

ARTÍCULO ORIGINAL

Tolerancia y efectividad de picosulfato de sodio/magnesio/citrato comparado con polietilenglicol para limpieza intestinal



Ana Merced Ruiz Zavala*, Víctor Antonio García Guerrero,
Ángel Mario Zárate Guzmán, Adalberto Corral Medina y Rosario Valdés Lías

Servicio de Endoscopia, Unidad de Gastroenterología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Recibido el 6 de noviembre de 2015; aceptado el 10 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 17 de noviembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Limpieza colónica;
Polietilenglicol;
Picosulfato de sodio

Resumen

Introducción: La colonoscopia es el procedimiento preferido para búsqueda de enfermedades del intestino grueso, por lo que se considera el estándar de oro en la búsqueda de cáncer colorrectal. Para una visualización adecuada se requiere de una preparación intestinal simple de administrar, aceptable, bien tolerada y efectiva, con efectos adversos mínimos. El estándar de oro lo representa el polietilenglicol (PEG). La combinación de picosulfato de sodio/magnesio/citrato (PMC) está adquiriendo popularidad como agente nuevo, pero no ha sido estudiado extensamente. Nuestro objetivo es comparar la calidad de la limpieza intestinal así como la tolerancia entre ambas preparaciones en un régimen de día previo.

Material y métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo. A los pacientes se les asignó en forma aleatoria a los grupos PEG (4 l) o PMC (2 l) el día previo a la colonoscopia. Cada paciente fue entrevistado para determinar su tolerancia. La calidad de la limpieza se evaluó mediante la escala de Boston por varios endoscopistas.

Resultados: Se seleccionó a 124 pacientes, se analizaron 105. De estos, la edad promedio fue de 54.2 ± 14.4 años, eran 48 (45.7%) hombres y 57 (54.3%) mujeres. Se evaluaron los efectos colaterales a la preparación como náuseas, vómito, dolor abdominal, distensión abdominal, sed, mareo y cefalea. Las náuseas se reportaron con más frecuencia en el grupo PEG (51%, $p=0.013$). La puntuación media en la escala de Boston para el grupo PEG fue de 7.14 ± 1.31 y en el grupo PMC de 6.94 ± 1.62 , sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.32$). Con relación a la tolerancia de las preparaciones evaluadas por la escala de Likert, para PEG en promedio fue de 4.05, para PMC de 4.47, con una diferencia significativa ($p=0.014$) a favor de PMC.

* Autor para correspondencia. Dr. Balmis N.° 148 Col. Doctores C.P. 06726 Del. Cuauhtémoc, México D.F. Teléfono: 27892000 Ext.: 1202.
Correo electrónico: anaruiza@yahoo.com (A.M. Ruiz Zavala).

Conclusiones: Este estudio mostró que la limpieza intestinal con PMC es igualmente exitosa en comparación con PEG en regímenes de un día previo; asimismo, mostró que la preparación con PMC fue mejor tolerada que con PEG.

© 2016 ASOCIACIÓN MEXICANA DE ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Colon cleansing;
Polyethylene glycol;
Sodium picosulphate

Tolerability and efficacy of sodium picosulphate and magnesium citrate compared with polyethyleneglycol in bowel cleaning

Abstract

Introduction: Colonoscopy is the preferred procedure in disease of the large bowel, and is considered the reference standard in colorectal cancer detection. Adequate visualisation requires a simple, acceptable, effective, well tolerated bowel preparation, and with minimal adverse effects. The most common method for bowel cleansing is by using polyethylene glycol (PEG). The combination of sodium picosulphate and magnesium citrate (PMC) is gaining popularity as a new agent, but has not been studied extensively. The aim of this study is to compare the quality of bowel cleansing and as well as the tolerance between both preparations using a previous day regimen.

Material and methods: A prospective and randomised trial was conducted with patients being assigned to receive PEG (4 l) or PMC (2 l) the day prior to colonoscopy. Each patient was interviewed to determine their tolerance. The quality of cleaning was evaluated using Boston scale by several endoscopists.

