INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

Andrés Manuel Díaz Herney Andrés García P. Jaime Andrés Robayo

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es la alteración urológica más común entre hombres y mujeres y una de las causas más frecuentes por la cual los médicos son consultados. Del total de consultas por infección del tracto urinario, 52% se presentan a centros de atención primaria y 23% a los servicios de urgencias.

La ITU debe ser definida y clasificada claramente en: no complicada y complicada, dado que tiene implicaciones cruciales en el manejo. Por ejemplo, la ITU complicada, por lo general, hace referencia a un grupo de pacientes que requieren un manejo antimicrobiano más prolongado, atención de sus morbilidades asociadas, lo que redunda en mayores costos y muchas veces con desenlaces no deseados, requerimiento de intervenciones terapéuticas que incluyen cirugía, endoscopias y otros procedimientos; su manejo y seguimiento generalmente debe ser realizado por el urólogo.

DEFINICIONES

La infección del tracto urinario es una respuesta inflamatoria del urotelio a una invasión bacteriana, que usualmente se encuentra asociada a bacteriuria y piuria.

Bacteriuria: Es la presencia de bacterias en la orina, la cual es normalmente estéril. Ésta es un indicador tanto de colonización bacteriana como de infección del tracto urinario, aunque se debe también tener en cuenta que podría representar contaminación de una orina libre de bacterias durante su recolección. La bacteriuria puede ser sintomática o asintomática.

Piuria: Es la presencia de leucocitos en la orina, es una respuesta inflamatoria del urotelio frente a un evento estresante, por ejemplo bacterias, tumores, instrumentación, entre otras.

Bacteriuria Sin piuria generalmente indica colonización sin infección del tracto urinario. De forma contraria, piuria sin bacteriuria nos obliga a descartar la presencia de tuberculosis, cálculos o cáncer.

Las infecciones del tracto urinario a menudo son clasificadas clínicamente como bajas o altas (cistitis o pielonefritis, respectivamente), dependiendo del origen anatómico de la infección.

Cistitis: Hace referencia a un síndrome clínico que comprende la presencia de síntomas urinarios de almacenamiento (irritativos) como disuria, frecuencia, urgencia y, ocasionalmente, dolor suprapúbico. Estos síntomas, aunque generalmente son indicativos de cistitis bacteriana, pueden estar relacionados con infecciones de la uretra o la vagina, y otras condiciones no infecciosas (p.e. cistitis intersticial).

Pielonefritis aguda: Hace referencia a otro síndrome clínico que comprende la presencia de escalofríos, fiebre y dolor en el flanco, asociado a bacteriuria y piuria. Dicha combinación de síntomas y signos, es altamente sugestiva de una infección bacteriana aguda del riñón.

Las infecciones del tracto urinario también pueden ser clasificadas en términos de la condición anatómica o funcional del tracto urinario y del estado de salud de quien la padece (el huésped), como infección del tracto urinario **no complicada o complicada**.

La infección del tracto urinario no complicada: Es aquella que ocurre en un paciente sano, joven, con un tracto urinario estructural y funcionalmente normal. La mayoría de estos pacientes son mujeres con cistitis bacterianas ya sean aisladas o recurrentes, o con pielonefritis aguda, cuyos patógenos infectantes son susceptibles de ser erradicados con una corta y relativamente no costosa antibiótico-terapia oral.

La infección del tracto urinario complicada: Es aquella asociada a factores que incrementan la probabilidad de adquirir una bacteria y de presentar una falla terapéutica. El tracto urinario es estructural o funcionalmente anormal, el huésped está inmunocomprometido y/o la bacteria tiene alta virulencia o resistencia a los antimicrobianos. La mayoría de estos pacientes son hombres.

Factores que sugieren una infección del tracto urinario complicada:

- Alteración del tracto urinario anatómica o funcional.
- Género masculino.
- Embarazo.
- · Adulto mayor.
- Diabetes Mellitus.
- Inmunosupresión.
- Infecciones urinarias en la niñez.
- Uso reciente de antibióticos.
- Catéter urinario a permanencia.
- Instrumentación del tracto urinario.
- Infección adquirida intrahospitalariamente.
- Síntomas de más de 7 días de presentación.

