

Dimeticona y N-acetilcisteína Vs dimeticona, N-acetilcisteína y pancreatina para mejorar la visibilidad de la mucosa durante la panendoscopia

Mario R Pineda-De Paz, Luis A Waller-González, Rodrigo Soto-Solis

Servicio de Endoscopia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La adecuada inspección de la mucosa esofagogastrroduodenal durante la endoscopia alta puede estar limitada por la presencia de secreciones incluyendo moco, saliva, secreción gástrica y bilis; las cuales no solo pueden afectar el diagnóstico de lesiones sino tiempo y esfuerzo durante la endoscopia, al tratar de removerlas. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue comparar dos preparaciones para mejorar la visibilidad de la mucosa durante la endoscopia alta: dimeticona y N-acetilcisteína versus dimeticona, N-acetilcisteína y pancreatina. **Materiales y métodos:** Estudio aleatorizado, controlado, doble ciego que incluyó 132 pacientes que fueron a endoscopia ambulatoria de rutina; aleatorizados 1:1:1 para recibir Grupo A: agua simple 100mL; Grupo B: dimeticona 100mg y N-acetilcisteína 600mg en 100mL de agua; y Grupo C: dimeticona 100mg, N-acetilcisteína 600mg y pancreatina 300mg en 100mL de agua; administrados oralmente 30 minutos previos a la endoscopia. Para evaluar la visibilidad mucosa se usó un puntaje de 1 a 3 (1=mejor, 3= peor) en esófago, estómago y duodeno. Para la cantidad de líquido se usó una escala alfabética ABC (A=ausente o escaso, C=abundante). Se analizó la media del puntaje de visibilidad, volumen del líquido, tiempo de procedimiento, y volumen de líquido extra para lavar y alcanzar buena visibilidad. Software SPSSv21, p <0.05. **Resultados:** De los 132 pacientes incluidos, la media de edad fue 58 ±11 años, 72 (54.5%) fueron mujeres. Grupo A, B y C incluyeron 48, 36 y 48 pacientes, respectivamente. La media de puntaje de visibilidad del grupo B fue significativamente mejor que el grupo A para esófago (1 vs 1.58, p 0.000), estómago (1.33 vs 2.58, p 0.000), y duodeno (1.11 vs 2.33, p 0.000); Asimismo, el grupo C fue significativamente mejor que el A para esófago (1 vs 1.58, p 0.000), estómago (1.17 vs 2.58, p 0.000), y duodeno (1.08 vs 2.33, p 0.000). El tiempo de procedimiento en minutos fue significativamente menor en el grupo B (7.2 vs 10, p 0.000) y C (7.1 vs 10, p 0.000) al compararlos con el grupo A. También la necesidad de agua extra en mL para alcanzar una adecuada visibilidad fue menor en el grupo B (4 vs 24, p 0.000) y grupo C (3.3 vs 23, p 0.000) al compararlos con el grupo A. En cuanto al volumen de líquido en el estómago no hubo diferencias significativas entre los tres grupos. Tampoco hubo diferencias significativas entre los puntajes de visibilidad o tiempo de procedimiento entre los grupos B y C. **Conclusiones:** La preparación con dimeticona y N-acetilcisteína mejora la visibilidad de la mucosa esofagogastrroduodenal de forma significativa frente a la no preparación; además reduce el tiempo de procedimiento y la necesidad de más agua para alcanzar la la limpieza adecuada. Agregar pancreatina no supera la preparación con dimeticona y N-acetilcisteína.

