

IV. HERNIA PRIMARIA-INCISIONAL DE PARED ABDOMINAL

Hernias con pérdida de derecho a domicilio

Sánchez Ramírez, M., Bazán Hinojo, C., Casado Maestre, MD., Pérez Gomar, D, Bengoechea Trujillo, A., Fernandez Serrano, JL.

Hospital Puerta del Mar, Cádiz.

La eventración compleja con «pérdida de derecho a domicilio» son hernias gigantes con defectos crónicos de la pared que van creciendo y alterando de forma progresiva la fisiología normal de la pared abdominal, con defectos grandes y gran parte de las vísceras abdominales ubicadas en el saco de la hernia con incapacidad para ser devueltas al interior de la cavidad abdominal, ya que existe una gran desproporción entre el continente y el contenido. En este tipo de hernias gigante con defectos entre 15 y 20 cms, se han utilizado diversas técnicas quirúrgicas para su reparación, desde el cierre simple hasta la reparación con colgajos musculares o prótesis sintéticas, sin que exista un consenso actual de cual es la mejor técnica (1, 2)

Separación de componentes. Técnica e indicaciones

La separación de componentes es una técnica que se utiliza para proporcionar una cobertura adecuada a los defectos de la línea media de la pared abdominal, como es el caso de hernias ventrales de gran tamaño. Fue publicada por primera vez por Ramirez et al. (3). La técnica se desarrolló originalmente para permitir el cierre de defectos amplios de pared abdominal sin el uso de material protésico. Esta técnica quirúrgica se basa en la disección subcutánea lateral, una fasciotomía sobre la aponeurosis del músculo oblicuo mayor aproximadamente a 1 cm lateral al músculo recto anterior, y la disección roma entre los músculos oblicuos externos e internos que permiten el deslizamiento de las capas/fascias musculares hacia línea media y, posteriormente, la ampliación de la superficie de la fascia abdominal. Permite el cierre de defectos de hasta 20 cm en el área de la línea media. (4)

Se describen dos niveles en la separación de componentes anterior: Nivel 1, para defectos grandes entre 10-15 cm en los que la desinserción de los músculos oblicuos externos de

ambos lados es suficiente para cubrir el defecto, y Nivel 2, para los defectos de más de 15 cm, en el que además de la disección conseguida en el nivel 1 es necesaria la liberación de la cara posterior de ambos músculos rectos. (5)

Las indicaciones posibles para la realización de esta técnica son: Eventraciones de línea media infraumbilical o supraumbilical con un diametro transversal mayor de 10 cm, siempre que haya tensión en la línea de sutura en una eventración primaria, eventraciones recidivadas en línea media y eventraciones laterales con gran defecto y tensión de cierre, eventraciones con pérdida de derecho a domicilio.

Este procedimiento se ha sometido a múltiples modificaciones para conseguir disminuir la morbilidad de la técnica y conseguir el principio fundamental en la reparación de las hernias que es el cierre sin tensión con el consiguiente descenso del porcentaje de recurrencias. Se han realizado múltiples estudios donde se han comparado los resultados de la reparación con prótesis de la hernia ventral considerada actualmente, la reparación «gold estandar» de la hernia ventral abierta. (6)

Las modificaciones de la técnica descrita por Ramirez en 1990, se han desarrollado para reducir la morbilidad debida a la creación de amplios colgajos de piel y reducir la tasa de recurrencia. Tales modificaciones incluyen periumbilical perforator sparing (PUP) que son métodos de liberación endoscópica del músculo oblicuo externo, y, más recientemente, los métodos de separación de componentes posterior evitan grandes despegamiento bajo la piel.

Los diferentes abordajes de la técnica son los siguientes:

Separación de componentes anterior: Es la técnica clásica descrita y ha ganado una amplia aceptación en la actualidad. El inconveniente principal es la necesidad de crear amplios colgajos de piel, que predispone al paciente a múltiples eventos del sitio quirúrgico, con tasas de complicaciones de la herida entre el 26% al 63%. Además de las dificultades para manejar con esta técnica las hernias subxifoidea, suprapúbica y defectos alejados de la línea media.

