

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"DR. AGOSTINHO NETO"
GUANTANAMO

FALLO MULTIFUNCIONAL CUTANEO AGUDO. ACTUALIZACION

Dra. Nancy Esther Mora Castillo¹, Dra. Selmary Hernández Del Pino², Dra. Martha Esther Aroche Domínguez³, Lic. Nancy Darlys Pérez Mora.⁴

RESUMEN

Se aborda el estudio teórico de algunos elementos relacionados con el síndrome de fallo multifuncional cutáneo agudo (FMCA), con el propósito de servir como instrumento para capacitar a médicos y estudiantes de la salud sobre estas enfermedades. Se realiza una revisión bibliográfica donde se profundiza en la etiología del síndrome, algunos elementos de la clínica, pronóstico y tratamiento de los pacientes. Se considera la importancia del tema por su repercusión en la morbimortalidad y la necesidad de conocer los elementos abordados.

Palabras clave: FENÓMENOS FISIOLÓGICOS DE LA PIEL.

INTRODUCCION

El Fallo Multifuncional Cutáneo Agudo (FMCA) o Insuficiencia Cutánea Aguda (ICA) es un término empleado hace alrededor de 10 años, se considera un estado en forma aguda y muy severa de todas las funciones de la piel (protección o barrera, mecánica, termorreguladora, hormonal, antimicrobiana, inmunológica, de relación y otras) con deterioro de las mismas, que puede llevar a la muerte al paciente porque además de las alteraciones cutáneas importantes, se presentan fallos en todos los órganos del cuerpo.

Las expresiones sistémicas son directamente proporcionales al grado de alteración de funciones habituales de la piel y a las complicaciones que se presentan. El paciente se deteriora progresivamente, el estado general decae,

¹ *Master en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Dermatología. Profesor Auxiliar.*

² *Master en Enfermedades Infecciosas. Especialista de I Grado en Dermatología. Asistente.*

³ *Master en Enfermedades Infecciosas. Especialista de I Grado en Dermatología. Instructor.*

⁴ *Master en Atención Integral a la Mujer. Licenciada en Enfermería. Instructor.*

pueden estar presentes: edema, pérdida de peso, dificultad para respirar, taquicardia, hipotensión, deshidratación; y se requiere de una sala de cuidados intensivos.

La función primordial de la piel es proteger al organismo de agresiones externas, razón por la que los 2 000 millones de células que la componen se renuevan de forma continúa: 300 millones de ellas son reemplazadas cada día. Las células son las unidades más pequeñas de materia viva y sus núcleos contienen el ADN, que constituye el mapa genético hereditario. La piel es el tejido que involucra mayor número de células.

FALLO MULTIFUNCIONAL CUTANEO AGUDO (FMCA)

El FMCA llamado también insuficiencia cutánea aguda constituye un síndrome que afecta todas las funciones de la piel que por su gravedad y extensión puede inducir múltiples complicaciones sistémicas conllevando al paciente a la muerte. El síndrome de FMCA se presenta cuando se daña más del 20 % de la superficie corporal.

Múltiples afecciones en piel pueden inducir a FMCA. Dentro de estas citamos: necrosis tóxica epidérmica, eritema multiforme mayor, eritrodermias, pénfigos, estados penfigoides, síndrome de choque tóxico estafilocócico, psoriasis pustulosa eritrodérmica, síndrome de hipersensibilidad a la dapsona, epidermolisis bulosa letal, púrpura fulminans-vasculitis agudas, bebé colodión y quemaduras graves; estas constituyen urgencias dermatológicas donde el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno logran mejor evolución de casos con mayor probabilidad de curación.

En estas enfermedades se afectan todas las funciones de la piel y para su mayor comprensión es necesario conocer cada una.

FUNCION DE PROTECCION O BARRERA

La piel es la primera barrera guardiana frente a las agresiones internas o externas, tanto de agentes físicos como químicos. Esta propiedad se la confiere la acción biomecánica la cual establece una barrera frente a todo tipo de agresión. La capa córnea compacta y flexible ofrece protección mecánica y actúa como barrera contra la pérdida de agua y la penetración de sustancias solubles del medio ambiente.