Fecha de recepción: 02-08-2019

Fecha de aceptación: 16-08-2019

DOI: 10.24875/END.M19000145

Endoscopia. 2019;31(Supl 2):448-454

www.endoscopia-ameg.com

0188-9893/© 2019. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Antecedentes

La esofago-gastro-duodenoscopia (EGD) es uno de los procedimientos endoscópicos que se realiza con mayor frecuencia en los servicios de endoscopia. Su importancia radica en una amplia lista de indicaciones diagnósticas y terapéuticas. Las nuevas tecnologías y la visión de videoendoscopia han revolucionado la forma en que se puede visualizar la mucosa gastrointestinal. Sin embargo, existen circunstancias en que la mucosa no se pueda visualizar perfectamente, por abundantes secreciones gástricas, saliva, moco, o incluso bilis que al adherirse a la mucosa, las lesiones pueden pasar desapercibidas.

Probablemente las lesiones más relevantes a tener en cuenta son las lesiones premalignas y en estadio temprano asociadas a cáncer gástrico. La supervivencia después del diagnóstico, depende principalmente del estadio en el que se encuentra; por lo cual es necesario detectarlas precozmente. Diferentes estudios han reportado cáncer esofágico y gástrico en endoscopias subsecuentes respecto a una endoscopia índice, con tasas que van de 4% a 13%. (1-3).

Los principales hallazgos que limitan la adecuada visibilidad de la mucosa durante la endoscopia son la presencia de saliva, moco, secreciones gástricas, y bilis adherida a la mucosa. En la práctica endoscópica habitual y especialmente durante la realización de los procedimientos endoscópicos, se han utilizado diferentes medicamentos que ayudan a mejorar la visibilidad.

Uno de los medicamentos más utilizados es la simeticona o dimeticona, el cual disminuye la tensión y lisa las burbujas que se forman en la superficie de la mucosa. Es un medicamento muy utilizado en el tratamiento de la distensión abdominal relacionada con el síndrome de intestino irritable, así como para disminuir el exceso de flatulencia. (4-15)

La N-acetilcisteína es un medicamento utilizado frecuentemente en la intoxicación hepática por paracetamol o en la prevención de nefrotoxicidad debido al medio de contraste usado en estudios radiológicos; y una de sus propiedades es su mecanismo antioxidante que incrementa los niveles de glutatión en el hepatocito. Además, también se ha conocido su efecto en lisar el moco y mejorar la visibilidad de la mucosa gastrointestinal durante la evaluación endoscópica. (4-15)

La pancreatina es una mezcla de enzimas pancreáticas utilizada en el tratamiento de la insuficiencia páncreática exocrina. Su mecanismo es lisar las macromoléculas en el bolo alimenticio. Precisamente por ese mecanismo se considera su utilización en la preparación de

la mucosa esofagogastrroduodenal previo al procedimiento endoscópico para mejorar la visualización, disminuir el tiempo del procedimiento, disminuir el esfuerzo del endoscopista e incrementar la tasa de detección de lesiones superficiales. (4-15)

Basford, et al., en un ensayo clínico aleatorizado, evaluaron 126 pacientes aleatorizados 1:1:1 para recibir 5-10 minutos previos a la endoscopia una solución con agua 50 mL, simeticona 60 mg y NAC en el grupo A; agua sola en el grupo B; y no recibir preparación previo a la endoscopia superior en los del grupo C. Ellos encontraron un puntaje de visualización de la mucosa significativamente mejor en el Grupo A que incluyó simeticona, frente al grupo B (1.35 vs 2.11, $p < 0.001$), y frente al grupo C (1.35 vs 2.21, < 0.001). Finalmente, concluyen que la preparación con simeticona y NAC mejora significativamente la visibilidad mucosa y reduce la necesidad de lavado durante la gastroscopia. (4)

Bertoni, et al., en otro ensayo clínico aleatorizado, evaluaron la mejoría de la visibilidad de la mucosa gástrica en 330 pacientes quienes recibieron una solución placebo en un grupo, o simeticona a dosis de 65 mg, 65 mg y 195 mg en 90 mL, 30 mL y 90 mL, de agua, respectivamente. Los pacientes con simeticona independientemente de la dosis, tuvieron significativamente menos burbujas sobre la superficie mucosa. Ellos concluyen que la simeticona debería usarse de rutina previo a la gastroscopia. (5)

