

# Experiencia preliminar con insuflación de dióxido de carbono versus aire en colonoscopia ambulatoria con sedación sin monitoreo de anestesiología

**Autores** Jorge L. Landaeta,<sup>1</sup> Carla M. Dias,<sup>1</sup> Ricardo J. Paternina,<sup>1</sup> Virginia Armas,<sup>1</sup> Zahira Prado,<sup>1</sup> Clotty Urdaneta,<sup>1</sup>

**Afiliaciones** Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2014;68(2):53-56. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dr. Jorge L. Landaeta, Gastroenterólogo. Policlínica Metropolitana. Caracas, Venezuela.

Correo-e: jlgastro@cantv.net, jlgastro@gmail.com

Fecha de recepción: 12 de septiembre de 2013. Fecha de revisión: 22 de mayo de 2014. Fecha de aprobación: 26 de agosto de 2014.

## Resumen

**Introducción:** El dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) es un gas rápidamente absorbido de la luz intestinal previniendo distensión abdominal, disminuyendo dolor intra y post procedimiento, requerimientos de sedación y duración del procedimiento. **Objetivo:** Comparar el efecto de la insuflación con CO<sub>2</sub> y aire en el tiempo de intubación y extubación colónica, dosis de anestésicos y dolor abdominal en pacientes sedados sin monitoreo anestesiológico. **Diseño:** Estudio prospectivo, randomizado, hospital terciario (enero-mayo 2013). **Pacientes y Métodos:** 72 pacientes fueron sometidos a colonoscopia por un endoscopista experto. Pacientes con previa cirugía de colon, mala preparación, colonoscopias terapéuticas (resección y disección) fueron excluidos. 63 pacientes completaron el estudio, insuflación con aire (33) y CO<sub>2</sub> (30). Videocolonoscopia Olympus 180 y Bomba CO<sub>2</sub> UCR Olympus fueron usados. Tiempo intubación del ciego y extubación colon, dosis de anestésicos y dolor abdominal (post-procedimiento, 30 min y 24 horas) fueron evaluados. **Resultados:** De los pacientes insuflados con aire 7(21,2%) presentaron dolor inmediatamente post colonoscopia vs 2(6,7%) CO<sub>2</sub> (p = 0,198), a los 30 minutos: 4 (12,1%) grupo aire vs 2 (6,7%) CO<sub>2</sub> (p = 0,759) y a las 24 horas: 0 (0%) aire vs 2 (6,7%) CO<sub>2</sub> (p = 0,431). Intubación cecal 4,5 ± 2,0 minutos grupo aire vs 3,9 ± 2,1 CO<sub>2</sub> (p = 0,876) Extubación colon aire vs CO<sub>2</sub> (3,9 ± 3,3 vs 5,7 ± 4,5 min) (p = 0,081). Del grupo aire 14 pacientes (42,2%) tenían cirugía abdominal previa vs 16 (53,3%) CO<sub>2</sub> (p = 0,540). En el grupo CO<sub>2</sub> se realizó terapéutica endoscópica 20 vs 11 pacientes grupo aire (p = 0,0771) Dosis Propofol 159 ± 40 mg aire vs 153 ± 63 mg CO<sub>2</sub> (p = 0,642). Uso analgésicos post procedimiento 7 (21,21%) aire vs 4 (13,33%) CO<sub>2</sub> (p = 0,624). **Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran que pareciera ser que el CO<sub>2</sub> no beneficia intubación y extubación del colon, reducción del dolor abdominal post procedimiento, dosis de propofol y uso de analgésicos en pacientes sedados sin monitoreo de anestesiología.

**Palabras Clave:** colonoscopia, insuflación CO<sub>2</sub>, insuflación aire, dolor abdominal, intubación cecal, extubación colon.