El tejido conjuntivo estructura de gran importancia en la dermis protege a la piel de los estímulos nocivos cortantes. La hipodermis y dermis amortiguan los golpes y protegen a músculos y órganos.

La síntesis de pigmento melánico por melanocitos de la epidermis protege a la piel de los rayos ultravioletas del sol. La producción de queratina constante y el desprendimiento de la misma la protegen de gérmenes existentes en el medio ambiente.

La película hidrolipídica formada por mezcla de sudor y sebo, confina las infecciones bacterianas gracias a los ácidos grasos liberados de triglicéridos del sebo por la microflora residente, crea un medio ambiente ácido (pH 5 a 6.5), o sea son responsables de la actividad antibacteriana natural de la superficie cutánea. También actúan las IgA secretadas por glándulas sebáceas y ecrinas que aumentan resistencia a la invasión de microorganismos.

Además, esta película contribuye a la hidratación pues evita pérdida excesiva de agua y aspecto sedoso de la piel que, por sus propiedades selectivas de impermeabilidad, impide la penetración en el organismo de ciertos cuerpos químicos.

Las manifestaciones cutáneas severas vistas en el FMCA originan pérdida de agua, electrolitos y calor, esto favorece la colonización de la piel y posterior infección sistémica. Un adulto con afectación del 50 % de la superficie corporal pierde diariamente a través de la piel, por exudación y evaporación, de 2 a 3 litros de agua. Además, en estos casos el centro termorregulador hipotalámico se altera por mediadores de inflamación y procura elevar la temperatura corporal, con la producción de escalofríos permanentes y un intenso hipercatabolismo. La falta de protección condiciona la entrada de gérmenes a través de la piel o de otros epitelios y puede originar infecciones severas causantes de complicaciones que inducen al fallo multiórgano, y que con frecuencia ocasionan la muerte.^{8,10}

Los gérmenes que colonizan la superficie cutánea dañada son capaces de llegar a la dermis e inducir a una bacteriemia y sepsis. Además, la piel lesionada, los restos necróticos y los exudados cutáneos son un medio de cultivo ideal para múltiples microorganismos. Los gérmenes más frecuentes observados en estos procesos son: *Staphylococcus aureus* y gérmenes gramnegativos de la flora digestiva, especialmente *Pseudomona aeruginosa*.

FUNCION DE PROTECCION MECANICA

La piel como órgano global reduce la pérdida de calor al actuar como capa aislante entre el medio externo y órganos centrales del cuerpo. La hipodermis es un amortiguador lo mismo que la dermis y los nervios que inducen reflejo de retirada ante múltiples traumas. La capa córnea, gracias a su envoltura de queratina, también ofrece buena protección mecánica. La hipodermis es un aislante eficaz, pues reduce a menos de 80 % la pérdida de calor de los tejidos ricos en agua, además, esta grasa constituye una reserva de energía.

Al dañarse estas estructuras como ocurre en las quemaduras, eritrodermias y toxicodermias severas, se producirán más posibilidades de inducción de traumas con repercusiones sistémicas.

FUNCION DE TERMORREGULACION

La piel es el principal elemento para preservar la temperatura corporal (termorregulación). Es un sensor periférico que proporciona un impulso al centro termorregulador sobre la temperatura ambiental. Conserva el calor mediante vasoconstricción y su propia estructura anatómica aislante, especialmente, la grasa subcutánea; enfría por vasodilatación y evaporación del sudor. La piel actúa como barrera aislante frente a estímulos nocivos térmicos (sobre todo tejido subcutáneo).

La disposición de vasos sanguíneos de la piel está idealmente diseñada para disipar o conservar el calor debido a su función primaria. La termorregulación se realiza con la regulación del flujo sanguíneo a la superficie cutánea. El 90 % de la circulación sanguínea cutánea sirve para la termorregulación y el resto 10 % para la nutrición; además de los vasos sanguíneos, la piel tiene glándulas sudoríparas ecrinas que secretan sudor con electrolitos que al llegar a la capa córnea se evaporan y disminuye así la temperatura superficial, la secreción de glándulas sudoríparas (sudor termorregulador) permite además una termorregulación reactiva.