Infección del tracto urinario recurrente. Más de 3 episodios de infección urinaria demostrados por cultivo en el periodo de un año.

Infección del tracto urinario nosocomial. Aparición de infección urinaria a partir de las 48 horas de la hospitalización de un paciente sin evidencia de infección, asociada a algún procedimiento invasivo.

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 10% de las mujeres presentan al menos un episodio de infección urinaria no complicada al año y hasta 60% de las mujeres han manifestado por lo menos un episodio durante su vida. El pico de incidencia se presenta en mujeres jóvenes, sexualmente activas, entre los 18 y 24 años de edad.

Desde el punto de vista de complicaciones a largo plazo, las infecciones urinarias no complicadas tienen un curso benigno, pero los episodios agudos están asociados con una alteración significativa en la calidad de vida de la mujer.

PATOGÉNESIS

Las infecciones del tracto urinario resultan de la interacción entre un uropatógeno y un huésped susceptible a dicha infección. Depende de los factores de virulencia de la bacteria, el tamaño del inoculo y la competencia de los mecanismos de defensa del huésped.

Factores del huésped

La asociación genética es apoyada por el hecho que mujeres que presentan infecciones urinarias recurrentes tienen, con alta frecuencia, familiares en primer grado de consanguinidad que también experimentan infecciones urinarias de forma recurrente.

Algunos hábitos están fuertemente relacionados con infecciones urinarias en mujeres jóvenes: 75 - 90% de los episodios de infección son atribuibles a la actividad sexual, relacionándose la frecuencia de la infección con la frecuencia de las relaciones sexuales. El uso de espermicidas como medida anticonceptiva es un factor de riesgo para presentar infecciones urinarias. En las mujeres, la historia de infecciones urinarias recurrentes durante la infancia es un factor de riesgo fuerte para presentar infecciones durante la postmenopausia.

Uropatógenos

La mayoría de las infecciones del tracto urinario son causadas por anaerobios facultativos, usualmente procedentes de la flora intestinal. Otros uropatógenos como el *S. epidermidis* y la *C. albicans* se originan de la flora vaginal o de la piel perineal.

La *E. Coli* es el agente más frecuente, causando el 85% de las infecciones adquiridas en la comunidad y cerca del 50% de las infecciones nosocomiales. Otros gram negativos *Enterobacteriaceae*, incluyen *Proteus* y *Klebsiella*, y gram positivos como *E. faecalis* y *S. saprophyticus*, son responsables de causar infecciones adquiridas en la comunidad. Las infecciones nosocomiales son frecuentemente causadas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Providencia*, *E. faecalis* y *S. epidermidis*.

Factores de virulencia

La virulencia juega un papel muy importante, ya que determina que un organismo pueda invadir el tracto urinario y el subsecuente nivel de invasión. Organismos como la *E. coli*, expresan factores de virulencia que le posibilitan

la adherencia y de esta manera la colonización del periné y la uretra (corta en la mujer, 3 - 4 cm), para migrar a través de la vía urinaria y producir una respuesta inflamatoria del urotelio (las fimbrias son un tipo de adhesinas que permiten la unión de la *E. coli* al tracto urinario). La uretra masculina, por su longitud (18 - 22 cm) y características (secreción mucosa), no es un sitio habitual de colonización bacteriana, exceptuando sus primeros 1.5 cm, que presentan epitelio escamoso y facilitan la adherencia de gérmenes propios de la piel.

Presentación clínica y diagnóstico

La infección urinaria no complicada tiene una presentación clínica característica, síntomas de reciente aparición como disuria, frecuencia, urgencia, juntos y en ausencia de dolor o leucorrea, tienen un alto valor predictivo positivo para cistitis aguda (Tabla 1 y tabla 2). Para mujeres de mayor edad, la aparición o empeoramiento de incontinencia urinaria es un síntoma frecuente asociado.

