

Entrenamiento muscular respiratorio en un paciente neurocrítico con ventilación mecánica prolongada

Muscle respiratory training in neurocritical patient with prolonged mechanical ventilation

Adriana Monsalve García^{1,a}, Lesly Yojana Astudillo Arias^{2,b}, Freiser Eceomo Cruz Mosquera^{1,c}

¹ Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali. Cali, Colombia.

² Unidad de Cuidados Intensivos de Neurocirugía, Hospital Universitario del Valle "Evaristo García". Cali, Colombia.

^a Fisioterapeuta, magister en educación

^b Fisioterapeuta, magister en neurorehabilitación

^c Terapeuta respiratorio, magister en epidemiología, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7584-4636>

An Fac med. 2019;80(2):204-8 / DOI: <https://10.15381/anales.802.15763>

Correspondencia:

Freiser Eceomo Cruz Mosquera
freiser.cruz00@usc.edu.co

Recibido: 25 de enero 2019

Aceptado: 7 de mayo 2019

Publicación en línea: 28 de junio 2019

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Fuente de financiamiento:
Autofinanciado

Contribuciones de autoría: Los autores participamos en la concepción del artículo, participamos en su redacción y aceptamos la versión final para su publicación.

Responsabilidades éticas: En ningún apartado del artículo se da a conocer datos personales u otro tipo de información confidencial que atente contra los principios del Hospital Universitario del Valle "Evaristo García". Asimismo, el reporte de caso cuenta con la aprobación del Hospital Universitario del Valle Evaristo García (Cali- Colombia).

Resumen

La ventilación mecánica se instaura con frecuencia en los pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos. A pesar de que su uso en la mayoría de los casos es transitorio, del 32% al 41% de los pacientes neurocríticos la requieren por periodos prolongados debido a diversas condiciones que dificultan el destete. En circunstancias en las que la causa de su prolongación es la debilidad muscular, tiene importancia el entrenamiento muscular inspiratorio, el cual puede contribuir al incremento de la fuerza muscular y facilitar el destete. El objetivo del presente reporte es describir el caso de un paciente de 65 años con hemorragia subaracnoidea Fisher III, ventilación mecánica prolongada, y dificultad para el destete en quien se implementó una estrategia de entrenamiento muscular respiratorio.

Palabras clave: Cuidados Críticos; Respiración Artificial; Ejercicios Respiratorios; Fuerza Muscular

Abstract

Mechanical ventilation is frequently established in patients admitted to intensive care units. Although its use in most cases is transient, from 32% to 41% of neurocritical patients require it for prolonged periods due to various conditions that make it difficult to wean. In circumstances in which the cause of its prolongation is muscle weakness, inspiratory muscle training is important, which can contribute to the increase of muscular strength and facilitate weaning. The objective of this report is to describe the case of a 65-year-old patient with Fisher III subarachnoid hemorrhage, prolonged mechanical ventilation and difficulty in weaning in whom a respiratory muscle training strategy was implemented.

Keywords: Critical Care; Respiration, Artificial; Breathing Exercises; Muscle Strength

Citar como: Monsalve A, Astudillo L, Cruz F. Entrenamiento muscular respiratorio en un paciente neurocrítico con ventilación mecánica prolongada. An Fac med. 2019;80(2):204-8. DOI: <https://10.15381/anales.802.15763>

INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica (VM) es un tratamiento de soporte vital usado con frecuencia en el abordaje de pacientes críticamente enfermos; si bien su uso por lo general no excede las 48 horas, del 32% al 41% de los pacientes neurocríticos exigen su prolongación por diversas situaciones que dificultan el destete, entre ellas alteración del estado de conciencia, compromiso del drive ventilatorio, pérdida del reflejo deglutorio y sobre todo debilidad muscular^{1, 2, 3}.