## PRELIMINARY EXPERIENCE WITH CARBON DIOXIDE VERSUS AIR INSUFFLATION IN OUTPATIENT COLONOSCOPIES WITH SEDATION IN ABSECE OF ANESTHESIOLOGY MONITORING

### Summary

**Introduction:** Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) gas is rapidly absorbed from the intestinal lumen preventing bloating, reducing intra-and post-procedure pain, sedation requirements and duration of the procedure. **Objective:** To compare the effect of CO<sub>2</sub> and air insufflation at the time of intubation and extubation colonic doses of anesthetic and abdominal pain in patients without monitoring anesthesiologist sedated. **Design:** Prospective, randomized, tertiary hospital (January-May 2013). **Patients and Methods:** 72 patients underwent colonoscopy by an experienced endoscopist. Patients with prior colon surgery, poor preparation, therapeutic colonoscopies (resection and dissection) were excluded. 63 patients completed the study, air insufflation (33) and CO<sub>2</sub> (30). Videocolonoscopy Olympus 180 and Olympus UCR CO<sub>2</sub> pump were used. Blind intubation time extubation colon, anesthetic doses and abdominal pain (post-procedure, 30 min and 24 hours) were evaluated. **Results:** Of the seven patients insufflated with air (21.2%) had pain immediately post colonoscopy vs 2 (6.7%) CO<sub>2</sub> (p = 0.198), 30 minutes: 4 (12.1%) vs. air group 2 (6.7%) CO<sub>2</sub> (p = 0.759) and 24 hours: 0 (0%) air vs 2 (6.7%) CO<sub>2</sub> (p = 0.431). Cecal intubation group air 4.5 ± 2.0 minutes vs group CO<sub>2</sub> 3.9 ± 2.1 min(p = 0.876). Extubation colon group air vs group CO<sub>2</sub> (3.9 ± 3.3 vs 5.7 ± 4.5 min) (p = 0.081). Group air 14 patients (42.2%) had previous abdominal surgery vs 16 (53.3%) CO<sub>2</sub> (p = 0.540). In the CO<sub>2</sub> group therapeutic endoscopy was performed 20 air group vs. 11 patients (p = 0.0771). Dose Propofol air 159 ± 40 mg vs. 153 ± 63 mg CO<sub>2</sub> (p = 0.642). Use post-procedure pain 7 (21.21%) air vs. 4 (13.33%) CO<sub>2</sub> (p = 0.624). **Conclusions:** Our results demonstrate that seemed to be that the CO<sub>2</sub> does not benefit bowel intubation and extubation, abdominal pain reduction post procedure, dose of propofol and analgesic use in monitoring sedated patients without anesthesia.

**Key words:** colonoscopy, CO<sub>2</sub> insufflation, air insufflation, abdominal pain, cecal intubation, extubation colon.



## Introducción

La colonoscopia ha sido considerada el procedimiento de mayor sensibilidad y especificidad entre los disponibles en la actualidad, para el diagnóstico de las enfermedades del colon. Su papel en la prevención y el diagnóstico precoz del cáncer de colon es indiscutible.<sup>1,2</sup> La comodidad del paciente durante y después del procedimiento es importante para determinar el cumplimiento de la colonoscopia en los programas de detección y vigilancia del cáncer colorrectal.<sup>3</sup>

El resultado satisfactorio de la colonoscopia depende de varios factores que inciden directamente en el rendimiento del procedimiento. Además de una profunda limpieza intestinal, es necesaria una adecuada distensión del colon para lograr la exposición de toda la mucosa y conseguir así, su correcta visualización.<sup>4</sup> Estudios recientes sobre calidad en colonoscopia subrayan la importancia de una adecuada distensión del colon como elemento indispensable para realizar una técnica correcta de retirada del endoscopio.<sup>5</sup>

El aire insuflado durante la colonoscopia permanece en el intestino durante bastante tiempo, lo que resulta en distensión intestinal prolongada, y los pacientes con frecuencia se quejan de dolor abdominal post-procedimiento. Es probable que el aire insuflado no pueda ser completamente aspirado y el aire remanente no es absorbido fácilmente por la mucosa intestinal, causando la distensión del intestino y dolor abdominal.<sup>6</sup>

Rogers fue el primero en evaluar la factibilidad del uso de la insuflación con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) en la colonoscopia.<sup>7</sup> El uso del CO<sub>2</sub> en lugar de aire también ha demostrado que reduce el dolor y la molestia abdominal en varios estudios clínicos controlados y randomizados.<sup>8-14</sup>

Con la finalidad de hacer el procedimiento más cómodo, se ha utilizado la sedación profunda con propofol.<sup>15</sup> El beneficio adicional de la insuflación de CO<sub>2</sub> versus insuflación estándar con aire, en los pacientes que están sedados ha sido poco estudiado.