Las glándulas sudoríparas ecrinas son las encargadas de estas funciones. Ellas se encuentran en toda la piel, con densidad de 100 a 600 por cm^2 de tegumento y un promedio de 3 000 000, según Szabó.

Al dañarse esta función se produce la pérdida de temperatura que induce a un fenómeno de respuesta de movimientos rápidos y cortos (escalofríos), que

produce a su vez, incremento del consumo de energía y de inmediato a un estado de hipermetabolismo con sus manifestaciones clínicas.

FUNCION INMUNOLOGICA Y ENDOCRINA

La piel es un órgano de alta complejidad inmunológica, dado que sus células autóctonas, queratinocitos, fibroblastos, melanocitos y células de Langerhans, entre otras, sintetizan numerosas sustancias inmunológicamente activas, intervienen a modo de portero inmunológico en reconocimiento e internalización de antígenos; autorregula el crecimiento y diferenciación de sus componentes celulares, participa en el tráfico linfocitario y es uno de los órganos diana, en intrincados mecanismos de inflamación. Las citoquinas producidas actúan a bajas concentraciones sobre las células que las producen (autocrina), sobre las células vecinas (paracrina) y a través de la circulación (endocrina), que estimula receptores específicos en múltiples células.

Cuando se produce un síndrome de FMCA decae el sistema inmunológico cutáneo, se alteran las citoquinas con sus numerosas funciones tales como: producción de fiebre, promoción y control de inflamación, disminuye la actividad quimiotáctica y fagocítica de los granulocitos, declinan niveles de inmunoglobulinas séricas y de linfocitos T circulantes CD4, disminuye la actividad citolítica de las células T y NK y una proliferación de células T supresoras, aumenta permeabilidad vascular y se presenta trombosis vascular local. Si la liberación de citocinas es muy intensa como lo observado en la psoriasis pustulosa suele afectar el lecho capilar pulmonar y produce dificultad respiratoria aguda.

FUNCION SENSITIVA

El primero de los cinco sentidos manifestado en el embrión es el tacto. El mismo permite la percepción de finas e innumerables sensaciones. Esta función perceptiva sensorial se sustenta en los 500 receptores nerviosos contentivos en cada cm^2 de la piel, ella posee la misión de informar al cerebro y permiten el reconocimiento del medio ambiente y la defensa ante los peligros. Distintos receptores intervienen para las sensaciones táctiles, térmicas o dolorosas.

Los diferentes receptores nerviosos pueden ser dañados en el síndrome estudiado por tanto la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa resultan afectados.

FUNCION DE RELACION Y EXPRESION

La piel, por ser el órgano más superficial, desempeña una importante función en la comunicación psicosocial, sobre todo a nivel de la cara. Su expresión y aspecto nos pueden mostrar estados anímicos, carácter e incluso sus sentimientos por lo que se dice que la piel es como el espejo del alma. Esta puede mostrar alteraciones que señalen la presencia de un proceso sistémico. Es considerada la piel con una importante dimensión psicosocial tanto en estado normal como en procesos patológicos.

Cuando se producen enfermedades que afectan dimensiones extensas de la superficie cutánea se originan en el paciente alteraciones psicológicas de negación, rechazos, dolor, tristeza y esto lo lleva a una mayor depresión que en ocasiones hacen que deseen la muerte. En este síndrome se producen lesiones cutáneas que producen deterioro de la relación, la expresión y el tacto. Por ello, el deterioro de las funciones de la piel en el síndrome de FMCA determinan mayor complejidad y gravedad.

FUNCION DE CICATRIZACION

Otra de las funciones de gran importancia de la piel es la cicatrización, acción que genera un nuevo tejido idéntico al primario, el cual conserva su función y es el mecanismo de mayor peso en la curación de las heridas de la piel.

El proceso de reparación está regulado por una serie de mediadores que en conjunto reciben el nombre de citoquinas. Las citoquinas son proteínas que intervienen en la función celular. Dentro de este conjunto de proteínas se encuentran: el PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas), TGF (Factor de Crecimiento de Transformación Alfa o Beta), EGF (Factor de Crecimiento Epidérmico), FGF (Factor de Crecimiento de Fibroblastos a y b), TNF (Factor de Necrosis Tumoral), IL-1 (Interleukina 1), IGF (Factor de Crecimiento Semejante a la Insulina).

