

Cefazolina vs. Ciprofloxacino en la Profilaxis de Infecciones en Pacientes Cirróticos con Sangrado Digestivo

J. Díaz Ferrer¹, R. Román¹, C. Bustíos¹, M. Davalos¹ y E. Zumaeta¹.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si el uso de Cefazolina como profilaxis antibiótica produce una disminución significativa de las infecciones en pacientes cirróticos con sangrado digestivo, comparado con Ciprofloxacino.

MATERIAL Y MÉTODOS: Ensayo Clínico aleatorizado. Se incluyeron a pacientes cirróticos mayores de 18 años, con sangrado digestivo, que ingresaron entre Julio del 2008 a julio del 2010 a la Unidad de hemorragia Digestiva del HNERM, sin evidencia clínica ni de laboratorio de infección al momento del ingreso y que no hubieran recibido tratamiento antibiótico las últimas 2 semanas. A un grupo se le administró Ciprofloxacino 200 mg bid EV y al otro Cefazolina 1 g tid EV.x 7 días.

RESULTADOS: Fueron incluidos 98 pacientes, 53 pacientes en el grupo de Cefazolina y 45 en el grupo de Ciprofloxacino.

El promedio de edad fue 66 +/- 10 años, 61 % varones; 59,2 % tuvieron ascitis, la frecuencia de infecciones en la población total fue de 14,3% (14/98). El resangrado fue 8,1% y la mortalidad general 4,1%.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a edad, sexo, estadio Child, ascitis, encefalopatía, ni en promedio de Bilirrubina, TP, Creatinina y niveles de Albúmina. El grupo que usó Cefazolina tuvo 11,3 % de infecciones, comparado con el 17,8% de infecciones en el grupo que recibió Ciprofloxacino ($p=0,398$) IC 95%.

Cuando se excluyó del análisis los pacientes cirróticos Child A y aquellos sin ascitis, se encontró: 22,2 % de infecciones en el grupo de cefazolina y 26,9 % en el grupo de Ciprofloxacino ($p=0,757$ IC 95%).

CONCLUSIÓN: no hubo diferencias significativas entre cefazolina y ciprofloxacino como profilaxis antibiótica en pacientes cirróticos sangrado digestivo.

PALABRAS CLAVE: Infección, cirrosis, sangrado digestivo.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2011; 31-4: 319 -323

ABSTRACT

AIM: To determine if prophylaxis with cefazolin produces a significant reduction in infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding when compared with ciprofloxacin.

METHODS: Randomized clinical trial. Patients 18 years or older with diagnosis of cirrhosis, gastrointestinal bleeding and no clinical or laboratory evidence of infection who were admitted to the gastrointestinal bleeding unit of HNERM between July 2008 and July 2010 were included. Patients were allocated to receive either i.v. ciprofloxacin 200 mg bid or i.v. cefazolin 1 gm tid for 7 days.

RESULTS: 98 patients were included, 53 in the cefazolin group and 45 in the ciprofloxacin one. Age average was 66 +/- 10 years, 61% were male, 59,2% had ascites. Overall rate of infections was 14,3% (14/98). Rebleeding rate was 8,1% and mortality 4,1%. There were no differences in age, sex, Child Pugh score, ascites, hepatic encephalopathy nor in bilirubin, albumin, PT and creatinine levels between the study groups. Infection rate in the cefazolin groups was 11,3% while in the ciprofloxacin one 17,8% ($p=0,398$).

When Child-Pugh A and patients without ascites were excluded of the analysis, the cefazolin group had 22,2% of infections and 26,9% in the ciprofloxacin one ($p=0,757$).

Conclusion: there were no differences in infection rates between patients with prophylaxis with cefazolin and ciprofloxacin after an episode of gastrointestinal bleeding.

KEY WORDS: Cirrhosis, gastrointestinal bleeding, infections

INTRODUCCIÓN

Las Infecciones bacterianas son uno de los problemas más importantes en los pacientes cirróticos con sangrado digestivo. Entre el 25 al 65% de estos pacientes presentan infecciones al ingreso o las desarrollan durante su hospitalización (1-9). Estas infecciones, particularmente en aquellos pacientes con ascitis, donde la Peritonitis Bacteriana espontánea es uno de los problemas más frecuentes pueden conllevar a disfunción circulatoria sistémica y posterior desarrollo de síndrome hepatorenal (SHR) (10-14), del mismo modo las infecciones bacterianas en pacientes con sangrado digestivo incrementa el porcentaje de falla en el control del sangrado (15,16), resangrado (9,19,20) y mortalidad hospitalaria.(5,18,21).