## Objetivo

El presente estudio tuvo como objetivo comparar el efecto de la insuflación con CO<sub>2</sub> versus la insuflación estándar con aire, en el tiempo de intubación del ciego y extubación colónica, dosis de anestésicos administrados y dolor abdominal post-procedimiento, en pacientes sedados sin monitoreo anestesiológico.

## Pacientes y Métodos

Llevamos a cabo un estudio prospectivo, randomizado y aleatorizado; en un hospital terciario privado de Caracas, en el período comprendido entre enero – mayo 2013. La realización del estudio fue aprobada por el comité de ética de la institución.

Se incluyeron un total de 72 pacientes que fueron sometidos a una colonoscopia realizada por un endoscopista experto. Todos los pacientes firmaron, luego de explicar los riesgos, bene-

ficios, alternativas del procedimiento, y el propósito del estudio; un consentimiento informado específico para el estudio, que fue aprobado por el comité de ética de la institución. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con cirugía previa de colon, pacientes que iban a ser sometidos a colonoscopias terapéuticas (resección mucosal endoscópica y/o disección submucosal endoscópica) y pacientes con preparación sub-óptima del colon.

Datos demográficos y variables del procedimiento se registraron por cada paciente: edad, sexo, indicación de la colonoscopia, tipo de estudio realizado, preparación colónica, duración de la exploración, tiempo de intubación del ciego, tiempo de extubación del colon, dosis de anestésicos administrados, dolor abdominal (post – procedimiento, 30 minutos y 24 horas), realización o no de polipectomía, toma o no de biopsia, necesidad de analgesia posterior al procedimiento. Los pacientes fueron instruidos en la preparación colónica de rutina que consistió en la restricción dietética 24 horas antes del estudio, evitando verduras, frutas y alimentos ricos en fibra y la administración de 4 litros de polietileno glicol 12 horas antes de la colonoscopia.

Completaron el estudio un total de 63 pacientes, que fueron distribuidos al azar en dos grupos. Se sometieron a colonoscopia bajo insuflación con CO<sub>2</sub><sup>33</sup> y a colonoscopia bajo insuflación estándar con aire.<sup>30</sup> Todas las colonoscopias fueron realizadas por el primer autor y realizadas con videocolonoscopia estándar de Olympus (Evis Exera II CF-180). El CO<sub>2</sub> fue insuflado durante el procedimiento a través de la bomba de CO<sub>2</sub> Olympus UCR (Olympus ECR, KeyMed, Southend, Essex, United Kingdom).

Durante el procedimiento, se registraron el tiempo de intubación del ciego y el tiempo de extubación del colon. Tiempo de intubación del ciego se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio de la colonoscopia hasta que se alcanzó el ciego, mientras que el tiempo de extubación del colon, el tiempo transcurrido desde la visualización del ciego hasta el ano.

Los pacientes recibieron sedación con propofol o combinación de propofol y midazolam, ésta fue administrada por una enfermera entrenada en sedación. La cantidad total de fármacos administrados se registró al final de cada procedimiento.

Se aplicó una encuesta para evaluar presencia de dolor abdominal post-procedimiento: al concluir, a los 30 minutos y a las 24 horas de finalizada la videocolonoscopia, con la que se evaluó cualitativamente el dolor según una escala validada en recientes estudios (**Cuadro 1**).<sup>10</sup>

## Análisis estadístico

Se utilizó un test paramétrico (t de Student) para el análisis estadístico de los promedios para muestras independientes y la prueba Z de proporciones en el caso de la comparación del dolor. Se empleó el programa estadístico SPSS 14.0. Se consideraron diferencias significativas entre grupos cuando la p fue menor de 0,05.

