

# Predictores clínicos de punto de presión de pérdida abdominal (ALPP) < 60 cm H<sub>2</sub>O en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo

## *Clinical Predictors of Abdominal Leak Pressure Point (ALPP) < 60 cm H<sub>2</sub>O in Women with Stress Urinary Incontinence*

Leandro Arribillaga, Ariel Montedoro, Marta Ledesma, Aldana Pierantozzi, Florencia Pisano, Rubén G. Bengiό, Marcelo El Hay, Javier Epelde, Sergio Orellana, Hernán García Onto, Esteban Cordero, Guillermo Oulton, Laura Gareis, Rubén H. Bengiό

*Centro Urolόgico profesor Bengiό. Cόrdoba, Argentina.*

**Objetivo:** Determinar factores clínicos predictivos del punto de presión de pérdida abdominal (*abdominal leak pressure point*, ALPP) < 60 cm H<sub>2</sub>O en pacientes con incontinencia de orina de esfuerzo (IOE).

**Material y método:** Se realiza un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de mujeres derivadas para estudio urodinámico por IOE. Se clasificó a los pacientes en tres grupos según el valor de ALPP: >90 cm H<sub>2</sub>O, entre 60 cm y 90 cm H<sub>2</sub>O y < 60 cm H<sub>2</sub>O. En todos los grupos se realizó un interrogatorio completo, evaluación de antecedentes, examen físico, uroflujometría y estudio urodinámico completo. El análisis univariable fue realizado por  $\chi^2$  (chi al cuadrado) o T-test para variables categóricas o continuas, respectivamente. El estudio multivariable fue efectuado por el método de regresión logística con el fin de terminar predictores clínicos de ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O. En todos los casos se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

**Resultados:** Se evaluó a 158 pacientes, 65 de los cuales presentaron ALPP > 90 cm H<sub>2</sub>O, 64 pacientes entre 60-90 cm H<sub>2</sub>O y 29 pacientes < 60 cm H<sub>2</sub>O. En el análisis univariable se evidenció que un valor de ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O se encuentra asociado a la edad ( $p = 0,003$ ), menopausia ( $p = 0,008$ ), antecedentes de cirugía antiincontinencia e histerectomía ( $p = 0,02$ ), grados de severidad de Stamey ( $p = 0,006$ ), presencia de uretra fija ( $p = 0,003$ ) y positividad en el test de vejiga vacía ( $p = 0,005$ ). No obstante, en el análisis multivariable, persisten como predictores independientes de ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O la presencia de uretra fija ( $p = 0,014$ ), la positividad en el test de vejiga vacía ( $p = 0,027$ ) y la presencia de síntomas grado III en la clasificación de Stamey ( $p = 0,05$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con IOE la presencia de uretra fija, un test de vejiga vacía positivo y pacientes con alto grado de síntomas de IOE según clasificación de Stamey son predictores clínicos independientes de ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O.

**PALABRAS CLAVE:** Incontinencia de orina de esfuerzo, ALPP, estudio urodinámico.

**Objective:** Determinate predictive clinical factors of abdominal leak pressure point (ALPP) < 60 cm H<sub>2</sub>O in patients with stress urinary incontinence (SUI).

**Materials and Methods:** A retrospective, observational and descriptive study were designed, in women referred to urodynamics study for SUI. Three groups of patients were made according to ALPP value: > 90 cm H<sub>2</sub>O, between 60 cm and 90 cm H<sub>2</sub>O and < 60 cm H<sub>2</sub>O. In all patients we made a complete interrogatory, evaluation of clinical records, physical examination, uroflowmetry and a complete urodynamics study. For univariate analysis we used chi square ( $\chi^2$ ) or T-test for categorical or continuous variables respectively. We used logistic regression method for multivariate analysis to determinate clinical predictors of ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O. In all cases we considered  $p$  value < 0.05 statically significant.