La hemorragia variceal es el principal motivo de ingreso (38%) a la unidad de hígado en el Hospital Rebagliati de nuestro país y las infecciones bacterianas son particularmente más frecuentes en este grupo de pacientes (17).

Desde los primeros estudios publicados por Rimola y col. que demostraron que la administración de antibióticos no absorbibles reduce las infecciones en los cirróticos que sangran (1), la profilaxis antibiótica es considerada dentro de los cuidados generales en estos pacientes. La descontaminación selectiva con norfloxacino oral ha sido por mucho tiempo la terapia de elección en estos pacientes con la finalidad de reducir la flora gram negativa, sin embargo la resistencia a quinolonas se ha incrementado significativamente en diversos países (24-26), donde este grupo de antibióticos tiene un uso ampliamente difundido. La presencia de infecciones en pacientes cirróticos que sangran es aún frecuente en nuestro medio, probablemente dentro de otras causas, por la falta de estudios que evalúen la resistencia antibiótica y quizá, la aún no generalizada práctica de usar profilaxis antibiótica en estos pacientes. En la Unidad de Hemorragia Digestiva de nuestro hospital, el antibiótico usado durante muchos años ha sido la Cefazolina EV(cefalosporina de 1ra generación) La Cefazolina inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared bacteriana y es activa tanto *in vitro* como *in vivo* para infecciones clínicas causadas por los siguientes microorganismos: ***Staphylococcus aureus*** (incluyendo a los productores de betalactamasa), ***Staphylococcus epidermidis***, Estreptococo beta hemolítico del grupo A y otras variedades de estreptococo, ***Streptococcus pneumoniae***, ***Escherichia coli***, ***Proteus mirabilis***, ***Klebsiella species***, ***Enterobacter aerogenes*** y ***Haemophilus influenzae***.

Las observaciones preliminares han demostrado que las infecciones en nuestros pacientes con sangrado no se han reducido significativamente. los que nos plantea la disyuntiva de averiguar la eficacia actual de este fármaco en nuestros pacientes cirróticos.

La reportes respecto a resistencia a quinolonas en los cirróticos que sangran se ha incrementado y ha obligado a buscar nuevas alternativas. Ya el grupo del Hospital Clínico de Barcelona mostró las ventajas de la ceftriaxona vs el norfloxacino en pacientes con enfermedad hepática avanzada(16) y la Asociación Americana para el estudio del

Hígado lo ha adoptado como una alternativa válida en la profilaxis antibiótica en pacientes cirróticos con sangrado. Creemos que las características epidemiológicas propias de cada población y los costos obligaría a buscar otras alternativas antibióticas, considerando que el uso de Cefalosporinas es generalizada y está llevando al incremento significativo de bacterias betalactamasa resistentes y el uso de quinolonas en diversas patologías ha generado altos niveles de resistencia.

Es en este contexto que nos planteamos el objetivo de determinar si el uso de Cefazolina como profilaxis antibiótica produce una disminución significativa de las infecciones comparado con Ciprofloxacino y si este antibiótico como profilaxis es eficaz para disminuir las infecciones en los cirróticos con sangrado digestivo.

METODOLOGÍA

Diseño de Investigación: Ensayo clínico aleatorizado. Muestra de estudio: todos los pacientes cirróticos con sangrado digestivo mayores de 18 años que ingresaron a la unidad de hemorragia digestiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. EsSalud-Lima. Entre Julio del 2008 y Julio del 2010, en quienes no se haya demostrado ninguna infección al momento de su ingreso.

Definición de Términos:

Cirrosis Hepática: Para el diagnóstico de cirrosis se consideró: el diagnóstico histológico o la suma de características clínicas, bioquímicas, endoscópicas y ecográficas.

Infecciones: se consideró infección en el paciente cirrótico con los datos analíticos como el hemograma, sedimento urinario patológico al inicio (piocitos > 10 x campo de alta resolución), con corrección post tratamiento o urocultivo positivo, para el caso de las infecciones urinarias; radiografías de tórax para el caso de neumonías; citoquímicos positivos(>250 PMN) en líquido ascítico para el caso de PBE (Peritonitis Bacteriana Espontánea).

