

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL ESÓFAGO DE BARRETT

Á. Pérez-Aisa, J. Gonzalo-Marín, J.M. Navarro-Jarabo

Unidad de Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella.

Resumen

El esófago de Barrett supone la sustitución de un segmento de epitelio escamoso del esófago distal por epitelio columnar (metaplasia) como consecuencia del reflujo gastroesofágico ácido crónico y del contenido duodenal. Constituye la lesión premaligna del adenocarcinoma de esófago a lo largo de la secuencia metaplasia-displasia-cáncer. Sin embargo, quedan controversias sin aclarar cómo la de establecer su etiopatogenia, determinar cuales son las alternativas endoscópicas en el diagnóstico o cual es la secuencia adecuada en la vigilancia del esófago de Barrett, entre otras. El diagnóstico y tratamiento de los pacientes con displasia de alto grado y adenocarcinoma precoz deben realizarlos equipos multidisciplinares que evalúen cada caso de forma individualizada. Las técnicas ablativas endoscópicas y la mucosectomía constituyen opciones terapéuticas de gran interés que permitirá preservar el esófago en gran número de pacientes e indicar esofagectomías en casos seleccionados.

Definición

Se denomina esófago de Barrett (EB) a la condición clínica adquirida, que se caracteriza por la sustitución de epitelio escamoso (poliestratificado) por epitelio columnar (monoestratificado) en el segmento distal del esófago. Conlleva la confirmación histológica de metaplasia intestinal especializada (o también llamada incompleta) en la que

debe estar obligatoriamente presentes células caliciformes¹. Su interés clínico radica en el riesgo de malignización a adenocarcinoma. Se estima que la incidencia anual de cáncer en pacientes con EB se ha incrementado de un 0.2 a 2%².

Existen otras dos formas de metaplasia columnar que pueden aparecer en el esófago distal, la cardial y la fúndica pero el riesgo de malignización es muy bajo y no superior al de la población sin metaplasia.

No ha podido demostrarse que los segmentos con metaplasia intestinal menores de 3 cm (esófago de Barrett de segmento corto) tengan menor riesgo de degeneración maligna que los segmentos de mayor longitud, por lo que actualmente el enfoque terapéutico y de vigilancia del EB no debe de estar condicionado por su longitud³.

Epidemiología

El perfil de paciente en el que suele aparecer un EB es el de un varón con edad media de 55 años y de raza caucásica siendo más infrecuente en la raza negra y en asiáticos. La proporción entre el sexo masculino y femenino es de 2:1⁴. La frecuencia estimada en la población general varía entre varios estudios estimándose su rango entre 0.9 y 4.5 % dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos utilizados^{5,6}. En los pacientes a los que se les va a realizar una endoscopia en el contexto de una ERGE crónica, podemos encontrar un esófago de Barrett largo en el 3-5% y un 10-15% tienen esófago de Barrett corto⁷. La prevalencia de esta patología está experimentando un incremento, dato que puede estar sesgado por el aumento progresivo de exploraciones endoscópicas, pero que también puede guardar correlación con la menor prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* o factores dietéticos, tóxicos y de hábitos de vida.

CORRESPONDENCIA

Ángeles Pérez Aisa
Unidad de Digestivo.
Hospital Costa del Sol.
Marbella

drapereza@hotmail.com

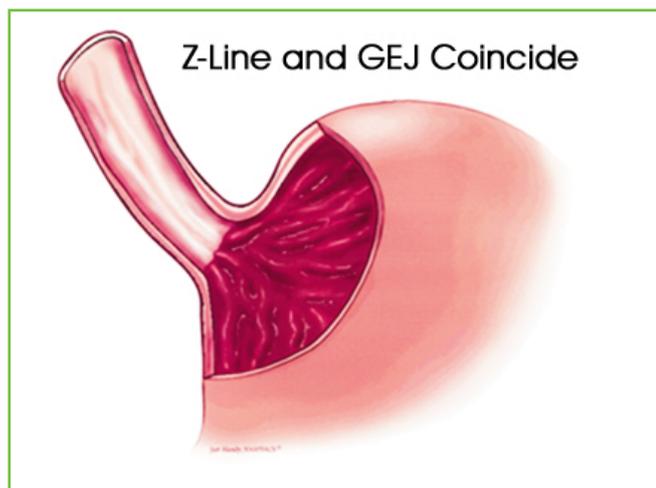
**Figura 1**

Imagen describiendo la situación en la que la transición escamocolumnar y la unión esófago-gástrica coincide.

