
Nuevas aplicaciones de la cápsula endoscópica: PILLCAM™ ESO

New applications of Capsule Endoscopy: PILLCAM™ ESO

I. Fernández-Urién, C. Carretero, R. Armendáriz, M. Muñoz-Navas

RESUMEN

La enteroscopia con cápsula abre una nueva era en el estudio de las enfermedades del intestino delgado. En estos momentos sus indicaciones están bien definidas y este procedimiento se ha convertido en una herramienta de primera línea en el estudio del intestino delgado. La esofagoscopia con cápsula se ha mostrado como una alternativa eficaz y segura en pacientes con sospecha de patología esofágica y en aquellos pacientes que no desean ser sometidos a una esofagoscopia convencional. No obstante y a pesar de que los resultados obtenidos hasta la fecha en pacientes cirróticos o con reflujo gastroesofágico son positivos, existen diferencias, en términos de rendimiento, entre algunos de los estudios publicados (fundamentalmente en pacientes con reflujo gastroesofágico). Estas diferencias pueden deberse al diseño de algunos estudios, a la ausencia de una adecuada experiencia con este nuevo procedimiento y finalmente, al protocolo de ingestión de la cápsula. Por todo ello, parecen necesarios nuevos estudios que incluyan series más amplias y cambios en el protocolo de ingestión de la cápsula, con el fin de confirmar los resultados obtenidos hasta la fecha.

Palabras clave. Cápsula endoscópica. Esófago. ERGE. Varices.

ABSTRACT

Capsule endoscopy has opened a new era in small bowel examination. Its indications are now well-defined and currently, wireless capsule endoscopy is considered as the first-line imaging tool for the diagnosis of small bowel diseases. ECE has been shown to be feasible, safe and a good alternative technique in patients refusing conventional endoscopy. Although results reported in both GERD and cirrhotic patients are encouraging, great differences in terms of accuracy (particularly in GERD patients) have been found in published studies. These differences have been attributed to study designs, the lack of adequate experience and inconvenience of ingestion protocols. In summary, more large-scale studies evaluating the new 14-fps capsule, adequate ECE-experience and new modified ingestion protocols are still needed.

Keywords. Capsule endoscopy. Esophagus. GERD. Varices.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (3): 331-342.

Servicio de Aparato Digestivo. Clínica Universitaria de Navarra. España.

Correspondencia:

Dr. Ignacio Fernández-Urién
Servicio de Digestivo. Clínica Universitaria de Navarra
Avenida Pío XII, 36
31008 Pamplona
Tlf: 948 255400 (ext. 4767)
e-mail: ifurien@unav.es

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción por Iddan y col¹, la cápsula endoscópica (CE) ha supuesto una auténtica revolución en el estudio de las enfermedades del intestino delgado. En efecto, más de 500.000 procedimientos con CE se han llevado a cabo en todo el mundo hasta la fecha. Además, se espera un aumento en la demanda de exploraciones con CE tanto por su superioridad frente a otras técnicas en el estudio del intestino delgado²⁻¹¹ como por la aparición de nuevos prototipos para el estudio de otros tramos del tracto digestivo como el esófago (PillCam™ ESO) y el colon (PillCam™ COLON).

En la actualidad, la endoscopia digestiva alta (EDA) es considerada la técnica "gold standard" para el estudio del esófago. No obstante, se considera una exploración invasiva, molesta (en ausencia de sedación) y no exenta de riesgos. Las molestias que se producen durante la realización de una EDA hacen que muchos centros opten por emplear una sedación consciente durante el procedimiento, lo que aumenta costes y riesgos y disminuye la aceptación del paciente a la técnica¹²⁻¹⁴. En efecto, algunos pacientes rechazan ser sometidos a este tipo de procedimientos a pesar de estar debidamente indicados. Es por ello, que parece necesario contar con una alternativa eficaz a la endoscopia convencional para el estudio del esófago y sus enfermedades.

La cápsula para el estudio del esófago, la PillCam™ ESO, fue aprobada por la FDA en Noviembre de 2004 y permite la visualización directa de la totalidad del esófago sin necesidad de sedación. Entre las ventajas más importantes de esta técnica frente a la EDA, se pueden señalar la gran aceptación por parte del paciente, y que se trata de un procedimiento indoloro y escasamente invasivo, que permite al paciente continuar con sus actividades habituales inmediatamente después del mismo. Aunque por el momento los datos bibliográficos acerca de sus indicaciones y su utilidad en la práctica diaria son escasos, la PillCam™ ESO podría ser la alternativa a la EDA para el estudio del esófago.