**Results:** Of 158 patients, 65 had ALPP > 90 cm H<sub>2</sub>O, 64 patients ALPP value was between 60-90 cm H<sub>2</sub>O and 29 patients was > 60 cm H<sub>2</sub>O. Univariate analysis showed that ALPP value < 60 cm H<sub>2</sub>O was associated with age ( $p = 0.003$ ), menopause ( $p = 0.008$ ), antiincontinence surgery and hysterectomy history ( $p = 0.02$ ), Stamey stage classification ( $p = 0.006$ ), fixed urethra ( $p = 0.003$ ) and positive empty stress test ( $p = 0.005$ ). However, in the multivariate analysis, the independent predictors for ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O founded, were: fixed urethra ( $p = 0.014$ ), positive empty stress test ( $p = 0.027$ ) and stage III Stamey's symptoms ( $p = 0.005$ ).

**Conclusions:** Fixed urethra, positive empty stress test and high grade of Stamey's Stage SUI symptoms, are independent clinical predictors of ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O in patients with SUI.

**KEY WORDS:** Stress urinary incontinence, ALPP, urodynamics.

## INTRODUCCIÓN

La Sociedad Internacional de Continencia (International Continence Society, ICS) define como incontinencia urinaria de esfuerzo (IOE) a la pérdida de orina que ocurre ante el esfuerzo o ejercicio o secundario a estornudos o tos<sup>1</sup>. Esta situación se relaciona con dos factores fisiopatológicos: la hipermovilidad uretral y el déficit esfinteriano intrínseco.

La evaluación urodinámica de pacientes con IOE incluye a menudo mediciones para evaluar la función uretral, entre las que se incluye el punto de presión de pérdida abdominal (*abdominal leak pressure point*, ALPP). La Asociación Internacional de Uroginecología (*International Urogynecological Association*, IUGA) y la ICS definen a esta última como la mínima presión intravesical en la que existe pérdida de orina en relación con un aumento de la presión abdominal en ausencia de contracciones involuntarias del detrusor<sup>2</sup>. Este parámetro es ampliamente aceptado como una herramienta útil para evaluar la severidad del daño uretral; desde la descripción de McGuire<sup>3</sup> se asocia un valor de ALPP menor de 60 cm H<sub>2</sub>O con deficiencia esfinteriana intrínseca (DEI). En la actualidad, los procedimientos quirúrgicos para resolver la IOE en pacientes con DEI han evidenciado un mayor índice de fallo en relación con la pobre coaptación uretral y el déficit funcional de la misma<sup>4</sup>.

Recientemente, dos estudios han demostrado la no inferioridad en los resultados quirúrgicos de *slings* de uretra media en pacientes con y sin estudio urodinámico previo<sup>5,6</sup>. Sin embargo, existe escasa información que sostenga que factores clínicos puedan asociarse a DEI y el diagnóstico se basa principalmente en ALPP o en la presión de cierre uretral máxima.

El objetivo del estudio es determinar factores clínicos predictivos de ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O en pacientes de sexo femenino con IOE.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en 185 mujeres derivadas para estudio urodinámico por IOE en el Centro Urológico Profesor Bengió entre Septiembre de 2011 y Junio de 2013. A todas las pacientes se les efectuó una evaluación uroginecológica completa que incluyó un interrogatorio, antecedentes ginecológicos y obstétricos, examen físico