Results: A total of 124 patients were enrolled in the study and 105 were included in the analysis. The mean age was 54.2 ± 14.4 years, and there were 48 (45.7%) male patients and 57 (54.3%) female patients. Nausea, vomiting, abdominal pain, bloating, thirst, dizziness, and headache were evaluated. Nausea was reported more often as a collateral effect in the PEG group (51%, $P=.013$). The mean score on the Boston scale for PEG group was 7.14 ± 1.31 , and for PMC group it was 6.94 ± 1.62 . There was no statistically significant difference between both groups ($P=.32$). Tolerance evaluated using a Likert scale was 4.05 for PEG and 4.47 for PMC, with this difference being significant ($P=.014$).

Conclusion: This study shows that bowel cleansing with PMC is comparable with PEG in a previous day regimen, and PMC is also better tolerated than PEG.

© 2016 ASOCIACIÓN MEXICANA DE ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La colonoscopia es el procedimiento preferido para investigar enfermedades del intestino grueso y el íleon terminal. Por consiguiente, la colonoscopia es el estándar de oro actual para la búsqueda de cáncer colorrectal debido a su alta sensibilidad diagnóstica y especificidad, así como a su capacidad para tomar muestras y remover pólipos^{1,2}. Para una realización óptima, la visualización de las lesiones de la mucosa y sus detalles, es esencial una preparación intestinal adecuada. Esto es de particular importancia cuando el objetivo es la identificación y remoción de pólipos reseables, incluyendo lesiones planas. Las preparaciones son mal toleradas generalmente, de poco gusto de los pacientes, por lo que pueden ser un impedimento para la detección del cáncer colorrectal y su vigilancia. Se ha reportado que la preparación colónica es inadecuada hasta en el 25% de los pacientes².

La preparación inadecuada del colon se asocia con procedimientos cancelados, tiempo de procedimiento

prolongado, examinación incompleta, costos incrementados, frustración del médico y ansiedad del paciente, y lo más importante, se asocia con enfermedad omitida³. Una preparación adecuada debe ser simple de administrar, aceptable, bien tolerada y efectiva para limpiar adecuadamente el colon sin alterar la mucosa colónica, plasma u homeostasis de electrolitos⁴. Tiene que estar libre de efectos adversos significativos, no debe tener contraindicaciones importantes para su uso en pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas o renales, en mujeres embarazadas ni en niños. La preparación ideal debe ser la que produzca menor impacto en la calidad de vida de los pacientes⁵. La preparación intestinal adecuada se define por la capacidad de detectar pólipos de 5 mm o mayores y, en esencia, indica la capacidad de alcanzar una inspección mucosa completa^{6,7}. La preparación subóptima ocurre con frecuencias del 25 al 40% de los casos.

Desde 1980 se cuenta con soluciones con base en el polietilenglicol (PEG) y es el estándar de preparación, con la ventaja de tener un mínimo efecto en el volumen

intravascular y en el balance de electrolitos⁷. Las soluciones basadas en PEG consisten en un polímero no absorbible de alto peso molecular en una solución de electrolitos diluidos. Se considera el estándar de oro⁸. Tradicionalmente se usan 4 l de PEG un día antes de la colonoscopia¹. La dosis recomendada es 240 ml cada 10 min hasta completar o hasta lograr un líquido rectal claro persistente.

Del 5 al 15% de los pacientes son incapaces de consumir la dosis completa por efectos adversos como distensión, náuseas y vómito. El PEG tomado en dosis divididas o separadas (2 l en la tarde previa y 2 l la mañana del procedimiento) ha mostrado mejor tolerancia y mayor efectividad que la dosis estándar de 4 l el día previo, con una preparación excelente en el 80-90% de los pacientes.

