

Tolerancia a la preparación con fosfato de sodio para colonoscopia utilizando dos esquemas de dieta (24 vs. 12 horas): estudio aleatorizado, ciego y controlado

Tolerance to the preparation with sodium phosphate for colonoscopy using two types of diet (24 vs. 12 hours): a randomized, blind, controlled study

Martín Alonso Gómez, MD,¹ Luis Fernando Pineda, MD,² William Otero, MD.³

RESUMEN

Introducción. Las preparaciones con fosfato de sodio son las mejores toleradas, pero los estudios sostienen que los pacientes requieren mínimo 24 horas de dieta.

Pacientes y métodos. estudio prospectivo aleatorizado, controlado y ciego en 2 grupos de pacientes preparados con fosfato de sodio; uno con restricción de 24 horas y otro con restricción de 12 horas. Evaluamos la tolerancia a la preparación y su calidad.

Resultados. 207 pacientes; 104 grupo A (24 horas), y 103 grupo B (12 horas). El promedio de edad de todos los pacientes fue de 58,1 años; 139 (67,1%) mujeres. El 72,2% de los pacientes del grupo A refirieron hambre en la preparación contra 8,7% del grupo B ($p < 0.001$). Cefalea se presentó en 51% del grupo A vs. 18,4% del grupo B ($p < 0.001$). La calidad de la preparación entre los dos grupos no mostró diferencias significativas.

Conclusión. La tolerancia a la preparación para colonoscopia con fosfato de sodio es mejor con una dieta líquida de sólo 12 horas.

Palabras clave

Colonoscopia, preparación, dieta, fosfato de sodio.

SUMMARY

Introduction. Preparations with sodium phosphate have the best toleration, but studies show that the patients require at least 24 hours of diet.

Patients and methods: A prospective study was designed, with 2 groups of patients prepared with sodium phosphate (Travad); one group with diet 24 hours and other with 12 hours. The objective was to evaluate the tolerance to the preparation.

Results: 207 patients were included; 104 to group A (24 hours), and 103 to group B (12 hours). The age average of all the patients was 58.1 +/- 10.1 years. 139 (67.1%) were women. 72.2% of the patients in group A were hungry during the preparation process vs. only 8.7% of the patients in group B ($p < 0.001$). The quality of the preparation between the two groups did not show significant differences.

Conclusion. The tolerance to the preparation for the colonoscopy with sodium phosphate is better when patients have a liquid diet only for 12 hours.

Key words

Colonoscopy, preparation, diet, Sodium phosphate

¹ Internista, Gastroenterólogo. Hospital El Tunal- Profesor Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo. Centro de Enfermedades Digestivas. Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.

³ Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo. Profesor asociado de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 30-08-07/ Fecha aceptado: 14-02-08

La colonoscopia se ha posicionado como el mejor examen para evaluar las enfermedades del colon e ileon terminal. Con el aumento del cáncer en nuestro medio y la capacidad que tiene el examen para detectar tempranamente esta enfermedad (1) es predecible que cada día se van a realizar más colonoscopias. Es por ello que debemos estar preparados no sólo con profesionales muy bien entrenados en esta técnica sino con adecuados esquemas de limpieza del colon que no sólo permitan una excelente visualización del mismo sino que tengan una gran tolerancia y aceptabilidad de los pacientes (2-4).

El factor más importante en la realización de una colonoscopia es su adecuada preparación lo cual permite un procedimiento más fácil y una adecuada evaluación de toda la mucosa evitando que se escape a la visión lesiones (pólipos) cuya detección son fundamentales en la evolución al cáncer (5-7). La literatura recomienda que la preparación se debe individualizar según la edad del paciente, su hábito intestinal y las patologías de base (8, 9). No existe un método ideal para preparar los pacientes, pero al formular un protocolo de limpieza se debe tenerse en cuenta como mínimo los siguientes aspectos: restricciones en la dieta, agradable sabor, poco volumen, instrucciones fáciles de entender y pocos efectos adversos (10, 11). Usualmente todos los protocolos de preparación en el mundo recomiendan a los pacientes que deben suspender los medicamentos constipantes (Ej., loperamida o codeína) 12 a 36 horas antes, también que mínimo 24 horas antes se debe ingerir una dieta abundante en líquidos, sin residuos (agua, jugos de frutas coladas, caldos o sopas sin verduras, café o té, gelatina, gatorade, gaseosas, etc.) y suspender la ingesta de productos lácteos, jugos de color rojo o morado, así como la pulpa de frutas.

Los pacientes con estreñimiento generalmente requieren mayor tiempo de preparación. En caso de sujetos que manifiesten rechazo a ingerir altos volúmenes de la preparación, la aplicación del producto por sonda nasogástrica puede resultar útil (12).

Existen múltiples sustancias con las que se puede preparar el colon para el examen tales como: Preparaciones isoosmóticas (polietilenglicol), prepa-

raciones hiperosmóticas (fosfato monobásico y dibásico de sodio, citrato de magnesio, carbohidratos no absorbibles: manitol, lactulosa, sorbitol, picosulfato de sodio), agentes adyuvantes (estimulantes: bisacodilo, extracto de sen, aceite de castor; proquinéticos: metoclopramida) y enemas (fosfato de sodio y solución salina) (13-15).

