

Coagulopatía en enfermedad hepática severa. Intervención de factores anticoagulantes, pro-coagulantes y fibrinolíticos

Autores Gisela Romero, Jessika Méndez de Febres

Afiliaciones Gisela Romero. Gastroenterólogo – experiencia en hepatología. Doctor en ciencias médicas/profesor titular de la universidad del Zulia.
Jessika Méndez de Febres. Gastroenterólogo

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2015;69(1):17-21. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Gisela Romero. Gastroenterólogo – experiencia en hepatología. Doctor en ciencias médicas/profesor titular de la universidad del Zulia.
Correo-e: romerogisela01@gmail.com

Introducción

El Hígado es un órgano que participa en la síntesis de factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, de lo cual depende el balance en la coagulación. En pacientes con cirrosis hepática se pierde este balance por trastornos en el metabolismo de estos factores, así mismo, se presentan fallas en la función de síntesis hepática, disfunción del endotelio debido al estado hiperdinámico en cirrosis y significativas alteraciones tanto en el número como en la función de las plaquetas.

Por estas razones los pacientes con enfermedad hepática avanzada/cirrosis, pueden presentar episodios de sangrado por mucosa, órganos u otros tejidos o bien eventos tromboembólicos en el sistema venoso profundo de miembros inferiores, a nivel pulmonar o Trombosis de Vena Porta.

Para tratar la coagulopatía de pacientes con enfermedad hepática se requiere una cuidadosa interpretación de la fisiopatología y una clara intervención terapéutica.

Palabras clave: Cirrosis hepática, coagulopatía, trombo-embolismo.

Introduction

The liver is an organ that is involved in the synthesis of procoagulant factors, anticoagulants and fibrinolytic, which depends on the balance sheet in blood clotting. In patients with cirrhosis of the liver is lost this balance by disorders of the metabolism of these factors, as well same, failures occur in the function of hepatic synthesis, dysfunction of the endothelium state due to the LV hyperdynamic in cirrhosis and significant alterations in both the number and the function of platelets.

For these reasons the patients with advanced liver disease/cirrhosis, may have episodes of bleeding from mucosa, or to other tissues or thromboembolic events in the deep venous system, pulmonary or portal vein thrombosis. To treat coagulopathy in patients with liver disease requires careful interpretation of pathophysiology and a clear therapeutic intervention.

Key words: Hepatic cirrhosis, coagulopathy, thromboembolism.

Aspectos fisiológicos de la coagulación sanguínea

la tradicional cascada de la coagulación, plantea la participación de las vías intrínseca y extrínseca y más recientemente se conoce la intervención de factores humorales y celulares.

La vía intrínseca se inicia con la exposición del colágeno del vaso sanguíneo roto que interactúa con el factor xii de hageman, el cual se activa en presencia de las kaliceinas. el factor xii activado (fxiia), activa al fxi, fxia al fix y fixa activa al fx. el fx se activa en presencia de factor de vonwillebrand (fvw o vwf), fviii y calcio. El fxa activa al fii o protrombina y este al fibrinógeno que permitirá la formación de polímeros de fibrina, estabilizados por el fxiii.

La vía extrínseca de la coagulación incorpora aspectos celulares en el que se enfatiza el papel esencial del factor tisular interactuando con fosfolípidos y que a su vez activa al factor vii (fvii) para generar pequeñas cantidades de trombina y luego, con plaquetas activadas, se produce una ráfaga de trombina, en una señal amplificada que aumenta la formación del coágulo.