El picosulfato de sodio combinado con magnesio y citrato (PMC) actúa localmente en el colon como estimulante y laxante osmótico^{9,10}. Se usa comercialmente con óxido de magnesio y ácido cítrico para mejorar el sabor y el efecto catártico. El PCM tiene mejor tolerancia y aceptabilidad que el PEG o fosfato de sodio (NaP). Con un uso similar a todos los regímenes mencionados previamente, el PCM en un régimen de dosis de medidas mostró ser superior al régimen tradicional para la preparación intestinal. Las instrucciones son las siguientes: 2 sobres de PCM se mezclan en 150 ml de agua cada uno y se toman en dosis separadas, un día antes de la colonoscopia. Debe iniciarse entre las 4 y 6 de la tarde y tomar la segunda dosis después de 6 h, pero a menos de 9 h antes del procedimiento. El día previo al procedimiento los pacientes se limitan a una dieta líquida clara¹⁰. Esta preparación es bien tolerada y los efectos adversos son principalmente gastrointestinales, de leves a moderados.

Objetivo

1. Comparar la eficacia de la limpieza de PMC frente a la preparación de PEG tradicional.
2. Comparar la tolerancia de PMC vs. PEG en preparación tradicional.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, prolectivo, experimental y analítico en pacientes del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, que solicitaron colonoscopia en la Unidad de Endoscopia del Servicio de Gastroenterología de noviembre del 2014 a abril del 2015.

Criterios de inclusión

Hombres y mujeres de 18 a 85 años que aceptaron participar en el estudio, con firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Mujeres embarazadas o lactando, hipersensibilidad o alergia a los componentes, resección de algún segmento de colon, falla cardíaca congestiva, megacolon tóxico, íleo, condiciones quirúrgicas abdominales agudas, falla renal crónica, cirrosis descompensada, antecedente de epilepsia y enfermedad psiquiátrica.

Criterios de eliminación

Pacientes que no cumplieran el esquema de preparación elegido. Falla técnica para llegar al ciego.

Grupos de estudio

Grupo A

Se realizó preparación colónica con 4 l de PEG de forma tradicional: el día previo al estudio a partir de las 17:00 h, toman 250 ml cada 15 min hasta completar la dosis. La información se brindó mediante un folleto que explicó la forma de preparación, hora de inicio, y los probables eventos adversos que pudieran presentarse. Se indicó tomar líquidos claros el día previo, así como ayunar a partir de las 22:00 h.

Grupo B

El día previo al procedimiento, entre las 16:00 y las 18:00 h, el paciente tomó un sobre de PMC reconstituido con 150 ml de solución y, durante las horas posteriores, por lo menos 5 bebidas de 250 ml cada una de líquidos claros. El segundo sobre reconstituido lo tomó entre las 22:00 y 00:00 h y siguió tomando durante las horas posteriores por lo menos 3 bebidas de 250 ml cada una de líquidos claros.

Antes de iniciar la colonoscopia se valoró la tolerancia del paciente a la preparación intestinal interrogándolo sobre efectos adversos como náuseas, vómito, dolor abdominal, distensión abdominal, sed, mareos o cefalea así como sobre la sensación presentada con la preparación intestinal y la puntuación asignada: ninguna molestia (5), molestias leves (4), molestias moderadas (3), angustiantes (2) o muy angustiantes (1) así como el tiempo que duraron: siempre (5), casi siempre (4), a veces (3), casi nunca (2) o nunca (1).

Al término de la colonoscopia, el endoscopista que realizó el estudio evaluó la calidad de la limpieza colónica en cada segmento del colon mediante un puntaje, aplicando un cuestionario con la escala de Boston¹¹ de la siguiente manera: colon no preparado, heces sólidas (0); residuos sólidos o líquidos, la mucosa no puede verse, líquido opaco (1); residuos mínimos, la mayoría de la mucosa es visible, hay heces residuales (2); sin residuos, la mucosa de todo el segmento del colon se ve bien, sin ninguna mancha residual, ni heces ni líquido opaco (3). En esta escala, una calificación global ≥ 6 o todos los segmentos del colon con un resultado ≥ 2 traducen un colon con una preparación adecuada.

Adicionalmente se investigó sobre el hallazgo de pólipos.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión; las variables cuantitativas se expresaron en medias y desviaciones estándar; para las variables nominales se utilizaron frecuencias y porcentajes. Para comparar los grupos de variables categóricas se usó la prueba de chi cuadrada (χ^2), para comparar variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student de grupos independientes. Los resultados se consideraron significativos si $p < 0.05$. Se usó el paquete estadístico SPSS versión 17.