## Resultados

Durante el periodo comprendido entre enero 2013 hasta mayo 2013, se realizaron 72 videocolonoscopias en 72 pacientes, (36



grupo Aire y 36 grupo CO<sub>2</sub>). Del grupo Aire se excluyen: un paciente por mala preparación y dos por cirugía previa de colon. Del grupo CO<sub>2</sub> se excluyen del estudio 6 pacientes (5 por cirugía previa de colon y 1 porque sólo se progresa hasta colon transverso).

De los 63 pacientes incluidos en el estudio (36 de sexo femenino y 27 sexo masculino) (**Cuadro 2**). Las indicaciones más frecuentes fueron, tanto para el grupo Aire como para el grupo CO<sub>2</sub>: dolor abdominal, hematoquezia y seguimiento de pólipos. En el grupo de pacientes sometidos a videocolonoscopía con insuflación estándar con aire el tiempo de intubación del ciego fue de 4,5 ± 2,0 minutos versus 3,9 ± 2,1 minutos del grupo con insuflación de CO<sub>2</sub>, t = 0,157 (p=0,876). El tiempo de extubación del colon del grupo aire versus el grupo CO<sub>2</sub>, 3,9 ± 3,3 minutos vs 5,7 ± 4,5 minutos, respectivamente; t = 1,777 (p = 0,081).

De los pacientes insuflados con aire 7(21,2%) presentaron dolor al concluir el procedimiento vs 2(6,7%) del grupo insuflado con CO<sub>2</sub>,  $\chi^2 = 1,657$  (p = 0,198), a los 30 minutos presentaron dolor 4(12,1%) del grupo aire vs 2(6,7%) del grupo CO<sub>2</sub>,  $\chi^2 = 0,094$  (p = 0,759) y a las 24 horas de la colonoscopia reportaron dolor 0 (0%) del grupo insuflado con aire vs 2(6,7%) del grupo CO<sub>2</sub>,  $\chi^2 = 0,621$  (p = 0,431).

La dosis del propofol utilizada en el grupo aire fue 159 ± 40 mg versus 153 ± 63 mg en el grupo insuflado con CO<sub>2</sub>, t = 0,467 (p = 0,642).

Del grupo insuflado con aire 14 pacientes (42,2%) tenían cirugía abdominal previa versus 16 pacientes (53,3%) del grupo insuflado con CO<sub>2</sub> (p = 0,540). En el grupo insuflado con CO<sub>2</sub> se realizó terapéutica endoscópica en 20 pacientes versus 11 pacientes del grupo insuflado con aire (p = 0,0771). El uso de analgésicos posterior al procedimiento fue requerido en 7 pacientes (21,21%) del grupo aire versus 4 pacientes (13,33%) del grupo insuflado con CO<sub>2</sub> (p = 0,624).

**Cuadro 1** Escala utilizada para la ponderación cualitativa del dolor

GRADOS
1: Ninguno
2: Leve
3: Moderado
4: Severo
5: Extremo

**Cuadro 2** Distribución por sexo

	Masculino	Femenino	Total
<b>Grupo Aire</b>	16 (48,48%)	17 (51,52%)	33 (100%)
<b>Grupo CO<sub>2</sub></b>	11 (36,66%)	19 (63,34%)	30 (100%)
<b>Total</b>	27 (42,85%)	36 (57,15%)	63 (100%)

**Cuadro 3** Dolor post-procedimiento Grupo AIRE

	Sí	No
<b>Dolor al concluir</b>	7 (21,21%)	26 (78,79%)
<b>Dolor a los 30 minutos</b>	4 (12,12%)	29 (87,88%)
<b>Dolor a las 24 horas</b>	0	33 (100%)

**Cuadro 4** Dolor post-procedimiento Grupo CO<sub>2</sub>

	Sí	No
<b>Dolor al concluir</b>	2 (6,66%)	28 (93,34%)
<b>Dolor a los 30 minutos</b>	2 (6,66%)	28 (93,34%)
<b>Dolor a las 24 horas</b>	2 (6,66%)	28 (93,34%)