PROCEDIMIENTO

La PillCam™ ESO es una cápsula de 11 X 26 mm (medidas similares a la PillCam™ SB) que captura imágenes a través de 2 cámaras situadas en cada uno de sus polos (Fig. 1). La PillCam™ ESO es desechable y captura 7 imágenes por segundo a través de cada una de sus cámaras durante 20-30 minutos (duración de la batería). Esto da como resultado la captura de un total de 15.000 imágenes, generalmente suficientes para estudiar completamente el esófago y en ocasiones, parte del estómago. Las imágenes, transmitidas mediante señales de radiofrecuencia, son captadas por antenas que el paciente lleva adheridas a la pared torácica y finalmente almacenadas en un disco duro que el paciente porta en un cinturón. Una vez que el procedimiento ha terminado, las imágenes son descargadas en un PC especialmente diseñado (Rapid® Workstation), para su posterior visualización e interpretación, lo que lleva escasos minutos. Recientemente, Given Imaging Ltd. ha desarrollado el RAPID® Access RT, una nueva herramienta que permite la visualización en tiempo real de las imágenes que captura la cápsula. Esta herramienta es muy útil al permitir al endoscopista cambiar la postura del paciente o admi-

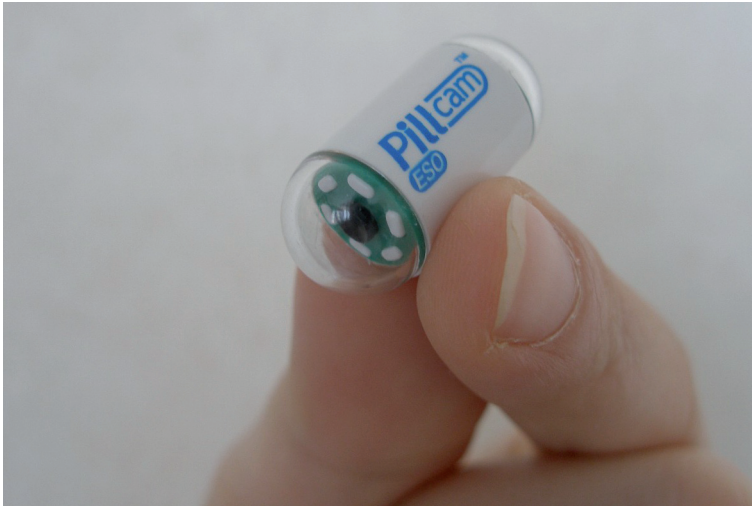


Figura 1. Cápsula para el estudio del esófago (PillCam™ ESO).



Figura 2. Ingestión de la cápsula en decúbito supino.

nistrar determinados fármacos con el fin de optimizar el procedimiento.

La esofagoscopia con cápsula endoscópica (ECE) es un procedimiento relativamente sencillo y que lleva escasos minutos al endoscopista. La ingestión de la cápsula sigue un protocolo específico y estricto, que tiene como fin asegurar una cobertura efectiva de la totalidad de la mucosa esofágica (Fig. 2). Tras un ayuno de al menos 6 horas y

antes de la ingestión de la cápsula, el paciente ingiere en ortostatismo una pequeña cantidad de agua (100 cc) con el fin de limpiar el esófago de material que pudiera interferir en la visualización de la mucosa. Posteriormente, la cápsula es ingerida en decúbito supino con la ayuda de una pequeña cantidad de agua (10 cc). El paciente debe permanecer en esta posición durante 2 minutos. Una vez consumido este intervalo de tiempo, el paciente es inclinado 30 grados, permaneciendo en esta postura otros 2 minutos adicionales. Finalmente, el paciente es inclinado hasta 60 grados y se le administran 10 cc de agua, con lo que se espera que la cápsula alcance el esófago distal, para de nuevo posicionarse en ortostatismo. En este momento, el paciente ingiere 10 cc de agua y sale a caminar durante 15-20 minutos. Una vez que la batería de la cápsula llega a su fin, se descargan los datos en la Workstation (4-5 minutos) y las imágenes pueden ser analizadas. Recientemente, un artículo publicado por Gralnek y cols¹⁵ evalúa en individuos sanos un procedimiento alternativo para ingerir la cápsula. Éstos ingieren la cápsula en decúbito lateral derecho con el fin de asegurar una mayor cobertura a nivel de esófago distal. Los resultados demuestran que, a pesar de que el tiempo de tránsito en el esófago fue menor en comparación con el procedimiento original (38 segundos versus 225 segundos, respectivamente; $p < 0,001$), la visualización de la línea Z fue sensiblemente más completa (visualización de ≥ 2 cuadrantes de la línea Z en el 100% versus 75% de los pacientes; $p = 0,025$). Es por ello que los autores recomiendan evaluar esta nueva fórmula para ingerir la cápsula en futuros estudios.