Chang, et al., usaron simeticona en una muestra de 1849 pacientes; el grupo A recibió 5 mL de agua con 100 mg de simeticona; grupo B: 100 mL de agua con 100 mg de simeticona; y el grupo C: 100 mL de agua, 100mg de simeticona y 200 mg de NAC. Ellos encontraron una mejoría significativamente mayor en los grupos B y C en quienes se diluyó la simeticona y/o la NAC en 100 mL de agua al compararlos con aquellos que recibieron solo simeticona en 5 mL de agua. También concluyeron que realizar la endoscopia antes o después de 30 minutos de haber administrado la preparación, no había diferencias significativas respecto a la visibilidad de la mucosa. (6)

Ming-Jen C, et al, en un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego, incluyendo 117 pacientes, comprobaron que agregar NAC a la preparación, es más efectiva que la dimeticona sola para eliminar el moco durante la endoscopia. (17)

Además de otros estudios publicados que demuestran el beneficio de dimeticona o simeticona y N-acetilcisteína (8-16); también existen guías clínicas que recomiendan su utilización, como lo menciona el consenso asiático sobre los estándares diagnósticos de la

endoscopia superior para neoplasias. Ellos recomiendan el uso de mucolíticos (N-acetilcisteína) y antiespumantes (simeticona, dimeticona) para mejorar la claridad visual durante la esofagogastroduodenoscopia, con un nivel de evidencia grado I, y un nivel de recomendación grado A (acuerdo del 100%).(7)

Por último; dos meta-análisis apoyan el uso de antiespumantes y mucolíticos como preparación previa a la endoscopia. El primero publicado en 2014 por Chen HW, et al, en Hepatogastroenterology. Ellos evaluaron 10 estudios prospectivos incluyendo 1541 pacientes; con una diferencia de media de -4.3 (IC 95% -4.95 a -3.67) a favor del uso de simeticona; y al adicionar pronase (un mucolítico) la visibilidad de la mucosa incrementó significativamente. El segundo meta-análisis incluyó 13 estudios controlados y aleatorizados, de los cuales dos evaluaron la esofagogastroduodenoscopia; también apoya el uso de antiespumantes (simeticona, dimeticona) para mejorar la visibilidad de la mucosa.(15)

Considerando los hallazgos publicados, y la falta de mayor evidencia respecto al uso de pancreatina en la preparación para endoscopia alta; nos hemos planteado si ¿Existe diferencia entre la aplicación de dimeticona más N-acetil cisteína Vs dimeticona más N-acetilcisteína más pancreatina para mejorar la visibilidad de la mucosa esofagogastroduodenal durante el procedimiento endoscópico?

El objetivo de este estudio fue comparar dos preparaciones para mejorar la visibilidad de la mucosa durante la endoscopia alta: dimeticona y N-acetilcisteína versus dimeticona, N-acetilcisteína y pancreatina.

Material y métodos

El diseño del presente trabajo es un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, para determinar si al dar una preparación de agua más dimeticona, N-acetilcisteína y pancreatina mejora significativamente la visibilidad de la mucosa esofagogastroduodenal durante los procedimientos endoscópicos. Fue aprobado por el comité de ética institucional y a todos los pacientes se les solicitó su consentimiento informado firmado. El estudio fue realizado entre marzo y junio de 2019, en el Servicio de Endoscopia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Pacientes

Se incluyeron pacientes que fueron a endoscopia alta de rutina y de forma ambulatoria en el servicio de endoscopia de nuestra institución; hombres y mujeres

mayores de 18 años. Se excluyeron pacientes para endoscopia de urgencia; pacientes tratados previamente con dimeticona, simeticona, N-acetilcisteína, sucralfato, pancreatina, anticoagulantes, y procinéticos; pacientes con estenosis o gastroparesia o trastorno de la motilidad esofagogastrointestinal previamente diagnosticada; pacientes embarazadas o puérperas; pacientes con cáncer avanzado; y pacientes con antecedentes quirúrgicos del esófago, estómago o duodeno que cambiara la anatomía normal. Se eliminaron pacientes con estenosis o signos endoscópicos de probable gastroparesia durante el procedimiento endoscópico y quienes hayan retirado su consentimiento informado.

