



■ Artículo original

Papel de la apendicectomía en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) en México

Picazo-Ferrera K,¹ Bustamante-Quan Y,¹ Santiago-Hernández J,² Yamamoto-Furusho JK.²

- 1 Escuela de Medicina, Universidad Panamericana. México, D. F.
- 2 Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D. F.

Recibido el 23 de junio de 2011; aceptado el 1 de septiembre de 2011.

■ Resumen

Introducción: La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de etiología desconocida. Se ha encontrado una relación protectora entre la apendicectomía y la CUCI, aunque no se ha estudiado a fondo la relación del momento de la misma, con el impacto en el cuadro clínico de la enfermedad.

Objetivo: Estudiar el impacto de la apendicectomía con el curso clínico de pacientes Mexicanos con CUCI.

Métodos: Se estudiaron un total de 114 pacientes con diagnóstico de CUCI de enero de 2007 a junio

Palabras clave: Apendicectomía, colitis ulcerativa crónica idiopática, factores de riesgo, colectomía, enfermedad inflamatoria intestinal, México.

■ Abstract

Introduction: *Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease with an unknown etiology. There have been negative suggestions relating appendectomy and UC, although there are no studies that correlate the time where the appendectomy was performed with the clinical course of the disease.*

Objective: *To analyze the relationship between appendectomy and the clinical behavior in Mexican patients with ulcerative colitis.*

Methods: *From January 2007 to June 2010, 114 patients with UC were analyzed. Clinical and demographic data were collected from medical records.*

Keywords: Appendectomy, ulcerative colitis, risk factors, colectomy, inflammatory bowel diseases.

de 2010. Se revisaron los expedientes clínicos para analizar las variables demográficas y clínicas. Se dividieron en casos (pacientes con CUCI y apendicectomía, n = 38) y controles (pacientes con CUCI sin apendicectomía, n = 76).

Resultados: En el grupo de los casos, se les realizó colectomía a 42.1% comparado con 15.7% del grupo control ($p = 0.003$, RM = 3.59, IC = 1.36 - 9.63). Dieciocho pacientes (47.3%) con apendicectomía presentaron manifestaciones extraintestinales, siendo las más frecuentes: artralgias (36.8%) y colangitis esclerosante primaria (10.5%). Los pacientes con apendicectomía previa al diagnóstico de CUCI, desarrollaron con mayor frecuencia manifestaciones extraintestinales (41.6%), comparado con 5.5% de los pacientes con apendicectomía posterior al diagnóstico ($p = 0.02$, RM = 6.75, IC = 1.2-57.7).

Conclusión: La apendicectomía está asociada a la realización de colectomía. Se observó que la apendicectomía previa al diagnóstico se asoció con el desarrollo de manifestaciones extraintestinales en pacientes mexicanos con CUCI.

The patients were classified in two groups: cases (UC patients with appendectomy) and controls (UC patients without appendectomy).

Results: Among cases 42.1% needed colectomy vs. 15.7% in the control group ($p = 0.003$, OR = 3.59, CI = 1.36 - 9.63). Eighteen patients (47.3%) with appendectomy presented extraintestinal manifestations including arthropathy (36.8%) and primary sclerosing cholangitis (10.5%). Extraintestinal manifestations were more frequent in patients with appendectomy prior to the diagnosis of UC (41.6%), compared to 5.5% of the patients with appendectomy after the UC diagnosis ($p = 0.02$, OR = 6.75, CI = 1.2 - 57.7).

Conclusion: Appendectomy in Mexican patients with UC is associated with more aggressive course of the disease and this translated in a higher risk for colectomy. An additional finding was that appendectomy prior to the diagnosis of UC is related with the development of extraintestinal manifestations.

■ Introducción

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con un curso clínico crónico y discapacitante. La respuesta inflamatoria de la CUCI está confinada a la mucosa y submucosa del colon. En la mayoría de los pacientes la afección empieza en el recto y se extiende proximalmente. Las manifestaciones clínicas involucran pujo, tenesmo y diarrea muco-sanguinolenta.¹ Un estudio reciente indicó que la frecuencia de CUCI en México ha aumentado significativamente, lo que se puede atribuir a factores genéticos y ambientales (v.gr. infecciones y parásitos).²

