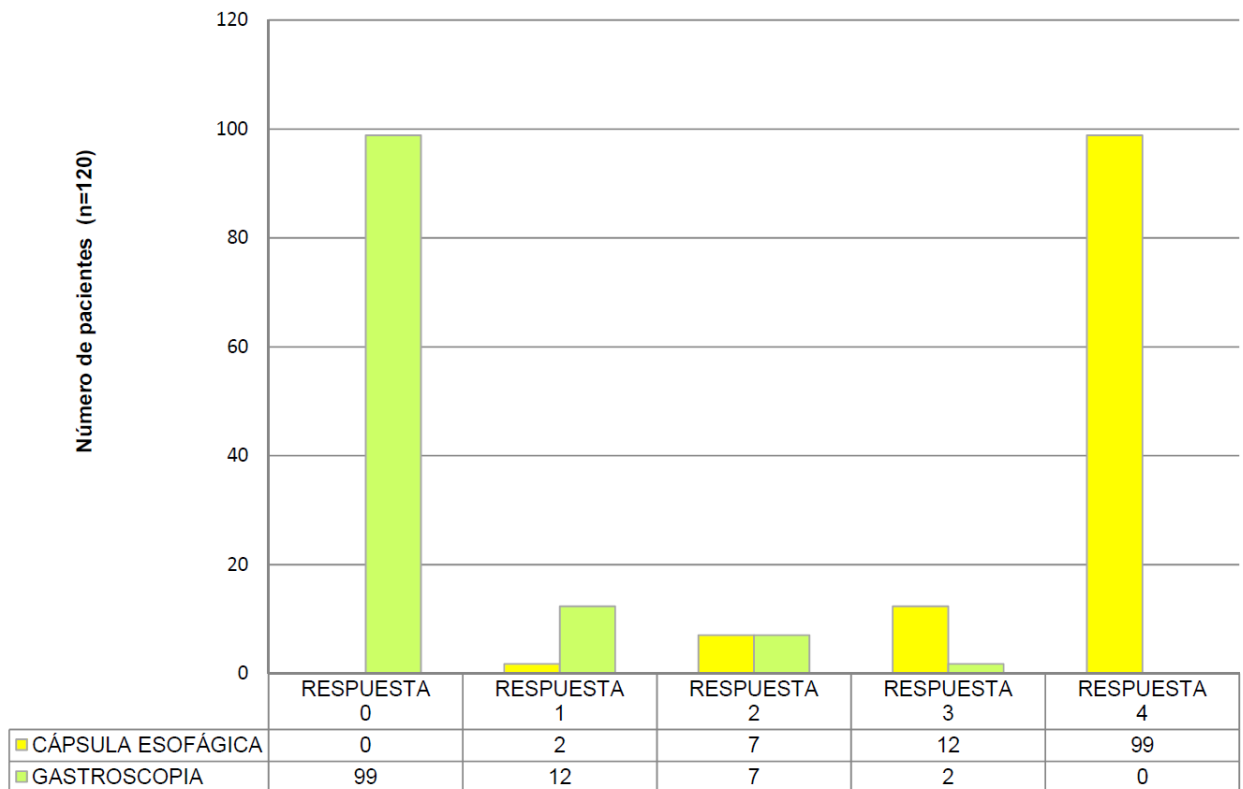
Respuesta 2: Tolerable

Respuesta 3: Confortable

Respuesta 4: Muy confortable

Encuesta de Satisfacción. Pregunta 7

Si tuviera la posibilidad de elegir una técnica para estudiar su problema ¿Elegiría este procedimiento en particular?