Muestra

Basado en estudios previos evaluando dimeticona o simeticona y/o N-acetilcisteína en la preparación para gastroscopia con el objetivo de mejorar la visibilidad de la mucosa, se determinó una media del puntaje en los grupos B y C de 8 con una desviación estándar de 2.7. La desviación estándar del grupo A fue de 1.2.

Objetivo: detectar un 20% de mejoría en el puntaje de visibilidad.

Nivel de significancia 0.017 para múltiples comparaciones entre los 3 grupos.

Poder estadístico: 80%

Se obtuvo una muestra calculada de 40 pacientes por grupo, siendo en total 120 pacientes requeridos para todo el estudio. Calculando una pérdida del 20%, la muestra requerida se incrementa a 50 pacientes por grupo, siendo en total 150 pacientes requeridos para todo el estudio.

Aleatorización y cegamiento

Incluyó pacientes que fueron a endoscopia ambulatoria de rutina; aleatorizados 1:1:1 para recibir:

- Grupo A: agua simple 100mL;
- Grupo B: dimeticona 100mg y N-acetilcisteína 600mg en 100mL de agua; y
- Grupo C: dimeticona 100mg, N-acetilcisteína 600mg y pancreatina 300mg en 100mL de agua;

La aleatorización se realizó con el apoyo de la calculadora en línea www.randomization.com. Los pacientes tuvieron 8 horas de ayuno y las preparaciones fueron administradas oralmente 30 minutos previos a la endoscopia.

Tanto los pacientes como el endoscopista que realizó los procedimientos fueron cegados a la aleatorización