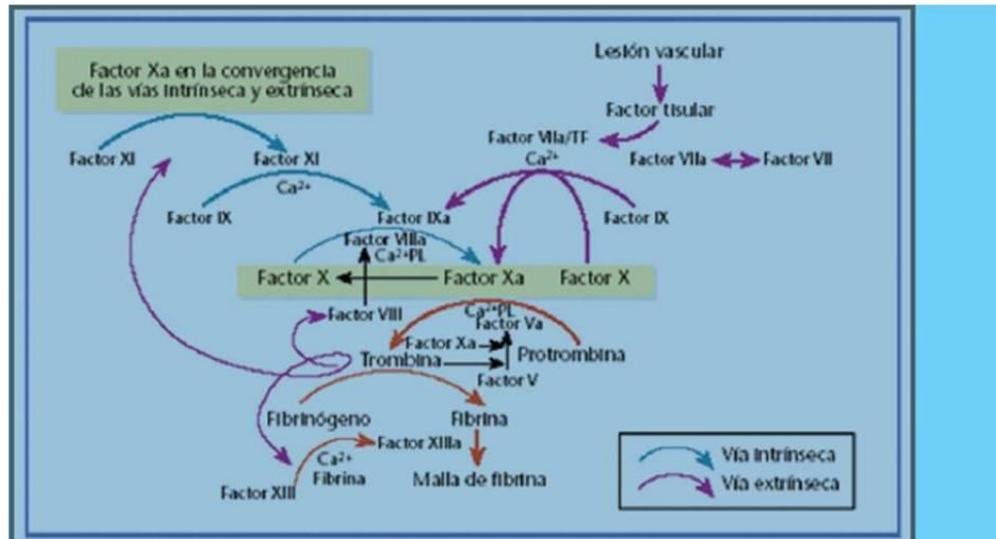


Figura 1 Cascada de la coagulación

Cuadro 1 Pruebas que evalúan la coagulación y sus limitaciones

PRUEBAS	LIMITACIONES
Tiempo de Protrombina	Variaciones de laboratorio
INR	Variaciones de laboratorio
Plaquetas	No confiable para correlacionar con riesgo de sangrado
Tromboelastograma (TEG)	Se requieren más estudios para conocer su utilidad clínica
Fibrinógeno	Se necesita valores superiores a 120 para afectar la hemostasis
Factores V y VII	Valor pronóstico en IHF
Factores VIII y V	Útil para diferenciar IH de CID

Es importante reconocer que el Hepatocito sintetiza la mayor parte de los factores de la coagulación. El Factor Tisular (FIII), es sintetizado en el endotelio vascular y en los monocitos. Los factores II, VII, IX y X conocidos como Factores Vitamino K dependientes, son sintetizados en el hepatocito inicialmente inactivos, también las Proteínas S y C son inactivas, y es a través de la acción de la gamma carboxilasa, que se activan y participan en las vías de la coagulación.

El sistema Fibrinolítico constituido por el Plasminogeno (síntesis hepática), el Activador Tisular del Plasminogeno (tPA, síntesis endotelial) y Urocinasa (síntesis renal) son proteínas de gran importancia para finalmente producir la lisis del coagulo de fibrina.

COAGULOPATÍA EN ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

La función de síntesis del Hígado se encuentra severamente afectada en los pacientes con Enfermedad Hepática Crónica, especialmente en pacientes descompensados. Estas razones explican la aparición de trastornos de coagulación que se manifiestan con la presencia de equimosis, gingivorragia, epistaxis, sangrado digestivo por mucosas entre otros. Otros riesgos de sangrado también se pueden presentar debido a la trombocitopenia, hiperfibrinólisis, disfibrinogenemia, y/o disfunción endotelial mediada por metabolitos del óxido nítrico. Los pacientes con cirrosis en etapa avanzada desarrollan disfunción renal y uremia, que alteran la función plaquetaria, combinación esta, que probablemente contribuye al detrimento de la coagulación.

En pacientes con daño severo del hepatocito el primer factor de la coagulación que disminuye es el FVII, quizás por su media vida corta (2 horas) y sus niveles séricos se correlacionan inversamente con el grado de severidad de la enfermedad hepática crónica. Los Factores II, V, IX, X y XI disminuyen en forma significativa en casos de injuria hepática crónica, excepto el FVIII el cual

esta elevado a pesar de la baja expresión del ARNm en el hepatocito. Esto, es debido al aumento del vWF que se combina con el FVIII.

Varios Scores Pronósticos incorporan índices de coagulación, entre ellos:

- Child Pugh Turcotte.
- MELD.
- Score de Cirrosis Biliar Primaria de Mayo.
- Índice de Enfermedad Hepática Alcohólica de Toronto (CLLI).
- Criterios del King's College para Insuficiencia Hepática Fulminante.
- Criterios de Clichey para Insuficiencia Hepática Fulminante.