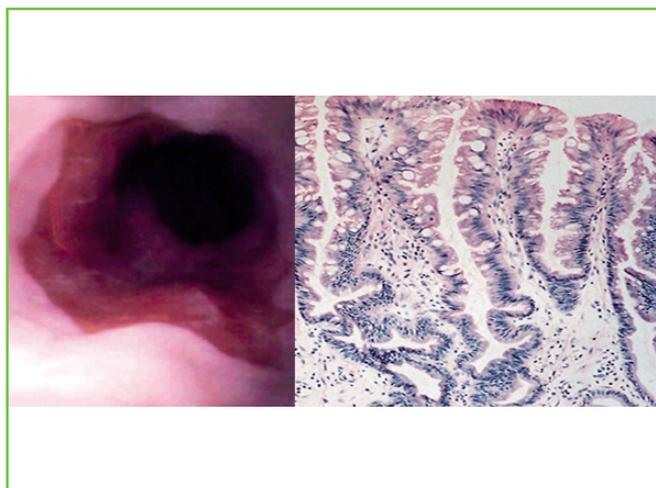
**Figura 2**

Imagen endoscópica y microscópica de esófago de Barrett donde se demuestran células caliciformes.

Factores predisponentes

La acción prolongada e intensa de agentes lesivos como el ácido refluido desde el estómago, dañan las células maduras de la mucosa esofágica y conduce a la aparición de epitelio columnar a través de la diferenciación aberrante de las células inmaduras. Si la bilis acompaña al ácido, el daño sobre el esófago se incrementa y se favorece la reepitelización con mucosa monoestratificada, pero la bilis sin ácido no induce el desarrollo de metaplasia columnar⁹⁻¹⁰.

El patrón de la secreción ácida puede ser determinante en la progresión de la metaplasia de Barrett, así se ha demostrado que la exposición ácida mediante pulsos aumenta la proliferación, pero no así la exposición continua que la hace decrecer¹¹. El porcentaje de reflujo con patrón en supino y el porcentaje de tiempo total en el que el esófago está expuesto a un pH por debajo de 4 podrían influir en la longitud del esófago

de Barrett¹². Por otra parte, el esófago de Barrett se asocia de forma más frecuente a alteraciones motoras esofágicas que los pacientes con ERGE que no desarrollan esófago de Barrett. Así la duración de las contracciones esofágicas es mayor y la velocidad de propagación de dichas contracciones está disminuida, conllevando un tránsito esofágico prolongado y un mayor tiempo de aclaramiento esofágico y también se ha demostrado que la presión basal del esfínter esofágico inferior es menor favoreciendo el reflujo de material gástrico¹³.

La presencia de hernia de hiato, la edad avanzada, el sexo masculino y el consumo excesivo de alcohol y tabaco también son factores que contribuyen a su desarrollo.

Quedan por establecer las interacciones entre factores microambientales y genéticos que expliquen por qué sólo la décima parte de los sujetos con ERGE desarrollan Barrett. Una vez desarrollado el esófago de Barrett, su longitud se mantiene con nulos o mínimos cambios a lo largo de los años¹⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico de esófago de Barrett debe realizarse mediante biopsias endoscópicas y para establecer este diagnóstico se debe cumplir que se demuestre la existencia de células caliciformes en el área de metaplasia columnar que tapiza el esófago distal, porque la imagen endoscópica no constituye por sí sola suficiente criterio diagnóstico¹⁵. En la endoscopia manteniendo una insuflación parcial se debe localizar la unión esófago-gástrica a nivel del extremo proximal de los pliegues gástricos (correspondiéndose con el extremo distal del esófago tubular) (**figura 1**). Si la unión escamoso-columnar es proximal a la unión esófago-gástrica, existe un segmento de mucosa metaplásica columnar y si se demuestran células caliciformes se confirma el diagnóstico de esófago de Barrett y dependiendo de si su longitud es igual o superior a 3 cm se denominará Barrett largo y de segmento corto si la longitud es inferior a 3 cm. (**Figura 2**)¹⁶. Cuando la unión escamoso-columnar coincide con la unión esófago-gástrica y las biopsias tomadas a ese nivel demuestran metaplasia esta condición se denomina metaplasia de la unión esófago-gástrica con significado controvertido, ya que para algunos autores significa un segmento ultracorto de esófago de Barrett y otros lo identificarían como metaplasia intestinal del cardias cuya condición pre cancerosa no está tan bien establecida.