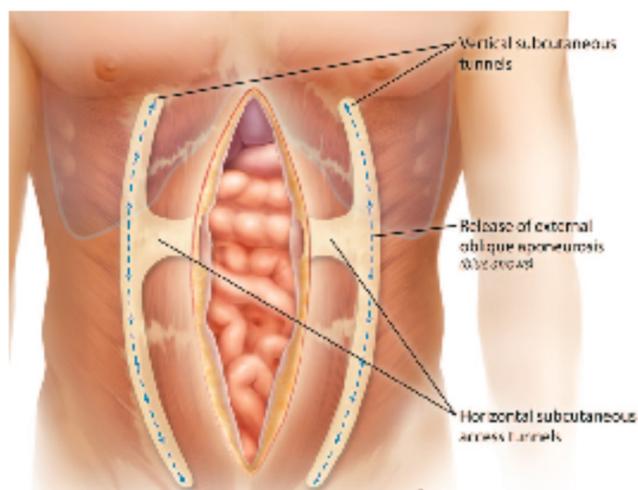


Figura 1. Liberación del músculo transverso y exposición de la fascia transversalis para hacer el bolsillo retromuscular para colocar la malla.

En la separación de componentes anterior, donde se crean amplios colgajos cutáneos, el conocimiento de la vascularización de la piel es fundamental. En una separación de componentes clásicos con la liberación del músculo oblicuo externo, la sección de los vasos epigástricos profundos perforantes deja la pared abdominal central sin su principal fuente de sangre, mientras que en la variante PUPS se conservan la vascularización para reducir el riesgo de complicaciones de la herida relacionadas con la isquemia.

PUPS (periumbilical perforator sparing): es una variación de la separación anterior de componentes. Se crean dos túneles subcutáneos por encima de la vaina anterior del recto con electrocauterio. El túnel epigástrico se extiende desde el xifoídes a 4 cm por encima del ombligo y se disecciona lateralmente a lo largo del margen costal hasta poco más allá de la línea semilunar. El túnel suprapúbico se extiende desde el tubérculo púbico hasta 6 cm por debajo del ombligo y se extiende lateralmente a lo largo del ligamento inguinal a ambos lados de la línea semilunar. Los túneles se conectan el uno al otro lateralmente a la línea semilunar. El uso de un retractor con luz de fibra óptica facilita mucho esta disección.

Tiene como ventaja la preservación de la vascularización del colgajo de piel y tejido celular subcutáneo que se despega en la técnica clásica, a la vez que permite la liberación del músculo oblicuo externo. Los estudios realizados actualmente son la mayoría retrospectivos que comparan el método clásico con esta nueva técnica y aunque no se ha evidenciado diferencia en las tasas de recurrencias entre ambas técnicas, si existen diferencias significativas en la frecuencia y gravedad de los eventos del sitio quirúrgico (necrosis de la piel, infección de herida, abscesos). Clarke (7) observó una tasa del 25 % de necrosis de piel cuando se utilizan métodos clásicos y 0% en la técnica PUPS. Del mismo modo, Dumanian et al. (8) de la Northwestern University expusieron sus resultados tras la recogida de una serie de 41 pacientes con una tasa de complicaciones de la herida del 2% con esta técnica.

Esta técnica permite disminuir la morbilidad relacionada

con las heridas de la separación de componentes anterior, aunque no reparar los defectos más alejados de línea media, hernias subxifoideas o suprapúbicas o la necesidad de diseccionar un gran espacio para permitir la superposición de una malla en el defecto de la hernia. La separación de componentes posterior

Separación de componentes posterior: Se basa inicialmente en la reparación retrorectal

Rives-Stoppa-Wantz, que crea un potencial espacio de 6-8 cm entre la vaina posterior del recto y el músculo recto para permitir la colocación de una malla en este espacio. Este enfoque, fue el método «gold standard» para la reparación abierta de la hernia ventral por la Sociedad Americana de hernia en 2004⁹⁻¹³. La técnica de Rives-Stoppa-Wantz no permite solo la disección hasta el borde lateral de la vaina posterior del recto, por lo cual este espacio no es suficiente para permitir la superposición de la malla y permitir una reparación sin tensión. Por este motivo, ayudados por el conocimiento que disponemos de la disección preperitoneal y planos musculares, con la liberación del músculo transverso conseguimos un espacio retromuscular adecuado para la colocación de una malla sub-layer con tasas de recurrencias de tan solo 3% a 6% (14,15).