IMPORTANCIA DE LAS PLAQUETAS EN LA COAGULACIÓN

Los pacientes con cirrosis hepática tienen anormalidades en las plaquetas por varios mecanismos. La trombocitopenia es común en pacientes con cirrosis, se reporta una frecuencia de este hallazgo en el 30% al 64% de los cirróticos. Valores menores a 100.000 x mm³ es considerada como trombocitopenia moderada y valores menores de 50.000 x mm³ como forma severa de trombocitopenia. El Hiperesplenismo ocurre en 11% a 55% de los pacientes cirróticos, lo cual produce secuestro del 90% de las plaquetas circulantes. Sin embargo, es frecuente observar trombocitopenia en ausencia de esplenomegalia en estos pacientes, probablemente debido a disminución de la síntesis hepática del factor de trombopoyetina. Un incremento en la expresión de anticuerpos antiplaquetarios, deficiencias de ácido fólico y los efectos del etanol, tanto sobre la síntesis de las plaquetas como por sus efectos tóxicos sobre los megacariocitos, se han descrito y explican en buena parte, la trombocitopenia.

El factor más importante implicado en la trombocitopenia, es la disminución de la síntesis hepática de la citocina trombopoyetina (TBY), encargada de la maduración en la médula ósea de la serie megacariocítica y de la formación de plaquetas maduras.

Los Productos de Degradación de la Fibrina (PDF) se acumulan e inhiben la agregación plaquetaria al bloquear la unión del fibrinógeno con los receptores de glicoproteínas IIB-IIIa. En pacientes con cirrosis y uremia, los defectos en las plaquetas se han asociado a varios factores: acumulo de toxinas como urea, ácido guanidinosuccinico y fenoles, alteración de la agregación plaquetaria por disminución de la secreción plaquetaria de Tromboxano A₂ y por el aumento de la concentración plaquetaria de adenosin monofosfatoto cíclico (AMPc), un inhibidor de la agregación plaquetaria. Así mismo, las células endoteliales inducidas por la uremia, elevan los niveles de Prostaciclina (PGI₂) y Oxido Nítrico que activan el AMPc.

La trombocitopenia puede estar presente en pacientes con Hepatitis C Crónica por el efecto inhibitor del virus sobre la médula ósea, también en pacientes que reciben quimioterapia o como efecto del interferón en aquellos pacientes infectados con Virus C.

OTROS FACTORES IMPLICADOS EN LA COAGULOPATIA DEL PACIENTE CON CIRROSIS

En condiciones fisiológicas, la coagulación es inhibida por factores sintetizados en el hígado como la antitrombina III (AT III) y las Proteínas C y S, los cuales están disminuidos en el paciente con cirrosis, sin embargo, en general no se manifiestan mayores episodios de eventos tromboticos en ellos, por el balance que se logra establecer entre factores pro y anticoagulantes.

Otra condición significativa que se presenta en el 65% de los pacientes con cirrosis hepática es la disfibrinogenemia, condición que resulta de la polimerización anormal de los monómeros de fibrina lo cual genera cantidades excesivas de residuos de ácido siálico en la molécula de fibrinógeno, interfiriendo con la actividad enzimática de la trombina. El significado clínico de la disfibrinogenemia es desconocido.

La hiperfibrinólisis es un trastorno frecuente en pacientes con cirrosis, con bases fisiopatológicas poco conocidas. Se caracteriza por disminución del tiempo de lisis de la euglobina, aumento del dímero -D y otros productos de la degradación de la fibrina, y aumento del activador tisular del plasminogeno. La hiperfibrinólisis está presente en el 93% de los pacientes con cirrosis y ascitis y en el 33% de los cirróticos sin ascitis, por lo que se atribuye a la ascitis un factor etiológico implicado en la aparición de este trastorno. En todo paciente con enfermedad hepática crónica severa con sangrado cutáneo-mucoso excesivo, en ausencia de CID, se debe sospechar hiperfibrinólisis.

La deficiencia de vitamina K, explica la aparición de sangrado en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, por ser un cofactor de la gamma carboxilacion de los residuos de ácido glutámico en la región amino terminal, así, se generan pocos residuos gamma carboxilados que activen los Factores de la coagulación II, VII, IX y X que dependen de la vitamina K y del calcio.

AGENTES TERAPEUTICOS ESPECIFICOS PARA PREVENIR O TRATAR EL SANGRADO

Los trastornos de la coagulación en los pacientes con cirrosis hepáticas se corrigen en casos de sangrado activo previo a procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos, o bien, antes de una cirugía.

Se cuentan con los siguientes compuestos que aparecen en el cuadro.