Levine y colaboradores plantean que la combinación de inactividad diafragmática completa y ventilación mecánica por más de 18 horas produce marcada atrofia de las miofibras del diafragma, con disminución significativa de la sección transversal de las fibras de contracción lenta o tipo I (en un 57%) y de contracción rápida o tipo II (53%), descenso en la concentración de glutatión (23%) y aumento de la proteólisis diafragmática⁴. Los cambios en las fibras tipo I y II del diafragma alteran entre un 30% a 90% el volumen corriente, la mecánica ventilatoria, la biomecánica del tórax y la protección de la vía aérea. Por lo anterior, la fuerza diafragmática reflejada en la presión inspiratoria máxima (Pimax) se convierte en un predictor de destete ventilatorio y valioso en este tipo de pacientes y un parámetro de imperativa recuperación través del entrenamiento muscular respiratorio⁵.

Presentamos el caso de un paciente de 65 años con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea Fisher III, ventilación mecánica prolongada, y dificultad para el destete ventilatorio, en el que se instauró una estrategia de entrenamiento muscular respiratorio adicional al cuidado respiratorio convencional (fisioterapia respiratoria y uso de modos espontáneos por intervalos de acuerdo a la tolerancia). La estrategia planteada en el presente reporte tiene como ventaja que permite, de acuerdo a la prescripción, mejorar la fuerza y resistencia muscular trabajando las fibras tipo I y II del diafragma.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 65 años que ingresó al servicio de urgencias con cuadro clíni-

co de un día de evolución consistente en cefalea súbita e intensa, disartria y confusión hasta la postración; se encontró con cifras tensionales mayores a 150/90, déficit focal en miembro superior izquierdo y rigidez nuchal. Por la sintomatología se realizó tomografía axial computarizada en la que se evidenció hidrocefalia y abundante sangrado intraventricular por lo cual se diagnosticó hemorragia subaracnoidea Fisher III.

Es trasladado a la unidad de cuidados intensivos donde presentó deterioro progresivo del estado de conciencia requiriendo intubación orotraqueal y ventriculostomía externa. Pasados 15 días, se evidenciaron episodios recurrentes de fiebre, deterioro respiratorio progresivo con cambios en la mecánica ventilatoria por lo que se solicitó hemograma, gases arteriales (tabla 1) y radiografía de tórax en la que se encontró opacidad basal derecha sugestiva de neumonía.

Trascurrido un mes desde el ingreso, por la precaria evolución y la ventilación mecánica prolongada, se realizó traqueotomía. Durante la estancia en UCI desarrolló múltiples complicaciones renales y pulmonares. A los 3 meses de estancia en cuidados intensivos se decidió el proceso de destete ventilatorio en modo CPAP+Ps, el cual fracasó en múltiples ocasiones particularmente por debilidad muscular respiratoria.

A raíz de lo anterior, se decidió añadir a la fisioterapia respiratoria convencional, una estrategia de entrenamiento muscular inspiratorio con un método discontinuo que tenía como fin principal mejorar fuerza, velocidad, resistencia y aprendiza-

je de la técnica, teniendo como variable principal la sensibilidad inspiratoria negativa; las características del entrenamiento muscular respiratorio se aprecian en la tabla 2. Los criterios establecidos para finalizar la sesión de entrenamiento muscular fueron: presencia de taquicardia, modificaciones de presión arterial, frecuencia respiratoria por encima de 30 respiraciones por minuto, saturación arterial de oxígeno < 90%, y diaforesis. Durante el entrenamiento se tuvieron en cuenta las variables registradas en la tabla 3. En los primeros 7 días se trabajó con el 60% de la sensibilidad máxima y en los siguientes 7 días con el 80% de la misma, obteniendo un cambio paulatino en los niveles de Pimax (figura 1).

El paciente recibió un total de 28 sesiones de entrenamiento muscular inspiratorio, presentando una evolución paulatina; así, tras 14 días de aplicación del protocolo se retiró la ventilación mecánica y se dejó con máscara de traqueotomía con FiO₂ al 50% en donde continuó con acciones de cuidado respiratorio y rehabilitación. Cinco días después fue trasladado a un área de menor complejidad.