Se realiza una incisión en la vaina posterior del recto a 0,5 cm de la línea media en toda la longitud del músculo recto, se crea un espacio entre la fascia posterior y el músculo hasta llegar a la línea semilunar, 0,5 cm medialmente, se realiza la sección exponiéndose el músculo transverso entrando en el espacio entre la fascia transversalis y el músculo transverso. (Figura 1). Este plano puede sobrepasar el diafragma por arriba y el orificio miopectíneo por abajo y permite la colocación de una malla preperitoneal (sub-layer).

Tiene varias ventajas sobre la separación de componentes anterior y otros métodos de separación posterior. En primer lugar, permite una amplia disección lateral en el espacio avascular debajo del músculo transverso del abdomen. Esto crea un espacio ideal para la implantación de la malla, mientras que al mismo tiempo se preserva todo el suministro neurovascular a la pared abdominal anterior. La liberación del músculo transverso permite suficiente medialización de los músculos rectos y se puede colocar la malla en un bolsillo bien vascularizado, alejado de la superficie de la piel. Además, la posición retromuscular de la malla amplía la posibilidad de superponerla en los defectos «difíciles» (subxifoidea, subcostal, suprapúbica).

Aproximación laparoscópica a la separación de componentes.

La disección subcutánea lateral se ha asociado a casos de isquemia de los bordes mediales de la piel, deshiscencia de sutura, infección y seroma, lo cual apoya la tendencia actual de realizar una separación de componentes mínimamente invasiva y reforzar la pared con el uso de mallas.

La separación de componentes mínimamente invasiva es una técnica que preserva la integridad de los vasos miocutáneos perforantes del músculo recto abdominal bilaterales que abastecen a la piel que los recubre y mantienen la conexión de la grasa subcutánea de la vaina anterior del recto, y reduce

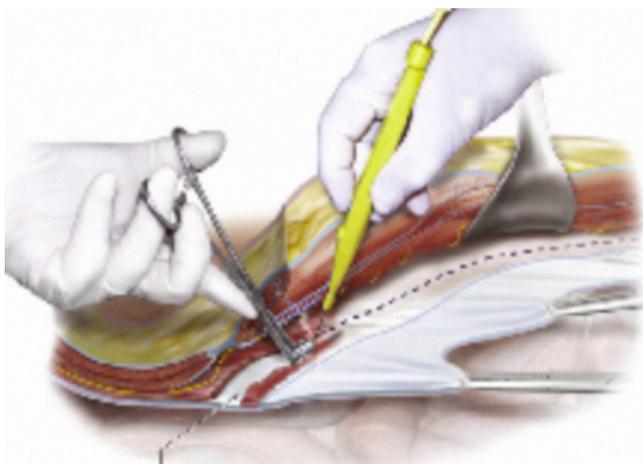


Figura 2. Se realizan túneles subcutáneos amplios de 3 cm de forma bilateral a través de la vaina anterior de los músculos rectos medialmente a la línea semilunar.

así, los espacios subcutáneos muertos que influyen de forma importante en la cicatrización de la herida de la línea media.

Se realizan túneles subcutáneos amplios de 3 cm de forma bilateral a través de la vaina anterior de los músculos rectos medialmente a la línea semilunar. (Figura 2). Se disecciona verticalmente el espacio avascular entre los músculos oblicuos externo e interno con ayuda del aspirador, separadores y a veces con luz de fibra óptica y óptica de 30°, que permite la medialización de los músculos rectos. Esta técnica debe ser asociada a la colocación de una malla intraperitoneal de refuerzo y fijada con puntos en U a la pared abdominal a través de los túneles creados para reducir la recurrencia de la hernia permitiendo un cierre de la pared sin tensión. (16,17).