En nuestro medio las sustancias más utilizadas son el polietilenglicol (Klean Prep o Nulitely) y las diferentes presentaciones de fosfato de sodio (Enema Travad, Travad oral, Fleet, etc.); el manitol con o sin bisacodilo es muy poco utilizado; sin embargo, un estudio reciente en nuestro medio realizado por Forero y cols (16) demostró que es una droga segura, eficaz y económica para nuestros pacientes cuando se comparó con fosfato de sodio; en este estudio, al igual que otros publicados por centros extranjeros el paciente debe tener restricciones dietarias (sin fibra) 3-7 días antes y 1-2 días de dieta totalmente líquida (sin residuo) (17, 18). Es por esto que el paciente y muchos médicos piensan que la clave de la preparación está en el ayuno y no en la sustancia que se toma, por lo cual muchos pacientes nos sorprenden con frases como: “no tomé esa sustancia, pero hace 4 días sólo tomo agua”. Los dos factores que más intervienen en la tolerancia y por tanto a una mala preparación de los pacientes para colonoscopia son la necesidad de ingerir grandes volúmenes de líquidos (4L) como es el caso de las preparaciones con polietilenglicol (PEG) y la necesidad de adherirse a una dieta líquida clara por más de 24 horas antes del examen, la cual se prolonga por dieta de 48 o 72 horas en algunos casos, generando en muchos pacientes sensación de hambre y síntomas como dispepsia, cefalea, etc. (19). El primer factor se ha solucionado en parte con la introducción de preparaciones con fosfato de sodio (Travad, Fleet), las cuales generan una excelente preparación del colon incluso mejor que con PEG a un menor costo y con una mejor tolerancia, sin embargo, tienen más efectos colaterales por lo cual están contraindicadas en algunos pacientes (ancianos, IRC, ICC, etc.) (20-23). En cuanto al segundo factor podemos observar que en la literatura se han realizado múltiples trabajos sobre las diferentes soluciones para preparar

el colon (PEG, fosfato de sodio, bisacodilo, etc.) (24-28) pero no hay estudios que se hayan enfocado directamente a evaluar el tema de las restricciones en la dieta, es por ello que, basados en observaciones de algunos pacientes que olvidaron hacer restricciones marcadas en la dieta y se prepararon con fosfato de sodio pero en el examen estaban bien preparados, decidimos explorar si es verdad el dogma que “la preparación con fosfato de sodio requiere una estricta dieta líquida mínimo de 24 horas” (29).

Se diseñó un estudio prospectivo aleatorizado, controlado y ciego que evaluó 2 grupos de pacientes preparados con fosfato de sodio (Travat); uno con una restricción prolongada de la dieta (24 horas, como es la recomendación actual) y otro con una pequeña restricción dietaria (12 horas), con el objetivo de conocer cuál es la tolerancia a la preparación y cómo se afectó la calidad de la misma, si al disminuir las horas de dieta líquida se mejora la tolerancia a la preparación con colonoscopia sin disminuir la calidad en la preparación.

OBJETIVOS Y PROPÓSITO

Objetivo general

Determinar si es mejor la tolerancia a la preparación para colonoscopia con fosfato de sodio disminuyendo la restricción de una dieta líquida de 24 a 12 horas sin alterar la calidad de la preparación.

Objetivos específicos

- Determinar si los pacientes que tienen una dieta líquida de 12 horas tienen mejor tolerancia a la preparación que los pacientes que tienen una restricción de 24 horas.
- Evaluar si la calidad de la preparación se ve afectada al disminuir la restricción en la dieta de los pacientes.
- Conocer cuáles son los síntomas asociados a la preparación y cómo se afectan con los dos esquemas de dieta.

- Determinar si es mejor la aceptación de la preparación para la colonoscopia cuando se disminuye la restricción en la dieta.
- Evaluar si hay diferencias en la facilidad de la colonoscopia o en la tolerancia a la misma en los dos grupos.

METODOLOGÍA

Definición del método

Nuestro trabajo es un ensayo clínico aleatorizado con evaluación ciega de los desenlaces de tolerancia y eficacia a la preparación para colonoscopia con fosfato de sodio. El cegamiento se le hace al monitor del estudio que es el encargado de llenar la encuesta para evaluar la tolerancia a la preparación y el cual desconoce a qué grupo de tratamiento pertenece el paciente. También se hace cegamiento al endoscopista quien es el encargado de evaluar el desenlace de la limpieza del colon y la capacidad de visualización. Por las diferencias en las horas de dieta líquida (24 vs. 12 horas) que debe realizar el paciente para prepararse no se podía hacer el estudio ciego para el paciente.

Los datos demográficos y la preparación corresponden a las variables de predicción y la tolerancia a la preparación y la calidad de la misma fueron tomadas como variables de desenlace.

Hipótesis conceptual

Los pacientes que se preparan para colonoscopia con una restricción de dieta líquida por 12 horas tienen una mejor tolerancia a la preparación que los pacientes que hacen una restricción de 24 horas con una calidad de preparación similar.

Población

La población corresponde a los pacientes que son atendidos en el servicio de gastroenterología de un hospital de II nivel, remitidos de otras instituciones o de la consulta externa para colonoscopia.

Muestra

La muestra fue consecutiva y la conformaron los pacientes con indicaciones para colonoscopia remitidos por médicos generales o especialistas al hospital entre el 1 de enero y el 1 de julio de 2007.

Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó sobre los parámetros de un valor alfa de 0,05 y un poder o valor B de 0,8, bajo el supuesto de que uno de los dos tratamientos debería tener una diferencia de proporción en beneficio frente al otro mínima de un 20% (0,6 vs. 0,4). El cálculo se hizo para una hipótesis operacional de dos colas con lo cual el número mínimo necesario en cada grupo debe ser de 93 pacientes (49).

SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes que aceptaran voluntariamente ser incluidos en el estudio, mayores de 18 años y menores de 75 años remitidos para colonoscopia diagnóstica, los cuales firmaran y aceptaran el consentimiento informado. Los pacientes no deben tener ningún criterio de exclusión.

Criterios de exclusión

Fueron criterios de exclusión:

- No aceptar voluntariamente participar en el estudio.
- Ser menor de 18 años, o tener más de 75 años.
- Pacientes con falla renal crónica, falla cardíaca, hipertensión arterial no controlada o alcoholismo.
- Pacientes que presenten cualquier limitación física y psíquica que impidiera la adherencia a las intervenciones evaluadas, enfermedad cerebrovascular con discapacidad severa.
- Pacientes para colonoscopia de urgencias.

