

Relación del U/P osmolar sobre parámetros clínicos de evolución de la enfermedad diarreica aguda en población pediátrica. Experiencia con 89 niños, hospital “León Becerra”, Guayaquil-Ecuador

Correlation of u/p osmolality in clinical parameters concerning acute diarrheic disease evolution in paediatric population. Study with 89 children at “Leon Becerra” hospital, Guayaquil-Ecuador

Relação do u/p osmolar sobre parâmetros clínicos de evolução da enfermidade diarreica aguda em população pediátrica. Experiência com 89 crianças no hospital “León Becerra”, Guayaquil-Ecuador

Bolívar Díaz Jordán¹, Dalila González Alcívar¹, Valeria Yépez Espinales¹, Francisco Obando Freire¹

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Tipo de estudio: prospectivo, descriptivo, longitudinal de 89 niños con diagnóstico de ingreso de enfermedad diarreica aguda en el hospital “León Becerra”, Guayaquil-Ecuador, durante los meses de abril hasta septiembre del 2009. **Objetivos:** Correlacionar los resultados del U/P Osmolar con los parámetros clínicos y de laboratorio para sistematizar el manejo hidroelectrolítico en el paciente pediátrico con enfermedad diarreica aguda. **Materiales y métodos:** la osmolaridad urinaria se la consiguió a través de la toma de densidad urinaria con urodensímetro. La osmolaridad plasmática se la obtuvo a través del sodio sérico, pruebas coproparasitológicas y reactantes de fase aguda. **Resultados:** existe un ligero predominio de la población de sexo masculino. El diagnóstico de ingreso más común fue el síndrome gastroentérico. Un cuarto de la población analizada evidenciaba parasitosis intestinal, y un porcentaje menor expresaba rotavirus en heces positivo. La relación estadística entre el U/P osmolar y grados de deshidratación fue relevante ($p=0.03$) relación no encontrada con los parámetros de laboratorio ($p=0.3$). **Conclusión:** existe relación entre el U/P Osmolar y los signos semiológicos de deshidratación, siendo menester realizar otros estudios para correlacionar dichos datos con otras poblaciones, especialmente en niños con enfermedad diarreica aguda asociada a deshidratación moderada/severa.

Palabras clave: Diarrea Infantil. Deshidratación. Concentración Osmolar.

ABSTRACT

Type of study: prospective, descriptive, and longitudinal study of 89 children admitted with diagnosis of acute diarrheic disease in “Leon Becerra” hospital, Guayaquil – Ecuador during the months of April until September 2009. **Objectives:** correlate U:P Osmolality results with clinical and laboratory parameters in order to systemize the electrolytic management of paediatric patients with acute diarrheic disease. **Methods and materials:** urine osmolality was obtained through urinary density sampling with a densimeter. The plasma osmolality was obtained through serum sodium, coproparasitological tests, and acute phase reactants. **Results:** there is slight prevalence of male population. The most common admission diagnosis was the gastro enteric syndrome. A quarter of the population analyzed showed evidence of intestinal parasitosis, and a lower percentage showed positive virogen rotatest in feces. The statistical correlation between U:P osmolality and the degree of dehydration was a relevant correlation ($p=0.3$). This relation was not found with the laboratory parameters ($p=0.03$). **Conclusion:** there exists a correlation between U:P osmolality and the semiological symptoms of dehydration. It is important to perform new studies to correlate such data with other populations, especially in children with acute diarrheic disease associated to moderate or severe dehydration.

Keywords: Childhood Diarrhea. Dehydration. Osmolatic Concentration. Epidemiology.