El aspecto endoscópico del esófago de Barrett es variado y puede aparecer como segmentos metaplásicos con borde proximal de aspecto uniforme o en lengüetas, formando islotes o con morfología mixta (**Figura 3**). Se ha propuesto una clasificación endoscópica (The Prague C y M criteria) para establecer la extensión del esófago de Barrett, basándose en la extensión circunferencial (valor C) y la máxima extensión (valor M)¹⁷. Aunque se ha demostrado una buena correlación interobservador no se han adoptado en la práctica clínica.

Las biopsias debe obtenerse en cada cuadrante, a intervalos de 1-2 cm a lo largo del segmento metaplásico para

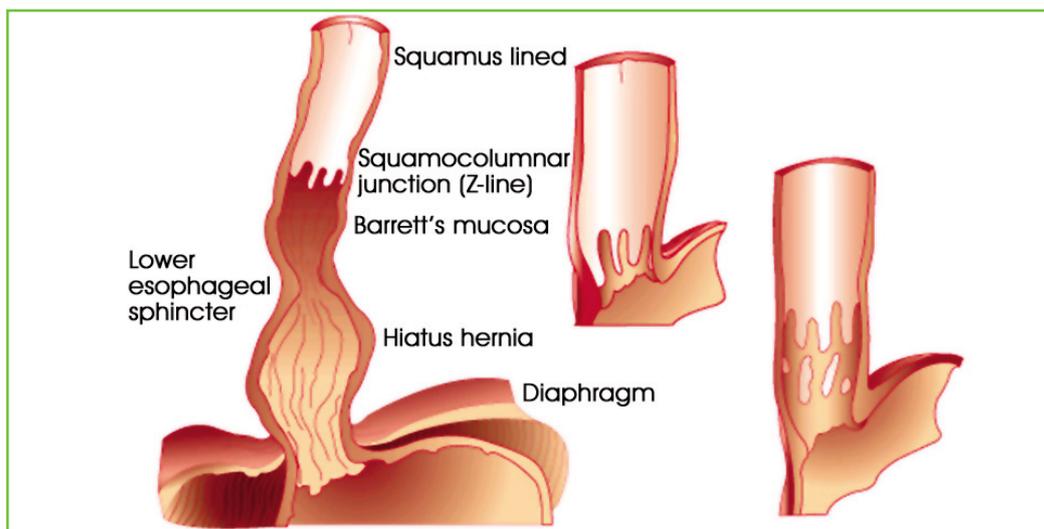


Figura 3

Esquema de diferentes formas de presentación del esófago de Barrett como área confluyente, lengüetas que ascienden, o en forma de islotes.

detectar o excluir áreas de displasia y también cualquier área de aspecto irregular, sospechosa de degeneración¹⁸⁻¹⁹, en este sentido se está desarrollando un ambicioso proyecto a nivel europeo (proyecto BORN) de intentar identificar de forma precoz áreas sugerentes de displasia.

Actualmente se disponen de varias técnicas para detectar lesiones inaparentes o poco aparentes y suponen importantes avances tecnológicos cuya rentabilidad en la práctica clínica habitual se irá incorporando de forma paulatina (Tabla 1).

Manejo en el esófago de Barrett

Se debe plantear el diagnóstico de sospecha de esófago de Barrett en pacientes con ERGE de larga data y se debería plantear la realización de una endoscopia digestiva alta.