- Pacientes para colonoscopia terapéutica.
- Infarto agudo de miocardio en los últimos 2 meses o angina inestable, inestabilidad hemodinámica.
- Sospecha de abdomen agudo, sospecha de perforación u obstrucción intestinal, sospecha de isquemia mesentérica, desórdenes hemorrágicos, megacolon tóxico, colitis fulminante, diverticulitis complicada, fisura anal aguda, hemorroides trombosadas aguda, colectomía parcial previa.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes

Variables demográficas

- *Edad*: años cumplidos, variable discreta
- *Género*: Masculino =1, Femenino =0, variable nominal dicotómica
- *Peso*: se anotó el peso del paciente en kilogramos, variable discreta
- *Talla*: se determinó en centímetros, variable discreta
- *Estrato socioeconómico*: se tomó el estrato de los servicios públicos del lugar de residencia del paciente: estrato 1, 2, 3, 4, ó 5. Variable nominal.
- *Nivel de educación*: se anotó el máximo nivel de educación completa del paciente así: 0= analfabeta, 1= primaria completa, 2= secundaria completa, 3= universidad completa, 4= estudios técnicos. Variable nominal.

Antecedentes clínicos

Comorbilidad: Cualquier enfermedad que requiera manejo médico a permanencia como hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad cerebrovascular, EPOC, asma bronquial, etc. Variable nominal dicotómica y categórica.

Hallazgos clínicos al ingreso

- *Dolor abdominal crónico*: cualquier dolor o disconfort ubicado en el abdomen.

- *Síndrome de intestino irritable*: dolor o disconfort abdominal que mejora con la deposición o que se presenta después de las comidas y que se asocia a cambios en la deposición.
- *Flatulencia*: presencia de más de 10 flatos en el día.
- *Diarrea*: más de tres movimientos intestinales en el día o la presencia de heces líquidas.
- *Estreñimiento*: menos de tres movimientos intestinales en la semana.
- *Rectorragia*: eliminación de sangre por el recto, de color rojo brillante o rojo oscuro, en forma de sangre pura o coágulos de sangre.
- *Pérdida de peso*: pérdida de más del 10% del peso corporal en el último año.
- Náuseas
- Vómito
- Dolor abdominal
- Distensión
- Dolor torácico
- Sed
- Mareos
- Cefalea
- Escalofríos.

VARIABLES DEPENDIENTES

Tolerancia a la preparación

Se utilizaron las siguientes variables para evaluar cuál fue la tolerancia de los pacientes a los dos esquemas de preparación:

1. ¿Qué tan fácil fue la preparación que recibió? (según la valoración subjetiva del paciente) : fácil___ ligeramente difícil___ moderadamente difícil___ extremadamente difícil___ no fue capaz de completarla___
2. ¿Le gustaría tener menos horas de dieta para la preparación? Si___ No___
3. ¿Usted rechazaría esta misma preparación si en un futuro tienen que repetirle la colonoscopia?: Si___ No___
4. Evalúe el sabor de la preparación: sin sabor___ no buen sabor pero toleró___ mal sabor___ inaceptable___
5. Usted fue capaz de completar toda la preparación: Si___ No___
6. Sintió hambre durante el proceso de la preparación: Si___ No___
7. Síntomas durante la preparación: el paciente contestó con un si o un no ante la presencia (leve a severa) de alguno de los siguientes síntomas después de que inició la preparación:

Valoración de la preparación del colon

Para valorar la calidad de la preparación el médico que realizó la colonoscopia se basó en la escala previamente reportada por Jayanthi y cols (30) la cual es así:

1. *Excelente*: poco volumen de líquido claro, se observó > 95% de la mucosa del colon examinado.
2. *Buena*: gran volumen de líquido que cubre del 5-25% de la mucosa pero se observó > 90%.
3. *Regular*: materia semisólida que se deja lavar y succionar, pero se observó > 90% de la mucosa.
4. *Pobre*: materia semisólida que no se pudo succionar o lavar y se observó < 90% de la mucosa.
5. *Inadecuada*: materia fecal sólida, fue necesario repetir el examen.

Técnicas de recolección y procedimientos

El trabajo fue aprobado por el comité de investigaciones del departamento de medicina, unidad de gastroenterología y la dirección científica de nuestro hospital, todos los pacientes remitidos para colonoscopia fueron considerados elegibles para el estudio y se incluyeron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión y que firmaron y aceptaron el consentimiento informado.

Entre enero 1 y julio 1 de 2007 fueron remitidos a la unidad de gastroenterología para colonoscopia diagnóstica 215 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el estudio de los cuales 207 aceptaron participar voluntariamente y firmaron el consentimiento informado.

Se realizó una aleatorización simple, basada en una tabla de números aleatorios generados por un programa de computador. Se utilizó el método del sobresellado el cual se le entregó al paciente en el momento de solicitar la colonoscopia, posteriormente el paciente abría el sobre y una de las enfermeras del servicio (las cuales no estuvieron involucradas en el estudio) le explicaba al paciente las instrucciones de preparación.

INSTRUCCIONES DE PREPARACIÓN PARA COLONOSCOPIA

Todos los pacientes fueron preparados con dos frascos de 133 ml de “Travad” oral: 16 g fosfato de sodio monobásico y 6 g de fosfato de sodio dibásico. La enfermera dio instrucciones precisas a todos los pacientes de tomar un frasco a las 8 pm del día anterior al examen y otro en la madrugada del día de la colonoscopia (4 horas antes de la cita para el examen). Los pacientes debían mezclar con agua potable los 133 ml del Travad hasta completar un litro y tomarlo lo más pronto posible, después debían tomar por lo menos dos vasos de agua de 12 onzas cada uno.

El día del examen (4 horas antes de la cita fijada) los pacientes debían realizar nuevamente la misma mezcla (1 frasco de Travad mezclado con agua hasta completar un litro) y tomarla. En cuanto a las restricciones de la dieta los pacientes fueron divididos en dos grupos:

Grupo A: se indicó a los pacientes que deberían realizar una dieta líquida sin residuos todo el día anterior al examen (24 horas).

