

Expansión endovenosa rápida con cloruro de sodio al 0.9%, en pacientes adultos moderada y severamente deshidratados por cólera.

Rapid intravenous expansion with sodium chloride 0.9%, in adult patient moderate and severity

CIEZA Javier¹, GAMARRA Giuliana², TORRES César¹, Miyahira Juan¹.

SUMMARY

One hundred and forty two oligoanuric patients with profuse watery diarrhea during an epidemic outbreak of cholera were attended at Cayetano Heredia Hospital, Lima Perú, in may 1991; they were vigorously volume expanded with only saline solution, 0.9% NaCl concentration. The patients were adults (14-60 years) moderate and severe dehydrated (average 11.5% range, 7 a 15% of body weight loss).

All patients were expanded only with saline (average 2.36 L/hour). Time to attain spontaneous diuresis (50 cc/h) was 1.79[±]0.73 hours. The serum biochemical values at admission were: CL⁻100[±]8.4 mEq/L., K⁺4.46[±]0.7 mEq/L, Na⁺136[±]4.7 mEq/L, Alkaline Reserve 23.7[±]9.2 mEq/L, and creatinina 1.6[±]0.69mg/dl. At time of recovery diuresis the serum values were: CL⁻103[±]7.4 mEq/L, K⁺4.3[±]0.7 mEq/L, Na⁺139[±]3.5 mEq/L Alkaline Reserve 28.7[±]7 mEq/L. We also show the effect of rapid volume expansion in several acid-base disturbance in these patients.

KEY WORD: Cholera, rehydration, sodium chloride, diuresis.

RESUMEN

Analizamos el efecto de la expansión endovenosa rápida con ClNa al 0.9% en 142 pacientes oligoanúricos con cuadro clínico compatible con cólera, atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia en mayo de 1991 durante la epidemia de cólera. Los pacientes fueron adultos de 14 a 60 años, con deshidratación moderada o severa, pérdida de peso corporal promedio 11.5% rango 7 a 15%. Todos fueron expandidos únicamente con ClNa al 0.9% (infusión promedio 2.36l/hora). El tiempo promedio hasta recuperar una diuresis mayor de 50 cc/h fue de 1.79[±]0.73 horas. Los valores bioquímicos séricos, tomados al ingreso fueron: Cl⁻100[±] 8.4 mEq/L. K⁺4.46[±]0.7 mEq/L., Na⁺136[±]4.7mEq/L., reserva alcalina 23.7[±]9.2mEq/L y creatinina 1.6[±]0.69 mg/dl, al momento de la micción los valores fueron: Cl⁻103[±]7.4 mEq/L., K⁺4.3[±]0.7 mEq/L, Na⁺139[±]3.5 mEq/L, reserva alcalina 28.7[±]7 mEq/L. Se muestra el efecto de la expansión rápida con ClNa 0.9% sobre los diferentes trastornos del estado ácido-base en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cólera, rehidratación cloruro de sodio, diuresis.

INTRODUCCIÓN

El cólera es una enfermedad aguda que resulta de la colonización del intestino delgado por el *Vibrio cholerae*, cuya patogenicidad se debe básicamente a la producción de toxina colérica que produce una diarrea secretoria (1).

Esta enfermedad se caracteriza principalmente por su comportamiento epidémico, una falta de casos asintomáticos, u oligoasintomáticos y la producción en los casos más severos, de diarrea secretoria masiva con rápida depleción de fluidos del extracelular y de electrolitos (1). Es en estos casos de grandes pérdidas digestivas, que una pronta intervención terapéutica es decisiva, ya que estos pacientes pueden llegar en pocas horas a shock hipovolémico y muerte.

El tiempo de incubación de la enfermedad es de 12 a 48 horas, y si el vibrio sobrevive al pH gástrico (un pH ácido es vibriocida), penetra el moco intestinal, se adhiere a los receptores, se multiplica y en el borde en cepillo produce la toxina colérica (2,3,4,5). Los estudios señalan que la deposición de pacientes adultos con cólera es casi isotónica, con sodio y cloro ligeramente menores a plasma, un bicarbonato a doble concentración del plasma y una concentración de potasio 3 a 5 veces la del plasma (1,6,7).