(movilidad uretral por Q-tip test, trofismo vaginal, sistema de cuantificación de prolapso de órganos pélvicos [*pelvic organ prolapse quantification system*, POP-Q] y presencia de IOE) y neurológico, *score* de Stamey para clasificar IOE preoperatoria (I [leve], II [moderada], III [severa])<sup>7</sup>, cuestionario de epidemiología médica y aspectos sociales del envejecimiento (*medical epidemiologic and social aspects of ageing*, MESA), cuestionario de incontinencia urinaria ICIQ-SF (*international consultation on incontinence questionnaire-short form*)<sup>8</sup>, cuestionario de impacto de incontinencia (*incontinence impact questionnaire-7*, IIQ-7)<sup>9</sup>, ecografía del tracto urinario y urocultivo. Se consideró uretra fija cuando el Q-tip test fue menor a 30°. En todos los casos se realizó uroflujometría con medición de residuo postmiccional previa realización de test de vejiga vacía (definido como la presencia de IOE en posición supina posterior a la evacuación vesical en ausencia de residuo postmiccional significativo). Posteriormente, se efectuó un estudio urodinámico multicanal realizando cistomanometría de llenado y estudio presión/flujo. La nomenclatura utilizada fue establecida según las recomendaciones de ICS<sup>10</sup> y la técnica del procedimiento fue determinada según los protocolos de la buena práctica urodinámica<sup>11</sup>.

El ALPP fue calculado con la paciente en posición semisentada y representado por la menor presión intravesical donde se evidenciaba pérdida de orina en relación con la maniobra de Valsalva o tos. La misma fue medida a los 200 ml de la irrigación y, en caso de no ser observada a ese volumen, se solicitaba Valsalva o tos cada 100 ml hasta objetivar la pérdida. Se clasificó a los pacientes en tres grupos según el valor de ALPP: >90 cm H<sub>2</sub>O, entre 60 cm y 90 cm H<sub>2</sub>O y < 60 cm H<sub>2</sub>O.

Se excluyó del estudio a 27 mujeres con síntomas predominantes de vejiga hiperactiva según el cuestionario MESA, prolapso mayor a estadio 2, capacidad vesical menor a 200 ml, historia de retención urinaria o residuo postmiccional >100 ml, pacientes con antecedentes neurogénicos, infección activa del tracto urinario u otras enfermedades urológicas, y a aquellas pacientes que consumieran medicamentos con impacto en la función vesical o uretral.

La recolección de datos y el procesamiento de los mismos fueron realizados con el programa estadístico INFOSAT. Las variables categóricas se expresan de forma porcentual y las variables continuas se describen

como medias. El análisis univariable fue realizado por  $\chi^2$  (chi al cuadrado) o T-test para variables categóricas o continuas, respectivamente. El estudio multivariable fue realizado por el método de regresión logística con el fin de determinar predictores clínicos de ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O. En todos los casos se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

La población de estudio estuvo constituida por 158 pacientes de sexo femenino. Las características generales demográficas, clínicas, antecedentes y examen físico de la serie se exponen en la Tabla 1.

Variable	n = 158
Edad	56,11 (38-84)
Tipo de incontinencia:	
IOE	100 (63%)
IOM (incontinencia de orina mixta)	58 (37%)
Menopausia	95 (60%)
Embarazos	3,17 (0-9)
Partos vaginales	2,49 (0-9)
Peso mayor de recién nacido	3,489 (0-5000)
Desgarro obstétrico	33 (21%)
Cirugía antiincontinencia	14 (9%)
Histerectomía	35 (22%)
Score Stamey:	
I	20 (13%)
II	113 (72%)
III	25 (16%)
Protectores diarios	3,33 (0-12)
Puntaje ISIQ-SF	13,9 (4-21)
Puntaje IIQ-7	43,9 (0-95)
Hipermovilidad uretral	147 (93%)
Uretra fija	11 (7%)
POP E1-2	71 (45%)
Test vejiga vacía (+)	80 (51%)
Q-máx (ml/seg)	27 (8-77)

**Tabla 1.** Características generales y antecedentes de la serie.

Los pacientes con ALPP > 90 cm H<sub>2</sub>O fueron 65, 64 pacientes presentaron concentraciones entre 60 cm y 90 cm H<sub>2</sub>O y en 29 pacientes se registraron valores < 60 cm H<sub>2</sub>O. En la Tabla 2 se expone la asociación de los grupos con las variables estudiadas.