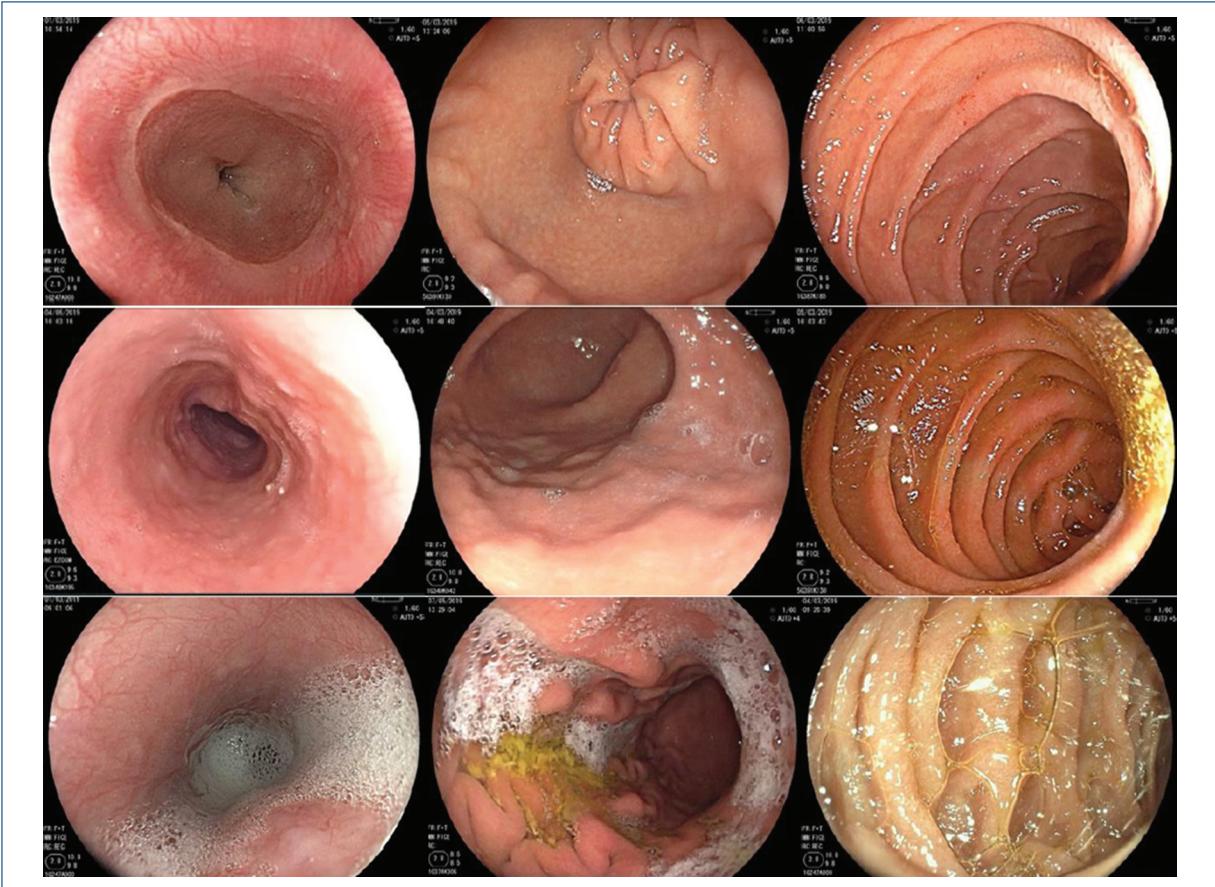


Figura 1. Puntaje de visibilidad de la mucosa en esófago, estómago y duodeno. De arriba hacia abajo 1, 2, y 3 puntos, respectivamente.

de la preparación. Los vasos donde se administró la preparación fueron cubiertos para evitar observar la solución.

Análisis estadístico

Para evaluar la visibilidad mucosa se usó un puntaje de 1 a 3 (Figura 1)

- 1= bueno,
- 2= moderado, y
- 3= malo

Este puntaje se evaluó en esófago, estómago y duodeno, respectivamente. Para la cantidad de líquido se usó una escala alfabética ABC

A= ausente o escaso,

B= moderado,

C= abundante.

El exceso de líquido fue aspirado a través del canal de trabajo del endoscopio. Los puntajes se cotejaron en tiempo real durante los procedimientos endoscópicos.

Para la asignación de los puntajes se entrenó al endoscopista con las escalas mencionadas en una prueba piloto con 10 procedimientos.

Para las características generales y demográficas se utilizó estadística descriptiva con medias y desviación estándar para variables continuas; y frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Se analizó la media del puntaje de visibilidad mediante los puntajes descritos, volumen del líquido en mililitros en la cámara gástrica, tiempo de procedimiento medido en minutos, y volumen de líquido extra en mililitros para lavar y alcanzar buena visibilidad. Para comparar estas observaciones se utilizó prueba de t de Student de muestras independientes con distribución normal. Software SPSSv21, p <0.05.

Aspectos éticos

El estudio se ajustó a las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos

Tabla 1. Características demográficas e indicaciones de los procedimientos endoscópicos.

	Grupo A (Agua simple) n = 48 (36.4%)	Grupo B NAC/ dimeticona n = 36 (27.2%)	Grupo C NAC/ dimeticona/ pancreatina n = 48 (36.4%)
Sexo femenino	20 (41.7)	32 (88.9)	20 (41.7)
Edad	58 ± 12	59 ± 10	56 ± 12
Comorbilidad			
Ninguna	16 (33.3)	12 (33.3)	4 (8.3)
Cirrosis	16 (33.3)	16 (44.4)	8 (16.7)
Diabetes	12 (25)	4 (11.1)	12 (25)
Hipotiroidismo	0	4 (11.1)	4 (8.3)
Obesidad	0	0	4 (8.3)
Indicación			
Dispepsia	12 (25)	0	16 (33.3)
HTP	12 (25)	16 (44.4)	8 (16.7)
ERGE	4 (8.3)	16 (44.4)	16 (33.3)
Bariatría	0	0	8 (16.7)
Otras	20 (41.7)	4 (11.1)	0
Tipo de anestesia			
Tópica	44 (91.7)	28 (77.8)	44 (91.7)
Sedación	4 (8.3)	8 (22.2)	4 (8.3)