Cuadro 2 Asociaciones parasitarias en niños con *Giardia lamblia* tratados con nitazoxanida Ciudad Bolívar, municipio Heres, estado Bolívar, 2008-2010

AGENTE TERAPEUTICO	PRODUCTOS	EFFECTOS BIOLÓGICOS	DOSIS
VITAMINA K	AMPOLLAS ORAL: BIFOSFATO DE MENADIOL	CORRECCION DEL TP PROLONGADO	30 mg
PRODUCTOS SANGUINEOS	PLASMA FRESCO CONGELADO	CONTIENE LOS FACTORES DE LA COAGULACION. CORRIGE INR o TP (baja 4 segundos)	10 a 20 mL/Kg peso
	CONCENT. PLAQUETARIOS	INDICADO EN PACIENTES QUE QUIEREN PROCEDIMIENTOS INVASIVOS CONI PLAQUETAS MENORES DE 60.000/mm ³	1 Ud / 10Kg
	CRIOPRECIPITADO: SOLO EN CASOS DE CID Y FIBRINOGENO MENOR DE 100 mg/dL	CONTIENE FVIII , FIBRINOGENO, vWF, FIBRONECTINA y FXIII	1 Ud / 10Kg
FACTOR VII RECOMBINANTE		REDUCE SEVERIDAD DEL SANGRADO , CORRIGE COAGULAPATIA Y DISMINUYE LA NECESIDAD DE CONCENTRADOS GLOBULARES (se requiere mayor evidencia)	
ANTIFIBRINOLITICOS	PROTININA, ÁCIDO EPSILON AMINOCAPROICO, ÁCIDO TRANEXAMICO	INHIBEN ACTIVACION DEL PLASMINOGENO Y ACTIVIDAD DE PLASMINA, DISMINUYEN PERDIDAS DE SANGRE (se requiere mayor evidencia)	

EVENTOS TROMBOEMBOLICOS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

Siempre se había pensado que el paciente con cirrosis hepática estaba anticoagulado debido a que la síntesis de los factores procoagulantes se encuentra muy disminuida. Sin embargo, se ha demostrado que este grupo de pacientes tiene un riesgo entre 2.4% y 6.3% para desarrollar eventos tromboembolicos. La incidencia de trombosis entre los pacientes hospitalizados con cirrosis es alta, habiéndose reportado que oscila entre el 4 y el 12%.

La trombosis de la vena porta (TVP) se presenta en un 10% a 25% de pacientes con enfermedad hepática avanzada, lo cual ha motivado a diferentes grupos de estudio a investigar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la trombogénesis y fibrinólisis, demostrando así, varias proteínas alteradas: TP, TPT, Antitrombina, dímero-D, Proteínas S y C. El valor predictivo más alto para tener riesgo de TVP, lo obtuvieron la deficiencia de Proteína C (componente de la vía de la anticoagulación) y el aumento del dímero-D (producto de la fibrinólisis) en pacientes cirróticos. La disminución de proteína C se debe a la ausencia del receptor endotelial de trombomodulina. La trombosis mesentérica venosa y la trombosis de la arteria hepática igualmente se han descrito en pacientes con cirrosis hepática.

Dos estudios caso-control y un estudio retrospectivo, relacionaron la cirrosis con el riesgo de trombosis venosa periférica profunda y tromboembolismo pulmonar, identificando varios mecanismos involucrados, entre ellos, la síntesis hepática disminuida de albumina. El riesgo de trombosis en pacientes con cirrosis es sustancial cuando alguno de los componentes de la triada de Virchow está presente: estasis venoso, daño endotelial e hipercoagulabilidad. En el paciente con cirrosis, el estasis del flujo de la vena porta se ve favorecido por la vasodilatación esplácnica y la alterada arquitectura del hígado que genera una gran resistencia al flujo venoso portal. Algunos autores han demostrado que la velocidad del flujo portal es el más importante factor predictor para el desarrollo de TVP, especialmente cuando la velocidad del flujo portal es inferior a 15 cm/s por ecografía Doppler. Cuando se desarrolla un carcinoma hepatocelular, la incidencia de TVP aumenta entre 10% y 40%.