Los objetivos en relación al tratamiento son comunes en los pacientes con o sin esófago de Barrett, por lo que el control de los síntomas es fundamental además de evitar la progresión de la secuencia metaplasia-displasia-adenocarcinoma. Se propone iniciar el tratamiento con potentes anti secretores (inhibidores de la bomba de protones IBP) a dosis estándar o doble de forma mantenida ya que son capaces, además de conseguir un buen control sintomático, de generar una reducción de la proliferación celular. No obstante no existe evidencia directa de que el tratamiento antisecretor sea capaz de prevenir la degeneración neoplásica o produzca regresión del epitelio metaplásico, al menos en grado suficiente para apoyar esta indicación clínica de forma concluyente^{21, 22}.

La cirugía antirreflujo puede ser de gran utilidad para el control sintomático pero los resultados a largo plazo no son tan alentadores²⁰ y la evidencia sostiene que la alternativa

quirúrgica no supone aumentar la expectativa de vida previniendo el adenocarcinoma esofágico²².

Ninguna de las estrategias vigilancia de los pacientes con esófago de Barrett ha demostrado la capacidad de prolongar la vida. Se han propuesto muchas guías desde numerosas asociaciones médicas con ligeras variaciones que no siempre aclaran los puntos de más controversia. La propuesta por el American College of Gastroenterology es la más usada²³ y junto con la propuesta de la American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)²⁴ se pueden resumir en las siguientes:

- Las estrategias para el despistaje del esófago de Barrett siguen en controversia, debiéndose considerar en varones de más de 50 años de raza caucásica con síntomas de pirosis de larga data.
- El seguimiento endoscópico se debería evaluar en pacientes con buen control de síntomas con IBP. Se deben realizar biopsias de los cuatro cuadrantes de epitelio metaplásico cada 2 cm y remitírselas al patólogo en contenedores separados

Tabla 1. Técnicas endoscópicas para mejora el diagnóstico de displasia en esófago de Barrett.

Cromoendoscopia
- Azul de metileno
- Ácido acético
- Indigo carmín
Magnificación
Imagen de banda estrecha (Narrow-band imaging)
Autofluorescencia

para permitir localizar adecuadamente donde se encuentra la displasia.

- El grado de displasia determina la secuencia de seguimiento. Cualquier grado de displasia en la histología debe ser confirmada por un patólogo con experiencia. Se debe evaluar antes de incluir a un paciente en concreto: la edad, la esperanza de supervivencia en los próximos cinco años, la capacidad del paciente de entender el proceso de seguimiento y las limitaciones de este procedimiento de detectar una adenocarcinoma y la voluntad de adherirse a estas recomendaciones incluidas las contempladas en el caso de evidenciar una displasia de alto grado.

- En pacientes con esófago de Barrett de cualquier longitud y sin displasia, después de dos exploraciones endoscópicas consecutivas separadas un año, se puede proponer como un intervalo razonable de tres años.

- En los pacientes con displasia de bajo grado se deberá realizar una endoscopia de seguimiento cada 6 meses. Si no se demuestra displasia en ninguna de ellas se puede demorar la siguiente endoscopia al año.

- En los pacientes con displasia de alto grado se debe confirmar este hallazgo por un patólogo experto y una siguiente endoscopia a los tres meses. Si son candidatos buenos candidatos a tratamiento quirúrgico se les debe ofrecer esta opción por ser la más definitiva. Si la displasia de alto grado se localiza en una zona de la mucosa irregular se debería plantear terapéutica endoscópica mediante resección de la misma. Aquellos pacientes en los que se elija seguimiento estrecho endoscópico se debería realizar endoscopia cada tres meses durante al menos un año, con múltiples biopsias obtenidas cada 1 cm. Si no se confirma la presencia de adenocarcinoma se pueden alargar los períodos de seguimiento si no existen cambios en los hallazgos displásicos en dos endoscopias consecutivas realizadas con tres meses de diferencia.

- Si el grado de displasia es indeterminado y hay evidencia de inflamación aguda debido a reflujo gastroesofágico, se debe repetir la biopsia después de ocho semanas de tratamiento efectivo anti secretor.