En los últimos años se ha encontrado una relación protectora entre la apendicetomía y la CUCI, tanto en la evolución de la enfermedad como en el

retraso de su presentación clínica^{3,4} y la necesidad de colectomía.⁵ El apéndice, antiguamente considerado como un vestigio, es un órgano linfoide inmunológicamente activo y con alta densidad de vasos linfáticos. La mayoría de los linfocitos del apéndice son células B, con una pequeña población de células T de predominio CD4+. Algunos autores han propuesto que, una vez desarrollada la CUCI, la ausencia de una fuente de activación de linfocitos B podría ser una de las causas de un curso menos agresivo de la enfermedad.^{6,7} El epitelio apendicular de los pacientes con CUCI muestra una intensa regulación de HLA clase II además de un incremento en la activación de macrófagos.⁸ El apéndice contiene los elementos necesarios para procesar antígenos, para su presentación y la generación de una respuesta inmune adquirida en forma de epitelio especializado, células dendríticas,

linfocitos T y B. Su localización anatómica también juega un papel relevante en las enfermedades inflamatorias intestinales lo que se relaciona con las especies de bacterias que colonizan el apéndice neonatal y su estabilidad en el ambiente del ciego y su proximidad con el íleon distal.⁹ Se ha observado que la apendicectomía tiene un efecto benéfico en el curso de la CUCI. Pacientes que son sometidos a apendicectomía tienen menor actividad de la enfermedad y menor riesgo de colectomía.

■ Objetivo

Investigar el curso clínico de los pacientes con apendicectomía y diagnóstico de CUCI en comparación con los pacientes con CUCI y sin apendicectomía.

■ Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles en el que se consideraron todos los pacientes con diagnóstico de CUCI atendidos en la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en el periodo comprendido entre enero de 2007 y junio de 2010.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de CUCI confirmado por histopatología, de raza mestiza y residentes mexicanos, de ambos géneros, mayores de 18 años y menores de 70 años. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran autoinmunidad concomitante, otro tipo de colitis (infecciosa, posradiación o medicamentosa), enfermedad de Crohn o colitis indeterminada. Se eliminaron del estudio aquellos enfermos con expedientes incompletos y los pacientes cuyo diagnóstico de CUCI no fuera confirmado por histopatología.

Una vez seleccionados todos los pacientes fueron divididos en dos grupos:

Casos: Pacientes con diagnóstico de CUCI a quienes se les había realizado apendicectomía.

Controles: Pacientes con diagnóstico de CUCI sin apendicectomía.

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes para obtener las características clínicas y demográficas

Análisis estadístico: Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva y se utilizaron la prueba de *t de student* o *U de Mann-Whitney*

para variables numéricas y la prueba de *Ji cuadrada* para variables categóricas. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS v15. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como significativo.

■ Resultados

Se incluyeron un total de 114 pacientes con CUCI: 38 casos y 76 controles. Ambos grupos fueron pareados en cuanto a la edad y momento del diagnóstico. La indicación o causa de la apendicectomía en el grupo de casos fue apendicitis aguda en todos los pacientes. Las características demográficas y clínicas se muestran en la **Tabla 1**.

Características demográficas y clínicas: No se encontró diferencia significativa con respecto a la edad al momento del diagnóstico entre ambos grupos. De los apendicectomizados, 63.2% y 71% de los no apendicectomizados tenían menos de 40 años al momento del diagnóstico.

Se observó una distribución similar por género en ambos grupos, con un discreto predominio del género masculino (52.7% casos vs. 56.3% controles). La mayoría de los pacientes en ambos grupos tenían un tiempo de evolución de la enfermedad mayor de tres años (79% casos vs. 84% controles), con una media fue de 11.2 años, sin diferencia significativa. La edad promedio al momento de la apendicectomía fue de 25.1 años, el tiempo entre la apendicectomía y el diagnóstico de CUCI fue de 13.8 años y sólo en dos casos la apendicectomía se realizó posterior al diagnóstico de la enfermedad.

La forma más frecuente de presentación en cuanto a extensión de la CUCI fue la pancolitis que se observó en 49.9% de los casos y 48.6% en el grupo control. La presentación menos frecuente fue colitis izquierda en ambos grupos (15.7% casos vs. 25% controles), sin diferencia estadísticamente significativa.

El consumo de tabaco positivo (aquellos pacientes que fumaron y lo suspendieron, así como los que aún fuman) fue bajo en ambos grupos (21% casos vs. 15.7% controles), con un índice tabáquico promedio mayor de cinco paquetes/año.

Manifestaciones extraintestinales: No se presentaron en la mayoría de los pacientes de ambos grupos. Entre los que sí las refirieron, la más frecuente fueron las artralgias (36.8% en ambos grupos), seguida de colangitis esclerosante primaria y un caso de espondilitis en el grupo control. Al comparar ambos grupos, se encontró una diferencia

■ **Tabla 1.** Características demográficas y clínicas.