En 2000, Lowe et al (18) describieron inicialmente la técnica para la separación de componentes endoscópica que esencialmente consistía en el desarrollo de un túnel subcutáneo, la identificación de la cara anterior de la aponeurosis del oblicuo externo, y después dividirlo. En 2007, Rosen et al describieron una técnica alternativa de separación laparoscópica de componentes que incluye el desarrollo del espacio entre los músculos oblicuo externo e interno y dividen la aponeurosis del oblicuo externo de su cara posterior.

Karem C et al (19), realizaron un estudio retrospectivo con 44 pacientes con hernias ventrales de gran tamaño, en 22 pacientes se realizó la separación de componentes de forma endoscópica y en 22 de forma abierta y concluyeron con un seguimiento de 12 meses que tienen una misma tasa de recurrencias, menor estancia hospitalaria y menor índice de infección mayor.

En una revisión publicada en 2011 de 29 publicaciones de la separación de componente tanto abierta como endoscópica entre 2000 y 2010 (20), se compara el abordaje endoscópico y abierto con malla o sin malla y frente a reparación con malla sin separación de componentes, y se concluyó que el índice de complicaciones y recurrencias era similar en la separación de componentes tanto abierta como endoscópica, cuando se comparaba dicha técnica con la reparación simple con malla, presentaba menor tasa de recurrencia la separación de componentes que la técnica con malla con complicaciones

comparables, y cuando la comparación era entre la separación de componentes con o sin malla, la tasa de recidiva y complicaciones en general era menor con la colocación de una malla.

Ghali et al (21), también comparó abordaje abierto con endoscópico y concluyó que con el abordaje mínimamente invasivo existía un menor número de complicaciones de la herida operatoria. Resultados probablemente atribuibles a la preservación de la vascularización de la piel paramedial y la reducción del espacio muerto subcutáneo.

Son necesarios estudios a largo plazo para conseguir resultados más fiables, puesto que todos los estudios hasta ahora publicados son retrospectivos no randomizados. Aunque podemos estar tranquilos al ofrecer este abordaje a pacientes con alto riesgo preoperatorio de complicaciones quirúrgicas postoperatoria como Diabetes Mellitus, tabaquismo, IMC mayor de 25, radioterapia o quimioterapia previa y tamaños de más 500 cm².

Acondicionamiento de la pared abdominal: Toxina botulínica, Pneumoperitoneo progresivo.

El tratamiento de grandes defectos herniarios de la pared abdominal produce durante la reducción visceral un gran aumento de la presión intraabdominal, que conlleva una alteración en la biomecánica cardiorrespiratoria al elevar el diafragma y reducir el retorno venoso. Existen varios métodos para acondicionar la pared abdominal previo a realizar un cierre primario sin tensión: Pneumoperitoneo progresivo y aplicación local de toxina botulínica.

Pneumoperitoneo progresivo

En 1940 Goñi Moreno (22) describió el neumoperitoneo preoperatorio cuyo objetivo es permitir, mediante la reexpansión gaseosa, la reintroducción visceral y la adaptación de la cavidad abdominal de forma progresiva, reduciendo las complicaciones cardiorrespiratorias en el postoperatorio inmediato.

Esta técnica debe estar vigente en los recursos terapéuticos de los cirujanos que tienen que enfrentarse a grandes defectos herniarios, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria grave.

Se consigue la relajación por distensión progresiva de la musculatura de la pared abdominal, que se encuentra retraída, aumenta la capacidad abdominal progresivamente, evita la elevación brusca del diafragma y facilita la circulación venosa de retorno. Además, a partir de la segunda semana estimula el sistema inmunitario y mejora la respuesta celular de los macrófagos, favoreciendo la posterior cicatrización de las heridas.

Esta técnica estaría indicada en eventraciones con «pérdida del derecho a domicilio visceral» entendida como aquella en la cual más del 50% del contenido de la cavidad abdominal se encuentra fuera de la misma (23).