Tabla 1 Datos demográficos

Datos demográficos	
Edad	54.2 ± 14.4 años
Sexo n (%)	
Masculino	48 (45.7)
Femenino	57 (54.3)
Peso en kg	71.95 ± 12.85
Talla en cm	1.68 ± 9.27

Resultados

Durante el periodo de estudio se seleccionó en total a 124 pacientes: 66 pacientes pertenecientes al grupo A (PEG) y 58 pertenecientes al grupo B (PMC). Se excluyó a 3 pacientes del grupo PEG por inasistencia y a 5 por imposibilidad para llegar al ciego, así como a 11 pacientes del grupo PMC, ya que 7 pacientes no se presentaron y en 4 no se logró llegar al ciego. En total, se analizó a 105 pacientes: 58 del grupo PEG y 47 del grupo PMC. La edad promedio general fue de 54.2 ± 14.4 años, distribuidos en 48 pacientes masculinos (45.7%) y 57 pacientes femeninos (54.3%) (tabla 1, fig. 1). Respecto a la tolerancia del paciente se evaluaron náuseas, vómito, dolor abdominal, distensión abdominal, sed, mareo y cefalea (tabla 2). Se encontró mayor presencia de náuseas con PEG (51%, $p=0.013$).

Con relación a la intensidad de las molestias ocasionadas por la preparación intestinal, la puntuación media fue de 4.05 ± 0.99 para el grupo PEG mientras que para el grupo PMC fue de 4.47 ± 0.62 . Se observó menos mal-estar en el grupo PMC ($p=0.043$). Respecto al tiempo en que se presentaron las molestias, se observó en el grupo PEG una puntuación media de 2.26 ± 1.16 y en el grupo PMC

Tabla 2 Molestias presentadas por el tipo de preparación

Molestias presentadas	PEG 58 pacientes n (%)	PCM 47 pacientes n (%)
Náuseas	30 (51)	13 (27)
Vómito	7 (12)	1 (2)
Dolor abdominal	15 (26)	9 (19)
Distensión	17 (29)	11 (23)
Sed	13 (22)	15 (32)
Mareo	10 (17)	9 (19)
Cefalea	15 (26)	12 (25)

de 1.81 ± 0.97 , sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En cuanto a la calificación de Boston total, se observó una puntuación media de 7.14 ± 1.31 para el grupo PEG, mientras que en el grupo PMC la puntuación promedio fue de 6.94 ± 1.62 ; no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.32$) (fig. 2). Al comparar la calificación de Boston por segmentos entre ambos grupos, tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa (tabla 3).

En cuanto al hallazgo de pólipos, en el grupo PEG se observaron 21 pacientes con pólipos (36%) mientras que en el grupo PMC se encontraron 11 pacientes (23%), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.20$).

Discusión

Las formulaciones para preparación intestinal han sido evaluadas según su eficacia, seguridad y tolerancia. Se considera como requisito que no fueran tóxicas para el organismo. El PEG se introdujo en 1980 por Davis et al.: la dosis de 4 l un día antes del procedimiento se convirtió en el «estándar de oro» para la preparación intestinal¹² y es la base de comparación de las nuevas preparaciones, como el PMC.

Existen varios estudios que han comparado la eficacia y la tolerancia entre estas 2 preparaciones. En el estudio aleatorizado Pico-Bello-Klean¹³, Munsterman et al., al comparar