RESUMO

Tipo de estudo: prospectivo, descritivo, longitudinal de 89 crianças com diagnóstico de ingresso de enfermidade diarreica aguda no hospital “León Becerra”, Guayaquil-Ecuador, durante os meses de abril até setembro de 2009. **Objetivos:** correlacionar os resultados do U/P Osmolar com os parâmetros clínicos e de laboratório para sistematizar o manejo hidroeletrolítico no paciente pediátrico com doença diarreica aguda. **Materiais e métodos:** a osmolaridade urinária se tem obtido a través da toma da densidade urinária com urodensímetro. A osmolaridade plasmática se tem obtido a través do sódio sérico, exames coproparasitológicos e reagentes de fase aguda. **Resultados:** existe um leve predomínio da população de sexo masculino. O diagnóstico de ingresso mais comum foi o síndrome gastroentérico. Um quarto da população analisada evidenciava parasitose intestinal e uma percentagem menor expressava rotatest positivo em fezes. A relação estatística entre o U/P osmolar e os graus de desidratação foi relevante ($p=0,03$), relação não encontrada com os parâmetros de laboratório ($p=0,3$). **Conclusão:** existe relação entre o U/P Osmolar e os sinais semiológicos de desidratação, sendo necessário realizar outros estudos para correlacionar estes dados com outras populações, especialmente em crianças com enfermidade diarreica aguda associada à desidratação moderada/grave.

Palavras-chave: Diarréia infantil. Desidratação. Concentração Osmolar.

Correspondencia a:

Dr. Francisco Obando Freire

Correo electrónico: francisco.obando@cu.ucsg.edu.ec

Recibido: 07 de marzo de 2012

Aceptado: 15 de octubre de 2013

Introducción

La diarrea aguda es una de las principales causas de morbi-mortalidad en la infancia. Se estima que a escala mundial, cada uno de los 140 millones de niños nacidos anualmente experimenta una media de 7 a 30 episodios de diarrea en los primeros 5 años de vida y 11.000 niños fallecen diariamente por este motivo, estableciéndose como primera causa de muerte por diarrea la deshidratación seguida de la disentería y la desnutrición.¹ Actualmente, existen varios esquemas y fórmulas para restablecer el balance hidroelectrolítico, utilizando ciertos criterios clínicos y de laboratorio para definir un estado de hidratación óptimo.

Sin embargo, el gran eje problemático radica en la correcta reposición hidroelectrolítica, independientemente de la etiología o de los métodos diagnósticos, ya que no está incluido en dichos esquemas un parámetro de laboratorio que determine un punto objetivo que compruebe si la culminación del mismo es suficiente para alcanzar los niveles de hidratación deseados, y por ende, se correlacione con la evidencia clínica. Se han realizado varios estudios en búsqueda de dicho parámetro (ácido úrico sérico,² lactoferrina fecal,³ elastasa neutrofilica, TNF-a e IL-1B,⁴ calprotectina fecal⁵) como medidas no invasivas para el manejo de la patología planteada. Sin embargo, las limitaciones en los estudios encontrados radican desde las particulares de la población estudiada, factores clínicos asociados (conservación de la función renal, grados óptimos de nutrición), factores etiológicos y económicos; que imposibilitan la aplicabilidad de dichos estudios a la realidad nacional, agregando la ausencia de estudios de gran tamaño o con metodología estandarizada que se hayan realizado en el Ecuador. El objetivo del siguiente estudio es correlacionar los resultados obtenidos a través del U/P Osmolar con los parámetros clínicos y de laboratorio con el afán de sistematizar el manejo hidroelectrolítico en el paciente pediátrico con enfermedad diarreaica aguda.

Materiales y métodos

Es un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal de 89 niñas y niños con diagnóstico de ingreso de enfermedad diarreaica aguda. Se correlacionó los datos obtenidos del U/P osmolar con los parámetros clínicos y de laboratorio, con el propósito de

sistematizar el manejo del paciente pediátrico con dicha patología. El estudio se efectuó en los servicios de emergencia y hospitalización del hospital "León Becerra" de Guayaquil, Ecuador durante los meses de abril hasta septiembre del año 2009. El familiar responsable de cada paciente pediátrico fue debidamente informado sobre la utilización de los datos recabados, tanto de laboratorio como clínicos, serían usados en este estudio.