Mediante el uso de un catéter de doble luz guiada se realiza la insuflación del neumoperitoneo sin necesidad de realizar punciones cotidianas, e incluso a veces, se puede utilizar un catéter pig-tail con un filtro antibacteriano, mediante la

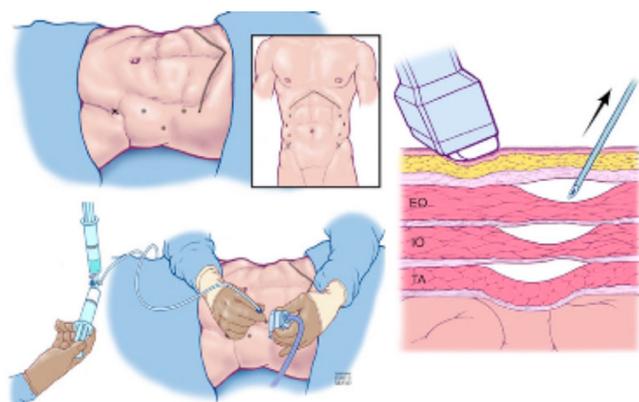


Figura 3. Aplicación de Toxina botulínica en el abdomen.

creación inicial de un pequeño neumoperitoneo con una aguja de Veress para colocar el catéter intraperitoneal o bajo control radiológico por ECO o TAC. Se puede insuflar CO₂ o aire ambiente, el O₂ se absorbe cuatro veces más rápido. Se puede realizar una insuflación inicial de entre 0,5 y 1 l de aire ambiente, en función de la tolerancia del paciente. Durante un periodo medio de 15 días, introduciendo un volumen de entre 6,6 y 18 l de aire ambiente consiguiendo así, la distensión de la musculatura lateral del abdomen para después realizar la reparación quirúrgica definitiva y evitar la hipertensión intra-abdominal y sus consecuencias.

La mayoría de los estudios describen el uso del neumoperitoneo progresivo para la reparación de las eventraciones gigantes, sin embargo, esta técnica también puede utilizarse para resolver las hernias inguinales y umbilicales gigantes, con buenos resultados (24,26). Es aconsejable utilizar material protésico en todos los casos y evitar el cierre con tensión.

Las complicaciones descritas para esta técnica son principalmente locales, como el enfisema subcutáneo y las infecciones de pared abdominal. Las complicaciones graves son poco frecuentes y se relacionan con la enfermedad cardiopulmonar de base.

En la series publicadas de los últimos 10 años, es una técnica segura y reproducible que puede ser de gran ayuda como parte del tratamiento de la eventración compleja.

Toxina botulínica

La reconstrucción de los defectos centrales de la pared abdominal es un reto para los cirujanos, por la retracción muscular lateral.

Existen estudios que sugieren que la parálisis flácida de la musculatura de la pared abdominal que se produce con la toxina botulínica tipo A (TBA) es un complemento eficaz para el control del dolor postoperatorio después de la reparación de hernias incisionales, y permite el acondicionamiento de la pared abdominal previo a la realización de una plastia abdominal en pacientes con hernias ventrales gigantes o con abdomen catastrófico. Disminuye la retracción lateral de la musculatura oblicua sobre la línea media, por lo cual, podría disminuir la tasa de recidivas de la hernia incisional gigante.

La TBA bloquea diferentes proteínas del complejo proteico dentro de las terminaciones nerviosas colinérgicas, produciendo un bloqueo de las sinapsis neuromusculares y autonómicas colinérgicas, lo hace inhibiendo la fusión de un factor sensitivo a su proteína receptora en la placa neuromuscular. Con la infiltración de TBA, permite el avance de los colgajos laterales sin debilitarlos en su conformación anatómica, no sólo es una herramienta más para asegurar la refuncionalización de la pared abdominal sino un recurso que no debilita la pared en forma permanente y no genera dolor postoperatorio mayor del esperado.

La experiencia clínica con las inyecciones de TBA en la pared abdominal es todavía limitado.