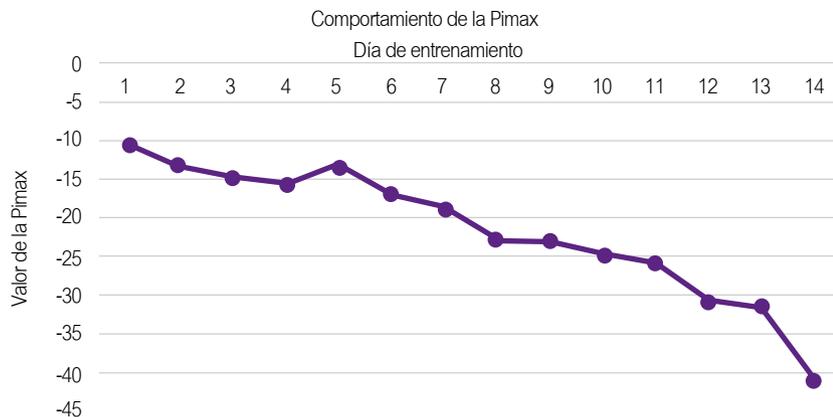
DISCUSIÓN

Los pacientes que ingresan a cuidados intensivos generalmente son sometidos a reposo prolongado. Esta situación predispone el desarrollo del síndrome de inmovilización prolongada que altera la función motora y el síndrome de descondicionamiento físico que se asocia a deterioro metabólico y sistémico después de 24 horas de reposo absoluto^{6,7}.

Tabla 1. Hemograma y gases arteriales de paciente varón de 65 años en estado neurocrítico por hemorragia subaracnoidea y con con ventilación mecánica prolongada

Hemograma	Resultado	Gases arteriales	Resultado
Hemoglobina (g/dL)	9,9	Ph	7,42
Hematocrito (%)	29,26	PCO ₂ (mmHg)	35
Leucocitos (x 103/uL)	21,79	HCO ₃ (mEq/L)	22
Bandas (%)	3%	PaO ₂ (mmHg)	75
PMN (x 103/uL)	80	SatO ₂ (%)	94
Linfocitos (x 103/uL)	11	FiO ₂ (%)	50
Plaquetas (x 103/uL)	283	PaO ₂ / FiO ₂	150
PCR (mg/L)	289		

Figura 1. Comportamiento de la Pimax durante el entrenamiento muscular inspiratorio realizado en paciente varón de 65 años en estado neurocrítico por hemorragia subaracnoidea y con ventilación mecánica prolongada



Uno de los músculos comprometido con frecuencia es el diafragma, principal responsable de la inspiración en el ser humano, conformado en un adulto sano en un 80% por fibras musculoesqueléticas tipo I y tipo IIA. Las fibras tipo I, llamadas oxidativas lentas, le proporcionan al músculo mayor resistencia a la fatiga y tolerancia a cargas prolongadas; por otro lado, las fibras tipo IIA proveen al diafragma una mejor relación entre fuerza y explosión en casos de requerimientos rápido de energía⁸.

Diversos estudios han demostrado que la instauración de la VM por un lapso ma-

yor a 18 horas genera marcada atrofia de las fibras musculares del diafragma disminuyendo de esta manera en un 36% la resistencia a la fatiga^{9,10}. La atrofia de las fibras tipo I y la modelación de estas a fibras tipo IIA, podría explicar que los pacientes con ventilación prolongada pueden responder favorablemente a procesos de destete durante las primeras 24 horas, y que la aparición de signos de fatiga en un periodo superior sea un hecho factible. Por lo anterior la resistencia, y la fuerza muscular respiratoria debe considerarse un predictor fundamental para el destete de la ventilación mecánica y el entrena-

miento muscular inspiratorio debe ser una estrategia de imperativa aplicación en los casos que así se requiera^{9,10}.

Respecto al entrenamiento muscular inspiratorio (EMI), es importante considerar que este no conlleva a cambios en el porcentaje de fibra tipo I y II, pero permite que el músculo sea capaz de mejorar su fuerza y resistencia⁸. Distintos estudios, aunque con metodologías de entrenamientos disímiles (uso de dispositivos, ajuste de sensibilidad en el ventilador) evidencian que el EMI tiene efectos positivos para los pacientes, que podrían trascender incluso al alta hospitalaria. A pesar de lo anterior, no se ha logrado que el EMI en la mayoría de las UCI sea una práctica habitual, entre otros por las escasas guías hasta ahora publicadas^{11,12}.