Variable	ALPP > 90 cm (n = 65)	ALPP 60- 90 cm (n = 64)	ALPP < 60 cm (n = 29)	P
Edad >60 años	53,05 15 (23,1%)	56,8 26 (40,6%)	61,4 16 (55,2%)	0,003 0,007
Tipo de incontinencia				0,96
IOE IOM	41 (63,1%) 24 (36,9%)	40 (62,5%) 24 (37,5%)	19 (65,5%) 10 (34,5%)	
Menopausia	30 (46,1%)	43 (67,2%)	22 (75,8%)	0,008
Embarazos	2,8	3,45	3,32	0,64
Partos vaginales	2,23	2,84	2,28	0,45
Peso recién nacido	3,348	3,568	3,629	0,38
Desgarro obstétrico	17 (26,1%)	10 (15,6%)	6 (20,7%)	0,33
Cirugía antiincontinencia	4 (6,15%)	5 (7,8%)	5 (17,2%)	0,05
Histerectomía	13 (20%)	11 (17,2%)	11 (37,9%)	0,02
Score Stamey				0,006
I	11 (16,9%)	7 (10,9%)	2 (6,9%)	
II	48 (73,8%)	49 (76,5%)	16 (55,2%)	
III	6 (9,2%)	8 (12,5%)	11 (37,9%)	
Protectores diarios	3,2	3,1	4,2	0,11
Puntaje ISIQ-SF	13,85	13,89	14,24	0,66
Puntaje IIQ-7	41,3	46,6	43,8	0,98
Uretra fija	4 (6,1%)	1 (1,6%)	6 (20,7%)	0,003
Test vejiga vacía (+)	26 (40%)	32 (50%)	22 (75,8%)	0,005
Q-máx (ml/seg)	24,7	30,2	25,2	0,32

**Tabla 2.** Asociación entre variables clínicas y grupos evaluados según ALPP.

En el análisis univariable se puede evidenciar que un valor de ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O se encuentra asociado con la edad, menopausia, antecedentes de cirugía antiincontinencia e histerectomía, grados de severidad de Stamey, presencia de uretra fija y positividad en el test de vejiga vacía.

Variable	OR (odds ratio)	p
Edad >60 años	2,34	0,15
Menopausia	0,81	0,75
Cirugía antiincontinencia	2,49	0,19
Histerectomía	1,16	0,78
Presencia de Stamey grado III	2,94	0,05
Uretra fija	6,09	0,014
Test de vejiga vacía (+)	3,25	0,027

**Tabla 3.** Predictores independientes de ALPP < 60 cm H<sub>2</sub>O.

En el estudio multivariado objetivado en la Tabla 3 se observa que los predictores clínicos, independientes de presencia de ALPP > 60 cm H<sub>2</sub>O en el estudio urodinámico, son la presencia de uretra fija, la positividad en el test de vejiga vacía y la presencia de síntomas de grado III en la clasificación de Stamey.

## DISCUSIÓN

En la fisiopatología de la IOE se han descrito históricamente dos mecanismos diferentes: IOE anatómica y el déficit esfinteriano intrínseco<sup>12,13</sup>. Las formas anatómicas son causadas por hipermovilidad uretral en pacientes con un esfínter uretral intacto en ocasiones de aumento de la presión abdominal en donde falla el soporte uretral. La misma ha sido tratada tradicionalmente con diversas técnicas que reposicionan el cuello vesical o brindan un nuevo soporte uretral.

La presencia de DEI denota un mal funcionamiento del esfínter uretral por sí mismo<sup>14</sup>. Aunque no existe ningún criterio único y definitivo para este concepto, las dos medidas objetivas que más comúnmente son aceptadas para su diagnóstico son el ALPP y la presión máxima de cierre uretral<sup>15</sup>.