Cakmak y col (28) en un modelo animal mostraron una disminución de la presión intraabdominal después de aplicar la toxina en la musculatura abdominal. Ibarra-Hurtado et al.(29) más tarde informaron de una disminución de la retracción del músculo de la pared abdominal lateral después de las inyecciones de toxina botulínica, con éxito en la reparación de la hernia ventral.

Martin D. Zielinski et al (30) mostraron mejores tasas de cierre fascial primario de abdómenes abiertos después de la laparotomía de control de daños.

La aplicación de la toxina puede ser realizada antes o durante la reparación de la hernia, también puede ser útil su aplicación tras la reparación de la misma, de hecho, ya se publicó por el mismo grupo en 2011 el caso de un paciente intolerante a la analgesia opioide y el dolor debilitante fue tratado con inyecciones de TBA en la musculatura de la pared abdominal con éxito (31).

La TBA puede observarse a los 3 días de la aplicación y durar hasta 2 semanas (32). Se aplican 300 unidades de toxina botulínica con 150 cc de cloruro sódico al 0,9% (concentración final: 2 unidades/cc). Se cargan las 2 jeringas en una llave de 3 vías, una con la toxina y otra con el NaCl. Se realizan 6 puntos de inyección en la pared abdominal del paciente (Figura 3): en zona subcostal derecha e izquierda, línea axilar media derecha e izquierda y en cuadrantes inferiores derecho e izquierdo guiado por ecografía, empezando la inyección por el músculo transverso y retirando la aguja inyectando en ambos oblicuos, se inyectan 1-2 ml de NaCl y 8,3 unidades de toxina en cada capa muscular (Total de 25cc/50 unidades por sitio de inyección).

Es necesario definir con mayor precisión el papel exacto de TBA en la cirugía de la hernia, para poder identificar cuales son los pacientes más beneficiados con este tipo de técnica, cuando es mejor realizar las inyecciones, antes, durante o después, en que tipo de hernias es más beneficioso realizarla, etc. Para poder definir las indicaciones claras y seguras de esta técnica.

Bibliografía

1. Rives J, Pire JC, Flament JB, et al. Treatment of large eventrations. New therapeutic indications apropos of 322 cases. *Chirurgie* 1985;111:215-25.
2. Stoppa RE. The treatment of complicated groin and incisional hernias. *World J Surg* 1989;13:545-54.