HTP: hiperpresión portal, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

de la OMS (Organización Mundial de la Salud), a la Declaración de Helsinki, así como a los lineamientos establecidos por la Secretaría de Salud y por la Institución en materia de investigación clínica.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Resultados

En total se evaluaron 132 pacientes incluídos, la media de edad fue 58 ±11 años, 72 (54.5%) fueron mujeres. Grupo A, B y C incluyeron 48, 36 y 48 pacientes, respectivamente. En la **Tabla 1** se describen las características demográficas y las indicaciones de los procedimientos endoscópicos de los pacientes.

La media de puntaje de visibilidad del grupo B fue significativamente mejor que el grupo A para esófago (1 vs 1.58, p 0.000), estómago (1.33 vs 2.58, p 0.000), y duodeno (1.11 vs 2.33, p 0.000); Asimismo, el grupo C fue significativamente mejor que el A para esófago (1 vs 1.58, p 0.000), estómago (1.17 vs 2.58, p 0.000), y duodeno (1.08 vs 2.33, p 0.000), (Ver **Tabla 2**).

El tiempo de procedimiento en minutos fue significativamente menor en el grupo B (7.2 vs 10, p 0.000) y C (7.1 vs 10, p 0.000) al compararlos con el grupo A. También la necesidad de agua extra en mL para alcanzar una adecuada visibilidad fue menor en el grupo B (4 vs 24, p 0.000) y grupo C (3.3 vs 23, p 0.000) al compararlos con el grupo A. En cuanto al volumen de líquido en el estómago no hubo diferencias significativas entre los tres grupos. Tampoco hubo diferencias significativas entre los puntajes de visibilidad o tiempo de procedimiento entre los grupos B y C. (Ver **Tabla 2**).

Eventos adversos y tolerancia de la preparación

No se presentaron eventos adversos, incluyendo reacciones alérgicas a los medicamentos, náuseas o vómitos. Tampoco hubo episodios de aspiración. La tolerancia fue excelente en el 100 % de los pacientes; es decir.

Discusión

El presente estudio evaluó el impacto de la preparación con dimeticona, N-acetilcisteína y pancreatina para mejorar la visibilidad de la mucosa esofagogastrroduodenal durante el procedimiento endoscópico. La dimeticona presenta un efecto positivo en la destrucción de las burbujas gracias a que disminuye la tensión superficial de las mismas. Asimismo, también la dimeticona ejerce un efecto mucolítico que ayuda a lisar las secreciones, incluyendo la saliva, secreción gástrica y bilis, facilitando su desprendimiento y junto con el volumen líquido en escasa cantidad favorecen el lavado de la mucosa.

Estudios previos han evaluado el efecto positivo de esos medicamentos, comparando simeticona o dimeticona frente a no preparación y frente a la agregación de N-acetilcisteína, encontrando evidencia y mejoría significativa en la visualización de la mucosa esofagogastrroduodenal frente a no tratamiento.(4-10) Otros estudios han evaluado también el pronase obteniendo buenos resultados.(14) Asimismo, dos metanálisis recientes han confirmado esas observaciones.(12,15). Sin embargo, aun se requieren estudios que investiguen otros tipos de preparaciones para incrementar la visibilidad y estandarizar la metodología de la preparación.