RESULTADOS EN ERGE (Fig. 3)

El reflujo gastroesofágico es uno de los procesos digestivos más frecuentes en países occidentales. El reflujo sintomático afecta al menos al 5-7% de la población general y al 30% de la población occidental¹⁶⁻¹⁸. Las complicaciones derivadas del reflujo gastroesofágico incluyen esofagitis, úlceras, estenosis y esófago de Barrett. Más del 30% de los pacientes con reflujo tienen esofagitis, mientras que la presencia de úlceras o estenosis ocurre únicamente en el 5% de los pacientes¹⁹. El esófago de Barrett (Fig. 4), que conlleva un riesgo de padecer cáncer de esófago del 0.5% pacientes/año, se da hasta en un 10% de los pacientes con reflujo gastroesofágico prolongado²⁰. Es por ello, que la mayor parte de las guías clínicas recomiendan el "screening" mediante EDA en este tipo de pacientes. No obstante, el carácter invasivo de la técnica y los elevados costes derivados de esta sistemática, limitan su utilización en muchos pacientes²¹.

En el año 2003, Neu y cols²² publicaron el primer artículo en referencia a la esofagoscopia con cápsula endoscópica. Utilizando cápsulas para el estudio del intestino delgado, que capturan 2 imágenes por segundo por uno de los polos, evaluaron el rendimiento diagnóstico de la CE en 8 pacientes con esofagitis conocida. Todos los pacientes ingirieron la cápsula en decúbito supino. La cápsula detectó únicamente 3 de los 8 pacientes con esofagitis (37,5%) y consiguió explorar el 50%/100% de la línea Z en el 12,5%/37,5% de los pacientes, respectivamente. Los autores evaluaron además la calidad de las imágenes del esófago obtenidas en 58 pacientes con sospecha de patología en intestino delgado. Los resultados obtenidos en este grupo de pacientes fueron bastante pobres, ya que no se pudo visualizar la totalidad de la línea Z en ningún paciente debido a la rapidez

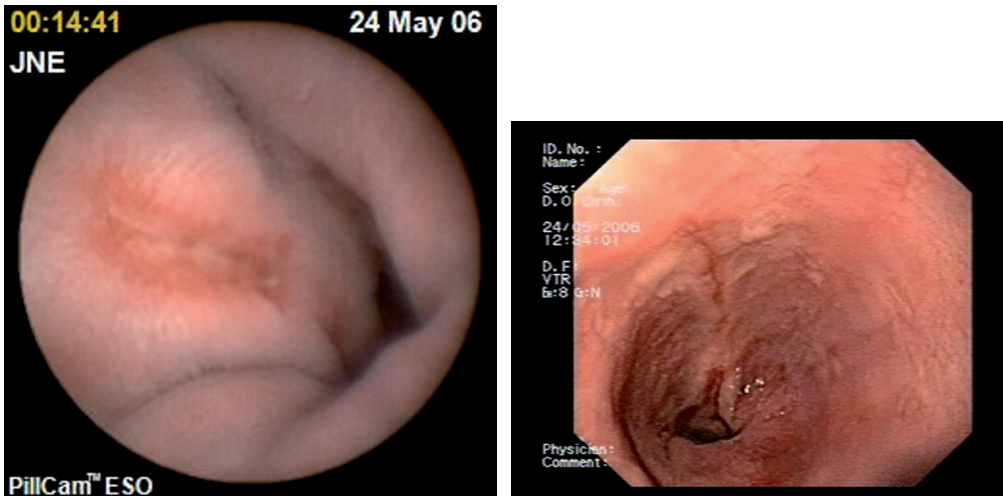


Figura 3. Esofagitis por reflujo, a) imagen capturada por la cápsula endoscópica y b) imagen de la endoscopia convencional en el mismo paciente.

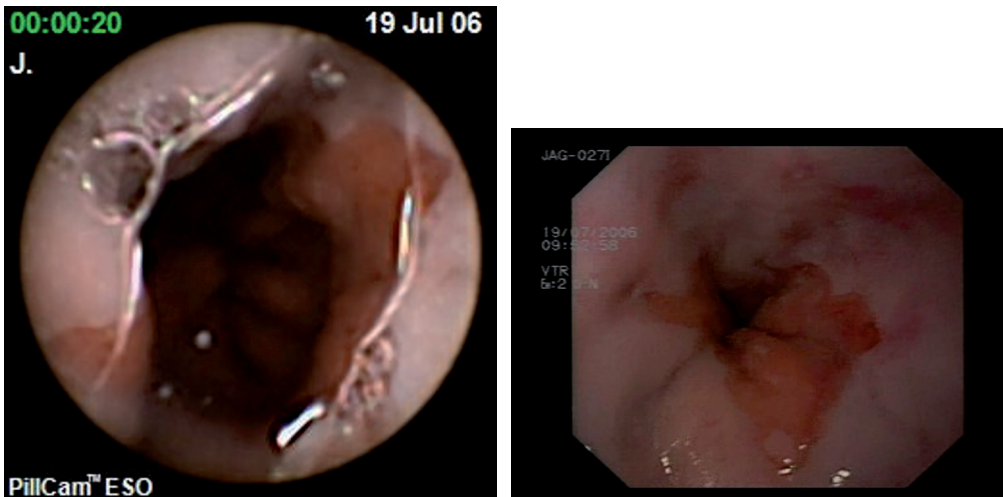


Figura 4. Esófago de Barrett de segmento corto, a) imagen capturada por la cápsula endoscópica y b) imagen correspondiente de la endoscopia convencional.

con la que la cápsula atravesaba el esófago, ya que los pacientes ingerían la cápsula en ortostatismo. Los autores concluyeron que el esófago no es valorable utilizando cápsulas para el estudio del intestino delgado.