	Casos CUCI con apendicectomía (n = 38)	Controles CUCI sin apendicectomía (n = 76)	Valor de p
Edad al momento del diagnóstico	Menos de 40 años = 62.2% Más de 40 años = 36.8%	Menos de 40 años = 71.1% Más de 40 años = 28.9%	NS
Sexo	Femenino = 47.3% Masculino = 52.7%	Femenino = 44.7% Masculino = 56.3%	NS
Tiempo de evolución	Menos de tres años = 21% Más de tres años = 79%	Menos de 3 años = 16% Más de 3 años = 84%	NS
Extensión	Distal = 34.2% Izquierda = 15.7% Pancolitis = 49.9%	Distal = 26.3% Izquierda = 25% Pancolitis = 48.6%	NS
Consumo de tabaco	Positivo = 21%	Positivo 15.7%	NS
Manifestaciones extra-intestinales (en general)	Presentes = 47.3% Ausentes = 52.7%	Presentes = 39.5% Ausentes: 60%	NS
Curso clínico	Activo y después inactivo = 48.2% Intermitente = 50.9% Actividad continua = 0%	Activo y después inactivo = 43.4% Intermitente = 55.2% Actividad continua = 1.3%	NS
Colectomía	Sí = 42.1% No = 57.9%	Sí = 15.7% No = 84.3%	0.003

NS; no significativo.

significativa en la presencia de colangitis esclerosante primaria en el grupo con apendicectomía y el grupo sin apendicectomía (10.5% vs. 1.3% respectivamente, $p = 0.024$, $RM = 8.82$, $IC\ 95\% = 1.87 - 215.4$).

Se realizó un sub-análisis de las manifestaciones extraintestinales en el grupo de pacientes con apendicectomía. Se dividió a los pacientes con apendicectomía antes del diagnóstico (68.4%) y apendicectomía después del diagnóstico (31.6%). De los pacientes con apendicectomía antes del diagnóstico, 41.6% desarrollaron manifestaciones extraintestinales comparado con sólo 5.5% de los pacientes con apendicectomía después del diagnóstico de CUCI que también desarrollaron manifestaciones extraintestinales, mostrando una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.029$, $RM = 6.75$, $IC95\% = 1.2 - 57.7$).

Curso clínico: Se clasificó activo y después inactivo (a los que tuvieron un episodio de actividad de la enfermedad sin recurrencias posteriores), intermitente (con al menos una recaída al año y periodos inactivos) y actividad continua (aquellos con más de dos recaídas por año). En los dos grupos, el curso clínico intermitente predominó con

50.9% de los controles y 55.2% de los casos, sin diferencia significativa.

Tratamiento farmacológico y quirúrgico: Del total de pacientes ($n = 114$), 90 tenían un esquema de tratamiento con 5-ASA, 78.9% del total. De éstos, 22.8% pertenecía al grupo de casos y 56.1% al grupo control. Las dosis utilizadas en los pacientes variaron de entre 1.5 a 4.5 g/día.

Se informó de colectomía en 42.1% de los pacientes apendicectomizados y en 15.7% de los pacientes sin apendicectomía; con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.003$, $RM = 3.59$, $IC95\% = 1.36 - 9.63$). Tomando en cuenta ambos grupos, de los 114 pacientes se les realizó colectomía a 28. Las causas fueron: perforación ($n = 5$); megacolon tóxico ($n = 5$); sangrado masivo ($n = 6$); falta de respuesta al tratamiento médico ($n = 6$), y; displasia o cáncer ($n = 6$).

En el grupo de pacientes que requirió colectomía por displasia o cáncer, 50% tenía apendicectomía, la media de edad fue de 41.2 años, 66.6% estaba bajo tratamiento con 5-ASA más esteroide, la extensión en 100% de los casos fue pancolitis y en 83.3% de los pacientes se les clasificó como actividad continua y el tiempo transcurrido entre

el diagnóstico de CUCI y el momento de la colectomía en promedio fue de 5.7 años.