Los criterios de inclusión fueron: niños menores de 14 años con signos clínicos de deshidratación por diarrea. Se excluyeron pacientes con malformaciones congénitas, diarrea crónica, pacientes con diarrea recurrente y casos que habían recibido tratamiento con antibióticos o antiparasitarios en el curso de su enfermedad actual.

Se trabajó con dos variables. La primera es el U/P osmolar, que se define como un parámetro bioquímico por el cual existe criterio de relación entre la osmolaridad urinaria con la osmolaridad plasmática. La osmolaridad urinaria se la obtuvo a través de la densidad urinaria, por medio de la utilización del urodensímetro,^{6,7} dicho parámetro fue medido desde el ingreso del paciente, cada ocho horas, hasta el día de egreso. Los valores receptados son correlacionados con la escala de correspondencia entre osmolaridad y densidad urinaria.⁷ La osmolaridad plasmática se la cuantificó a través de la determinación sérica del ión sodio. Sabiendo que en la obtención de dicho parámetro bioquímico el sodio representa un gran peso en la fórmula; se aplicó la fórmula reducida para fines prácticos, sin que haya afección directa sobre los datos recabados.⁸

Una vez obtenidos los valores de osmolaridad urinaria y plasmática respectivamente, se procedió a realizar el U/P Osmolar a través de dividir ambos parámetros, pudiendo ser de osmolaridad normal ($1 \pm 0,3$), hiposmolar o hiperosmolar dependiendo de los rangos alcanzados en las pruebas de laboratorio. La segunda variable son los parámetros de mejoría clínica del niño; se consideró: indicadores clínicos y de laboratorio.

Los indicadores clínicos fueron: a) escala de Glasgow modificada para pacientes pediátricos, b) frecuencia de la diarrea en 24 horas y c) grados de deshidratación (leve: signos cutáneos y mucosos; moderada: signos cardiovasculares y renales; grave: signos neurológicos).⁸

En los indicadores de laboratorio se realizaron pruebas hematológicas y coprológicas. En las hematológicas se evidenció: a) valor absoluto de neutrófilos (VAN) obtenido a través del número total de leucocitos por el porcentaje de neutrófilos, dividido para cien, como valor de actividad infecciosa, b) proteína C reactiva (PCR) como marcador indirecto de gravedad del proceso patológico, c) electrolitos: sodio y potasio.⁹ Las pruebas coprológicas fueron: a) rotatest en heces,¹⁰ b) sangre oculta en heces, c) citología de moco fecal donde se comprobó por tinción de Wrigth, la presencia de polimorfonucleares en las heces (parámetro para determinar daño tisular intestinal) y d) coproparasitológico.

La información fue recogida y tabulada en una base de datos de Microsoft Excel®, y para su análisis estadístico se usó el programa SPSS versión 17 para Windows®, las variables cualitativas fueron analizadas y presentadas en tablas de frecuencia y porcentaje y evaluadas por CHI², las variables cualitativas fueron descritas en términos de media

y desviación estándar y para comparar las medias se aplicó ANOVA de un factor. La correlación de las variables se midió mediante regresión lineal (Coeficiente de Relación de Pearson).