La presentación clínica es tan característica, que mujeres con historia de infecciones urinarias recurrentes aciertan en un 90% de las veces cuando se autodiagnostican la infección.

Las ayudas diagnósticas como el uroanálisis y el gram de orina son técnicamente sencillas y económicas, que junto a la sintomatología de los pacientes, nos ayudan a aclarar el diagnóstico.

Tabla 1. Signos y síntomas asociados a infección de tracto urinario

Signos y sintomas	LR+	LR -
Irritación vaginal	0.2 (0.1-0.9)	2.7 (0.9 - 8.5)
Dolor lumbar	1.6 (1.2- 2.1)	0.8 (0.7-0.9)
Autodiagnóstico	4.0 (2.9 -5.5)	0 (0 - 0.1)
Leucorrea	0.7 (0.5-0.9)	1.1 (1 -1.2)

Puñopercusión lumbar +

Uroanálisis positivo

Signos y síntomas asociados a ITU

Modificado de: Bent S., Nallamothu B., Simel D., Fihn S., Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection?

JAMA 2002; 287(20): 2701-2710

4.2

1.7 (1.1-2.5)

0.9(0.8-1)

Tabla 2. Combinación de condiciones clínicas asociadas a infección de tracto urinario

Condición	LR+
Disuria	1.5
Aumento de la frecuencia	1.8
Leucorrea ausente	3.1
Irritación vaginal ausente	2.7
Total	22.6

Modificado de: Bent S., Nallamothu B., Simel D., Fihn S., Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection?

JAMA 2002; 287(20): 2701-2710

Uroanálisis

El uroanálisis es un examen de orina tomado en un frasco estéril que debe ser procesado en el laboratorio dentro de las 2 a 4 horas siguientes a su recolección. El examen de orina no sólo nos aporta información con respecto a infección urinaria en el paciente, también se pueden diagnosticar múltiples enfermedades de la vía urinaria siendo imprescindible para la detección de patologías renales.

Recomendaciones para la toma de muestra de orina:

- No realizar ejercicio físico extremo 72 horas antes del examen.
- Evitar tomar la muestra si tiene el periodo menstrual.
- Lavar las manos con agua y jabón.
- Lavar los genitales con abundante agua (Incluye el meato uretral, en el hombre, y los labios internos de la vagina, en la mujer).
- Secar los genitales con una toalla limpia.
- Evitar tocar la parte interior del recipiente.
- La muestra debe tomarse cuando el paciente ha permanecido con orina en la vejiga, al menos por 4 horas; por lo tanto, la muestra ideal es la primera de la mañana.
- Orinar una pequeña cantidad de líquido en el inodoro. Después de pasar 1 o 2 segundos (mitad del chorro), recoger aproximadamente 1 onza de orina (30 ml) en el recipiente.
- En la mujer evitar el contacto del chorro de orina con la piel.
- Tapar de inmediato el frasco y llevar al laboratorio.

Nitritos

La presencia de nitritos en la muestra de orina tiene una sensibilidad de 37 - 92% y una especificidad de 39 - 99%, dependiendo del estudio que se evalúe. No se debe olvidar que hay un grupo de bacterias que no reducen nitratos (*S. faecalis*, *N. gonorrhoeae*, *Pseudomonas sp.*, *Enterococcus sp*) y por lo tanto un resultado negativo, no excluye la presencia de infección. Aunque un resultado **positivo** sugiere un cuadro infeccioso aún es un estudio que presenta un alto porcentaje de falsos positivos y negativos.

Estearasa leucocitaria

Otro parámetro en el uroanálisis que nos puede orientar frente a la presencia de infecciones es la estearasa leucocitaria, que presenta una sensibilidad de 70 - 85% y una especificidad de 50 - 92%, dependiendo del estudio que se evalúe, sin embargo tiene un alto porcentaje de falsos negativos y positivos, lo que dificulta el diagnóstico.