Pocos meses después, Ramírez y col²³ utilizaron cápsulas de intestino delgado atadas a cuerdas para explorar el esófago. Con esto, se conseguía un cierto control de la cápsula, ya que podía ser movida de abajo a arriba. Cincuenta pacientes con esófago de Barrett fueron

incluidos en este estudio. El tiempo que la cápsula permaneció en el esófago capturando imágenes fue sensiblemente superior en este estudio que en el precedente (7,9 minutos frente a 3 segundos, respectivamente). En todos los pacientes con esófago de Barrett la cápsula detectó las lesiones. Además, la mayoría de los pacientes (92%) prefirieron esta modalidad de esofagoscopia frente a la EDA, ya que no se registraron apenas molestias derivadas del procedimiento. En base a estos resultados, los autores concluyen que la esofagoscopia con cápsula endoscópica, cuando ésta es controlada mediante cuerdas, es efectiva y segura para el paciente.

En el año 2004, Eliakim y cols²⁴ publicaron los resultados de un estudio piloto en el que evaluaron un nuevo prototipo de cápsula endoscópica para el estudio del esófago. Emplearon una cápsula con una cámara en cada polo y que captura un total de 4 imágenes por segundo. Los autores compararon la efectividad de la cápsula con respecto a la EDA ("gold standard") en 17 pacientes con sospecha de patología esofágica. Todos los pacientes ingirieron la cápsula en supino para evitar un tránsito esofágico rápido. La totalidad de los pacientes con hallazgos positivos durante la EDA (12/17) fueron detectados por la cápsula endoscópica. La sensibilidad de la cápsula fue del 100%, la especificidad del 80%, el valor predictivo positivo (VPP) del 92% y el valor predictivo negativo (VPN) del 100%. De los 15 pacientes encuestados, 12 (80%) prefirieron la exploración con la cápsula en lugar de la EDA (bajo sedación con Midazolam 2,5-5 mg). Los autores de este estudio concluyen que la esofagoscopia con el nuevo prototipo de cápsula endoscópica, es un procedimiento efectivo, seguro y muy bien tolerado por los pacientes. A pesar de que los resultados de este estudio eran esperanzadores, el tamaño muestral no era lo suficientemente grande como para elaborar conclusiones sólidas, por lo que los autores instan a otros investigadores a elaborar estudios prospectivos en series más amplias.

Un estudio similar fue llevado a cabo en 7 hospitales en el año 2005²⁵. En este estudio, en el que utilizaron la cápsula de 4 imágenes por segundo, se incluyeron 106 pacientes (93 con enfermedad por reflujo gastroesofágico y 13 con Barrett). Todos los pacientes ingirieron la cápsula en supino. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para esofagitis fueron del 89%, 99%, 97% y 94%, respectivamente y del 97%, 99%, 97% y 99%, respectivamente, para el esófago de Barrett. Todos los pacientes prefirieron la exploración con la cápsula en lugar de la EDA. Estos resultados son muy parecidos a los obtenidos por Eliakim y cols²⁴ en 2004, concluyendo igualmente que la esofagoscopia con cápsula es un procedimiento efectivo en la detección de la patología esofágica y que por tanto, podría ser tenida en cuenta como alternativa a la EDA en este tipo de pacientes.

No obstante la velocidad de la cápsula a nivel del esófago proximal puede llegar a alcanzar los 20 cm por segundo. Esto significa que si se utiliza una cápsula que captura 4 imágenes por segundo, únicamente se capturará 1 imagen por cada 5 cm, lo que se considera insuficiente. Por ello, se desarrolló un nuevo prototipo de cápsula, que capturaba 14 imágenes por segundo (7 por cada polo). Koslowsky y col²⁶ publicaron en el año 2006 un trabajo en el que compararon el nuevo prototipo de cápsula para el estudio del esófago frente al prototipo anterior, en pacientes con patología esofágica. Se incluyeron

50 pacientes (42 con reflujo gastroesofágico y 8 con esófago de Barrett), que ingirieron las cápsulas en supino: 25 pacientes ingirieron la cápsula de 4 imágenes por segundo y 25 la de 14 imágenes por segundo. Utilizando la EDA como "gold standard" se obtuvieron los siguientes resultados: con la cápsula de 4 imágenes por segundo, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la detección de patología esofágica fue del 81%, 61%, 74% y 79%, respectivamente, y del 100%, 74%, 100% y 77%, respectivamente, con la cápsula de 14 imágenes por segundo. Además, el esfínter esofágico inferior y la totalidad de la mucosa esofágica fueron correctamente explorados por la cápsula de 4 imágenes por segundo en el 25% y 12% de los casos, respectivamente, y en 81% y 76% de los casos, respectivamente, cuando se empleó el nuevo prototipo de cápsula. Como conclusión los autores abogan por la utilización del nuevo prototipo de cápsula, ya que posee un rendimiento diagnóstico sensiblemente superior.