Sangrado digestivo alto: evidencia de sangrado en cavidad gástrica demostrada a través de la endoscopia o visualización directa de hematemesis o melena con signos endoscópicos de sangrado reciente.

Variables:

Variables independientes: Tipo de profilaxis antibiótica.
Variables dependientes: Presencia de infecciones, tipo de infección, resangrado, mortalidad.
Variables intervinientes: edad, sexo, estadio Child-Pugh
Técnica y Método de Trabajo: Se recolectaron los datos a partir de las historias clínicas en fichas preparadas ex profeso.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron a todos los cirróticos con evidencia de sangrado estadio Child A-B-C sin evidencia clínica ni de laboratorio de infección al momento del ingreso y que no hayan recibido tratamiento antibiótico previo las últimas 2 semanas.

Criterios de Exclusión:

Se excluyeron a pacientes con hepatocarcinoma o con infección confirmada previa o concomitante al sangrado, que hayan tardado más de 48 horas en iniciar la profilaxis antibiótica o que no hayan recibido profilaxis antibiótica por el tiempo determinado en el estudio (7 días) así como pacientes no ingresados a nuestra unidad.

Administración de la Profilaxis:

La profilaxis antibiótica con el tratamiento seleccionado se administró tan pronto se diagnosticó e identificó al paciente cirrótico con sangrado y se continuó por un tiempo de 7 días: un grupo recibió Ciprofloxacino 200 mg c/12h por vía endovenosa, y el otro grupo recibió Cefazolina 1g c/8 por vía endovenosa.

Seguimiento:

El seguimiento en búsqueda de infecciones se realizó durante el tiempo que duró la hospitalización (mínimo 7 días) y se llevó a cabo a través de los controles clínicos y bioquímicos.

Análisis Estadístico:

Las variables continuas fueron comparadas usando el test *t de student* y las discontinuas con el chi cuadrado, los resultados fueron dados con un intervalo de confianza (IC) de 95%. Los cálculos fueron hechos con el programa SPSS 12.0 y las diferencias fueron consideradas significativas con el valor de corte de 0,05.

RESULTADOS

Un total de 586 pacientes cirróticos fueron evaluados, de éstos fueron incluidos 98 pacientes, 53 pacientes en el grupo de Cefazolina y 45 en el grupo de Ciprofloxacino.

Características Clínicas de los Pacientes: el promedio de edad de los pacientes fue 66 +/- 10 años, 61 % fueron varones. El 59,2 % de pacientes tuvieron ascitis, los valores promedio de bilirrubinas totales fue de 2,38 mg/dl, el tiempo de protrombina 15,32 seg, la creatinina 0,82 mg/dl y la albúmina 2,97 mg/dl. La distribución de los pacientes según estadio Child fue: Child A (26,5%), Child B(49%) y Child C (24,5%). La frecuencia de infecciones en la población total fue de 14,3% (14/98). El resangrado fue de 8,1% y la mortalidad general de 4,1%

No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a edad, sexo, estadio Child, ascitis, presencia de encefalopatía, ni en el promedio de bilirrubinas totales, tiempo de protrombina, creatinina y niveles de albúmina como se muestra en la Tabla No1.

Cuando se comparó la presencia de infecciones de acuerdo al tipo de profilaxis antibiótica, se encontró que el grupo que usó Cefazolina tuvo 11,3 % de infecciones, comparado con el 17,8% de infecciones en el grupo que recibió Ciprofloxacino (p=0,398) IC 95%. (Tabla No2).

Tampoco se encontraron diferencias en relación a resangrado ni mortalidad entre ambos grupos.

Cuando se excluyó del análisis los pacientes cirróticos Child A y aquellos sin ascitis, se encontró: 22,2 % de infecciones en el grupo de Cefazolina y 26,9 % en el grupo de Ciprofloxacino (p=0,757 IC 95%) (Tabla No3).