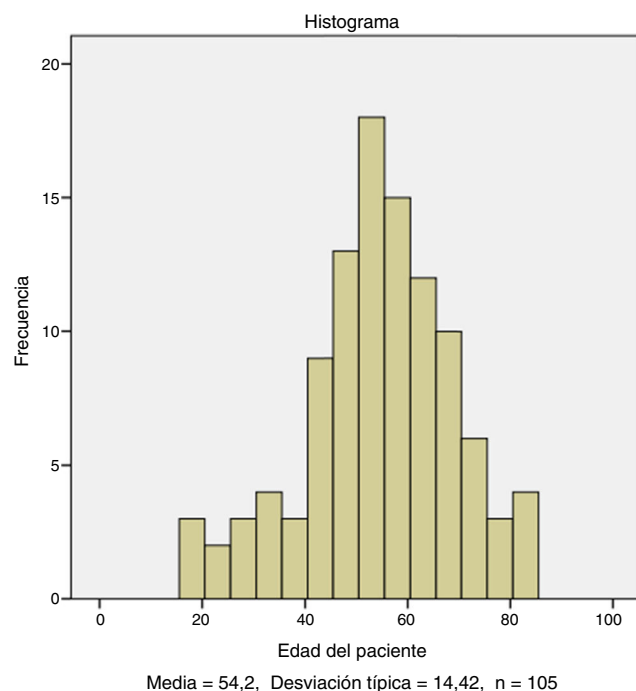
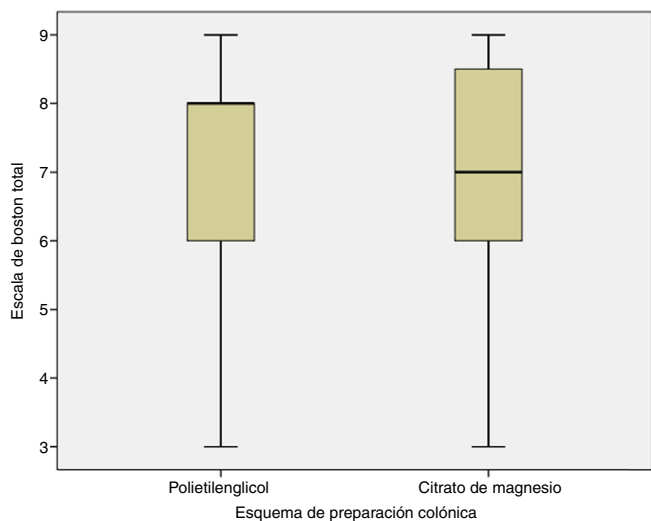
**Figura 1** Distribución de pacientes por edad.**Figura 2** Escala de Boston total entre ambos grupos.

Tabla 3 Resultados de la escala Boston por grupos

Escala de Boston	Esquema de preparación	N	Media	Desviación estándar	p
Colon derecho	PEG	58	2.24	0.68	0.77
	PMC	47	2.17	0.78	
Colon transverso	PEG	58	2.50	0.53	0.14
	PMC	47	2.38	0.64	
Colon izquierdo	PEG	58	2.40	0.59	0.56
	PMC	47	2.38	0.64	

PEG y PMC, no encontraron diferencias en la efectividad ni en la limpieza intestinal, aunque el PMC fue mejor tolerado en cuanto a síntomas de náuseas, vómito, cefalea y distensión; en nuestro estudio, solo hubo mejoría en las náuseas con PMC.

En el estudio aleatorizado multicéntrico de Voiosu et al.¹¹, los autores evaluaron una dosis de 4 l de PEG con PMC, encontraron que PEG fue ligeramente mejor que PMC en limpieza intestinal (29.5 vs. 21.3%) pero que PMC fue mejor tolerado; a diferencia de en nuestro estudio, se utilizaron 3 l de líquidos claros en el esquema con PMC. Kojecky et al.¹⁴ demostraron que la limpieza intestinal con PMC es similar a la encontrada en un régimen dividido de PEG; en este estudio, a diferencia del nuestro, se analizaron ambos tipos de preparación intestinal tanto en régimen de un día antes como en régimen dividido de ambas preparaciones. El PEG en régimen de un día antes es poco apropiado para la limpieza intestinal. En nuestro estudio solo se evaluaron regímenes de un día antes. Finalmente, Regev et al.¹⁵ utilizaron 3 sobres de PMC o 3 l de PEG un día previo a la colonoscopia y encontraron que la limpieza intestinal fue mejor en el grupo con PMC así como que la tolerancia era mejor en cuanto a náuseas y vómitos.