Resultados

Como se observa en la tabla 1, la residencia de la mayoría de los pacientes estuvo situada en el sur de la ciudad de Guayaquil, en áreas urbana y marginal. El 4,5% de los pacientes provienen de zonas rurales de la provincia del Guayas. Existe un ligero predominio de la población de sexo masculino. El diagnóstico de ingreso más común fue el síndrome gastroentérico, seguido por la enfermedad diarreica aguda y la toxiinfección alimentaria. Un cuarto de la población analizada evidenciaba parasitosis intestinal, y un porcentaje menor expresaba rotatest en heces positivo. La citología de moco fecal fue positiva, con predominio polimorfonuclear; fue encontrada en la mitad de la muestra analizada.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Variables	No.	%	P
Sexo			
Masculino	47	52,8	Ns
Femenino	42	47,2	
Origen			< 0,01
Durán	6	6,7	
Sur	43	48,3	
Sur marginal	11	12,4	
Norte	1	21,3	
Norte marginal	6	6,7	
Otros	4	4,5	
Diagnóstico			< 0,01
Toxiinfección	13	14,6	
Disentería	7	7,9	
Síndrome gastroentérico	38	42,7	
Enfermedad diarreica aguda	25	28,1	
Otros	6	6,7	
Rotavirus	18	20,2	< 0,01
Sangre Oculta	11	12,4	< 0,01
Citología de moco fecal	45	50,6	Ns
Parásitos	23	25,8	< 0,01
Variables	Mínimo	Máximo	Media±Desviación Estándar
Edad (años)	0,1	12	2,86±2,51
Peso (kg)	2	95	19,07±14,84

Los valores de ingreso hospitalario de los pacientes analizados, parámetros hematológicos como semiológicos, y el curso evolutivo de la enfermedad se los evidencia en la tabla 2.

La mayoría de estos indicadores presentaron un descenso hasta ubicarse en valores normales. Los valores séricos de potasio se mantuvieron inalterables. En la figura 1 se muestra los niveles séricos de sodio al ingreso (en color fucsia se destaca los pacientes que presentaron hiponatremia) y egreso de hospitalización.

En la figura 2 se correlaciona los valores de U/P Osmolar con los parámetros hematológicos (electrolitos y reactantes de fase aguda) en donde se evidencia que su relación no es significativa

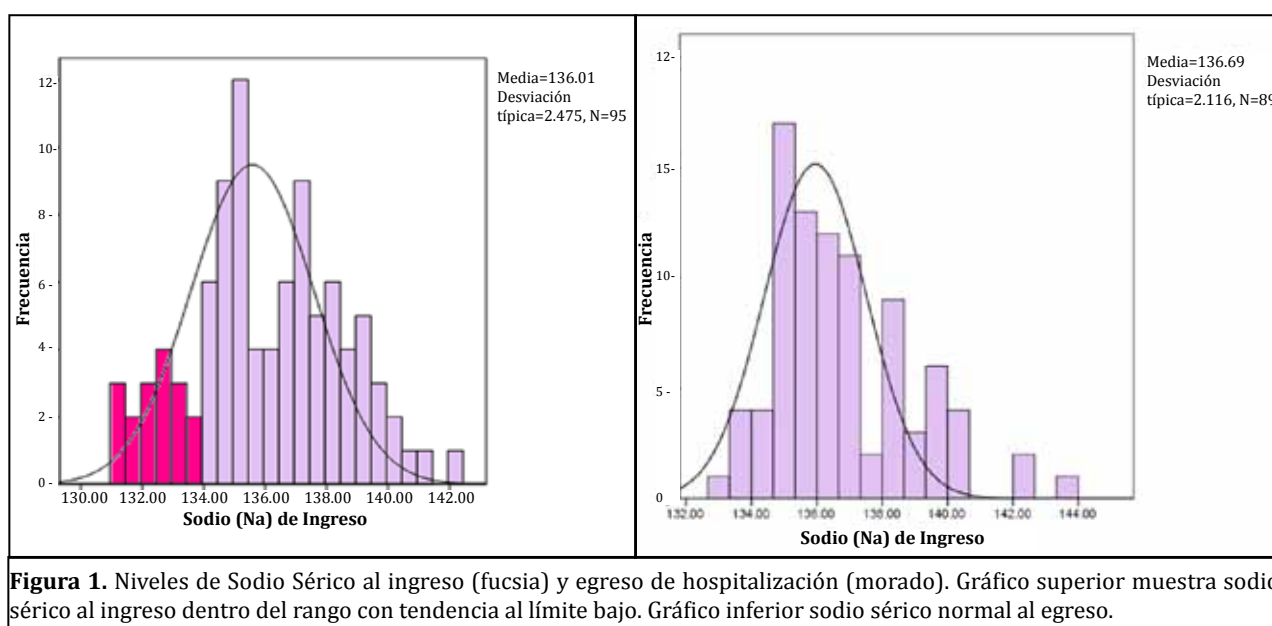
estadísticamente. La relación U/P osmolar con los valores séricos de sodio como con la proteína C reactiva fueron de (p=0.33) y (p=0.53) respectivamente.