■ Discusión

En este estudio se encontró que una mayor proporción de los pacientes con CUCI apendicectomizados fueron sometidos a colectomía en comparación con aquéllos sin apendicectomía (42.1% vs. 15.7%) y que la apendicectomía previa al diagnóstico de CUCI se asoció con el desarrollo de manifestaciones extra-intestinales. Actualmente existen dos factores ambientales bien establecidos que afectan el curso de la CUCI: la apendicectomía y el tabaquismo.¹⁰ Muchos informes de casos han sugerido que la apendicectomía realizada después de haberse presentado la CUCI puede ser una opción terapéutica para disminuir el progreso de la enfermedad. Se ha observado que la apendicectomía previa al diagnóstico de CUCI se relaciona a una menor tasa de recaída, medida por la necesidad de esteroides vía oral.¹¹ Un estudio sueco informó que la proporción de pacientes con apendicectomía y sin apendicectomía que requirieron cirugía luego de 10 años fue 16% y 33% respectivamente ($p = 0.05$).¹²

De acuerdo con nuestros resultados, podemos inferir que la apendicectomía en población mexicana con CUCI no es un factor protector o benéfico como se ha informado. Por el contrario, parece ser un factor de riesgo que predispone a un curso clínico más agresivo ya que en el sub-análisis que realizamos, la apendicectomía antes del diagnóstico de la CUCI parece predisponer a una mayor frecuencia de manifestaciones extra-intestinales. Al igual que nosotros, otros investigadores han estudiado la actividad de CUCI en pacientes apendicectomizados y sin apendicetomía sin encontrar diferencias en el curso de la enfermedad.¹³ Un estudio realizado en Australia describió que la apendicectomía realizada antes del diagnóstico de colangitis esclerosante primaria, con o sin enfermedad inflamatoria intestinal, no mostraba ninguna diferencia en el curso de la enfermedad.¹⁴ Una serie de casos en Dinamarca señaló que la apendicectomía no parecía tener un efecto significativamente benéfico sobre las tasas de admisión en pacientes con CUCI.¹⁵ En cuanto a las manifestaciones extra-intestinales se encontró que 10.5% de los pacientes con apendicectomía y CUCI presentaron colangitis esclerosante primaria en contraste

con 1.3% de los pacientes sin apendicectomía. Se ha encontrado que la apendicectomía sólo representa un factor protector cuando existió previamente inflamación.¹⁶ En una revisión sistemática del tema se encontró que los estudios en pacientes con CUCI y apendicectomía proporcionan información limitada y datos que se contradicen respecto a la evolución de la enfermedad.¹⁷

El posible papel protector de la apendicectomía contra el desarrollo de cáncer de colon en pacientes con CUCI quedó de manifiesto en un estudio reciente en el que ninguno de los pacientes con apendicectomía desarrolló cáncer de colon en contraste con 11 pacientes del grupo sin apendicectomía.⁹ En nuestra muestra sólo 21.4% de los pacientes que requirieron colectomía fue debido a neoplasias; de éstos, 50% habían sido apendicectomizados. Se ha descrito una relación clara entre la inflamación intestinal y la incidencia de cáncer colorrectal, sin embargo hay variables que influyen en este desenlace como el tiempo de duración de la enfermedad y la cantidad de mucosa involucrada. Como se describió anteriormente la mayoría de nuestros pacientes manifestaron una actividad continua y en todos los casos tuvieron pancolitis.¹⁸

Existen algunas posibles explicaciones sobre el por qué los resultados de nuestro estudio son diferentes a los encontrados en otras poblaciones. Debemos tomar en cuenta que las principales teorías sobre el desarrollo de la CUCI se basan en la interacción de la flora bacteriana con los patógenos ambientales, los cuales son diferentes en nuestro medio y en otros países.^{19,20} Otra posibilidad es que el apéndice actúa como un inmunomodulador y al ser removido se provoca una reacción inmunológica generalizada por un desbalance inmunitario, lo cual también se podría correlacionar con la mayor presencia de manifestaciones extraintestinales. Un estudio experimental en ratones confirmó que la flora comensal del colon contribuye a la expansión de células CD4+ Th17, las cuales inician la inflamación de la mucosa del colon.²¹

Recientemente se ha propuesto que la apendicectomía podría funcionar como tratamiento para pacientes en los cuales la CUCI se manifiesta con un predominio de afección distal. Se publicó un estudio de pacientes con proctitis ulcerativa refractaria a tratamiento farmacológico que fueron sometidos a apendicectomía, de los cuales 90% informaron una disminución en la actividad clínica y 40% tuvo resolución total de los síntomas,²²