En el presente estudio se analizaron regímenes del día previo debido al horario matutino para la realización de los estudios, sin embargo, como se puede observar, nuestros resultados son muy similares a los reportados en la literatura, independientemente del tipo de régimen, con similar eficacia y mejor tolerabilidad del PMC en cuanto a náuseas únicamente. La calidad de la limpieza depende no solo del volumen de distribución, sino también del intervalo entre la preparación intestinal y el inicio de la colonoscopia. Cuanto menor sea el retraso, mejor es la limpieza; un intervalo óptimo es entre 3 y 5 h¹⁶. En nuestro estudio los pacientes se examinaron durante la mañana con un mínimo de 8 h y un promedio de 13 h transcurridas desde la última ingesta y el inicio del estudio, lo cual pudo afectar nuestro resultado. La calidad de la preparación también puede verse afectada por factores como edad, obesidad, resección intestinal, diabetes y estreñimiento¹⁷. En nuestro grupo no se evaluaron estos factores.

Los problemas que pueden ser causados por sobrecarga de volumen son náuseas, vómitos, distensión y dolor. Kojecky et al.¹⁴ y Regev et al.¹⁵ encontraron menos náuseas y distensión en los grupos con PMC. Nosotros solo encontramos diferencia en la presencia de náuseas, lo que puede explicarse por un menor volumen de líquido ingerido.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. El tamaño de la muestra es pequeño respecto de los estudios publicados. El horario entre la última toma y el tiempo del estudio

debido a que muchos pacientes son foráneos o confunden el horario de ingesta.

Conclusión

Este estudio muestra que la limpieza intestinal con PMC es comparable a la realizada con PEG en regímenes de un día previo. El PMC es mejor tolerado que el PEG.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflictos de interés

Ninguno.

Bibliografía

1. Sharara A, Abou R. The modern bowel preparation in colonoscopy. *Gastroenterol Clin N Am*. 2013;57:7–598.
2. Jang J, Chun H. Bowel preparations as quality indicators for colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014;20:2746–50.
3. Lim YJ, Hong SJ. What is the best strategy for successful bowel preparation under special conditions? *World J Gastroenterol*. 2014;20:2741–5.
4. Lichtenstein G, Cohen L, Uribarri J. Review article: Bowel preparation for colonoscopy-the importance of adequate hydration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:633–41.
5. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J, 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.
6. Parente F, Marino B, Crosta C. Bowel preparation before colonoscopy in the era of mass screening for colorectal cancer: A practical approach. *Dig Liver Dis.* 2009;41:87–95.
 7. Rex D, Petrini J, Baron T, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:S16–28.
 8. Kilgore T, Abdinoor A, Szary N, et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:1240–5.
 9. Kastenber 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.
 10. Voiosu T, Ratiu I, Voiosu A. Time for individualized colonoscopy bowel-prep regimens? A randomized controlled trial comparing sodium picosulphate and magnesium citrate versus 4-liter split-dose polyethylene glycol. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:129–34.
 11. Calderwood A, Jacobson B. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:686–92.
 12. 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). *Gastrointest Endosc.* 2006;63:894–909.
 13. Munsterman ID, Cleeren E, van der Ploeg T, et al. Pico-Bello-Klean study: Effectiveness and patient tolerability of bowel preparation agents sodium picosulphate-magnesium citrate and polyethylene glycol before colonoscopy. A single-blinded randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:29–38.
 14. Kojecky V, Dolina J, Kianicka B, et al. A single or split dose picosulphate/magnesium citrate before colonoscopy: Comparison regarding tolerance and efficacy with polyethylene glycol. A randomized trial. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014;23:141–6.
 15. Regev A, Fraser G, Delpre G, et al. Comparison of two bowel preparations for colonoscopy: Sodium picosulphate with magnesium citrate versus sulphate-free polyethylene glycol lavage solution. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1478–82.
 16. Seo EH, Kim TO, Park MJ, et al. Optimal preparation-to-colonoscopy interval in split-dose PEG bowel preparation determines satisfactory bowel preparation quality: An observational prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:583–90.
 17. Taylor C, Schubert ML. Decreased efficacy of polyethylene glycol lavage solution (Golytely) in the preparation of diabetic patients for outpatient colonoscopy: A prospective and blinded study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:710–4.