Hay estudios que sugieren una combinación de la presencia de nitritos y estearasa leucocitaria como parámetro para el diagnóstico de ITU y tiene una sensibilidad de 27 - 84% así como una especificidad de 93 - 98%.

Hematuria

La presencia de más de 3 - 5 eritrocitos en un examen de orina es completamente anormal (ver capítulo de hematuria) y es mandatorio el estudio del paciente. Los cuadros de infección urinaria baja presentan hematuria macro o microscópica hasta en 60% de las ocasiones.

Gram de orina

El gram de orina sin centrifugar y centrifugado es de gran utilidad en los servicios de urgencia y sirve para la toma de decisiones rápidas. Su sensibilidad es de 96% y su especificidad del 93% cuando se compara contra el urocultivo.

Urocultivo

El diagnóstico de infección urinaria requiere el aislamiento cuantitativo de un organismo uropatógeno de una muestra de orina apropiadamente recolectada. Este es denominado el estándar de oro.

Una cantidad igual o mayor a 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro fue propuesta inicialmente como criterio diagnóstico, basado en estudios realizados en mujeres asintomáticas y mujeres con pielonefritis. Dado que un 30 - 50% de las mujeres con síntomas clínicos de

cistitis aguda tienen cantidades menores, usualmente entre 10³ UFC/mL y 10⁵ UFC/mL. Por lo tanto cantidades iguales o mayores a 10³ UFC/mL de un uropatógeno es el criterio diagnóstico aceptado para cistitis aguda.

La pielonefritis no obstructiva (o no complicada) se manifiesta con dolor en el ángulo costovertebral, asociado o no a fiebre, o síntomas urinarios irritativos bajos. De cualquier forma, la severidad en la presentación de los síntomas es variable. Una cantidad igual o mayor a 10⁴ UFC/mL, junto con unos síntomas y signos sugestivos de pielonefritis hacen el diagnóstico. Pielonefritis obstructivas pueden tener cultivos de orina negativos por la ausencia de orina del riñón comprometido.

En resumen, el conteo de las unidades formadoras de colonias en un urocultivo será así, de acuerdo con el paciente:

- 10³: Cistitis no complicada (mujer).
- 104: pielonefritis no complicada (mujer); hombre.
- 10⁵: ITU complicada (mujer)

Otros tipos de pruebas de laboratorio como el hemograma, nitrógeno uréico, creatinina, proteína C reactiva, procalcitonina, pueden ser útiles para valorar la severidad de la infección y la respuesta al tratamiento establecido.

Imágenes diagnósticas

El uso de imágenes diagnósticas no está indicado realizarlo de forma rutinaria. La ultrasonografia es el método utilizado con mayor frecuencia. Ésta muestra aumento de tamaño del riñón afectado, cambios en la ecogenicidad del parénquima renal, con identificación de alteraciones focales en menos del 10% de los casos, sin embargo puede ser utilizada ante la sospecha clínica por el médico general para la remisión del paciente.

La tomografía computarizada es el método de elección, debido a que éste permite la identificación de cálculos, gas, hemorragia, obstrucción, aumento del tamaño renal y de masas neoplásicas o inflamatorias. El uso de medio de contraste, en equipos helicoidales y multicortes, permite el estudio de las distintas fases de excreción y funcionamiento renal.

El uso de imágenes diagnósticas es particularmente útil: cuando el diagnóstico es incierto, en cuadros clínicos severos donde se debe descartar obstrucción o abscesos, ante una inadecuada respuesta o rápida recurrencia después de establecer una terapia adecuada con el objetivo de descartar anormalidades anatómicas.

TRATAMIENTO

Ensayos clínicos contralados con placebo han ayudado a caracterizar la historia natural de una cistitis aguda no tratada. Estos estudios han sugerido que cerca de la mitad de las mujeres tendrán una resolución clínica y microbiológica espontánea dentro de unos pocos días o semanas (54% a los 3 días, 52% a los 7 días). A pesar de esto, no hay duda que el tratamiento antimicrobiano reduce sustancialmente la duración de los síntomas.