En nuestra investigación, nosotros agregamos pancreatina a un tercer grupo comparando una mezcla de dimeticona, N-acetilcisteína, y pancreatina frente a

Tabla 2. Puntaje de visibilidad mucosa, tiempo del procedimiento, volumen de líquido intragástrico y necesidad de agua extra para alcanzar adecuada visibilidad.

	Grupo A (Agua simple) n = 48 (36.4%)	Grupo B NAC/dimeticona n = 36 (27.2%)	Grupo C NAC/dimeticona/pancreatina n = 48 (36.4%)	A vs B <i>p</i>	A vs C <i>p</i>	B vs C <i>p</i>
Esófago	1.58 ± 0.49	1 ± 0.01	1 ± 0.01	0.000	0.000	0.20
Estómago	2.58 ± 0.64	1.33 ± 0.47	1.17 ± 0.37	0.000	0.000	0.07
Duodeno	2.33 ± 0.63	1.11 ± 0.31	1.08 ± 0.27	0.000	0.000	0.67
Tiempo, min	10 ± 1.16	7.2 ± 0.63	7.1 ± 1.07	0.000	0.000	0.78
Líquido gástrico mL	1.75 ± 0.61	1.89 ± 0.74	2.08 ± 0.64	0.34	0.01	0.20
Agua extra	23.3 ± 13.2	3.3 ± 4.78	3.3 ± 4.76	0.000	0.000	0.99

Puntaje de visibilidad: 1, bueno; 2, moderado; 3, malo.

Cantidad de líquido en cámara gástrica: A = 1, escaso; B = 2, moderado; C = 3, abundante

dimeticona y N-acetilcisteína solas y frente a agua simple para evaluar el efecto placebo. De forma relevante y significativa, nosotros encontramos superioridad en el puntaje de visibilidad al utilizar dimeticona y N-acetilcisteína frente a placebo. Por sus efectos enzimáticos, se consideró que la pancreatina podría mejorar aún más la visibilidad de la mucosa; sin embargo en nuestro estudio no demostró superioridad al mezclarla con dimeticona y N-acetilcisteína cuando se comparó frente a la mezcla de esos dos medicamentos.

Nosotros también demostramos que utilizar una preparación con dimeticona y N-acetilcisteína reduce el tiempo de procedimiento endoscópico, además facilita la exploración y disminuye el esfuerzo del endoscopista y el consumo de agua extra al tratar de alcanzar el nivel de visibilidad mucosa deseada. No se reportaron efectos adversos en ninguno de los pacientes; y la tolerabilidad de los medicamentos fue bien aceptada por todos los pacientes. Interesantemente, el volumen de líquido utilizado en la mezcla de los medicamentos (100 mL), al parecer, ayudó a desprender con más facilidad las secreciones desde la pared mucosa; probablemente al mayor contacto de las moléculas de los medicamentos con la superficie mucosa.

Una de las limitaciones que encontramos en la realización del protocolo fue que requiere un consumo de tiempo de 30 minutos una vez dada la preparación previo a la endoscopia; lo cual garantiza la acción de los medicamentos. Más estudios evaluando diferentes rangos de tiempo para administrar la preparación previo a la endoscopia serán necesarios. El costo de los medicamentos compensa el ahorro de tiempo y esfuerzo durante el procedimiento endoscópico. Además,

solo requiere una dosis por paciente. A partir de nuestros resultados, creemos que es importante estandarizar un método de preparación para endoscopia alta en los servicios de endoscopia. Otros datos que no fueron evaluados en este estudio, fue la detección de lesiones premalignas o tempranas para cáncer gástrico; pero creemos que una adecuada preparación con visualización óptima de la mucosa facilitará la detección y el diagnóstico temprano de dichas lesiones.