Recientemente dos estudios bien diseñados compararon la efectividad de la cápsula de 14 imágenes por segundo frente a la EDA en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett. En uno de esos estudios, publicado por Sharma y col²⁷, se incluyeron 100 pacientes con patología esofágica por reflujo. De nuevo, todos los pacientes ingirieron la cápsula en supino. Los resultados mostraron un rendimiento diagnóstico de la cápsula superior en el esófago de Barrett frente a la esofagitis por reflujo. En pacientes con sospecha de esófago de Barrett, la sensibilidad de la cápsula fue del 67%, la especificidad del 87%, el VPP del 60% y el VPN del 90%. Sin embargo, en pacientes con esófago de Barrett conocido, el rendimiento diagnóstico fue superior: sensibilidad del 79%, especificidad del 78%, VPP del 94% y VPN del 44%. Además, la efectividad en el diagnóstico del esófago de Barrett de segmento largo fue superior a la del Barrett de segmento corto. Para la esofagitis por reflujo, la sensibilidad fue del 50%, la especificidad del 90%, el VPP del 56% y el VPN del 88%. No obstante, estos resultados fueron algo diferentes a los obtenidos en estudios precedentes. Estas diferencias podrían deberse en parte, a la experiencia de los diferentes investigadores con la CE y al protocolo de ingestión de la cápsula en supino. En cualquier caso, los autores de este estudio concluyen que son necesarias algunas mejoras en la tecnología de la cápsula y un aprendizaje adecuado, para poder considerar la esofagoscopia con cápsula una alternativa a la EDA en pacientes con sospecha de patología esofágica. El otro estudio, publicado casi al mismo tiempo por Lin y col²⁸, incluyó 96 pacientes con reflujo gastroesofágico crónico y esófago de Barrett conocido. De nuevo, el protocolo de ingestión de la cápsula fue en supino. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la cápsula para el esófago de Barrett fue del 67%, 84%, 22% y 98%, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en la detección del esófago de Barrett de segmento largo y corto. Estos resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio de Sharma y col²⁷, pero de nuevo, existían diferencias con respecto a los estudios que empleaban la cápsula de 4 imágenes por segundo. Los autores atribuyen estas diferencias a la forma de incluir los pacientes y de realizar las exploraciones, ya que algunos estudios no son doble-ciego. De igual forma que en el estudio de Sharma y col²⁷, los autores concluyen que este nuevo procedimiento no debería sustituir a la EDA por el momento, aunque sí que podría ser una alternativa válida en pacientes que rechazan esta última. Precisamente, un estudio publicado por Sánchez-Yagüe y col²⁹ en el año

2006, revisó los casos de 30 pacientes que fueron sometidos a una esofagoscopia con cápsula tras rechazar la EDA. En este estudio queda demostrado, en base a los resultados que obtuvieron, que la esofagoscopia con cápsula es una alternativa eficaz, cómoda y segura para el paciente con sospecha de patología esofágica.

HIPERTENSIÓN PORTAL

La presencia de varices esofágicas (Fig. 5) es una de las complicaciones más frecuentes de la hipertensión portal en pacientes con

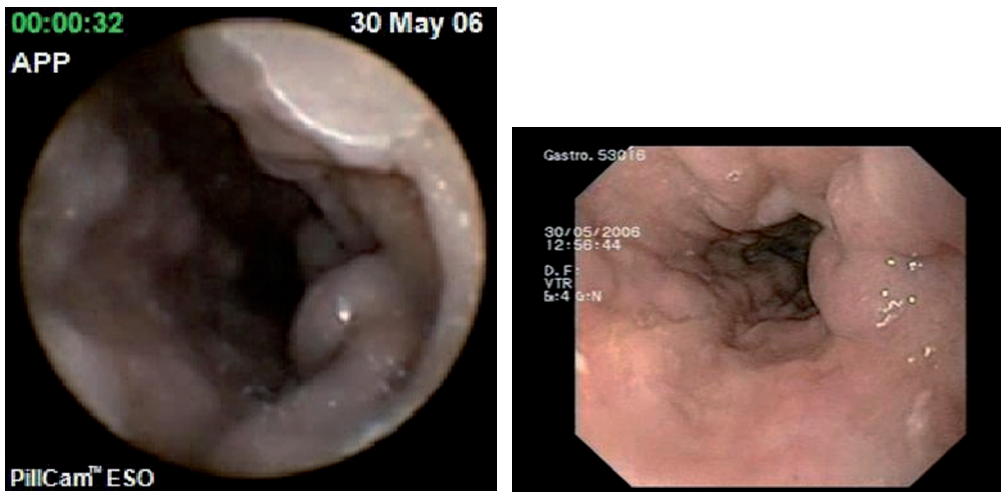


Figura 5. Varices esofágicas de gran calibre, a) imagen capturada por la cápsula endoscópica y b) imagen correspondiente de la endoscopia realizada en el mismo paciente.