Varios estudios han reportado la existencia de una base genética para el desarrollo de fenómenos tromboembólicos en pacientes con cirrosis hepática, así, se ha identificado un genotipo trombofílico en el 69.5% de los pacientes con cirrosis y TVP; mutaciones TT677 de metilentetrahidrofolato reductasa y G20210A del gen de la protrombina. Altos niveles plasmáticos del Factor VIII (≥ 129 UI/L), el rol de los anticuerpos anticardiolipina, la endotoxemia y la escleroterapia de várices esofágicas, son factores independientes que se han asociado con riesgo para eventos tromboembólicos en pacientes con cirrosis hepática.

La obesidad, un factor de riesgo importante en la etiopatogenia del hígado graso no alcohólico (EHGNA), se asocia con fibrinólisis alterada, resistencia a los agentes antiplaquetarios e hiperreactividad plaquetaria. Por otra parte, la esteatosis hepática se ha asociado con un aumento del factor inhibidor de plasminógeno (PAI-1) y del factor VII de la coagulación. Recientemente, se han descrito en pacientes no cirróticos con EHGNA, la correlación entre la formación del coágulo - riesgo de trombosis y el grado de fibrosis hepática.

La hipoalbuminemia parece ser el factor de riesgo de trombosis más consistente entre diferentes estudios, encontrando un riesgo cinco veces mayor en pacientes con albúmina menor de 1,9 g/dl.

Los estudios por imágenes de mayor utilidad en el diagnóstico de eventos tromboembólicos en pacientes cirróticos son: angiografía (sigue siendo la prueba de oro), ecotomografía doppler-duplex, TAC. La Tromboelastografía (TEG) es un test que permite evaluar la dinámica de la sangre para coagular y también la de factores plasmáticos y celulares, pero su utilidad para determinar el riesgo de trombos en el paciente con cirrosis, está aun por demostrarse.

Las estrategias terapéuticas en pacientes con cirrosis y eventos tromboembólicos varían, desde la anticoagulación y trombectomía, hasta el shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS). Es motivo de grandes controversias, indicar anticoagulación profiláctica a pacientes con cirrosis, quienes ya presentan fallas en la síntesis de factores procoagulantes. Se ha indicado en pacientes cirróticos con alto riesgo de Trombosis, el uso de heparina de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K, sin embargo son cuestionables, debido a que la heparina para su acción necesita de antitrombina la cual está muy disminuida en cirrosis y los inhibidores de la vitamina K prolongan el TP, alargado en este grupo de pacientes. Se están llevando a cabo investigaciones

sobre el Factor Xa y los inhibidores directos de la trombina, que pudieran tener más ventajas, en teoría, sobre la heparina y los antagonistas de la vitamina K.

Cada paciente debe ser minuciosamente estudiado y las opciones terapéuticas deben ser discutidas con un equipo multidisciplinario.

Referencias bibliográficas

1. Veldman A. et al. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VII. *Curr Med Chem* 2003;10:797-811. [[Links](#)]
2. Ousama Dabbagh et al. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *CHEST* 2010;137(5):1145-1149. [[Links](#)]
3. Tellez-Avila et al. Trastornos de coagulación en el Cirrótico. *Revista de Investigación Clínica*. 2007;59(2):153-160. [[Links](#)]
4. Bosh J, Reverter JC. The coagulopathy of cirrhosis: Myth or reality. *Hepatology* 2005;41:434-5. [[Links](#)]
5. Caldwell SH, Chang C, Macik bg. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease; A break with tradition in need of controlled trials. *Hepatology* 2004;39:592-8. [[Links](#)]
6. Caldwell SH, Northup PG and Sundaran v. Correcting the coagulopathy of severe liver disease. Update in Treatment of liver disease. *Ars Medica* 2005;103-115. [[Links](#)]
7. Caldwell y col. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006;44:1039-1046. [[Links](#)]

8. Zhang Lei Dong, Hao Yu-Jian, Yang Ning. Value of D-dimer and protein S for diagnosis of Portal Vein thrombosis in patients with Liver Cirrhosis. J Int Med Res. 2012;41(3):664-72. [[Links](#)]

9. Shah Neeral, Northup Patrick, Caldwell Stephen. A Clinical survey of bleeding, Thrombosis and blood product use in decompensated cirrhosis patients. Ann Hepatol, 2011(5):686-690. [[Links](#)]

10. Huard Genevieve, Biloden Marc, 2012. Management of Anticoagulation for portal vein Thrombosis in individuals with cirrhosis: A Systematic Review. Int J Hepatol, (ID 672986):1-6. [[Links](#)]