Respuesta 0: Definitivamente no

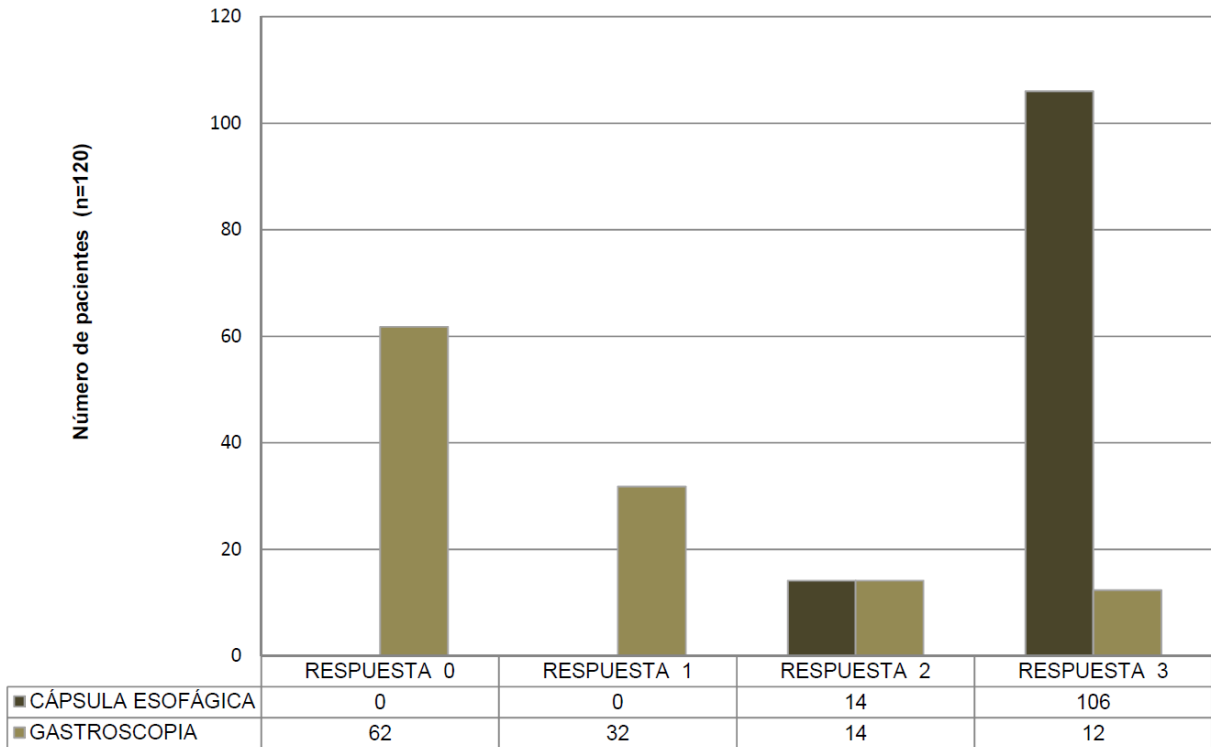
Respuesta 1: Probablemente no

Respuesta 2: Quizá

Respuesta 3: Probablemente sí

Respuesta 4: Definitivamente sí

Encuesta de Satisfacción. Pregunta 8
 ¿Cómo calificaría la comodidad de la prueba en general?