Al correlacionar el U/P osmolar con el grado de deshidratación (figura 3), los niveles del mismo se encuentran por encima de los valores normales al momento del ingreso, por lo menos en 2 cuartiles, y los pacientes con deshidratación severa todos superan los valores normales.

En el momento del alta hospitalaria por lo menos el 75% de los pacientes poseen valores normales de U/P osmolar. La relación U/P Osmolar con los grados de deshidratación evidenciados durante el examen físico son estadísticamente relevantes (p=0.03).

Tabla 2. Evolución de los pacientes

Variables	Ingreso	Evolución 1	Evolución 2	Final
VAN (Valor Absoluto de Neutrófilo)	7437,4	3685,6	3591,0	3127,3
PCR (Proteína C Reactiva)	15,0	5,4	6,9	2,8
K (Potasio)	4,0	4,1	4,1	4,2
NA (Sodio)	136,2	136,6	136,1	135,8
U/P Osmolar	2,0	1,5	1,2	1,0
Diarrea	6,0	2,4	1,2	0,6
Glasgow	14,7	15,0	15,0	15,0



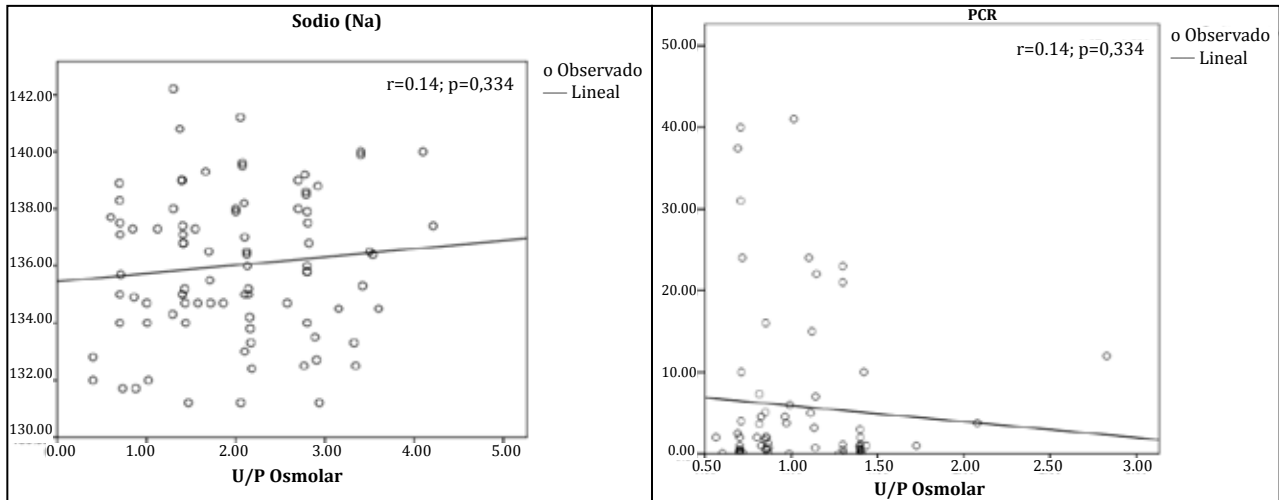


Figura 2. Correlación los valores de U/P Osmolar con los parámetros electrolítico y hematológico. Gráfico superior relación U/P con sodio. Gráfico inferior relación U/P y PCR. No es significativa estadísticamente.