11. Bernal Vanesa, Bosch Jaume, 2009. Cirrosis Hepática. Rev. Hígado; 1:867-892. [[Links](#)]

12. Abdulaziz Aldawood et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. Thrombosis Journal 2011;9:1:1-6. [[Links](#)]

13. Lisman Ton and Porter Robert. Platelet function in patients with cirrhosis. J of Hepatology 2012;56;993-999. [[Links](#)]

14. Hodge Alexander and Crispin Philip. Coagulopathy in liver disease: The Whole is greater than the sum of its parts. J of Gastroenterology and Hepatology 2010;25:1-7. [[Links](#)]

15. Lisman Ton y col. Hemostasis and thrombosis in patients with liver Disease: The up and Downs. J Hepatol 2010;3:362-371. [[Links](#)]

16. Inakiri Yasuko, Groszmann Roberto. Vascular Endothelial Dysfunction in Cirrhosis. J. Hepatol. 2007;46:927-934. [[Links](#)]

17. Fimognari y col. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. J Lab Clin Med 2005;146(4):238-43. [[Links](#)]

18. Zocco y col. Thrombotic Risk Factor in Patients with Liver Cirrhosis: Correlations with MELD Scoring System and Portal Vein Thrombosis Development. J Hepatol 2009;51(4):682-9. [[Links](#)]

19. Muhammad y col. Deep vein Thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients cirrhosis: A nationwide Analysis. Dig. Dic. Sci, 2011;56(7):2152-9. [[Links](#)]
20. Cosmas y col. Deep Vein Thrombosis in patients with advanced liver cirrhosis: a rare Conditions? Hepatol Int 2010;4:430. [[Links](#)]
21. Mammen EF. Coagulation defects in liver disease. Med. Clin. North Am. 1994;78:545-54. [[Links](#)]
22. Pernalette y col. Trombosis de Vena Porta. A propósito de 4 casos en el Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Gen. 2010; 64(4):353-355. [[Links](#)]
23. Walsh y col. Risk factors for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. Ann Pharmacother. 2013;47: 333-339. [[Links](#)]
24. Kapoor S. Pal S. Thromboelastographic evaluation of coagulation in patients with extrahepatic portal vein thrombosis and non cirrhotic portal fibrosis : A pilot study. J Gastroenterol. Hepatology. 2009;24:992-7 [[Links](#)]
25. Lesmana y col. Deep Vein Thrombosis in Patients with Advanced Liver Cirrhosis: rare Conditions? Hepatol Int, 2010;4:433- 438. [[Links](#)]
26. Tsochatzi EA et al. Systematic Review: portal vein thrombosis in cirrhosis. Alimentary Pharmacology and Therapeutic. 2010; 31:366-374. [[Links](#)]
27. Maruyama y col. De Novo Portal Vein Thrombosis in Virus- related Cirrhosis: Predictive factors and Long Term Outcomes. Am J Gastroenterol. 2013;108(4):568-74. [[Links](#)]
28. Walsh y col. Risk factors for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. Ann Pharmacother. 2013;47: 333-339. [[Links](#)]
29. Uncos Diego. Sistema de Coagulación: Conceptos Básicos. Rev. Arg. Anest. 2006; 64(1):37-55. [[Links](#)]

30. Francos, Valla, Durano. Portal Vein Thrombosis, Cirrhosis, and liver transplantation, J Hepatol; 2012; 57:203-212. [[Links](#)]
31. Bechman y Col. Dosing and Monitoring of low molecular weight heparin in cirrhotic patients. Liver Int 2011;31:1064. [[Links](#)]
32. Tripodi. The coagulopathy of Chronic Liver disease. N Engl Med 2011;365:147-56.Gen; [[Links](#)]
33. Kiladjian y Col. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. Blood 2008;111:4922-4929 [PMID: 18250227 DOI: 10.1182/blood-2007-11-125328].
34. Kinjo y col. Portal Vein Thrombosis in liver cirrhosis. World J Hepatol.2014;27;6(2):64-71. [[Links](#)]
35. Ponziani y Col. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients. World J Gastroenterol 2012;18 (36) 5014-5020. [[Links](#)]
36. Ogren y col. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. World J Gastroenterol 2006;12:2115-2119. [[Links](#)]