Respuesta 0: Muy incómoda

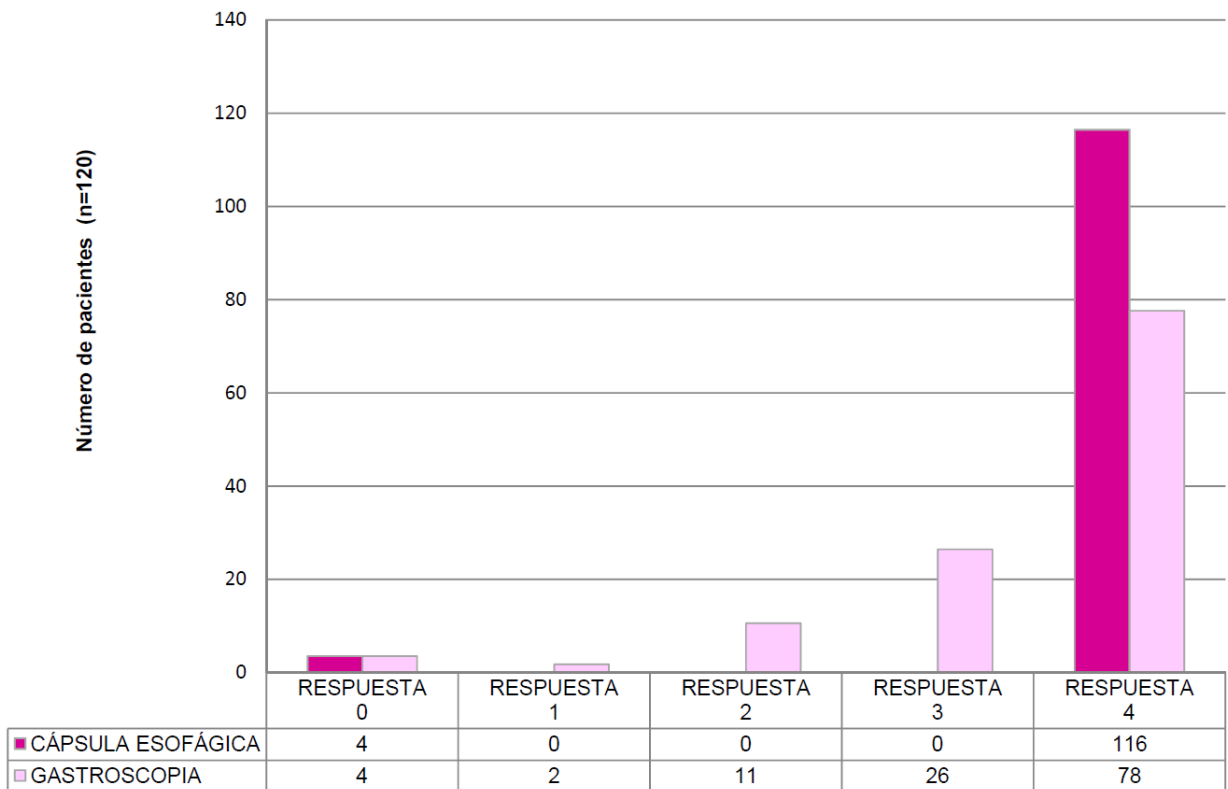
Respuesta 1: Incómoda

Respuesta 2: Cómoda

Respuesta 3: Muy cómoda

Encuesta de Satisfacción. Pregunta 9

¿Cuánto tiempo de trabajo o de sus actividades diarias ha perdido debido a la prueba?



Respuesta 0: > 8 horas

Respuesta 1: 7-8 horas

Respuesta 2: 5-6 horas

Respuesta 3: 3-4 horas

Respuesta 4: 0-2 horas

9.6. Anexo VI: Actividad científica relacionada con la presente tesis

PUBLICACIONES EN REVISTAS

- Sánchez-Yagüe A, Caunedo-Alvarez A, García-Montes JM, Romero-Vázquez J, Pellicer-Bautista FJ, Herrerías-Gutiérrez JM. Esophageal capsule endoscopy in patients refusing conventional endoscopy for the study of suspected esophageal pathology. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18:977-83.
- Jiménez-Sáenz M, Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez A, Herrerías-Gutiérrez JM. Capsule endoscopy: a useful tool in portal hypertensive enteropathy. Gastrointest Endosc. 2006; 64:152; author reply 153.
- Sánchez-Yagüe A, Caunedo-Álvarez A, Romero-Castro R, Romero-Vázquez J, Antúnez-Infante A, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. Esophageal tumor diagnosed by capsule endoscopy. Endoscopy. 2006; 38:765.
- Romero-Vázquez J, Sánchez A, Caunedo A, Pellicer F, Herrerías JM. Cápsula Esofágica: método, indicaciones y experiencia propia. Revisiones en Patología Digestiva. 2005; 2: 52-58
- Caunedo Alvarez A, García-Montes JM, Herrerías JM. Capsule endoscopy reviewed by a nurse: is it here to stay?. Dig Liver Dis. 2006; 38:603-4.
- Caunedo Alvarez A, Herrerías Gutiérrez JM. Role of endoscopic capsule in the diagnosis of digestive diseases. Med Clin (Barc). 2005; 124:427-33.