En relación con el tratamiento de la displasia de alto grado se han propuesto cuatro opciones terapéuticas: esofagectomía, tratamiento ablativo mediante endoscopia, resección mucosa endoscópica o bien seguimiento intensivo endoscópico en el que se pospone la terapéutica hasta demostrar en las biopsias la presencia de adenocarcinoma. Todas estas opciones se asocian a riesgos elevados y beneficios dudosos ya que muchos de los estudios en relación a estos tratamientos sólo tienen un seguimiento de cinco años. Dos recientes estudios de coste-eficacia^{25, 26} concluyen que el tratamiento ablativo endoscópico proporciona la mayor esperanza de vida ajustada por calidad de vida.

La esofagectomía es la única terapia en la que se extirpa todo el epitelio neoplásico, pero es la técnica que conlleva mayor mortalidad y morbilidad a largo plazo. Estos

dos parámetros disminuyen en relación inversa al número de intervenciones que se realizan en cada institución²⁷.

Los procedimientos de tratamiento endoscópico ablativo en el esófago de Barrett pretenden la eliminación de la mucosa metaplásica de Barrett y su sustitución por epitelio poliestratificado normal (Tabla 2). La ablación con plasma de argón ofrece buenos resultados frente a otros métodos térmicos y con una buena relación coste-beneficio²⁸⁻³⁰. En la terapia fotodinámica, un fotosensibilizador acumulado en el tejido a tratar absorbe energía lumínica procedente de un láser que transferida al oxígeno, origina un radical de alta energía que produce necrosis. Es un método ampliamente utilizado con buenos resultados³¹. La ablación endoscópica mediante radiofrecuencia (HALO system) ha despertado un gran interés y consigue eliminar el epitelio metaplásico usando la radiofrecuencia administrada mediante un balón. Origina un daño circunferencial con una profundidad y uniformidad controlada y los datos más recientes indican que podría tratarse de un tratamiento definitivo puesto que no quedaría epitelio metaplásico enterrado y se reduciría completamente el potencial maligno^{32, 33}.

La mucosectomía endoscópica permite recuperar el tejido y se indica en pacientes con alto riesgo quirúrgico o que rechazan la esofagectomía. Antes de realizarla es importante asegurar el estadio precoz mediante Ecoendoscopia. Requiere la inyección submucosa de sustancias para elevar la lesión y separarla de la muscular propia. Existen diferentes técnicas: levantar y cortar (corte con asa o aguja-bisturí tras la inyección mucosa), succionar y ligar (mediante dispositivo similar al de la ligadura de varices que aspira y liga la lesión para su resección con asa) o levantar, succionar y ligar. Se presenta como un método seguro y eficaz en el tratamiento del esófago

Tabla 2. Técnicas endoscópicas para mejora del diagnóstico de displasia en esófago de Barrett.

Procedimientos endoscópicos ablativos en el esófago de Barrett	
Térmicos	
Electrocoagulación con plasma argón	
Láser	
Electrocoagulación multipolar	
Sonda de calor	
Fotoquímicos	
Terapia fotodinámica	
Mecánicos	
Mucosectomía	
Otros	
Crioterapia	
Ultrasonidos	

de Barrett con displasia de alto grado o con degeneración maligna en su fase inicial^{34, 35}.

Otras técnicas como la crioterapia se encuentran en fases menos desarrolladas y con resultados por confirmar.

Recomendaciones generales:

- A los pacientes con esófago de Barrett se les debe hacer un seguimiento endoscópico para obtener biopsias, pero de forma inicial se deberían someter a un tratamiento del ERGE para minimizar la confusión causada por la inflamación aguda en la valoración de la displasia. La primera endoscopia de seguimiento se debería hacer al año de la considerada índice del diagnóstico de esófago de Barrett. En aquellos pacientes en los que no se demuestre la presencia de displasia en las dos primeras endoscopias se podría plantear un intervalo de seguimiento de tres años.

- Las recomendaciones son aplicables independientemente de la longitud del esófago de Barrett.

- Si aparece displasia esta debe ser confirmada por otro patólogo experto

- En los pacientes con displasia de bajo grado se recomienda seguimiento con endoscopia en un año. Se deben tomar biopsias de los cuatro cuadrantes a intervalos de no más de 1 cm e identificarlas de forma independiente.