TABLA N° 1
Características Clínicas y Epidemiológicas basales de los grupos de estudio

	Cefazolina (n=53)	Ciprofloxacino (n=45)	p
Edad (promedio)	65,6(45-87)	66,5(48-84)	0,68
Sexo: Masculino (%)	33(62,3)	27(60)	0,98
Dx Endoscópico (%)			
a.- VVEE Grado I	3(5,7)	0(0)	0,15
b.- VV EE Grado II.	15(28,3)	11(24,4)	0,66
c.- VVEE grado III.	23(43,4)	19(42,2)	0,90
d.- VVEE Grado IV.	10(19)	9(20)	0,88
e.- VVGG	2(4)	6(13)	0,08
Ascitis (%)	30(57)	28(62)	0,72
Encefalopatía(%)	14(27)	12(27)	0,84
Estadio Child			
A	16(30,2)	10(22,2)	0,5
B	28(52,8)	20(44,4)	0,53
C	9(17)	15(33)	0,1
Bioquímica: (promedios)		2,5	0,51
Bilirrubina Total (mg/dl)	2,2	0,81	0,38
Creatinina (mg/dl)	0,87	2,90	0,20
Albúmina (mg/dl)	3,03	15,5	0,42
Tiempo de Prot. (seg)	15,11	137,95	0,93
Sodio (meq/l)	137,86	106,0	0,44
Plaquetas	142,0		
Resangrado (%)	4(7,5)	4(8,9)	0,54
Síndrome Hepatorrenal (%)	2(3,8)	3(6,7)	0,42
Mortalidad (%)	2(3,8)	2(4,4)	0,62

p<0,05 entre los grupos cefazolina y ciprofloxacino.

TABLA N° 2
Frecuencia de infecciones en los grupos de estudio

	Con Infección	Sin Infección	Total
Cefazolina	6(11,3%)	47	53
Ciprofloxacino	8(17,8%)	37	45
Total	14(14,3%)	84	98

p= 0,398 IC 95%

TABLA N° 3
Frecuencia de infecciones en Pacientes con Cirrosis Avanzada (Child B/C con Ascitis)

	Con Infección	Sin Infección	Total
Cefazolina	6 (22,2%)	21	27
Ciprofloxacino	7 (26,9%)	19	26
Total	13 (25%)	40	53

p= 0,757 IC 95%

DISCUSIÓN

Hemos mencionado que las Infecciones bacterianas se presentan entre el 25 al 65% de pacientes cirróticos con sangrado digestivo⁽¹⁻⁹⁾. Estas infecciones, particularmente en aquellos pacientes con ascitis, pueden conllevar a disfunción circulatoria sistémica y posterior desarrollo de síndrome hepatorenal (SHR)⁽¹¹⁾; del mismo modo las infecciones bacterianas en pacientes con sangrado digestivo incrementa el porcentaje de fracaso en el control del sangrado^(15,16), resangrado^(9,19,20) y mortalidad hospitalaria^(5,18,21).

En el presente estudio se encontró 8% de pacientes con resangrado y 5% con SHR lo que corrobora lo antes mencionado.

Los resultados de nuestro estudio hallaron 14,3% de infecciones (14/98), frecuencia relativamente baja comparada con la de otros estudios que utilizaron quinolonas como profilaxis⁽¹⁶⁾, sin embargo en nuestro estudio se incluyeron a

todos los pacientes cirróticos incluso a aquellos con relativo bajo riesgo de infecciones. Independiente de la frecuencia de infecciones, no encontramos diferencias significativas entre los grupos estudiados (Cefazolina Vs Ciprofloxacino). Por otro lado, estos porcentajes se incrementan hasta 25% de infecciones si se excluye a los cirróticos child A y los pacientes sin ascitis; este es un dato muy importante a tener en cuenta, si tenemos en consideración que la frecuencia de infecciones en cirróticos con enfermedad avanzada (Child B-C/ascitis/malnutrición,etc) que usaron Ceftriaxona en otros ensayos, fue de 11% (16), esto plantea la disyuntiva si estos porcentajes de infección son aceptables para nuestros pacientes.

Las infecciones encontradas con más frecuencia en nuestro estudio fueron: infecciones del tracto urinario 6/14 (43%), neumonías intrahospitalarias 6/14 (43%) y peritonitis bacteriana espontánea 2/14 (14%).

Cabe mencionar que una gran limitación de este estudio es el hecho de no contar con cultivos, que certifiquen ni identifiquen los gérmenes causales, por dificultades logísticas de nuestro hospital

En conclusión creemos que nuestro estudio demuestra que la profilaxis antibiótica con Cefazolina o Ciprofloxacino, tiene similar eficacia y podría ser valedera para la población cirrótica con bajo riesgo de infección o estadios Child no avanzados, sin embargo el hecho que 1 de cada 4 pacientes cirróticos Child B-C con ascitis, contraigan una infección nos plantea la necesidad de usar diferentes antibióticos a los estudiados y que quizás no generen resistencias antibiótica en un futuro muy cercano.