Grupo B: se indicó a los pacientes que el día anterior al examen podían desayunar y almorzar de manera normal, con una dieta corriente, posterior a la cual debían seguir una dieta líquida sin residuos hasta el examen (12 horas).

Una vez el paciente se presentaba al servicio para cumplir la cita de la colonoscopia, uno de los monitores del estudio, el cual desconocía la preparación que había seguido el paciente, llenaba el formulario (ver anexo).

Posteriormente el paciente pasaba a la sala de endoscopia, todas las colonoscopias fueron realizadas en la mañana por un mismo gastroenterólogo que desconocía los esquemas de preparación que había seguido el paciente.

El equipo de endoscopia que utilizamos fue un videocolonoscopio (Olympus), no se realizó sedación en ninguno de los pacientes.

CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

- Las colonoscopias fueron realizadas por un solo gastroenterólogo para evitar el sesgo interobservador en cuanto a la preparación del colon.
- Los datos del formulario de recolección no fueron conocidos por el endoscopista y fueron realizados por uno de los monitores del estudio el cual también desconocía a qué grupo estaba asignado el paciente.
- Todos los datos del formulario de recolección fueron verificados en forma independiente con la historia clínica para controlar errores de registro.
- En los métodos estadísticos se empleó la regresión logística para controlar las variables de confusión.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron digitados, depurados y analizados en el programa estadístico SPSS 10.0. En la descripción de las variables de estudio, se utilizó estadística de tipo descriptivo, para las variables categóricas (nominales u ordinales) mediante distribuciones de frecuencias y porcentuales; para las variables numéricas mediante medidas de tendencia central como el promedio, mediana y moda, y medidas de dispersión (desviación estándar y rango).

En las variables categóricas se evaluaron los factores asociados con el tipo de preparación de colonoscopia (ayuno de 12 ó 24 horas), mediante la prueba de asociación Xi-cuadrado con corrección por continuidad de Yates. En caso de frecuencias esperadas < 5 se utilizó el test exacto de Fisher. Se evaluó además la fuerza de asociación entre estos mismos factores con la OR (razón de disparidad o de ventaja) y se tomó el intervalo de confianza al 95% como prueba estadística de inferencia. En las variables continuas se determinó la diferencia entre los promedios mediante la prueba T-student para diferencias entre promedios. Para todas las pruebas se consideró un valor menor 0,05 como estadísticamente significativa.

Resultados

En total incluimos 207 pacientes, los cuales fueron aleatorizados 104 al *grupo A* (restricción dietaria por 24 horas), y 103 al *grupo B* (restricción por 12 horas en la dieta). Después de aceptar y firmar el consentimiento informado no se retiró ningún paciente. El promedio de edad de todos los pacientes fue de 58,1 +/-10,1 años con un mínimo de 34 y un máximo de 75 años; 139 (67,1%) son mujeres, la mayoría de los pacientes eran del estrato socioeconómico dos (63,3%) y el 44,9% tenía sólo educación primaria. La principal indicación del examen fueron síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable (50,7%) seguido por la presencia de sangrado digestivo bajo (15,5%).

En la tabla 1 podemos observar las principales características demográficas de los dos grupos así como las indicaciones del examen.

La tolerancia a la preparación para el examen fue catalogada como fácil por sólo el 26,9% de los pacientes del grupo A contra un 61,2% del grupo B ($p < 0,001$). A la pregunta si le gustaría tener menos horas de dieta para la preparación el 56,7% de los pacientes del grupo A contestó que sí frente al 13,6% del grupo B ($p = <0,001$); 40,4% de los pacientes del grupo A rechazarían esta preparación otra vez contra el 13,6% del grupo B ($p = <0,001$, OR 4,2 (2,01-

8,88)). Sin embargo, no se presentaron diferencias en completar la preparación (95,5 vs. 95,1%).

Tabla 1. Principales variables demográficas en los dos grupos.

Variable	GRUPO A	GRUPO B	VALOR P
Edad	57,1 (+/-10,8)	59,0 (9,1)	NS
Sexo(mujeres)	73 (70,1%)	66 (64%)	NS
Peso (Kg)	64 (+/-53,4)	65 (+/-9,4)	NS
Talla (cm)	159 (+/- 7,2)	157 (+/-8,8)	NS
Estrato II	65 (62,5%)	66 (64,1%)	NS
III	30 (28,8%)	31 (30,1%)	NS
Educación 1 ^a	45 (43,3%)	48 (46,6%)	NS
2 ^a	41 (39,4%)	36 (35,0%)	NS
Analfabeto	8 (7,7%)	11 (10,7%)	NS
Indicación			
SII	49 (47,1%)	56 (54,4%)	NS
HVDB	16 (15,4%)	16 (15,1%)	NS
Dolor abdominal	13 (12,5%)	6 (5,8%)	NS

En cuanto a los síntomas asociados con la preparación, la tabla 2 muestra las diferencias en los dos grupos, destacándose que el 72,2% de los pacientes del grupo A refirió hambre durante el proceso de la preparación contra sólo el 8,7% del grupo B ($p = <0,001$ OR 27 (11,36-66,7)) otro punto a destacar es la cefalea la cual se presentó en el 51% del grupo A vs. el 18,4% del grupo B ($p = <0,001$, OR 4,59 (2,35-9,07)). Con relación a la facilidad del procedimiento y los hallazgos no se encontraron diferencias entre los dos grupos, los datos se muestran en la tabla 3.

Tabla 2. Síntomas asociados a la preparación en colonoscopia.