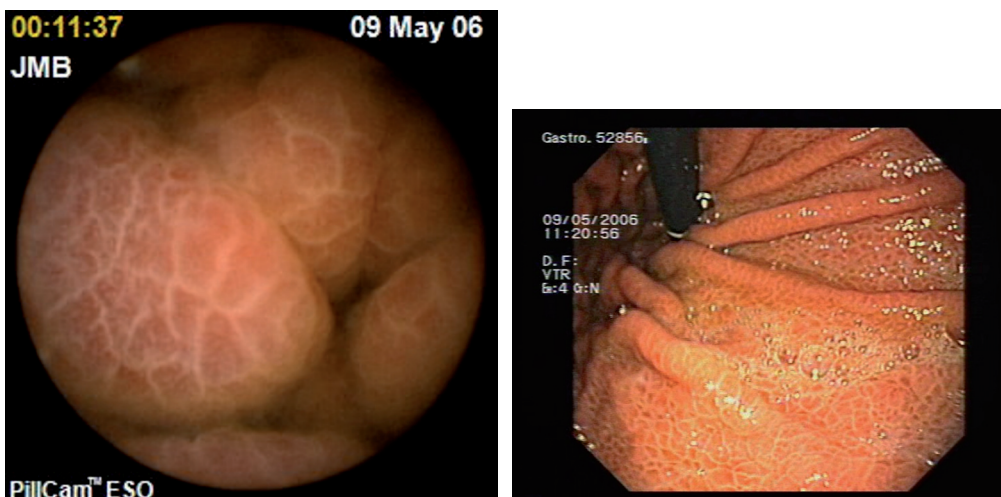


Figura 6. Gastropatía por hipertensión portal, a) imagen de la cápsula endoscópica y b) imagen de la endoscopia convencional.

cirrosis hepática. Así, el 50% de los pacientes cirróticos tienen varices esofágicas en el momento del diagnóstico y la mayor parte del resto las desarrollarán en algún momento de su vida³⁰⁻³¹. La hemorragia digestiva es una de las complicaciones más habituales de la hipertensión portal y en el 40% de los casos se debe a la ruptura de varices esofágicas^{32,33}. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal (Fig. 6), la mortalidad del primer episodio de sangrado se sitúa por encima de lo deseado (20-35%)³³⁻³⁶. El riesgo de hemorragia varicosa en el paciente con hipertensión portal está relacionado con la presión portal, el estadio Child-Pugh y la apariencia endoscópica de las varices³⁷. Por ello, resulta de vital importancia identificar aquellos pacientes con varices esofágicas con un riesgo importante de sangrado. Recientemente, en la Conferencia de Consenso Baveno III sobre hipertensión portal, se recomendó realizar una EDA a todo paciente cirrótico en el momento del diagnóstico, a intervalos de 1-2 años en pacientes cirróticos compensados con varices de pequeño calibre previamente diagnosticadas y a intervalos de 2-3 años en pacientes cirróticos compensados sin varices³⁸. No obstante, la sedación durante la EDA en pacientes cirróticos, conlleva un riesgo superior de complicaciones cardiopulmonares, ya que este tipo de pacientes, son más susceptibles a la sobredosificación que aquellos pacientes con una función hepática normal^{12,39}.

Hasta el momento, se han publicado 3 estudios en el que se evalúa el papel de la cápsula endoscópica en el diagnóstico de las lesiones digestivas por hipertensión portal. El primer estudio fue publicado por Ramírez y col⁴⁰, quienes emplearon una cápsula para el estudio del intestino delgado atada a unas cuerdas para un mayor control. En este estudio se incluyeron 30 pacientes con cirrosis hepática y la EDA se consideró como técnica "gold standard". Los resultados mostraron un rendimiento global de la cápsula en la detección de varices esofágicas de un 96,7% (sensibilidad del 96%, especificidad del 100%, VPP del 100% y VPN del 83,3%). En una encuesta posterior, todos los pacientes prefirieron la esofagoscopia con cápsula a la EDA.