REFERENCIAS

- RIMOLA A, BORY F, TERES J, PEREZ-AYUSO RM, ARROYO V, RODÉS J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463-467.
- Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, Gonzalez D, Sainz S, Anguera A, Cusso X, Balanzo J, Vilardell F. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-1272.
- Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724-726.
- DESCHENES M, VILLENEUVE JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193-2197.
- BERNARD B, GRANGE JD, KHAC EN, AMIOT X, OPOLON P, POYNARD T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
- HSIEH WJ, LIN HC, HWANG SJ, HOU MC, LEE FY, CHANG FY, LEE SD. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962-966.
- PAUWELS A, MOSTEFA-KARA N, DEBENES B, DEGOUTTE E, LEVY VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802-806.
- BLAISE M, PATERON D, TRINCHET JC, LEVACHER S, Beaugrand M, Porriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-38.
- HOU MC, LIN HC, LIU TT, KUO BI, LEE FY, CHANG FY, LEE SD. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746-753.
- SORIANO G, GUARNER C, TOMAS A, NOVELLA MT, DOMENECH JM, NAVARRO B, BALANZO J, VILARDELL F. Predictive factors of bacterial infections in cirrhotic patients submitted to prophylactic

- selective intestinal decontamination (abstract). *Gastroenterology* 1993;104:A998.
11. FOLLO A, LLOVET JM, NAVASA M, PLANAS R, FORNS X, FRANCITORRA A, RIMOLA A, GASSULL MA, ARROYO V, RODÉS J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495–1501.
 12. NAVASA M, FOLLO A, FILELLA X, JIMENEZ W, FRANCITORRA A, PLANAS R, RIMOLA A, ARROYO V, RODÉS J. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227–1232.
 13. RUIZ DEL ARBOL L, URMAN J, FERNANDEZ J, GONZALEZ M, NAVASA M, MONESCILLO A, ALBILLOS A, JIMENÉZ W, ARROYO V. Cardiovascular, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–1218.
 14. SORT P, NAVASA M, ARROYO V, ALDEGUER X, PLANAS R, RUIZ DEL ARBOL L, CASTELLS L, VARGAS V, SORIANO G, GUEVARA M, GINES P, RODES J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.
 15. GOULIS J, ARMONIS A, PATCH D, SABIN C, GREENSLADE L, BURROUGHSAK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207–1212.
 16. FERNANDEZ J, RUIZ DEL ARBOL L, GOMEZ CRISTINA, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131(4) 1049-56
 17. BUSTIOS C, DÁVALOS M, ROMÁN R, ZUMAETA V. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la unidad de hígado del HNERM - ES-SALUD. *Rev Gastroent del Perú*. 2007; 27: 238-245.
 18. VIVAS S, RODRÍGUEZ M, PALACIO MA, LINARES A, ALONSO JL, RODRIGOL. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752–2757.
 19. BERNARD B, CADRANEL JF, VALLA D, ESCOLANO S, JARLIER V, OPOLON P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108: 1828–1834.
 20. POHL J, POLLMANN K, SAUER P, RING A, STREMMEL W, SCHLENKER T. Antibiotic prophylaxis after variceal hemorrhage reduces incidence of early re-bleeding. *Hepatogastroenterology* 2004;51: 541–546.
 21. SOARES-WEISER K, BREZIS M, TUR-KASPA R, LEIBOVICI L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002907.
 22. RIMOLA A, GARCIA-TSAO G, NAVASA M, PIDDOCK LJ, PLANAS R, BERNARDB, INADOMI JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142–153
 23. PALAZÓN JM, GARCIA A, GÓMEZ A. Nosocomial infections in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 1984;7:120–122.
 24. LEVI D, TERG R, PODESTA A, ABECASIS R, DE GLE G, RAFAELLI C. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 1989;12:384–388.
 25. YOSHIDA H, HAMADA T, INUZUKA S, UENO T, SATA M, TANIKAWA K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2067–2071.
 26. CHRISTOUS L, PAPPAS G, falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrosis. *Am J gastroenterol* 2007;102:1510-7.
 27. CALY WR, STRAUUSS E. a prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J hepatol* 1993;18(3):353-8.
 28. DESCHENESM, VILLENUEVE JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2193-7.