**Cuadro 5** Procedimientos terapéuticos realizados Grupo Aire

<b>Polipectomía con asa fría</b>	7
<b>Polipectomía endoscópica</b>	2
<b>RME</b>	1
<b>Polipectomía con pinza biopsia</b>	1
<b>No terapéutica</b>	23

**Cuadro 6** Procedimientos terapéuticos realizados Grupo CO<sub>2</sub>

<b>POLIPECTOMÍA ENDOSCÓPICA</b>	7
<b>POLIPECTOMÍA CON ASA FRÍA</b>	3
<b>HEMOCLIPS</b>	4
<b>ARGON PLASMA</b>	3
<b>RME</b>	2
<b>POLIPECTOMIA CON PINZA BIOPSIA</b>	1
<b>NO TERAPÉUTICA</b>	17

## Discusión

El uso del CO<sub>2</sub> para distender el intestino grueso durante la colonoscopia, polipectomía y en estudios de bario con doble contraste está basado en su seguridad y su rápida absorción del intestino en comparación con el uso de aire para la insuflación.<sup>16</sup> Está bien establecido que la insuflación de CO<sub>2</sub> durante la realización de una colonoscopia está asociado con una reducción sustancial del dolor abdominal después del procedimiento.<sup>6,10,11,17,18</sup>

Los trabajos publicados han evaluado el grado de dolor abdominal medido según la escala analógico-visual (escala VAS), en diferentes momentos después de la colonoscopia. Por ejemplo Stevenson y cols.<sup>9</sup> publicaron los resultados de un pequeño estudio (n=56) en el que se evaluaba el efecto de la insuflación de CO<sub>2</sub> vs la insuflación con aire sobre el dolor abdominal post-colonoscopía, observando diferencias estadísticamente significativas a las 6 horas (p < 0,0005) y al día siguiente del procedimiento (p = 0,01) en el grupo en el que se utilizó CO<sub>2</sub> respecto al grupo



aire. Más tarde, Bretthauer y cols.,<sup>8</sup> demostraron que la insuflación con CO<sub>2</sub> disminuye significativamente el dolor abdominal a la hora, 3, 6 y 24 horas de la colonoscopia. También se ha postulado que la insuflación con CO<sub>2</sub> podría disminuir las necesidades de sedación, pero disponemos de menos estudios que analizan específicamente el efecto de la sedación.

En 2003, Church y cols.<sup>12</sup> publicaron los resultados de un ensayo en el que evaluaban el grado de dolor abdominal inmediatamente después de una colonoscopia, en pacientes en los que se había utilizado CO<sub>2</sub> vs aire, objetivando menos dolor abdominal a los 10 minutos de terminar la colonoscopia en el grupo de CO<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ) pero sin objetivar diferencias en relación con la sedación.

Más recientemente, Chen y cols.<sup>3</sup> realizaron un estudio donde demostraron que la colonoscopia sin sedación es un procedimiento generalmente bien tolerado, e indicaron que la insuflación de CO<sub>2</sub> durante la inserción del colonoscopio no tiene ningún beneficio en la reducción del dolor leve asociado a la inserción y que la ausencia de dolor significativo durante la extubación del colon, apoya la hipótesis que el CO<sub>2</sub> es eficaz en la reducción de el dolor abdominal posterior a la colonoscopia.

En este estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (grupo insuflación estándar con aire vs grupo insuflación con CO<sub>2</sub>) en relación a los parámetros evaluados: tiempo de intubación del ciego y extubación del colon, dolor abdominal post-procedimiento, a los 30 minutos y a las 24 horas de la exploración; y dosis de anestésicos utilizados durante la colonoscopia.

Además se evidenció en el grupo insuflación estándar con aire ningún paciente presentó dolor a las 24 horas del procedimiento en comparación con el grupo CO<sub>2</sub> donde dos pacientes presentaron dolor, probablemente esté relacionado que en este grupo de pacientes se realizaron mayor cantidad de procedimientos terapéuticos.