Estas citoquinas se caracterizan por tener varias funciones, y está comprobado que distintos tipos celulares pueden sintetizar la misma citoquina. Algunas de estas citoquinas tienen funciones similares, de forma que no está claro qué factores son críticos en cada proceso implicado en la cicatrización y responsables de su activación.

El proceso de curación de heridas se divide, en tres etapas: etapa temprana: (hemostasia e inflamación), intermedia (proliferación mesenquimal, migración, epitelización y angiogénesis) y tardía (síntesis de colágeno, contracción y remodelación de la herida si existe).

FUNCION DE BARRERA

La barrera de permeabilidad cutánea está constituida por la capa córnea, acompañada, en parte, por el manto lipídico (manto ácido de Marchionini) y membrana dermoepidérmica.

Las ampollas presentes en las quemaduras de segundo grado, enfermedades ampollares y en necrosis epidérmica tóxica contienen aproximadamente 40 g/l de proteínas, 120- 50 mmol/l de sodio, 100 mmol/l de cloro y 5-10 mmol/l de potasio. En la necrosis epidérmica tóxica se pierde aproximadamente de 3-4 litros/día con el 50 % de superficie cutánea afectada.

Estas alteraciones ocasionan disminución del volumen intravascular y alteraciones hidroelectrolíticas graves que, si no se corrigen, provocan alteración hemodinámica que induce una insuficiencia renal aguda, fallo renal y choque.

En otros enfermos con menor alteración de la función barrera, la inflamación cutánea extensa produce hiperpermeabilidad capilar y salida de agua, electrolitos y albúmina al espacio intersticial. De forma secundaria aparece hipoalbuminemia, a la que contribuye el hipercatabolismo endógeno de la albúmina y posiblemente una disminución en su síntesis. Todos estos factores condicionan una reducción importante del volumen intravascular, un hiperaldosteronismo secundario, insuficiencia renal funcional y trastornos hemodinámicos.

SIGNOS INDICATIVOS DE SEPSIS EN PACIENTES CON SINDROME MULTIFUNCIONAL CUTANEO AGUDO

Alteración del estado general, deterioro del nivel de conciencia: agitación, confusión, disminución brusca de la fiebre, fiebre elevada, dificultad respiratoria, deterioro del estado hemodinámico y de termorregulación, aumento de necesidades de insulina, oliguria, alteraciones gasométricas, aumento del volumen gástrico residual en portadores de sonda nasogástrica, aumento del número de bacterias en cultivos cutáneos.

CLINICA DEL SINDROME DE FALLO MULTIFUNCIONAL CUTANEO AGUDO

Las manifestaciones clínicas del FMCA suelen ser inespecíficas, secundarias y de intensidad proporcional a la superficie cutánea afectada. El paciente con lesiones muy severas, generalmente consciente, puede hablar si no están muy afectadas las mucosas y deambular en ocasiones por sus propios medios. En estos pacientes el deterioro orgánico se presenta lentamente.

El paciente refiere estar decaído, con cefalea, artralgias, mialgias y fiebre, originadas por la respuesta inflamatoria y la acción de las citocinas y el factor de necrosis tumoral (IL-6, TNF). Si se presentan alteraciones hemodinámicas y sépticas el paciente se muestra confuso; esto es indicativo de que el paciente se está agravando. Al examen físico se encuentran síntomas como edema, pérdida de peso, dificultad respiratoria, taquicardia, hipotensión y deshidratación. Las manifestaciones cutáneas están en dependencia de la causa y pueden ser: eritematosas, escamosas, secas, y mal olientes, si el proceso es ampollar, la piel se muestra con zonas erosivas, exudativas, costras, fisuraciones, olor característico y calor local.

PRONOSTICO DEL FMCA

Depende de la clínica y la causa. Si las lesiones son muy extensas con grandes zonas de la superficie cutánea afectadas, el pronóstico es reservado o sea a mayor superficie corporal afectada más grave es el pronóstico. Las edades extremas, uremia, y tipo de germen encontrado influyen en el pronóstico.