aún en aquellos pacientes en los que se observó un infiltrado inflamatorio en el apéndice.²³ Se ha observado que el curso clínico no se modifica, exista o no involucro del apéndice.²⁴ Es importante señalar que estos resultados se obtuvieron en pacientes con afección distal, muy diferente a nuestro grupo en el que la extensión más frecuente fue la pancolitis.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, como un tamaño de muestra relativamente pequeño y un sesgo de referencia, ya que nuestra población es tomada de un centro de alta especialidad donde probablemente se encuentren casos más agresivos de la enfermedad. Sin embargo, considerando la baja prevalencia de la CUCI en México, el tamaño de la muestra que alcanzamos en nuestro estudio es considerable. Cabe mencionar que la indicación de apendicectomía en todos nuestros casos fue apendicitis aguda aunque no contamos con el informe histopatológico de la pieza quirúrgica, lo cual podría significar otra limitante de nuestro trabajo. El efecto de la apendicectomía sobre el tratamiento médico podría no haber sido adecuadamente evaluado ya que no se utilizó ningún método objetivo para valorar el grado de apego a tratamiento. Se ha documentado que hasta un tercio de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen baja adherencia al tratamiento y el costo es un obstáculo importante.²⁵ Cabe mencionar que no existe ninguna prueba universalmente aceptada para valorar este aspecto. La población que estudiamos tiene factores de buen pronóstico para el cumplimiento con el tratamiento como son la edad, el nivel socioeconómico, tipo de tratamiento y la relación médico paciente²⁶ y mediante el interrogatorio realizado durante las visitas de control a la Clínica de Enfermedad Intestinal asumimos que el apego era aceptable en todos los pacientes.

■ Conclusión

Nuestros resultados demuestran que la apendicectomía en pacientes mexicanos con CUCI parece ser un factor asociado a un mayor riesgo de colectomía y al desarrollo de manifestaciones

extra-intestinales, principalmente si es realizada antes del diagnóstico de la enfermedad. La apendicectomía puede ser un factor predisponente a una mayor agresividad de la CUCI en pacientes mexicanos.

Referencias

1. Takahashi T. Enfermedades. Colon, recto y ano. En: Takahashi T. Correa-Rovelo JM, editores. Enfermedades médico-quirúrgicas; 1a edición. México. Editores de Textos Mexicanos, ETM; 2003.pp.408-31.
2. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:221-4.
3. Matsushita M, Takakuwa H, Matsubayashi Y. Appendix is a priming site in the development of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:4869-74.
4. Frisch M. Inverse association between appendectomy and ulcerative colitis. *BMJ* 2006;332:561-2.
5. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn disease. *Gut* 2002;51:808-13.
6. Zabana Y, Domenech E, Latorre N, et al. Apendicitis aguda en colitis ulcerosa extensa e inactiva. *Gastroenterol Hepat* 2007;30:69-73.
7. Panaccione P, Sandborn WJ. The appendix in ulcerative colitis: a not so innocent bystander. *Gastroenterology* 1999;117:272-3.
8. Cosnes J, Carbonnel F, Beugerie L, et al. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
9. Radford-Smith GL. What is the importance of appendectomy in the natural history of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(Suppl2): S72-4.
10. Dijkstra B, Bagshaw PF, Frizelle FA. Protective effect of appendectomy on the development of ulcerative colitis: matched, case-control study. *Dis Colon Rectum* 1999;42:334-6.
11. Naganuma M, Lizuka B, Torii A, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1123-6.
12. Andersson A, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;345:808-14.
13. Selby WS, Griffin S, Abraham N, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2834-8.
14. Florin T H J, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behavior of these diseases. *Gut* 2004;53:973-9.
15. Hallas J, Gaist D, Vach W, et al. Appendectomy has no beneficial effect on admission rates in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:351-4.
16. Frisch M, Pedersen B, Andersson R. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ* 2009;338:b716
17. Gardenbroek TJ, Eshuis EJ, Ponsioen CI, et al. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Disease* 2011;(in press).
18. Ullman T, Itzkowitz S. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011;140:1807-16.
19. Seksik P, Sokol H, Lepage P, et al. Review article: The role of bacteria in onset and perpetuation of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl3):11-8.
20. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:577-94.
21. Liu ZJ, Yadaav PK, Su JL, et al. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:5784-8.
22. Bolin T.D, Wong S, Crouch R, et al. Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2476-82.
23. Kroft SH, Stryker SJ, Rao MS. Appendiceal involvement as a skip lesion in ulcerative colitis. *Mod Pathol* 1994;7:912-4.
24. Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, et al. Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:180-5.
25. Ediger JP, Walker JR, Craff L, et al. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1417-26.
26. Lakatos PL. Prevalence, predictors, and clinical consequences of medical adherence in IBD: How to improve it?. *World J Gastroenterol* 2009;15:4234-9.