Variable	Grupo A N= 104	Grupo B N=103	Valor P	OR (IC 95%)
Náusea	43 (41,3%)	41(39,8%)	NS	0,97 (0,54-1,75)
Vómito	16 (15,6%)	8 (7,8%)	NS	2,49 (0,91-7,05)
Hambre	75 (72,1%)	9 (8,7%)	< 0,001	27 (11,36-66,7)
Dolor abdominal	17 (16,3%)	10 (9,7%)	NS	1,82 (0,74-4,54)
Distensión	7 (6,7%)	3 (2,9%)	NS	2,1 (0,8-6,2)
Sed	18 (17,3%)	2 (1,9%)	0,006	10,5 (2,26-37,4)
Cefalea	53 (51%)	19 (18,4%)	<0,001	4,59 (2,35-9,07)
Escalofríos	56 (53,8%)	24 (23,3%)	<0,001	3,84 (2,03-7,31)

Tabla 3. Facilidad de la colonoscopia y principales hallazgos endoscópicos.

Variable	Grupo A	Grupo B	Valor P
Facilidad de la colonoscopia			
Fácil	48 (46,2%)	51 (49,5%)	NS
Leve dificultad	27 (26%)	32 (31,1%)	NS
Difícil	16 (15,4%)	11 (10,7%)	NS
Hallazgos endoscópicos			
Normal	69 (66,3%)	65 (63,1%)	NS
Divertículos	18 (17,3%)	21 (20,4%)	NS
Pólipos	6 (5,8%)	10 (9,7%)	NS
Cáncer	4 (3,8%)	5 (4,9%)	NS
Tiempo de colonoscopia			
Menor de 10 minutos	72 (71,4%)	86 (85,3%)	NS

La calidad de la preparación entre los dos grupos no mostró diferencias significativas; en 47 (45,2%) de los pacientes del grupo A vs. 49 (47,6%) del B fue catalogada como excelente, en 40 (38,5%) vs. 46 (44,7%) como buena, en 13 (12,5%) vs. 7 (6,8%) como regular y en 3 (2,9%) vs. 1 (1,0%) como pobre respectivamente (figura 1). Cuando la evaluación de la preparación fue catalogada como satisfactoria (definida como excelente o buena) y no satisfactoria (definida como regular, pobre o inadecuada) el grupo A tuvo 87 (83,7%) pacientes contra 95 (92,2%) pacientes del grupo B sin diferencias significativas (figura 2).

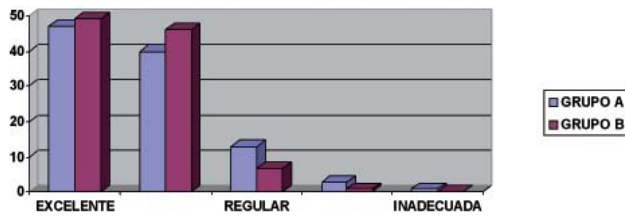


Figura 1. Evaluación de la calidad de la limpieza del colon por el endoscopista.

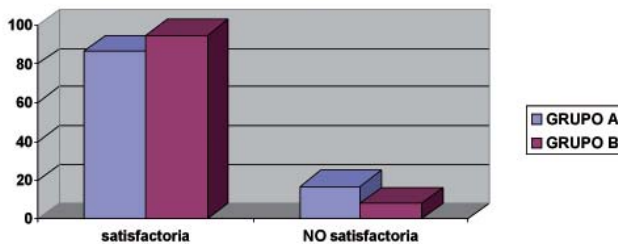


Figura 2. Evaluación combinada de la limpieza del colon como satisfactoria o no satisfactoria.

Aunque todas las colonoscopias se realizaron sin sedación, 40 (38,4%) pacientes del grupo A vs. 41 (39,8) del grupo B refirieron sentirse bien en el examen y 43 (41,3%) pacientes del grupo A vs. 42 (40,8%) del grupo B refirieron alguna molestia, sin encontrar diferencias significativas.

Finalmente la colonoscopia se logró realizar de forma completa en el 92,3% del grupo A vs. 94,2% del grupo B.

Discusión

La colonoscopia es un examen muy útil en la valoración de las enfermedades benignas del colon así como en la detección y prevención del cáncer, por ello se aconseja en EEUU que todo paciente mayor de 50 años debe realizarse este examen (31). Aunque en Colombia no tenemos consenso al respecto de que si es cierto que cada vez observamos más casos de cáncer colorrectal por lo cual cada día deberíamos hacer mas exámenes para prevenir tempranamente esta enfermedad. Sin embargo el examen tiene muchas barreras que deben ser superadas antes de poder masificarlo, estas barreras están relacionadas con las sustancias que se utilizan para preparación, las estrictas restricciones en la dieta que deben hacer los pacientes y el dolor asociado con el examen. Dentro de los esquemas de preparación se han utilizado muchas sustancias: polietilen glicol (PEG), sustancias a base de fosfato de sodio, manitol, etc. Hay más o menos consenso en la literatura mundial que la sustancia más costo efectiva para preparación es la de fosfato de sodio y se ha reservado el PEG para los pacientes que no la toleran o en los cuales está contraindicada. El fosfato de sodio disponible en nuestro medio es seguro y eficaz como lo demostró el estudio de Rosso y cols (32) en Cali por lo cual es la sustancia que preferimos para preparar a nuestros pacientes y fue la que se utilizó en este estudio. Una de las indicaciones que se debe seguir con esta preparación es una dieta estricta de líquidos claros el día anterior o 24 horas antes del examen y esto es mencionado no sólo por el fabricante sino por múltiples estudios (33-35) incluso el de Rosso y el consenso de

preparación de la ASGE (36), tomándose como un “dogma” para las preparaciones con fosfato de sodio. Estas restricciones de la dieta son incluso más severas con otros esquemas y se menciona en la literatura hasta 2 ó 3 días de dieta líquida lo cual hace que los pacientes tengan poca tolerancia y adherencia a la preparación, lo que va a afectar directamente la calidad del diagnóstico, consecuentemente la eficacia y posibilidad de los resultados a largo plazo que tenga la colonoscopia. Se ha demostrado que hasta el 25% de los pacientes programados para colonoscopia tienen una preparación inadecuada, que impide la detección sobre todo de pólipos menores de 9 mm los cuales si se dejan tienen alta posibilidad de malignidad en los siguientes 10 años (37). Esta mala preparación también tiene el inconveniente de aumentar los costos de los servicios de salud al tener la necesidad de repetir los exámenes.