CONDUCTA A SEGUIR

En pacientes con alteración del 10 % de la superficie cutánea y/o afección visceral grave, se recomienda ingreso temprano en unidad especializada o en unidades de quemados y atención por equipo multidisciplinario.

El tratamiento se sustenta en el seguimiento del paciente con FMCA. Deben tomarse signos vitales periódicamente, protección cuidadosa de la dermis y mucosas expuestas, mantenimiento del balance hidroelectrolítico, soporte nutricional, tratamiento del dolor y tratamiento precoz de complicaciones, en especial de infecciones.

PRINCIPALES PARAMETROS A MEDIR PARA SU SEGUIMIENTO

- Función respiratoria (frecuencia respiratoria, radiografía de tórax, gasometría) y nivel de conciencia.
- Función hemodinámica (frecuencia cardíaca, presión arterial, diuresis). Si la frecuencia cardíaca es superior a 120 pulsaciones por minuto, aún en presencia de fiebre, es indicativa de hipovolemia.
- Estudios de laboratorio con control diario: hemograma, electrolitos en el suero y orina, urea y creatinina, glucemia y fosforemia.
- Medir diuresis, debiendo controlarse mediante sonda vesical (diuresis de 50-100 ml/hora y osmolaridad urinaria inferior a 1.020 refleja adecuada perfusión renal y orgánica).
- Extensión de la superficie corporal comprometida, constituyendo un índice importante para determinar la cantidad de líquido perdido y la cantidad de líquido que debe restituirse.

REPOSICION DE LIQUIDOS Y APORTE NUTRICIONAL

Si la superficie cutánea dañada es extensa, se debe iniciar la reposición de líquidos y electrolíticos por vía intravenosa. Es preferible el empleo de vías venosas periféricas. La cuantificación diaria del balance hidroelectrolítico permite adecuar el volumen y el ritmo del aporte. Se administran entre 2/3 y 3/4 de los requerimientos que correspondería, en función de la superficie cutánea alterada, según fórmula usada en los quemados. Se deben aportar líquidos, electrolitos y macromoléculas (albúmina, coloides), junto con fosfatos, cuyo déficit causa frecuentemente insulinoresistencia, alteraciones neuropsiquiátricas y diafragmáticas. Una buena medida de reposición adecuada es que la diuresis se mantenga entre 0.5 y 1 ml/kg/hora.

El aporte nutricional debe compensar el aumentado gasto energético y proteico que facilite la reepitelización.

En las formas graves se recomienda administrar 2-3 g de proteína/kg/día (3-4 g de proteínas /kg/día en niños). Las frecuentes alteraciones del metabolismo glucídico suelen requerir insulina.

VIGILANCIA Y PREVENCION DE LAS INFECCIONES

1. El paciente debe estar aislado para realizar cualquier tipo de técnica.
2. Los catéteres y sondas deben estar bien esterilizados y enviarse a cultivar al ser retiradas.

3. Los cultivos seriados en catéteres, sondas, piel, sangre, permiten detectar infección antes de que ocasionen síntomas.
4. No se recomienda uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro. Ante signos de infección, administrar precozmente antibioticoterapia. Su elección es empírica a la espera del antibiograma. Esta debe cubrir gérmenes que suelen colonizar la piel, en especial, *Staphylococcus aureus*, gramnegativos de la flora digestiva, en particular *Pseudomona aeruginosa*. Debido a las alteraciones hidroelectrolíticas, de proteínas, hepáticas y renales es difícil obtener valores plasmáticos de antibióticos tóxicos o subterapéuticos, por lo que estos deben monitorearse.

OTROS ASPECTOS

Soporte emocional

Es importante el soporte emocional, así como la administración de ansiolíticos si la función respiratoria del paciente lo permite. Ante toda alteración mental se debe descartar organicidad.

Medidas posturales

Los cambios posturales, colchones de aire y prohibición de adhesivos evitan microtraumas y decúbitos que facilitan la desepitelización.