Otros dos estudios comparativos han sido publicados recientemente^{41,42}. En ambos, se compara la cápsula que captura 14 imágenes por segundo frente a la EDA. De igual forma que en la mayoría de los estudios, las cápsulas fueron ingeridas en supino. Eisen y col⁴¹ incluyeron 32 pacientes cirróticos con varices conocidas o que iban a ser sometidos a una EDA para "screening". La sensibilidad de la cápsula para detectar varices en el esófago fue del 100%, la especificidad del 89%, la razón de probabilidad positiva de 9,1 y la razón de probabilidad negativa de 0,0. Un 65% de los casos fueron correctamente graduados y en un 95% de los casos, el error fue de un grado. En este estudio se evaluó además el rendimiento de la cápsula en el diagnóstico de la gastropatía por hipertensión portal (GHP), obteniendo los siguientes resultados; sensibilidad, especificidad, razón de probabilidad positiva y razón de probabilidad negativa de 100%, 77%, 4,3 y 0,0, respectivamente. Este estudio piloto a dado lugar a otro estudio multicéntrico en el que se han incluido más de 300 pacientes, y que por el momento no está publicado. El otro estudio comparativo, publicado en el año 2006 por Lapalus y col⁴², incluyó 21 pacientes cirróticos que iban a ser sometidos a una EDA transnasal

de "screening". Los resultados mostraron que la cápsula detectó adecuadamente el 85% de los pacientes con varices esofágicas y el 100% de los pacientes candidatos a una profilaxis primaria. Además, todos los pacientes prefirieron la esofagoscopia con cápsula a la EDA transnasal (sin sedación). Los autores de ambos estudios concluyen que la esofagoscopia con cápsula podría ser una buena alternativa a la EDA en el diagnóstico de lesiones por hipertensión portal.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Tras el asentamiento de la enteroscopia con cápsula como técnica de elección en el estudio del intestino delgado, dada su eficacia, comodidad y seguridad, se han desarrollado nuevos prototipos para el estudio de otros tramos del tracto digestivo como el esófago. Los primeros estudios muestran resultados prometedores en pacientes con ERGE y cirrosis hepática, aunque la mayoría de los autores creen que son necesarios más estudios en series más amplias, una mayor experiencia en este procedimiento y cambios en el protocolo de ingestión de la cápsula. Varios estudios en marcha, con algunos cambios, incluso en los prototipos empleados hasta el momento, verán la luz en los próximos meses y se podrán extraer conclusiones de mayor solidez.

BIBLIOGRAFÍA

1. IDAN G, MERON G, GLUKHOVSKY A, SWAIN P. Wireless capsule endoscopy *Nature* 2000; 405:417.
2. ELL C, REMKE S, MAY A, HELOU L, HENRICH R, MAYER G. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002; 34: 685-689.
3. LEWIS BS, 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.
4. MYLONAKI M, FRITSCHER-RAVENS A, SWAIN P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003; 52: 1122-1126.
5. SAURIN JC, DELVAUX M, GAUDIN JL, FASSLER I, VILLAREJO J, VAHEDI K, BITOUN A, CANARD JM, SOUQUET JC, PONCHON T, FLORENT C, GAY G. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 576-584.
6. HARTMANN D, SCHILLING D, BOLZ G, HAHNE M, JAKOBS R, SIEGEL E, WEICKERT U, ADAMEK HE, RIEMANN JF. Capsule Endoscopy versus Push Enteroscopy in Patients with Occult Gastrointestinal Bleeding. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 377-382.
7. ELIAKIM R, FISCHER D, SUISSA A, YASSIN K, KATZ D, GUTTMAN N, MIGDAL M. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computed tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 363-367.
8. DE FRANCHIS R, RONDONOTTI E, ABBIATI C, BECCARI G, MERIGHI A, PINNA A, VILLA E. Capsule enteroscopy in small bowel transplantation. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 728-731.
9. APPELYARD M, FIREMAN Z, GLUKHOVSKY A, JACOB H, SHREIVER R, KADIRKAMANATHAN S, LAVY A, LEWKOWICZ S, SCAPA E, SHOFTI R, SWAIN P, ZARETSKY A. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000; 119: 1431-1438.