## Conclusiones

Nuestros resultados demuestran que la colonoscopia con insuflación estándar de aire es generalmente bien tolerada en pacientes sedados sin monitoreo de anestesiología. La insuflación de CO<sub>2</sub> no mejora el tiempo de intubación del ciego ni el tiempo de extubación del colon, ni parece reducir el dolor abdominal post procedimiento, las dosis de anestésicos requeridos y el uso de analgésicos post-procedimiento en pacientes sedados sin monitoreo de anestesiología.

## Clasificación

Área: gastroenterología

Tipo: endoscopia

Tema: colon

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

## Referencias bibliográficas

1. Rex DK. Can we fix the colonoscopy? Yes!. *Gastroenterology*. 2011;140:19-21.
2. Rex DK, Jonnson DA, Lieberman DA, et al. Colorectal cáncer

prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *American College of Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:868-77.

3. Peng-Jen Chen et al. Carbon dioxide insufflations does not reduce pain scores during colonoscope insertion in unsedated patients: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2013;77:79-89.

4. Herraiz M. Colonoscopia con insuflación de dióxido de carbono: ¿lujo o necesidad? *Gastroenterol Hepatol*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.06.002>.

5. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:33-6.

6. Wu J et al. The role of carbon dioxide insufflation in colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2012;44:128-136.

7. Rogers BH. CO<sub>2</sub> during colonoscopy for safety and comfort. *Gastrointest Endosc*. 1985;31:108-109.

8. Bretthauer M, Thiis-Evensen E, Huppertz-Hauss G, Gisselsson L, Grotmol T, Skovlund E, Hoff G. NORCCAP (Norwegian colorectal cancer prevention): a randomized trial to assess the safety and efficacy of carbon dioxide versus air insufflation in colonoscopy. *Gut* 2002;50:604-607.

9. Stevenson GW, Wilson JA, Wilkinson J, Norman G, Goodacre RL. Pain following colonoscopy: elimination with carbon dioxide. *Gastrointest Endosc* 1992;38:564-567.

10. Sumanac K, Zealley I, Fox BM, Rawlinson J, Salena B, Marshall JK, Stevenson GW, Hunt RH. Minimizing postcolonoscopy abdominal pain by using CO<sub>2</sub> insufflation: a prospective, randomized, double blind, controlled trial evaluating a new commercially available CO<sub>2</sub> delivery system. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:190-4.

11. Wong JC, Yau KK, Cheung HY, Wong DC, Chung CC, Li MK. Towards painless colonoscopy: a randomized controlled trial on carbon dioxide-insufflating colonoscopy. *ANZ J Surg*. 2008;78: 871-874.

12. Church J, Delaney C. Randomized, controlled trial of carbon dioxide insufflation during colonoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:322-326.

13. Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, Emura F, Ikehara H, Mashimo Y, Kikuchi T, Kozu T, Saito D. A pilot study to assess the safety and efficacy of carbon dioxide insufflation during colorectal endoscopic submucosal dissection with the patient under conscious sedation. *Gastrointest Endosc* 2007;65:537-542.

14. Hussein AM, Bartram CI, Williams CB. Carbon dioxide insufflation for more comfortable colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 1984;30:68-70.

15. Sipe BW, Rex DK, Latinovich D, Overley C, Kinser K, Bratcher L, Kareken D. Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002;55:815-825.

16. Brandt LJ, Boley SJ, Sammartano R. Carbon dioxide and room air insufflation of the colon. Effects on colonic blood flow and intraluminal pressure in the dog. *Gastrointest Endosc* 1986;32:324-9.

17. Yamano HO et al. Carbon dioxide insufflation for colonoscopy: evaluation of gas volume, abdominal pain, examination time and transcutaneous partial CO<sub>2</sub> pressure. *J Gastroenterol* 2010;45:1235-40.

18. Riss S, Akan B, Mikola B, et al. CO<sub>2</sub> insufflation during colonoscopy decreases post-interventional pain in deeply sedated patients: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:464-8.