Cuidados de la piel

Los cuidados locales cutáneos son vitales para mantener funciones de la piel y evitar desecación e infección. La manipulación y traslado del paciente deben hacerse de forma aséptica. La limpieza cutánea diaria previene las infecciones. Pueden realizarse:

- a) Fomentos de papelillos de sulfato de cobre o zinc 30 minutos tres veces al día, con soluciones de acetato de aluminio permanganato de potasio, o ácido acético.
- b) Baños con papelillos de sulfato de cobre al 1 x 1 000.
- c) En lesiones denudadas toques de violeta de genciana al 2 % dos veces al día.
- d) Colutorios de llantén para lesiones bucales tres veces al día.
- e) En lesiones secas Clobetasol una capa fina, dos veces al día o crema antibiótica si fuese necesario.
- f) Espolvorear talco en las sábanas del paciente.
- g) Cuidados de enfermería.
- h) Si hay tejidos necróticos se aconseja desbridar y cubrir dermis expuesta con apósitos biológicos o sintéticos.

Terapias específicas

El tratamiento específico de la insuficiencia cutánea aguda dependerá de la causa que origine dicho síndrome y que pueda usarse, en alguno de ellos; corticosteroides, inmunosupresores, plasmaféresis, fármacos con efecto modulador de citocinas e inmunoglobulinas.

CONSIDERACIONES FINALES

Aunque las afecciones que ocasionan fallo cutáneo agudo son múltiples, existen medidas de prevención que ayudarían a reducir la incidencia de estas que por su gravedad el médico siempre debe tener presente.

En la provincia Guantánamo, la incidencia de FMCA aunque no es alta, se presenta con baja mortalidad. No obstante, se considera de interés mantener actualizada la conducta.

BIBLIOGRAFIA

1. Torre Motejo E. Salud para todos si es posible. La Habana: Sociedad Cubana de Salud Pública; 2005.
2. Andrews. Dermatología Clínica. vII.9ªed. España: Marban Libros; 2004.
3. Miller K. Diccionario Enciclopédico de Enfermería. tII. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
4. Arenas R. Dermatología. Atlas de diagnóstico y tratamiento. México: Mc Graw-Hill; 2004.
5. Beers MH. Enfermedades Infecciosas. En: El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. TVI. 11ªed: Madrid: EL SERVIER; 2007.
6. Balleste López I, Campo González A, Reyes Degournay R, Sanfiel Ferrer A. Epidermolísis bullosa: a propósito de un caso [Serie en Internet]. Rev Cubana Pediatr. 2008 enero-mar [citado 20 enero 2008]; [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
7. Vargas A, Palomer L, Palisson F. Manifestaciones orales de la epidermolísis bulosa en el niño. Rev Chil Pediatr. 2005; 76 (6): 612-6.
8. Lyme TS. Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa [Serie en Internet]. Arch Dermatol 2008 [citado 20 Ene 2008]. Disponible en: <http://www.niams.nih.gov>

9. Lastra J de la, Estrada N. Epidermólisis bulosa en el niño y anestesia [Serie en Internet]. Rev Cubana Pediatr. 1999 abr-jun [citado 20 Ene 2008]: [aprox. 5 p.].
10. Huang PH, Tsai WJ. Chlordiazepoxide-induced Stevens- Johnson syndrome. J Chin Med Assoc. 2005 Jun;68(6):276-8.
11. Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Alarcon AM, Becker OV, Nowakowska C, et al. Dermatology precautions and slower titration yield low incidence of lamotrigine treatment- emergent rash. J Clin Psychiatry. 2005 May;66(5):642-5.
12. Weiss NT, Jones L, Chamberlain JC. A possible case of venlafaxine-induced Stevens-Johnson syndrome. J Clin Psychiatry. 2004 Oct;65 (10):1431- 3.
13. Wikinski S, Jufe G. El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005.
14. Iglesias Díaz L, Guerra Tapia A, Ortiz Romero PL, editores. Tratado de Dermatología. 2ªed. Madrid: Mc Graw-Hill/Interamericana de España; 2004.
15. Fernández Hernández - Baquero. Dermatología. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1986.p. 1-52.
16. Díaz Almeida-Cortés M. Dermatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.p. 3-22.