Chen y colaboradores, en una población de 27 sujetos con ventilación mecánica prolongada sometidos de forma aleatoria a un programa de entrenamiento físico de 10 sesiones, encontraron que la dicha intervención generaba una mejoría en los volúmenes corrientes, en el índice de respiración rápida y superficial, y menor estancia en el centro de atención respiratoria que los sujetos que no recibían el entrenamiento¹³. En Colombia, el único estudio al respecto fue el ensayo clínico aleatorizado realizado por Moreno y colaboradores; en esta investigación, en un grupo de 126 pacientes se evaluó la eficacia del entrenamiento muscular respiratorio en el destete de la ventilación mecánica y la fuerza muscular. Tras la ejecución del entrenamiento se encontró que no hubo diferencias significativas en la mediana de tiempo de destete de la ventilación mecánica; con relación a la Pimax, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la Pimax final e inicial al interior de cada grupo. Es importante tener en cuenta que en esta investigación los pacientes con lesiones del sistema nervioso central fueron excluidos, lo que sucede en gran parte de los estudios, entre otras cosas porque este tipo de pacientes con frecuencia no tienen un estado de alerta que les permita cooperar con el entrenamiento¹⁴. Por otro lado, Elbouhy y colaboradores, en una población de 40 pacientes críticos, aplicaron de forma aleatoria un programa de entrenamiento muscular que consistía

Tabla 2. Características del entrenamiento muscular inspiratorio realizado en paciente varón de 65 años en estado neurocrítico por hemorragia subaracnoidea y con ventilación mecánica

Variable	Prescripción
Método	Discontinuo
Posición del paciente	Sentado largo
Modo ventilatorio	CPAP+PS (presión soporte)
PEEP	6 cmH ₂ O
PS (presión soporte)	Ajustada a según requerimiento del paciente, intervalo de 6 a 10 cmH ₂ O
FiO ₂	50%
Intensidad del entrenamiento	60% del máximo nivel de sensibilidad negativa con que el paciente es capaz de abrir la válvula inspiratoria
Volumen de entrenamiento	150 repeticiones
Duración de entrenamiento	10 series de 15 repeticiones (se contaba como repetición cada esfuerzo del paciente que se hacía evidente en la curva de presión-tiempo)
Densidad de entrenamiento	Intervalos de descanso de 2 minutos entre serie y serie
Frecuencia de entrenamiento	Dos veces al día durante 15 días.
Progresión	80% del máximo nivel de sensibilidad negativa con que el paciente fue capaz de abrir la válvula inspiratoria en la segunda semana de entrenamiento.

Tabla 3. Variables medidas durante el entrenamiento muscular inspiratorio realizado en paciente varón de 65 años en estado neurocrítico por hemorragia subaracnoidea y con ventilación mecánica prolongada

Variable	Hallazgos													
Días de entrenamiento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Días en ventilación mecánica	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
Modo ventilatorio	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS	CPAP+PS
Presión soporte (CmH ₂ O)	10	10	10	10	10	8	8	8	6	6	6	6	6	6
P0,1 (CmH ₂ O)	-1	-1	-1	-1	-1	-1,5	-1,5	-1,6	-1,2	-2	-3	-3	-1,5	-1
Nivel de sensibilidad máxima	-5	-7,5	-8	-8	-12	-13	-13	-15	-15	-15	-15	-16	-16	16
Sensibilidad de entremiento	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Pimax (CmH ₂ O)	-10,6	-13,1	-14,7	-15,3	-13,4	-16,9	-19	-22,8	-23	-24,7	-25,8	-30,8	-31,6	-40,6
Capacidad vital (ml/kg)	2,8	6,1	2,1	3,0	38	43	38	40	34,6	43,4	68,1	62,8	37,5	43,4
SaO ₂ (%)	99	100	99	98	100	100	97	100	96	96	100	100	100	99
Frecuencia respiratoria (rpm)	18	17	17	19	19	21	16	18	16	18	14	16	14	18
Volumen corriente (ml/minuto)	522	535	633	550	369	500	488	428	430	538	438	428	438	434
K (mEq/L)	3,2	3,2	3,8	3,8	5	4	3,1	3,3	3,5	4	4,2	4,2	4,2	(-)