El tratamiento de la infección del tracto urinario va a depender de la clasificación: complicada o no complicada y siempre se deben de tener en cuenta los factores de riesgo del paciente. Es importante seleccionar de forma empírica, hasta que se cuente con el reporte del urocultivo y el antibiograma, un antibiótico con alta eficacia sobre el agente sospechado, muy buena distribución corporal, altas concentraciones en las vías urinarias y baja toxicidad.

Los objetivos del tratamiento deben ser la obtención de una respuesta rápida y efectiva, la prevención de la recurrencia y evitar la aparición de resistencia a los antibióticos.

Muchos regímenes con antimicrobianos son efectivos para tratamiento. Los usados con mayor frecuencia son la nitrofurantoina, trimetoprim-sulfa, fluoroquinolonas y betalactámicos.

Sin embargo, la resistencia en Cali y en Colombia a antibióticos como el trimetroprim-sulfa, la ampicilina-sulbactam y las quinolonas es muy elevada (TMPSMX 35%, Ciprofloxacina y Norfloxacina 40%), por lo cual no se recomienda su uso de forma empírica.

Para pacientes con ITU baja se recomienda:

- Nitrofurantoina: 100 mg vía oral cada 6 8 hr por 7 días (Por experimentos clínicos se ha determinado que no hay diferencias entre dar 3 o 7 días el manejo antibiótico en una persona con una ITU baja sin factores de riesgo; sin embargo, dado que la nitrofurantoina es un bacteriostático, se sugiere el tratamiento por 7 días).
- Cefalosporinas de primera o segunda generación tipo Cefalexina: 500 mg vía oral cada 6 8 hr por 3 7 días o Cefuroxime: 500 mg vía oral cada 12 hr, por el mismo tiempo.
- Levofloxacina: 500 mg vía oral cada día, por 5 7 días.

En las mujeres embarazadas se sugiere el mismo plan antibiótico, aunque se debe incrementar la duración del tratamiento. Se sugiere de 7 - 10 días y evaluar con urocultivo posteriormente.

La bacteriuria asintomática (cultivo positivo en paciente que no tenga síntomas urinarios) SÓLO se debe tratar en embarazadas, postransplante, previo a cirugía o instrumentación urológica. No se debe tratar en pacientes con sonda vesical a permanencia, ni en pacientes con cateterismo intermitente, a no ser que tenga fiebre o compromiso sistémico.

Para pacientes con ITU alta se recomienda:

En el caso de las pielonefritis no complicadas, la terapia oral debería ser considerada en los pacientes con síntomas leves a moderados, que no tengan condiciones mórbidas concomitantes y que toleren la vía oral. Se podría dar manejo con:

 Cefalosporina de segunda generación tipo Cefuroxime: 500 mg vía oral cada 12 hr hasta completar 10 - 14 días o una quinolona tipo levofloxacina: 500 mg vía oral cada día, por 7 días, entre otras opciones de tratamiento.

Para aquellos pacientes con pielonefritis complicadas, en sepsis, con abscesos o que no mejoren con el tratamiento oral, se debe dar manejo hospitalizado con antibióticos de amplio espectro:

- Cefalosporina de tercera o cuarta generación tipo Ceftriaxona: 1 g endovenoso cada 12 hr o 2 g endovenosos cada día; Cefotaxime: 1 gr endovenoso cada 8 hr por 10 - 14 días. En pacientes inmunocomprometidos o con gran compromiso sistémico se puede adicionar gentamicina o amikacina.
- Piperacilina tazobactam: 4.5 g endovenosos cada 6 8 hr por 10 14 días.

En pacientes en quienes se decide iniciar un manejo parenteral, tras 48 a 72 horas de dicho manejo y sin signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), ante la mejoría clínica y revisión del antibiograma, el tratamiento podría completarse con antibióticos orales. La duración recomendada de la antibióticoterapia es de 10 a 14 días.