Se puede alcanzar una mejor eficacia en la preparación a través de un aumento en la tolerancia a la misma; como comentamos anteriormente hay dos áreas en donde los pacientes tienen dificultades para adherirse a los regímenes; consumo de grandes volúmenes (como en la preparación con polietilén glicol) y la adherencia a una dieta estricta 24 o 48 horas antes del examen. La preparación con fosfato de sodio supera la primera dificultad ya que no requiere grandes volúmenes; la otra limitación (dieta) fue el objetivo de nuestro estudio. Basados en observaciones personales consideramos que no es necesario ser tan estrictos en la dieta, además teniendo en cuenta la farmacología del fosfato de sodio el cual actúa a los 30 minutos de ser ingerido y su acción se prolonga hasta 2 ó 4 horas después, generando un marcado efecto osmótico que lleva a una diarrea importante la cual hace “vaciar” el contenido intestinal que tenga el paciente en el momento que inicia su preparación (38) es posible que no se requieran 24 horas de dieta líquida sino únicamente 12 horas.

Realizando una exhaustiva búsqueda por las bases de datos para nuestro conocimiento este trabajo muestra por primera vez, en adultos, que no es necesario hacer una restricción de 24 horas o más en la dieta, sólo con 12 horas de dieta líquida es suficiente con una

mejor tolerancia de los pacientes que se preparan con fosfato de sodio, la cual es la sustancia más popular en el mundo y en Colombia para esta indicación.

Nuestro trabajo encontró que los pacientes del grupo B sentían que era más fácil la preparación que los del grupo A (61,2 vs. 29,6% $p < 0.001$), lo cual se ve reflejado también en la respuesta a la pregunta de si les gustaría tener menos horas de dieta para la preparación, que fue muy alta en el grupo A comparado con el B (56,7% vs. 13,6% $p < 0.001$) y a la pregunta de si rechazaría este tipo de preparación (40,4% vs. 13,6%), todo esto refleja que los pacientes del grupo B estuvieron más conformes con el esquema de preparación que se les dio.

En cuanto a la tolerancia al esquema de preparación los pacientes del grupo B mostraron una mejor tolerancia que los del grupo A lo cual se vio reflejado en que sintieron menos hambre (8,7% vs. 72,1%), cefalea (18,4% vs. 51,0%), sed y escalofríos. Es importante hacer énfasis en el hambre o el ayuno, aunque una diferencia en la restricción de la dieta de 12 horas puede parecernos a nosotros como médicos algo insignificante para el paciente puede ser muy significativo porque “aguantan menos hambre”, lo cual hace que tengan mejor tolerancia a la preparación y que probablemente no presenten otros síntomas como cefalea que en muchas ocasiones asocian con la sensación de hambre o como un desencadenante de la misma. Algunos estudios (39, 40) han demostrado que el ayuno es un estrés fisiológico que puede llevar a descompensación de los pacientes, situación que debemos tener presente para la preparación de un paciente que tiene múltiples enfermedades asociadas.

También debemos destacar de nuestro trabajo que la calidad de la preparación no se vio afectada por permitir que los pacientes comieran normalmente hasta el almuerzo del día anterior, como observamos en las gráficas 1 y 2, la evaluación de la limpieza del colon por el endoscopista fue casi idéntica en los dos grupos incluso cuando se subdividieron en satisfactoria y no satisfactoria.

Como habíamos señalado previamente, en la literatura la inmensa mayoría de los estudios realizados

a la fecha se preocupan por las sustancias que se requieren para preparación en colonoscopia y pocos se preocupan por la dieta que tienen que sufrir los pacientes. Dentro de estos pocos trabajos que se enfocaron en la dieta están el de Cohen y col (41) que le permitían a sus pacientes un desayuno normal y un almuerzo suave (sopa y sándwich) el día antes de la colonoscopia mostrando una eficacia clínica del 90% en la preparación con mejor tolerancia. La eficacia de nuestro trabajo fue similar (92,2% para el grupo B) pero nosotros no realizamos ningún tipo de restricción para que el paciente desayunara y almuzara bien como lo hace en un día normal. Reportes sobre la liberación de la dieta con PEG no han sido muy exitosos (42, 43) aunque un estudio reciente del Líbano permitió una dieta normal el día antes del examen mostrando una muy alta eficacia en la preparación y una mejor calidad de vida, sin embargo, al analizar este estudio, las colonoscopias fueron realizadas 12 a 20 horas después de que el paciente dejó de ingerir alimentos lo cual en la práctica es una restricción en la dieta (44).

Otro estudio evaluó un nuevo agente de preparación (L-glucosa) sin restricciones en la dieta líquida, pero sólo 15% de los pacientes tamizados fueron admitidos dentro del ensayo (45). Otros dos estudios publicados en forma de resumen liberaron la dieta y utilizaron citrato de magnesio y bisacodilo en tabletas; aunque los datos son incompletos los resultados muestran que la limpieza del colon y la tolerancia a la preparación fue mejor en los pacientes que se les realizó menos restricciones de la dieta (46, 47). Otro estudio fue más liberal ya que permitió una dieta sin ninguna restricción y utilizó como agentes bisacodilo y fosfato de sodio por dos días; aunque los resultados fueron aceptables los pacientes eran niños lo cual no es comparable con la población adulta donde se realizó nuestro trabajo (48).

La idea es que la atención tanto de paciente como de los médicos no se centre en la dieta (“poner a aguan-

tar hambre a los pacientes”) sino en la sustancia que se ingiere para lavar el colon, para ello debe hacerse énfasis que el último frasco de enema debe tomarse máximo 4-5 horas antes de la hora del examen para lograr una mejor preparación. Sin ser uno de los objetivos del estudio debe destacarse que aunque todas las colonoscopias fueron realizadas sin sedación, el 80,2% de los pacientes refirió sentirse bien o con alguna pequeña molestia durante el procedimiento, sólo el 15,5% refirió mucha molestia, lo cual refleja que sí es posible realizar colonoscopias sin sedación en nuestro medio con un equipo bien entrenado.