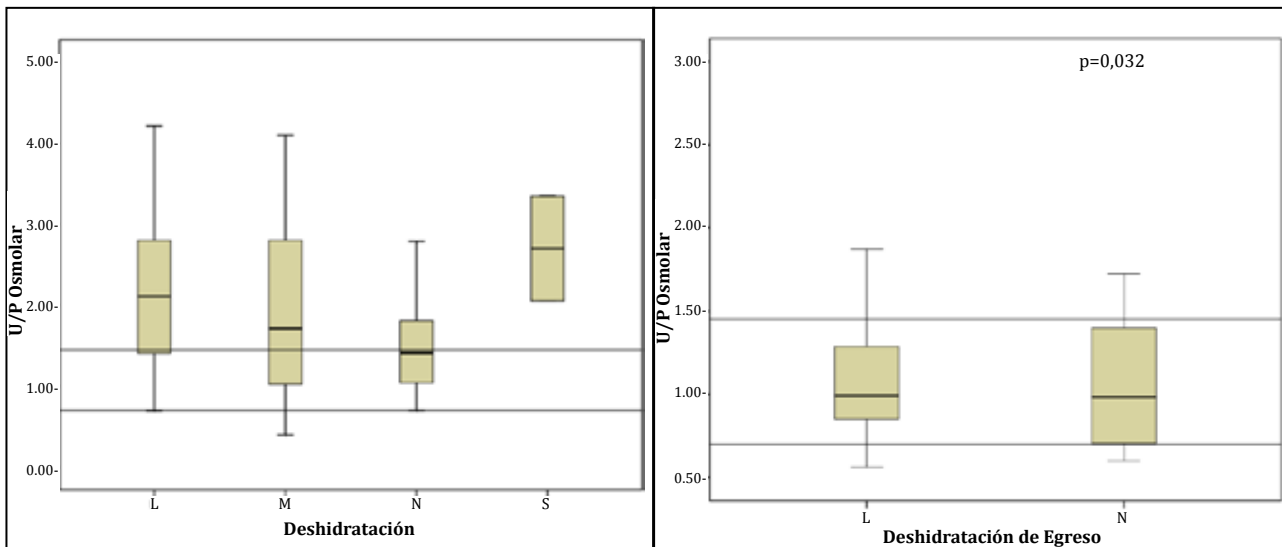


Figura 3. Relación del U/P osmolar y grados de deshidratación al ingreso y egreso de los pacientes. Valor U/P osmolar normal ($1\pm 0,3$). Gráfico superior con U/P osmolar por encima del nivel normal. Gráfico inferior con U/P adecuado al egreso hospitalario de los pacientes.

Discusión

La diarrea aguda es una de las principales causas de morbi-mortalidad a escala mundial en niños menores de 5 años. Los factores causales están entorno a la pobreza y el déficit de servicios básicos de higiene,^{13,19} lo que se refleja en este estudio, donde las áreas de procedencia de los pacientes que predominó fueron urbano marginales de la ciudad. Los resultados evidencian que el U/P Osmolar presenta correlación con los signos clínicos de grados de deshidratación establecidos por la literatura, útiles en nuestro medio para el tratamiento de reposición hidroelectrolítica en el área de emergencia del Hospital.^{20,26}

No existen estudios que intenten correlacionar el U/P osmolar con la conjunción de los múltiples parámetros clínicos y de laboratorio implicados en el manejo de la enfermedad diarreica aguda; esto limita en gran manera la evaluación de los datos encontrados para poder relacionar y hallar una explicación a dicha información. En torno a la parasitosis causante de enfermedad diarreica aguda, en el grupo estudiado, se observa un predominio de *E. histolytica*, seguida muy atrás por *E. coli* y *B. hominis*. La superioridad de la infestación de parásitos protozoáricos intestinales, en comparación con los helmintos, es evidente, similar que otros estudios realizados en países latinoamericanos.¹⁴⁻¹⁷