* P0.1: Presión de oclusión de la vía aérea. Pimax: Presión inspiratoria máxima. *K: Potasio

en ajustar la sensibilidad inspiratoria del ventilador mecánico al 20% de la Pimax por un periodo inicial 5 minutos, el cual fue aumentando por sesión hasta llegar a 30%; en esta investigación, se encontró que los sujetos del grupo experimental fueron destetados con mayor frecuencia, requerían menos días de VM y tenían una mejor mecánica ventilatoria¹⁵.

Con relación al presente caso, el método de entrenamiento muscular fue similar al propuesto por los autores anteriores, ya que la estrategia tuvo como base el empleo de la sensibilidad inspiratoria por presión ajustada al 60% o 80% de la sensibilidad máxima alcanzada por el paciente. Es importante mencionar que la fuerza muscular se midió desde el ventilador mecánico con la variable Pimax^{16,17}, la cual mostró un crecimiento paulatino a lo largo del entrenamiento, pasando de un valor promedio de -10.6 cmH₂O el primer día a 40 cmH₂O el día 14. Una de las variables que puede explicar el crecimiento de la fuerza muscular en el caso presentado, es el número de días de entrenamiento dado que algunos estudios demostraron que se requiere al menos 14 días para evidenciar cambios clínicamente importantes en la fuerza de la musculatura inspiratoria^{18,19}.

Una de las claras desventajas de las estrategias de EMI basadas en el ajuste de la sensibilidad es que no garantizan una resistencia lineal durante todo el ciclo inspiratorio como se hace con el dis-

positivo Threshold IMT. A pesar de ello, se debe tener en cuenta que el uso del Threshold IMT es un desafío en pacientes con un grado de debilidad muscular importante (Pimax de - 18 cmH₂O o con tendencia a valores positivos) debido a que no logran realizar con frecuencia la apertura de la válvula aún con el umbral mínimo del dispositivo¹¹. Es importante resaltar que en el EMI se deben tener en cuenta los principios de intensidad, volumen, densidad y frecuencia. En primera instancia, la intensidad se define como la cantidad de trabajo por unidad de tiempo, algunos autores recomiendan que esta se inicie entre 30 al 50% de la fuerza máxima dependiendo de los objetivos a alcanzar y el método de trabajo empleado²⁰. El volumen hace referencia a la cantidad total de repeticiones que se acumulan a lo largo de una sesión de EMI; la densidad hace alusión a la relación temporal entre dos estímulos de movimientos dentro de una sesión y la frecuencia a la cantidad de unidades de entrenamiento de un microciclo (conjuntos pequeños de días de trabajo con un objetivo común)²¹.

Referente al caso descrito, se trabajó con una intensidad del 60% al 80% de la sensibilidad máxima alcanzada por el paciente, garantizando el cumplimiento de tres series de 15 repeticiones cada sesión. Lo anterior coincide con lo mencionado por Paulo Silva quien refiere que

en diversos escenarios los protocolos de EMI han mostrado mejores resultados cuando se usan intensidades entre 50% al 80%, 2 veces por día, con un promedio de 30 respiraciones por cada sesión¹⁹. A partir de los hallazgos de este caso se recomienda posteriores investigaciones sobre entrenamiento muscular respiratorio en pacientes neurocríticos que permitan establecer pautas de manejo estandarizadas en sujetos con esta condición, dado que experimentan con frecuencia largos periodos de ventilación mecánica. La implementación de estrategias de entrenamiento muscular respiratorio adicional a la terapia convencional, puede contribuir al incremento paulatino de la fuerza muscular inspiratoria de los pacientes neurocríticos internados en unidades de cuidados intensivos, como en el caso presentado, influyendo en el destete de la ventilación mecánica invasiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pelosi P, Ferguson N, Frutos F, Anzueto A, Putensen C, Raymonds K, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit Care Med.* 2011; 39(6):1482-1492. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821209a8
2. Piñero G, Godoy D, Pérez R, López A. Ventilación mecánica en el paciente neurocrítico Parte II: Manejo de la vía aérea y asistencia ventilatoria. *Acta Colomb de Cuid Intensivo.* 2011; 11(1): 46-54.
3. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart T, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA.* 2002; 287:345-55. DOI: 10.1001/jama.287.3.345

4. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia M, Rothenberg p, Shrager J. Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm fibers in Mechanically Ventilated Humans. *N Engl J Med*. 2008; 358(13):1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa070447
5. Martin A, Smith B, Davenport P, Harman E, Gonzalez R, Baz M, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care*. 2011; 15(2):R84. DOI: 10.1186/cc10081
6. Ruiz J. Síndrome de desacondicionamiento físico en el paciente en estado crítico y su manejo. *Medicina*. 2001; 23(1):29-34.
7. Fierro A, Solari P, Pérez A. Síndrome de Inmovilidad. *Revista Tendencias Médicas*. 2015; 2(47):73-76.
8. Chicharro J. Tipos de fibras musculares. *Fisiología del Ejercicio*. 3ª Ed. Argentina: Panamericana. 2006: 91-97.
9. Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, de los Santos R, Seidenfeld JJ, Moore G, et al. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons. *Crit Care Med*. 1997; 25:1187-90.
10. Valenzuela J, Pinochet R, Escobar M, Márquez J, Riquelme R, Cruces P. Disfunción diafragmática inducida por ventilación mecánica. *Rev chil Pediatr*. 2014; 85 (4):491-498. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000400014>
11. Bissett B, Leditschke I, Green M, Marzano V, Collins S, Haren F. Inspiratory muscle training for intensive care patients: A multidisciplinary practical guide for clinicians. *Australian Critical Care*. 2019; 32(3):249-255. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2018.06.001>
12. Bissett B, Leditschke I, Neeman T, Boots R, Paratz J. Inspiratory muscle training to enhance recovery from mechanical ventilation: a randomized trial. *Thorax*. 2016; 71(9):812 - 819. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208279>
13. Chen Y, Lin H, Hsiao H, Chou L, Kao K, Huang C, et al. Effects of exercise training on pulmonary mechanics and functional status in patients with prolonged mechanical ventilation. *Respir Care*. 2012; 57(5):727-34. DOI: 10.4187/respcare.0134
14. Sandoval L, Casa I, Wilches E, García A. Eficacia del entrenamiento muscular respiratorio en el destete de la ventilación mecánica en pacientes con ventilación mecánica por 48 o más horas: un ensayo clínico controlado. *Med Intensiva*. 2018; 42(1):3-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.11.010>
15. Elbouhy M, Abdelhalim H, Hashem A. Effect of respiratory muscles training in weaning of mechanically ventilated COPD patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2014; 63:679-687. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.03.008>
16. Marini J, Smith T, Lamb V. Estimation of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients: The measurement of maximal inspiratory pressure. *J Crit Care*. 1986;1(1):32-38. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0883-9441\(86\)80114-9](https://doi.org/10.1016/S0883-9441(86)80114-9)
17. Tzanis G, Vasileiadis I, Zervakis D, Karatzanos E, Dimopoulos S, Pitsolis T, et al. Maximum inspiratory pressure, a surrogate parameter for the assessment of ICU-acquired weakness. *BMC Anesthesiol*. 2011; 11(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2253-11-14>
18. Silva P. Inspiratory muscle training in mechanical ventilation: suitable protocols and endpoints, the key to clear results - a critical review. *ASSOBRAFIR Ciência*. 2015; 6(1): 21-30.
19. Seynnes O, Boer M, Narici M. Early skeletal muscle hypertrophy and architectural changes in response to high-intensity resistance training. *J Appl Physiol*. 2007; 102(1):368-373. DOI: 10.1152/jappphysiol.00789.2006
20. Fry A. The role of resistance exercise intensity on muscle fibre adaptations. *Sports medicine*. 2004; 34(10): 663-679. DOI: <https://doi.org/10.2165/00007256-200434100-00004>
21. American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 6ª Ed. Philadelphia: Lippincott. 2000.