Finalmente nuestro grupo ha demostrado por primera vez en la literatura que los pacientes adultos preparados con fosfato de sodio pueden tener una restricción de la dieta sólo por 12 horas mejorando sustancialmente la tolerancia a la preparación lo cual está reflejado por menos síntomas (cefalea, hambre, sed y escalofríos) sin afectar la calidad de la preparación, esto tiene una ventaja adicional ya que a los pacientes se les puede realizar colonoscopia dentro de las 12 horas de su evaluación sin dilatar más este procedimiento.

CONCLUSIONES

1. La tolerancia a la preparación para colonoscopia con fosfato de sodio es mejor cuando los pacientes tienen una dieta líquida por sólo 12 horas que cuando es de 24 horas.
2. Los pacientes con dieta por 12 horas presentaron menos hambre y cefalea que los de 24 horas.
3. Los pacientes de 12 horas de restricción consideraron que la preparación era más fácil y aceptarían la misma preparación a diferencia de los de 24 horas de restricción.
4. La calidad de la preparación para colonoscopia con fosfato de sodio no se ve afectada por disminuir la restricción de la dieta líquida de 24 a 12 horas antes del examen.

ANEXO

Preparación con fosfato de sodio para colonoscopia; 24 vs. 12 horas de ayuno

FECHA: _____ CÉDULA: _____

NOMBRE: _____ EDAD: _____

SEXO: _____ PESO: _____

TALLA: _____ TEL: _____

Estrato de servicios públicos _____ Nivel de educación: _____

SÍNTOMAS;

Dolor abdominal _____ Flatulencia _____ Diarrea _____

Estreñimiento _____ Sangrado _____ Pérdida de peso _____

Otro: _____ Duración de las molestias _____

ANTECEDENTES:**INDICACIÓN:**

Previa colonoscopia No: _____ Si: _____ ¿Cuántas?: _____

Qué tan fácil fue la preparación que recibió: fácil _____ ligeramente difícil _____ moderadamente difícil _____
extremadamente difícil _____ no fue capaz de completarla _____

¿Le gustaría tener menos horas de dieta para la preparación? Si _____ No _____

Usted rechazaría esta preparación: Si _____ No _____

Evalúe el sabor de la preparación: sin sabor _____ no buen sabor pero toleró _____ mal sabor _____
inaceptable _____

Usted fue capaz de completar toda la preparación: Si _____ No _____

Cuántas horas pasaron desde la última toma de la preparación hasta la realización del examen _____

Sintió hambre durante el proceso de la preparación: Si _____ No _____

Síntomas durante la preparación: (leves, moderados o severos):

Náuseas _____ Vómitos _____ Dolor abdominal _____ Distensión _____ Dolor torácico _____ Sed _____

Mareos _____ Cefalea _____ Escalofríos _____

Facilidad de la colonoscopia

1- Sin esfuerzo _____ 2- Fácil _____ 3- Leve dificultad _____ 4-Difícil _____ 5-muy difícil _____

PREPARACIÓN DEL COLON

Excelente (poco volumen de líquido claro, se observó >95%)

Buena (gran volumen de líquido que cubre del 5-25% pero se observó >90%)

Regular (materia semisólida que se deja lavar y succionar, pero se observó >90%)

Pobre (materia semisólida que no se pudo succionar o lavar y se observó <90%)

Inadecuada (materia fecal sólida, repitió el examen)

HALLAZGOS COLONOSCOPIA:

1. _____ 2. _____ 3. _____

Complicaciones _____

Duración del examen al ciego: _____ minutos. _____

VALORACIÓN CUALITATIVA DEL DOLOR EN LA COLONOSCOPIA

1- No sintió molestias _____ 2- Se sintió bien _____ 3- Sintió alguna molestia _____

4- mucha molestia _____ 5- No toleró _____

REFERENCIAS

1. Neugut AI, Garbowski GC, Wayne JD et al. Diagnostic yield of colorectal neoplasia with colonoscopy for abdominal pain, change in bowel habits, and rectal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1179-1183.
2. Rex DK. Colonoscopy: A review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 353-365.
3. Chak A, Post AB, Cooper GS. Clinical variables associated with colorectal cancer on colonoscopy: A prediction model. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2483-2488.
4. Lieberman DA, de Garmo PL, Fleischer DE et al. Colonic neoplasia in patients with nonspecific GI symptoms. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 647-651.
5. Mitchell RM, McCallion K, Gardiner KR, Watson RG, Collins JS. Successful colonoscopy; completion rates and reasons for incompleteness. *Ulster Med J* 2002; 71: 34-7.
6. Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the U.K. today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004; 53: 277-83.
7. Canard JM, Arpurt JP, Boustiere C, et al. La colposcopie en France en 2004: résultat d'une enquête prospective nationale de la Société Française d'Endoscopie Digestive. *Endoscopy* 2006; 38: A1467.
8. Canard JM, Debette-Gratien M, Dumas R, et al. Enquête prospective nationale sur la pratique de l'endoscopie digestive basse en 2000. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 17-22.
9. Froelich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 378-84.
10. Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, et al. Judgment of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. *Endoscopy* 2006; 38: 456-60.
11. Rex DK, Bond JH, Feld AD. Medical/legal risks of incident cancers after clearing colonoscopies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 952-7.
12. Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR, Bratcher LL. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1687-90.