En los agentes etiológicos de la diarrea infantil, algunos autores determinan que el principal causante de las enfermedades diarreicas agudas es el rotavirus,¹¹ en este estudio alcanza el 20.2%, valor por debajo de los alcanzados por agentes parasitológicos. La efectividad de la vacunación contra el rotavirus,¹² aplicada a partir del año 2007 de manera estandarizada en el esquema nacional de vacunación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, podría ser el responsable de la disminución de esta causa.¹³

A pesar de las diferencias semiológicas que se postulan en la literatura médica,²¹ en este estudio, no se evidenciaron diferencias irrefutables, desde el punto de vista clínico, entre las diarreas bacterianas y no bacterianas, incluso en cuadros disentéricos. Una de las posibles explicaciones se debe a la etiología mixta encontrada en un gran número de pacientes, lo que hace complejo etiquetar el origen fisiopatológico del debut de la diarrea.

La detección de sangre oculta en heces se evidenció en el 12.4% de los pacientes estudiados, siendo un signo de laboratorio eficaz para la diferenciación clínica de la disentería y es determinante de daño tisular intestinal, al igual que la determinación positiva de la citología de moco fecal a predominio polimorfonuclear a través de la Tinción de Wright, siendo útiles para la detección de pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento antibiótico precoz.¹⁹ Sin embargo, presentan un rendimiento más bajo que otras pruebas como la lactoferrina fecal (prueba no realizada en el hospital), por lo que se necesitaría más estudios comparativos entre estos parámetros en niños con enfermedad diarreica aguda en países en desarrollo.³

Aunque los datos hematológicos no distinguen con seguridad la etiología de la enfermedad diarreica aguda, algunos marcadores proporcionan indicios en la práctica clínica.¹⁹ En el presente estudio la media alcanzada de los datos del valor absoluto de neutrófilos (VAN), disminuyeron progresivamente durante la estancia hospitalaria, pero siempre estuvieron en el rango de la normalidad, por lo que no se constituyó un parámetro útil. Se ha determinado la utilidad de la medición de los reactantes de fase aguda para predecir etiología bacteriana en diarrea en varios estudios, especialmente con un valor de corte de proteína C reactiva >12 mg/dl.²⁰ El valor de proteína C reactiva promedio en el estudio, al día del ingreso, fue de 15 mg/dl; sin embargo, los

resultados obtenidos no fueron significativamente relevantes ($p=0,53$). El volumen absoluto de neutrófilos (VAN) y los niveles séricos de PCR son parámetros de laboratorio relacionados con la respuesta inflamatoria y no se correlacionan con los niveles de hidratación ni con los electrolitos séricos.

La literatura indica que la mayoría de los eventos de diarrea aguda categorizada como leve a moderada en los niños, son isonatremicos.²⁰ Lo que se refleja en este estudio, donde prevalece sodio sérico dentro del rango con tendencia al límite bajo. Sería fuente de nuevos estudios el análisis del U/P Osmolar en pacientes que cumplan criterios clínicos de deshidratación moderada/severa para observar su utilidad.

Se puede concluir afirmando que existe relación entre el U/P Osmolar y los signos semiológicos de deshidratación, siendo menester realizar otros estudios para correlacionar dichos datos con otras poblaciones, especialmente en niños con enfermedad diarreica aguda asociada a deshidratación moderada/severa.