3. Ramirez OM, Ruas E, Dellon AL. «Components separation» method for closure of abdominal-wall defects: an anatomic and clinical study. *Plast Reconstr Surg* 1990;86(3):519–526
4. Lior Heller, M.D., Colton H, McNichols, B.S., Oscar M. Ramirez, M.D. Component Separations. *Semin Plast Surg* 2012;26:25–28.
5. de Vries Reilingh TS, van Goor H, Rosman C, et al. «Components separation technique» for the repair of large abdominal wall hernias. *J Am Coll Surg* 2003;196:32–37.
6. Burger JW, Luijendijk RW, Hop WC, et al. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. *Ann Surg* 2004;240:578–585.
7. Clarke JM. Incisional hernia repair by fascial component separation: results in 128 cases and evolution of technique. *Am J Surg* 2010;200:2–8.
8. Saulis AS, Dumanian GA. Periumbilical rectus abdominis perforator preservation significantly reduces superficial wound complications in «separation of parts» hernia repairs. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:2275–80.
9. Rives J, Pire JC, Flament JB, et al. Treatment of large eventrations. New therapeutic indications apropos of 322 cases. *Chirurgie* 1985;111:215–25.
10. Stoppa RE. The treatment of complicated groin and incisional hernias. *World J Surg* 1989;13:545–54.
11. Wantz GE. Giant prosthetic reinforcement of the visceral sac. The Stoppa groin hernia repair. *Surg Clin North Am* 1998;78:1075–87.
12. Stoppa R, Petit J, Abourachid H, et al. Original procedure of groin hernia repair: interposition without fixation of Dacron tulle prosthesis by subperitoneal median approach. *Chirurgie* 1973;99:119–23.
13. Carbonell AM, Cobb WS, Chen SM. Posterior components separation during retromuscular hernia repair. *Hernia* 2008;12:359–62.
14. Iqbal CW, Pham TH, Joseph A, et al. Long-term outcome of 254 complex incisional hernia repairs using the modified rives-Stoppa technique. *World J Surg* 2007;31:2398–404.
15. Novitsky YW, Elliott HL, Orenstein SB, et al. Transversus abdominis muscle release: a novel approach to posterior component separation during complex abdominal wall reconstruction. *Am J Surg* 2012;204:709–16.
16. Butler CE. Minimally invasive component separation with inlay bio-prosthetic mesh (MICSIB) (CC-2041). Proceedings of the American College of Surgeons, Cine-Med, San Francisco, CA, October 2008.
17. Butler CE, Campbell KT. Minimally invasive component separation with inlay bioprosthesis mesh (MICSIB) for complex abdominal wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:698–709.
18. Lowe JB, Garza JR, Bowman JL, et al. Endoscopically assisted «components separation» for closure of abdominal wall defects. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:720–9.
19. K.C. Harth and M.J. Rosen Endoscopic versus open component separation. *The American Journal of Surgery* (2010) 199, 342–347
20. Winnie M. Y. Tong, William Hope, David W, Charles S. Hultman. Comparison of Outcome After Mesh-Only Repair, Laparoscopic Component Separation, and Open Component Separation. *Annals of Plastic Surgery • Volume 66, Number 5, May 2011.*
21. Ghali S. , Kristin C, Donald P, Charles E Butler. Minimally Invasive Component Separation. *J Am Coll Surg.* Vol. 214, No. 6, June 2012
22. Goñi Moreno I. Eventración crónica gigante preparada con neumoperitoneo y operada. Informe preliminar. Buenos Aires: XXII Congreso Argentino de Cirugía; 1940.
23. María Rodríguez Ortega, Paloma Garaulet González, Raquel Ríos Blanco, Virginia Jiménez Carneros y Manuel Limones Esteban. Neumoperitoneo en el tratamiento de hernias gigantes. *Cir Esp.* 2006;80(4):220-3
24. Dumont F, Fuks D, Verhaeghe P, Brehant O. Progressive pneumoperitoneum increases the length of abdominal muscles. *Hernia.* 2009;13:183–7.
25. MC.Lopez Sanclemente , J. Robres, M. Lopez Cano, J. Barri, R. Lozoya, S. Lopez, M. A. Vasco, M. C. Buqueras, H. Subirana, R. Jorba. Neumoperitoneo preoperatorio progresivo en pacientes con hernias gigantes de la pared abdominal. *Cir esp.* 2013;91(7):444–449.
26. Piskin T, Aydin C, Barut B. Preoperative progressive pneumoperitoneum for giant inguinal hernias. *Ann Saudi Med.* 2010;30:317–20.
27. Open Ventral hernia repair with Component Separation. *Pauli & Rosen. Surg Clin N Am* 93 (2013) 1111–1133
28. Cakmak M, Caglayan F, Somuncu S et al (2006) Effect of paralysis of the abdominal wall muscles by botulinum A toxin to intraabdominal pressure: an experimental study. *J Pediatr Surg* 41:821–825
29. Ibarra-Hurtado TR, Nun o-Guzman CM, Echeagaray-Herrera JE et al (2009) Use of botulinum toxin type a before abdominal wall hernia reconstruction. *World J Surg* 33:2553–2556. doi:10.1007/s00268-009-0203-3
30. Zielinski MD, Goussous N, Schiller HJ et al (2013) Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the open abdomen. *Hernia* 17:101–107
31. Smoot D, Zielinski M, Jenkins D et al (2011) Botox A injection for pain after laparoscopic ventral hernia: a case report. *Pain Med* 12:1121–1123
32. Jankovic J, Albanese A, Atassi MZ et al (2009) Botulinum toxin: therapeutic clinical practice and science. Saunders Elsevier, Philadelphia, p 512 .