13. Hsu C-W, Imperiale TF. Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage vs. sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 276-82.
14. Tan JJ, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy – a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 247-58.
15. Tolia V, Fleming S, Dubois RS. Use of Golytely in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 468-70.
16. Forero E, Cardona H, Reyes G. Preparación intestinal para colonoscopia; comparación entre polietilenglicol y manitol. *Rev Col Gastroenterol* 2005; 20: 60-71.
17. Canard JM, Gorce D, Napoleon B, et al. Fleet phospho-soda for a better acceptability of colon preparation prior to colonoscopy: a single-blind, randomized, comparative study vs. polyethylene glycol. *Acta Endoscópica* 2001; 31: 703-8.
18. Chia YW, Cheng LC, Goh PM, et al. Role of oral sodium phosphate and its effectiveness in large bowel preparation for out-patient colonoscopy. *J R Coll Surg Edinb* 1995; 40: 374-6.
19. Clarkston WK, Tsen TN, Dies DF, Schratz CL, Vaswani SK, Bjerregaard P. Oral sodium phosphate vs. sulfate-free polyethylene glycol electrolyte lavage solution in outpatient preparation for colonoscopy: a prospective comparison. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 42-8.
20. Cohen SM, Wexner SD, Binderow SR, et al. Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 689-96.
21. Ell C, Fischbach W, Keller R, et al. A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 300-4.
22. Felt-Bersma RJ, Kooyman G, Kuipers EJ. Colonic lavage prior to colonoscopy: comparable outcomes of two polyethylene-glycol preparations and a sodium-phosphate solution. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 181-5.
23. Golub RW, Kerner BA, Wise WE Jr, et al. Colonoscopic bowel preparations— which one? A blinded, prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 594-9.
24. Gremse DA, Sacks AI, Raines S. Comparison of oral sodium phosphate to polyethylene glycol-based solution for bowel preparation for colonoscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 586-90.
25. Henderson JM, Barnett JL, Turgeon DK, et al. Single-day, divided-dose oral sodium phosphate laxative vs. intestinal lavage as preparation for colonoscopy: efficacy and patient tolerance. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 238-43.
26. Huppertz-Hauss G, Bretthauer M, Sauar J, et al. Polyethylene glycol vs. sodium phosphate in bowel cleansing for colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy* 2005; 37: 537-41.
27. Kastenberg D, Chasen R, Choudhary C, et al. Efficacy and safety of sodium phosphate tablets compared with PEG solution in colon cleansing: two identically designed, randomized, controlled, parallel group, multicenter phase III trials. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 705-13.
28. Kolts BE, Lyles WE, Achem SR, Burton L, Geller AJ, MacMath T. A comparison of the effectiveness and patient tolerance of oral sodium phosphate, castor oil, and standard electrolyte lavage for colonoscopy or sigmoidoscopy preparation. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1218-23.
29. www.ez-prep.com/.
30. Jayanthi V, Ramathilakam B, Malathi S, Dinakaran N, Balasubramanian V. Comparison of polyethylene glycol versus combination of magnesium sulphate and bisacodyl for colon preparation. *Trop Gastroenterol* 2000; 21: 18-9.
31. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-877.
32. Rosso F, Kestemberg A. Fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico en preparación de colonoscopia. *Rev Col Gastroenterol*. 2002; 17: 78-84.
33. Lapalus MG, Gaudin JL, Lemkecher T, et al. Prospective randomized singleblind trial comparing oral sodium phosphate with polyethylene glycol for colonoscopy preparation. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 29-34.
34. Law WL, Choi HK, Chu KW, Ho JW, Wong L. Bowel preparation for colonoscopy: a randomized controlled trial comparing polyethylene glycol solution, one dose and two doses of oral sodium phosphate solution. *Asian J Surg* 2004; 27: 120-4.
35. Lee J, McCallion K, Acheson AG, Irwin ST. A prospective randomized study comparing polyethylene

- glycol and sodium phosphate bowel cleansing solutions for colonoscopy. *Ulster Med J* 1999; 68: 68-72.
36. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 792-809. *AND Gastrointest Endosc* 2006; 63: 894-909. *AND Surg Endosc* 2006; 20: 1147-60.
 37. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: Update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 38-75.
 38. Schmidt LM, Williams P, King D, Perera D. Picoprep-3 is a superior colonoscopy preparation to fleet: a randomized, controlled trial comparing the two bowel preparations. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 238-42.
 39. Jackson K, Head GA, Morris BJ, Chin-Dusting J, Jones E, La Greca L, Mayorov DN. Reduced cardiovascular reactivity to stress but not feeding in Renin enhancer knockout mice. *Am J Hypertens* 2007; 20(8): 893-9.
 40. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007; 91(4): 449-58. Epub 2007 Apr 14.
 41. Cohen SM, Wexner SD, Binderow SR, Noguera JJ, Daniel N, Ehrenpreis ED, et al. Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. *Diseases of the Colon and Rectum*, 1994; 37(7): 689-696.
 42. Hsu CW, Imperiale TF. Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 276-82.
 43. Clarkston WK, Tsen TN, Dies DF, Schratz CL, Vaswani SK, Bjerregaard P. Oral sodium phosphate versus sulfate-free polyethylene glycol electrolyte lavage solution in outpatient preparation for colonoscopy: a prospective comparison. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 42-8.
 44. Aoun E, Abdul-Baki H. A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEG-electrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 213-8.
 45. Raymer GS, Hartman DE, Rowe WA, Werkman RF, Kock DL. An open-label trial of L-glucose as a colon-cleansing agent before colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58(1): 30-35.
 46. El-Baba MF, Padilla M, Madani S, Lin CH, Thomas R, Tolla V. A prospective study to assess the efficacy of bowel preparation in pediatric patients with the use of a bowel cleansing preparation and a nutritional food package compared with oral sodium phosphate. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003; 37(3): 329.
 47. Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. *Diseases of the Colon and Rectum*, 1997; 40(1): 100-104.
 48. Rapier R, Houston C. A prospective study to assess the efficacy and patient satisfaction of three bowel preparations for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 59(5): AB131.
 49. Gehan E. *Clinical Trial in Cancer Diseases*. *Environ Health Perspect* 1979; 32-23.