La medición del ALPP es un parámetro urodinámico muy importante a la hora de evaluar a mujeres con IOE; en simples términos se podría afirmar que el mismo representa la menor presión endovesical cuando existe pérdida de orina ante esfuerzos abdominales<sup>16</sup>.

McGuire determinó que un valor de ALPP  $\leq 60$  cm H<sub>2</sub>O correlaciona con DEI y sugiere que el mismo debería ser utilizado como medida de severidad para la incontinencia. Sin embargo, dicho parámetro no ha sido estandarizado en cuanto a su medición en relación con diversas circunstancias que pueden variar su valor (tamaño del catéter, posición de la paciente, volumen vesical y tipo de esfuerzo realizado). Esto hace más dificultosa su capacidad para diagnosticar DEI con exactitud.

No obstante, se puede realizar un uso pragmático de esta medida de función uretral en la práctica clínica, intentando predecir resultados en cirugías antiincontinencia. Algunos autores han observado que aquellas pacientes con valores bajos de ALPP poseen mayor riesgo de fallo luego de cirugía en comparación con aquellas pacientes que presentan un mayor valor de dicha medición<sup>4,17,18</sup>.

Asimismo, algunos autores han sugerido que en pacientes con DEI (medidos por ALPP  $< 60$  cm H<sub>2</sub>O) los resultados del *sling* retropúbico son superiores en la cura de IOE que los *sling* transobturadores<sup>19,20</sup>.

De otra manera, en recientes trabajos realizados en pacientes con IOE sin complicaciones, que comparan

la realización de urodinamia versus la evaluación en consultorio sin urodinamia previa a la cirugía, no se demostró inferioridad en los resultados quirúrgicos obtenidos<sup>5,6</sup>. Por lo tanto, es indispensable encontrar parámetros clínicos que brinden indicios de la presencia de DEI para discernir en qué pacientes con IOE se hace necesaria la realización de urodinamia para confirmar objetivamente la sospecha a la luz de los resultados dispares de las diferentes cirugías antiincontinencia en este grupo de pacientes.

Diversos factores han sido vinculados con el desarrollo de DEI. La edad avanzada, principalmente en mujeres mayores de 60 años de edad, y el estado menopáusico prolongado con déficit estrogénico concomitante puede producir pérdida en la vascularización uretral e insuficiencia en la coaptación de la uretra, provocando un déficit en la función esfinteriana uretral<sup>15,21</sup>. Antecedentes de histerectomía, cirugía de prolapso, cirugía pélvica radical y radioterapia pelviana pueden impactar en la función uretral por denervación y desvascularización en relación con extensas disecciones de la misma o debido a cicatrices residuales<sup>22-23</sup>.

La deficiencia esfinteriana intrínseca se ha relacionado también con la severidad de los síntomas de IOE referidos por la paciente. Diversos autores investigaron la correlación entre síntomas de IOE con la función uretral medida por ALPP en mujeres con DEI. Ellos comunicaron que el grado subjetivo de incontinencia puede predecir déficit esfinteriano y altos grados de IOE tienen alta probabilidad de bajo ALPP<sup>24,25</sup>.

En nuestro estudio, la presencia de uretra fija, la positividad del test de vejiga vacía y un grado de Stamey III fueron predictores independientes de ALPP  $< 60$  cm H<sub>2</sub>O. Considerando el aspecto invasivo y el disconfort que se producen al realizar un estudio urodinámico, la presencia de estos factores puede ser de ayuda para discriminar en qué pacientes con IOE existe un mayor riesgo de padecer DEI y, por consiguiente, la urodinamia debiera ser realizada para planificar el futuro plan terapéutico.