- Rondonotti E, Herrerias JM, Pennazio M, Caunedo A, Mascarenhas-Saraiva M, de Franchis R. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62:712-6

CAPÍTULOS DE LIBROS

- Sánchez-Yagüe A, Caunedo-Álvarez A, Romero-Vázquez J et al. "Esophageal Capsule Endoscopy". Procedure, indications, Contraindications and Limitations. *Atlas of Capsule Endoscopy.* Chapter 19:191-198. ISBN 978-84-612-0293-5. Sevilla 2007.
- Sánchez-Yagüe A, Caunedo-Álvarez A, Romero-Vázquez J et al. "Esophageal Capsule Endoscopy: Normal and Pathologic Esophagus". *Atlas of Capsule Endoscopy.* Chapter 20:199-206. ISBN 978-84-612-0293-5. Sevilla 2007.
- Romero-Vázquez J, Caunedo-Álvarez A, Herrerías JM. "Cápsula Endoscópica". *Endoscopia Digestiva diagnóstica y terapéutica.* Cap. 11:101-14. ISBN 978-84-9835-063-0. Madrid 2008.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

- Morales ML, Caunedo A. Diagnostic accuracy of PillCam-ESO2 in patients with known or suspected esophageal varices: preliminary data. DDW2011,
- Morales ML, Caunedo A. PillCamESO2 en la valoración de varices esofágicas: estudio prospectivo, comparativo frente a gastroscopia. SED2011,
- Méndez-Rufián V, Cordero-Ruiz P, Castro-Márquez C, Caunedo-Alvarez A, Pellicer-Bautista F, Herrerías-Gutiérrez JM. PillCam Colon vs PillCam ESO1

for the assessment of distal esophageal mucosa. DDW2010. Nueva Orleans, Mayo 2010

- Méndez-Rufián V, Cordero-Ruiz P, Castro-Márquez C, Caunedo-Alvarez A, Pellicer-Bautista FJ, Herrerías-Gutiérrez JM. Cápsula colónica PillCam Colon vs PillCam ESO1 en el estudio de la mucosa esofágica distal. Semana de las Enfermedades Digestivas. Santiago de Compostela, Junio 2010
- Morales-Barroso ML, Caunedo-Alvarez A, Romero-Vázquez J, Carmona-Soria I, Pérez-Martínez J, Gómez-Rodríguez BJ, Argüelles-Arias F, Pellicer-Bautista FJ, Herrerías-Gutiérrez JM. PillCam ESO2 en la detección de varices esofágicas y gastropatía de la hipertensión portal: datos preliminares de un estudio prospectivo. Semana de las Enfermedades Digestivas. Santiago de Compostela, Junio 2010
- Méndez-Rufián V, Cordero-Ruiz P, Castro-Márquez C, Caunedo-Alvarez A, Herrerías-Gutiérrez JM. PillCam Colon capsule vs PillCam ESO1 for the study of the distal esophageal mucosa. Internacional Conference on Capsule Endoscopy (ICCE2010). Paris, Agosto 2010.
- Morales-Barroso ML, Caunedo-Alvarez A, Romero-Vázquez J, et al. Diagnostic accuracy of PillCam ESO2 in patients with known or suspected esophageal varices: preliminary data. Internacional Conference on Capsule Endoscopy (ICCE2010). Paris, Agosto 2010.
- Caunedo A; Fernández-Urién I; Sánchez-Yagüe A, Carretero C, Romero J, Rodríguez-Téllez M, Armendáriz R, Pellicer FJ, Muñoz-Navas M; Herrerías JM. Utility of the esophageal capsule endoscopy (PillCam ESO®) in the study of

esophago-gastric manifestations of portal hypertension: a prospective comparative trial. 11th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. Budapest, 10-13 Septiembre 2008

- A.Caunedo-Álvarez, I. Fernández-Urien, C. Carretero, R. Armendáriz, J. Romero Vázquez. Efectividad de la PillCam ESO en el estudio de las manifestaciones esófago-gástricas de la Hipertensión Portal: Estudio comparativo-prospectivo". Rev Esp Enferm Dig 2007;99(Supl):1-127
- Sánchez-Yagüe A, Caunedo-Álvarez A, Romero-Vázquez J, García-Montes JM, Fernández Chavero M, Pellicer-Bautista FJ, Herrerías-Gutiérrez JM. Esophageal capsule endoscopy in patients refusing conventional endoscopy for the study of suspected esophageal pathology. ICCE 2006 Conference. Boca Ratón, Florida (EEUU). 6-7 Marzo 2006.
- Sánchez-Yagüe A, Caunedo-Álvarez A, Romero-Vázquez J, Herrerías JM. Is it really better a two-viewing-dome capsule for the esophagus? A prospective, blinded trial. 5th International