10. COSTAMAGNA G, SHAH SK, RICCIONI ME, FOSCHIA F, MUTIGNANI M, PERRI V, VECCHIOLI A, BRIZI MG, PICCIOCCI A, MARANO P. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 999-1005.
11. LIANGPUNSAKUL S, CHADALAWADA V, REX DK, MAGLINTE D, LAPPAS J. Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with normal results from state of the art enteroclysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1295-1298.
12. LAPALUS MG, SAURIN JC. Complications of gastrointestinal endoscopy: gastroscopy and colonoscopy. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 909-921.
13. DANESHMEND TK, BELL GD, LOGAN RF. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. *Gut* 1991; 32: 12-15.
14. FROEHLICH F, GONVVERNS JJ, FRIED M. Conscious sedation, clinically relevant complications and monitoring of endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy* 1994; 26: 231-234.
15. GRALNEK IM, RABINOVITZ R, AFIK D, ELIAKIM R. A simplified ingestion procedure for esophageal capsule endoscopy: Initial evaluation in healthy volunteers. *Endoscopy* 2006; 38: 913-918.
16. JOHANSON JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *Am J Med* 2000; 108 (Suppl 4A): 99S-103S.
17. LOCKE GR 3RD, TALLEY NJ, FETT SL, ZINSMEISTER AR, MELTON LJ 3RD. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
18. FARUP C, KLEINMAN L, SLOAN S, GANOCZY D, CHEE E, LEE C, REVICKI D. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med* 2001; 161: 45-52.
19. FRAZZONI M, DE MICHELI E, SAVARINO V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1091-1098.
20. SHARMA P, FALK GW, WESTON AP, REKER D, JOHNSTON M, SAMPLINER RE. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 566-572.
21. INADOMI JM, SAMPLINER R, LAGERGREN J, LIEBERMAN D, FENDRICK AM, VAKIL N. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 176-186.
22. NEU B, WETTSCHURECK E, RÖSCH T. Is esophageal capsule endoscopy feasible? Results of a pilot. *Endoscopy* 2003; 35: 957-961.
23. 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: 741-746.
24. ELIAKIM R, YASSIN K, SHLOMI I, SUISSA A, EISEN GM. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal video capsule. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1083-1089.
25. ELIAKIM R, SHARMA VK, YASSIN K, ADLER SN, JACOB H, CAVE DR, SACHDEV R, MITTY RD, HARTMANN D, SCHILLING D, RIEMANN JF, BAR-MEIR S, BARDAN E, FENNERTY B, EISEN G, FAIGEL D, LEWIS BS, FLEISCHER DE. 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.
26. KOSLOWSKY B, JACOB H, ELIAKIM R, ADLER SN. PillCam ESO in esophageal studies: Improved diagnostic yield of 14 fps. *Endoscopy* 2006; 38: 27-30.
27. SHARMA P, WANI S, RASTOGI A, BANSAL A, HIGBEE A, MATHUR S, ESQUIVEL R, CAMARGO L, SAMPLINER R. The diagnostic accuracy of esophageal capsule endos-

- copy in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: A blinded, prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1-8.
28. LIN O, SCHEMBRE D, MERGENER K, SPAULDING W, LOMAH N, AYUB K, BRANDABUR JJ, BREDFELDT J, DRENNAN F, GLUCK M, JINARECK GC, MCCORMICK SE, PATTERSON D, KOZAREK RA. 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.
 29. SANCHEZ-YAGÜE A, CAUNEDO-ÁLVAREZ A, GARCIA-MONTES JM, ROMERO J, PELLICER-BAUTISTA FJ, HERRERIAS-GUTIERREZ JM. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 977-983.
 30. LAY CS, TSAI YT, TEG C, SHYU WS, GUO WS, WU KL, LO KJ. Endoscopic variceal prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1346-1350.
 31. D'AMICO G, PAGLIARO L, BOSCH J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
 32. CONN HO, LINDENMUTH WW, MAY CJ, RAMSBY GR. Prophylactic portacaval anastomosis. A tale of two studies. *Medicine* 1972; 51: 27-40.
 33. PAGLIARO L, D'AMICO G, SORENSON TIA, LEBREC D, BURROUGHS AK, MORABITO A, TINE F, POLITI F, TRAINA M. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized clinical trials of non-surgical treatment. *Ann Intern Med* 1992; 117: 59-70.
 34. KOVACS TOG, JENSEN DM. Initial management of UGI hemorrhage in patients with portal hypertension. In: Rutherford RB, ed. *Vascular surgery*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1999: 1554-1566.
 35. SARIN S, LAMBA GS, KUMAR M, MISRA A, MURTHY NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 340: 988-993.
 36. D'AMICO G, PAGLIARO L, BOSCH J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-354.
 37. JENSEN D. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology* 2002; 122: 1620-1630.
 38. D'AMICO G, GARCIA-TSAO G, CALES P, et al. Diagnosis of portal hypertension: how and when. In: De Franchis R, ed. *Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies*. Oxford: Blackwell Science 2001; 36-63.
 39. MADHOTRA R, MOKHASHI M, WILLNER I, HAWES RH, REUBEN A. Prospective evaluation of a 3.1-mm battery-powered esophagoscope in screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 807-812.
 40. RAMIREZ FC, HAKIM S, THARALSON EM, SHAUKAT MS, AKINS R. Feasibility and safety of string wireless capsule endoscopy in the diagnosis of esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1065-1071.
 41. EISEN GM, ELIAKIM R, ZAMAN A, SCHWARTZ J, FAIGEL D, RONDONOTTI E, VILLA F, WEIZMAN E, YASSIN K, DE FRANCHIS R. 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.
 42. LAPALUS MG, DUMORTIER J, FUMEX F, ROMAN S, LOT M, PROST B, MION F, PONCHON T. Esophageal capsule endoscopy versus esophagogastroduodenoscopy for evaluating portal hypertension: A prospective comparative study of performance and tolerance. *Endoscopy* 2006; 38: 36-41.