## CONCLUSIONES

En nuestra serie de mujeres con IOE, la presencia de uretra fija, un test de vejiga vacía positivo y pacientes con alto grado de síntomas de IOE, según clasificación de Stamey, constituyen predictores clínicos independientes de ALPP  $< 60$  cm H<sub>2</sub>O.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, y cols. The standardization of terminology of lower urinary tract function. Report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21 (2): 167-78.
2. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, y cols. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29 (1): 4-20.
3. McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, y cols. Clinical assessment of urethral sphincter function. *J Urol.* 1993; 150 (5 Pt 1): 1452-4.
4. Guerette NL, Bena JF, Davila GW. Transobturator slings for stress incontinence: using urodynamic parameters to predict outcomes. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 19 (1): 97-102.
5. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, y cols. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med.* 2012; 366 (21): 1987-97.
6. van Leijssen SA, Kluivers KB, Mol BW, y cols. Can preoperative urodynamic investigation be omitted in women with stress urinary incontinence? A non-inferiority randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn.* 2012; 31 (7): 1118-23.
7. Stamey TA. Endoscopic suspension of the vesical neck for urinary incontinence in females. Report on 203 consecutive patients. *Ann Surg.* 1980; 192 (4): 465-71.
8. Avery K, Donovan J, Peters TJ, y cols. ICIQ: A brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2004; 23 (4): 322-30.
9. Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, y cols. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. Continence Program in Women (CPW) Research Group. *Qual Life Res.* 1994; 3 (5): 291-306.
10. Abrams P, Cardozo L, Fall M, y cols. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology.* 2003; 61 (1): 37-49.
11. Schäfer W, Abrams P, Liao L, y cols. Good urodynamic practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21 (3): 261-74.
12. McGuire EJ, Lytton B, Kohorn EI, Pepe V. The value of urodynamic testing in stress urinary incontinence. *J Urol.* 1980; 124 (2): 256-8.
13. Blaivas JG, Olsson CA. Stress incontinence: classification and surgical approach. *J Urol.* 1988; 139 (4): 727-31.
14. Blaivas JG, Appell RA, Fantl JA, y cols. Definition and classification of urinary incontinence: Recommendations of the urodynamic society. *Neurourol Urodyn.* 1997; 16 (3): 149-51.
15. Murphy M, Culligan P, Graham CA, y cols. Is the leak point pressure alone an accurate indicator of intrinsic sphincteric deficiency? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004; 15 (5): 294-7.
16. O'Donnell PD. Leak point pressures. *Iss Incontinence.* 1998; 3: 1.
17. O'Connor RC, Nanigian DK, Lyon MB, y cols. Early outcomes of mid-urethral slings for female stress urinary incontinence stratified by Valsalva leak point pressure. *Neurourol Urodyn.* 2006; 25 (7): 685-8.
18. McGuire EJ. Urodynamic findings in patients after failure of stress incontinence operations. *Prog Clin Biol Res.* 1981; 78: 351-60.
19. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, y cols. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008; 112 (6): 1253-61.
20. Gungorduk K, Celebi I, Ark C, y cols. Which type of midurethral sling procedure should be chosen for treatment of stress urinary incontinence with intrinsic sphincter deficiency? Tension-free vaginal tape or transobturator tape. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88 (8): 920-6.
21. Horbach NS, Ostergard DR. Predicting intrinsic urethral sphincter dysfunction in women with stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1994; 84 (2): 188-92.
22. Morgan JL, O'Connell HE, McGuire EJ. Is intrinsic sphincter deficiency a complication of simple hysterectomy? *J Urol.* 2000; 164 (3 Pt 1): 767-9.
23. Betson LH, Siddiqui G, Bhatia NN. Intrinsic urethral sphincteric deficiency: critical analysis of various diagnostic modalities. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15 (5): 411-7.
24. Kim SO, Kim YJ, Yoo DH, y cols. Clinical factors associated with low Valsalva leak point pressure among women with stress urinary incontinence. *Int Neurourol J.* 2011; 15 (4): 211-5.
25. Nitti VW, Combs AJ. Correlation of Valsalva leak point pressure with subjective degree of stress urinary incontinence in women. *J Urol.* 1996; 155 (1): 281-5.