Conclusión

En resumen, la preparación con dimeticona y N-acetilcisteína mejora la visibilidad de la mucosa esofagogastroduodenal de forma significativa frente a la no preparación; además reduce el tiempo de procedimiento y la necesidad de más agua para alcanzar la limpieza adecuada. Agregar pancreatina no supera la preparación con dimeticona y N-acetilcisteína. Un método de preparación pre-endoscopia alta, como el presentado en este estudio, debería de ser el estándar de preparación de los pacientes en los servicios de endoscopia, no solo por los beneficios mencionados, sino porque puede facilitar la detección y el diagnóstico de lesiones premalignas y tempranas asociadas a cáncer gástrico; aunque son necesarios más estudios que evalúen específicamente estos puntos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés respecto al presente estudio.

Referencias

1. Raftopoulos SC, Segarajasingam DS, Burke V, et al. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastrroduodenoscopy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1292–1297.
2. Voutilainen ME, Juhola MT. Evaluation of the diagnostic accuracy of gastroscopy to detect gastric tumours: clinicopathological features and prognosis of patients with gastric cancer missed on endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1345–1349.
3. Yalamarthi S, Witherspoon P, McCole D, et al. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy* 2004; 36:874–879.
4. Basford PJ, Brown J, Gadeke L, Fogg C, Haysom-Neport B, et al. A randomized controlled trial of pre-procedure simethicone and N-acetylcysteine to improve mucosa visibility during gastroscopy - NICEVIS. *Endosc Int Open* 2016;04: E1197-E1202.
5. Bertoni G, Gurmia C, Conigliaro R, Ricci E, Staffetti E, et al. Randomized placebo-controlled trial of oral liquid simethicone prior to upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1992;24:268-270.
6. Wei-Kuo Chang, Ming-Kung Yeh, Hsuan-Chun Hsu, Hsuan Wei Chen, Ming-Kuan Hu. Efficacy of simethicone and N-acetylcysteine as premedication in improving visibility during upper endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:769-774.
7. Chiu PWY, Uedo N, Singh R, Gotoda T, Wai E, et al. An asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia. *Gut* 2018; 0:1-12.
8. Elvas L, Areia M, Brito D, Alves S, Saraiva S, et al. Premedication with simethicone and N-acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy: a double-blind randomized trial. *Endoscopy* 2016 DOI: 10.1055/s-0042-119034.
9. Monroy H, Vargas JL, Glasinovic E, Candia R, Azúa E, et al. Use of N-acetylcysteine plus simethicone to improve mucosal visibility during upper GI endoscopy: a double-blind, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2017; 87(4): 986-993.
10. Neale J, James S, Callaghan J, Patel P. Premedication with N-acetylcysteine and simethicone improves mucosal visualization during gastroscopy: a randomized, controlled, endoscopist-blinded study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:778-783.
11. Beg S, Ragunath K, Wyman A, Banks M, Trudgill N, et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). *GUT* 2017; 0: 1-14.
12. Sajid M, Rechman S, Chedgy F, Singh K. Improving the mucosal visualization at gastroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials reporting the role of simethicone +/- N-acetylcysteine. *Trans Gastroenterol Hepatol* 2018;3:29.
13. Kim G, Cho Y, Cha J, Lee S, Chung I. Effect of pronase as mucolytic agent on imaging quality of magnifying endoscopy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(8): 2483-2489.
14. Kim G, Cho Y, Cha J, Lee S, Chung I. Effort to increase image quality during endoscopy: role of pronase. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8(5):267-272.
15. Wu L, Cao Y, Liao C, Huang J, Gao F. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 227-235.
16. Chen HW, Hsu HC, Hsieh TY, Yeh MK, Chang WK. Premedication to improve esophagogastrroduodenoscopic visibility: a meta-analysis and systematic review. *Hepatogastroenterology* 2014; 61(134): 1642-8.
17. Ming-Jen C, Horng-Yuan W, Chen-Wang C, Kuan-Chun HU, Chien-Yuan H, et al. The add-on N-acetylcysteine is more effective than dimethicone alone to eliminate mucus during narrow-band imaging endoscopy: a double-blind, randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 241-245.