Referencias bibliográficas

1. Seguro Social Costarricense, Departamento de Farmacoepidemiología. Tratamiento de diarrea en el primer y segundo nivel de atención. Agosto 2005;35:2.
2. González-Meneses A, García-Cubillana de la Cruz JM, Samalea F, Martínez J, Gutiérrez P. Utilidad del ácido úrico en el diagnóstico de la deshidratación en el niño. *Vox Paediatrica* 2000; 8(1): 40-43.
3. Venkataraman S, Ramakrishna BS, Kang G, Rajan DP, Mathan VI. Faecal lactoferrin as a predictor of positive faecal culture in south Indian children with acute diarrhoea. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*. 2003 Mar;23(1):9-13.
4. Quero Acosta L, Argüelles Martín F, Artieda Oseñalde M. Nuevas herramientas no invasivas en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Pediatr Integral* 2007; 11(2):133-144.
5. Díaz Martín J, Polanco Allué I. Calprotectina Fecal: un marcador de inflamación intestinal. *Pediátrika* 2002; 22:3-5.
6. Elías Costaa C, Bettendorffa C, Bupoa S, Ayusob S, Vallejo G. Medición comparativa de la densidad urinaria: tira reactiva, refractómetro y densímetro. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(3):234-238.
7. Prado M, Carrizo de Salvatierra T. Densidad urinaria: correlación entre urodensímetro y tiras reactivas. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 2008: Vol.32: 2, 277-281.
8. Frontera P, Cabezuelo G, Monteagudo E. Líquidos y electrolitos en pediatría: guía básica. 1era. Ed. Barcelona: Masson; 2005.
9. Prieto Valtueña J.M. La clínica y el Laboratorio. 19na. Ed. Barcelona: Masson Elsevier; 2006.

10. Díaz de Heredia C, Bastidas P. Interpretación del hemograma pediátrico. *Anales de Pediatría Continuada* 2004;2:291-6.
11. Malek M, Curns A, Holman R, Fischer T, Joseph S. Diarrhea- and Rotavirus-Associated Hospitalizations Among Children Less Than 5 Years of Age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2006;117:1887-1892.
12. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics* 2007;119:171-182.
13. Ministerio de Salud Pública del Ecuador: Cobertura de vacunación por tipo biológico Ecuador enero a diciembre 2009, Rotavirus en niños menores a 1 año. Quito; Mar 2009. 6 p.
14. Giraldo-Gómez J, Lora F, Henao L, Mejía S, Gómez-Marín J. Prevalencia de Giardiasis y Parásitos Intestinales en Preescolares de Hogares atendidos en un programa estatal en Armenia, Colombia. *Rev. salud pública* 2005; 7(3):327-338.
15. Salomón M, Tonelli Rosa L, Borremans C. Prevalencia de parásitos intestinales en niños de la ciudad de Mendoza, Argentina. *Parasitol Latinoam* 2007; 62:49-53.
16. Arias A, Elcy G, Lora F, Torres E, Enrique J. Prevalencia de protozoos intestinales en 79 niños de 2 a 5 años de edad de un hogar infantil estatal en Circasia, Quindío. *Infectio*. 2010; 14(1):31-38.
17. Agudelo-López S, Gómez L. Prevalencia de Parasitosis Intestinales y factores Asociados en un Corregimiento de la Costa Atlántica Colombiana. *Rev. salud pública*, 2008; 10 (4):633-642.
18. Serrano E, Cantillo A. Las parasitosis intestinales mas frecuentes en la población infantil del área de salud de San Ramón de Alajuela. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(3):234-238
19. Guarino A, Fabio A. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 46:S81-S184.
20. Korczowski B, Szybist W. Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004;93:169-73.
21. Guandalini S, Kahn S. Acute diarrhea. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Vol 1. 2008:252-64.
22. Stephen J. Teach, MD, MPH, Eugene W. Yates, MD. Laboratory Predictors of Fluid Deficit in Acutely Dehydrated Children. *Clinical Pediatrics*,1997; 36(7):395-400.
23. Wathen J, MacKenzie T, Bothner J. Usefulness of the Serum Electrolyte Panel in the Management of Pediatric Dehydration Treated With Intravenously Administered Fluids. *Pediatrics* 2004;114:1227-1234.
24. Gorelick M, Shaw K, Murphy K. Validity and Reliability of Clinical Signs in the Diagnosis of Dehydration in Children. *Pediatrics* 1997;99:e6.
25. Goldman R, Friedman J, Parkin P. Validation of the Clinical Dehydration Scale for Children with Acute Gastroenteritis. *Pediatrics* 2008;122:545-549.
26. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. 2003; 66:1-56.