ITU complicada: Múltiples principios guían el manejo de los pacientes con infecciones del tracto urinario complicadas: El primero es minimizar el efecto obstructivo o que altere la normalidad anatómica, el segundo es el establecimiento de una terapia antibiótica agresiva, pero lo más importante para el médico general es la pronta remisión de este tipo de pacientes pues debe ser manejado por el especialista en urología si el compromiso obstructivo de la vía urinaria es el causante del compromiso sistémico del paciente o cuando se evidencian abscesos renales - perirenales o cuando existe pus en el sistema colector (pionefrosis).

MENSAJES PARA RECORDAR

- La técnica para recolección de la muestra es uno de los puntos más importantes para la adecuada identificación del microorganismo causante de la ITU.
- Identificar las infecciones urinarias complicadas para determinar el momento para remitir a un paciente.
- El urocultivo es el estándar de oro para el diagnóstico de la ITU
- Es importante el reconocimiento del patrón de resistencia antibiótico en cada institución donde el médico labore.
- La bacteriuria asintomática sólo se trata en pacientes embarazadas, trasplantados y quienes van a ser sometidos a un procedimiento que involucre la instrumentación urológica.
- Remitir a urología cuando se sospeche que la causa de la infección urinaria sea de tipo obstructivo, se evidencie un absceso renal o una pionefrosis.

BIBLIOGRAFÍA

Bent S., Nallamothu B., Simel D., Fihn S., Saint S. (2002), *Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection?* JAMA; 287(20): 2701-2710.

Campuzano G, Arbeláez M. (2007), El uroanálisis: un gran aliado del médico. Urol. colomb; 16:67-92.

Carson C, Naber KG. (2004), Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. Drugs; 64(12):1359-1373.

Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. (2004), *The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study.* Scand J Infect Dis; 36(4):296-301.

Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B. et al. (2009), *Guidelines on urological infections*. European Association of Urology.

Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. (2004), Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHAR-MO database. Br J Clin Pharmacol; 58(2):184-189.

Hamm M, Wawroschek F, Weckermann D, Knopfle E, Hackel T, Hauser H, et al. (2001), *Unenhanced helical computed tomography in the evaluation of acute flank pain*. Eur Urol; 39(4):460-465.

Hooton TM. (2003), Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents; 22 Suppl 2:65-72.

Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. (1995), Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. JAMA; 273(1):41-45.

López P., Martínez E., Caicedo Y. (2006), *Antimicrobianos Guía práctica - Manual para uso de antibióticos*. 2ª Edición. ACIN capitulo suroccidente. Cali, Colombia. Catorse SCS. 134 pp.

Lammers RL, Gibson S, Kovacs D, Sears W, Strachan G. (2001), Comparison of Test Characteristics of Urine Dipstick and Urinalysis at Various Test Cutoff Points. Annals of Emergency Medicine; 38: 505-512.

Neal D. Complicated urinary tract infections. Urol Clin N Am 2008; 35:13-22. Nicolle L., Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. Urol Clin N Am 2008; 35:1-12.

Schaeffer A., Schaeffer E. (2007), "Chapter 8 - Infections of the urinary tract", in: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia. Elsevier.

Semeniuk H, Church D. (1999), Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. J Clin Microbiol; 37:3051-3052.

Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. (2004), Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized trial. CMAJ; 170(4):469-473.

Wagenlehner FME., Weidner W., Naber KG. (2008), *Antibiotics in Urology - New essentials*. Urol Clin N. Am; 35:69-79.

Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. (2004), Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by an appropriate oral therapy. J Antimicrob Chemother; 53 Suppl 2:ii67-74.

Wiwanitkit V, Udomsantisuk N, Boonchalermvichian C. (2005), Diagnostic value and cost utility analysis for urine Gram stain and urine microscopic examination as screening tests for urinary tract infection. Urol Res; 33(3):220-222.