- En los pacientes con displasia de alto grado verificada se debe ponderar el riesgo de un tratamiento quirúrgico, seguimiento endoscópico estrecho, terapias ablativas endoscópicas o resección endoscópica.

- La esofagectomía se considera la alternativa de elección en pacientes jóvenes con displasia de alto grado aunque sigue generando controversia y se propone que sea realizada en centros con volumen y experiencia. Se debe valorar también si hay evidencia de infiltración submucosa.

- Si la displasia de alto grado aparece localizada se propone resección mucosa endoscópica.

- Las terapias endoscópicas ablativas como la terapia fotodinámica se podría aceptar en pacientes seleccionados en centros con experiencia suficiente y contrastada. El paciente debe comprender el riesgo y la incertidumbre de los beneficios a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spechler SJ. Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of Barrett's esophagus. Up to date. Mayo 2009.
2. Sharma P, Falk GW, Weston AP et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 566.
3. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. Ann Intern Med 2000; 132: 612-20.
4. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease and nonerosive reflux disease. Am J Epidemiol 2005; 162:1050.
5. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. Gastroenterology 1999; 116:277.
6. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. Gastroenterology 1990; 99: 918.
7. Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's esophagus. N Engl J Med 2002; 346: 836-42.
8. Kauer Wk, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal juice is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. Ann Surg 1996; 222: 525-31.
9. Menges M, Muller M, Zeiz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy. Am J Gastroenterol 2001; 96:331-7.
10. Gilen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus Br J Surg 1988;75: 113-5.
11. Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Dynamics effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model. J Clin Invest 1996; 98: 2120.
12. Fass R, Hell RW, Garewal HS, et al. Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length. Gut 2001; 48: 310-313.
13. Singh P, Taylor RH, Coli-Jones DG. Esophageal motor dysfunction and acid exposure in reflux esophagitis are more severe if Barrett's metaplasia is present. Am J Gastroenterol 1994; 89: 349-56.
14. Cameron AJ, Lomboy CT. Barrett's esophagus: age, prevalence and extent of columnar epithelium. Gastroenterology 1992; 103: 1241-5.
15. Sharma P, McQuaid K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, Cameron A, Corley D, Falk G, Goldblum J, Hunter J, Jankowski J, Lundell L, Reid B, Shaheen NJ, Sonnenberg A, Wang K, Weinstein W; AGA Chicago Workshop. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the Chicago Workshop. Gastroenterology 2004; 127:310-30.
16. Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. Gastroenterology 2004; 126: 567-75.
17. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C&M Criteria. Gastroenterology 2006; 131: 1392.
18. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Gastroenterology 1993; 105: 40-50.
19. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1888-95.
20. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schenell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2331-8.
21. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk

of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286- 93.

22. Chang EY, Morris CD, Seltman AK. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246: 11.

23. Wang KK, Sampliner RE. Updated Guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788.

24. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:570.

25. Shaheen NJ, Inadomi JM, Overholt BF, Sharma P. What is the best management strategy for high grade dysplasia in Barrett's oesophagus: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2004; 53: 1736.

26. Vij R, Triadafilopoulos G, Owens DK. Cost-effectiveness of photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 739.

27. Gilbert S, Jobe BA. Surgical therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and early esophageal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 523-31.

28. Attwood SE, Lewis CJ, Caplin S, Hemming K, Armstrong G. Argon

beam plasma coagulation as therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 258-63.

29. Madisch A, Miehle S, Bayerdorffer E, Wiedemann B, Antos D, Sievert A, Vieth M, Stolte M, Schulz H. Long-term follow-up after complete ablation of Barrett's esophagus with argon plasma coagulation. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1182-6.

30. Pereira-Lima JC, Busnello JV, Saul C, Lopes CY, Rynkowski CB, Blaya C. High power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1661- 8.

31. Claydon PE, Ackroyd R. 5-Aminolaevulinic acid-induced photodynamic therapy and photodetection in Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2004; 17: 205-12.

32. Sharma VK, Jae Kim H, Das A. Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1366-73 .

33. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *NEJM* 2009; 360: 2277-88.

34. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra H. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 567.

35. Pech O, May A, Gossner L. Management of pre-malignant and malignant lesions by endoscopic resection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 61.