Dado el carácter masivo de la pérdida, muchos pacientes acuden a los centros hospitalarios en estado de shock, y en ellos la rehidratación oral no es una alternativa de manejo inicial (8). Múltiples soluciones endovenosas se diseñaron para recuperar al paciente del estado de shock y luego asegurarle un tratamiento de mantenimiento endovenoso "completo" hasta que el paciente demostrara una tolerancia oral adecuada (8). Importantes disturbios del medio interno han sido descritos (1,9), pero es la hipovolemia la que suele significar el mayor riesgo de muerte en estos pacientes y por ende, un punto crítico a solucionar (10), ya que un segundo riesgo implícito queda latente: la necrosis tubular por efecto de hipoperfusión renal sostenida y el riesgo de muerte por Insuficiencia Renal Aguda (IRA).

Ya que inicialmente la recuperación de la volemia es lo fundamental, es importante definir las características más relevantes de estos pacientes, para poder dar un óptimo enfoque inicial en la rehidratación de emergencia.

Posteriormente el mantenimiento de una adecuada rehidratación oral ha demostrado ser muy eficiente para la reposición de las cuantiosas pérdidas digestivas de agua y electrolitos (11,12,13,14,15,16,17).

El presente trabajo tiene como objetivo describir las más importantes características clínicas y bioquímicas que han presentado un grupo de pacientes con enfermedad diarreica coleriforme y deshidratación moderada o severa que acudieron al Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el mes de mayo de 1991, durante la epidemia de cólera que ha sufrido nuestro país, fueron rehidratados exclusivamente con cloruro de sodio (NaCl) al 0.9% hasta conseguir normalizar el flujo urinario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron prospectivamente 142 pacientes que acudieron al Hospital Cayetano Heredia en el mes de mayo de 1991 por enfermedad diarreica aguda EDA y que cumplieron los siguientes criterios.

1. Tener diarrea líquida característica, como agua de arroz, sin moco ni sangre, profusa, de inicio brusco y curso rápido, asociada a vómitos, calambres y fiebre baja o ausente.
2. Grado de deshidratación moderado o severo, según la ausencia de diuresis al ingreso al hospital y/o compromiso de funciones vitales.
3. Edad entre 14 y 60 años

Criterios de exclusión:

1. Gestantes
2. Presencia de cualquier otra enfermedad médica asociada.

Metodología:

1. Cada paciente incluido fue seguido desde el momento del ingreso al hospital hasta el momento de alta.
2. A cada paciente se le realizó una historia clínica donde se registraron las siguientes variables al ingreso: nombre, edad, sexo, peso, presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR), tiempo de enfermedad, tomado desde el inicio de la primera cámara diarreica hasta el ingreso al hospital, presencia o ausencia de vómitos, ausencia de diuresis en las últimas horas y/o al momento de la admisión.
3. Al ingreso se obtuvo una muestra de sangre donde se determinó: creatinina, sodio (Na⁺), potasio (K⁺), cloro (Cl⁻) y reserva alcalina (RA⁻). Estas muestras se denominarán muestras de ingreso (I).

Antes de iniciar cualquier actitud diagnóstica clínica, bioquímica y/o terapéutica el médico tratante opinó subjetivamente en relación al Estado General del Paciente considerándolo grave (calificativo=3), o moderadamente grave (calificativo=2).

4. Desde este momento, y bajo estricto control médico se inició reposición de volumen exclusivamente con cloruro de sodio 0.9% (NaCl) hasta obtener diuresis 50 mL/hora.

En este momento se volvió a tomar una muestra de sangre donde se midió reserva alcalina, cloro, potasio y sodio séricos (M). Posteriormente se continuó la rehidratación con sales de rehidratación por vía oral (SRO) como principal solución rehidratante hasta obtener el peso del paciente con condición normal y mantener la ingesta oral por encima del flujo de diarrea horaria.

Con estos valores se calculó el Delta iónico según:

Delta iónico: (Na⁺ +K⁺) - (Cl⁻+RA⁻)

Todos estos así como los obtenidos al ingreso al hospital fueron registrados en la historia clínica. Las mediciones durante la evolución que se consignan fueron: flujo urinario/hora, PA, FC, FR, volumen de Cloruro de Sodio hasta obtener un flujo urinario de 50 ml/hora.

Al momento del alta de rehidratación se volvieron a controlar el peso y el nivel de creatinina sérica. Con la diferencia entre el peso al alta y el peso al ingreso se calculó el porcentaje de deshidratación ocurrido en el paciente.

Para análisis de los datos se usó análisis univariado y multivariado con regresión múltiple para una vía. Los paquetes estadísticos computarizados utilizados fueron: EPI-Info y SPSS.

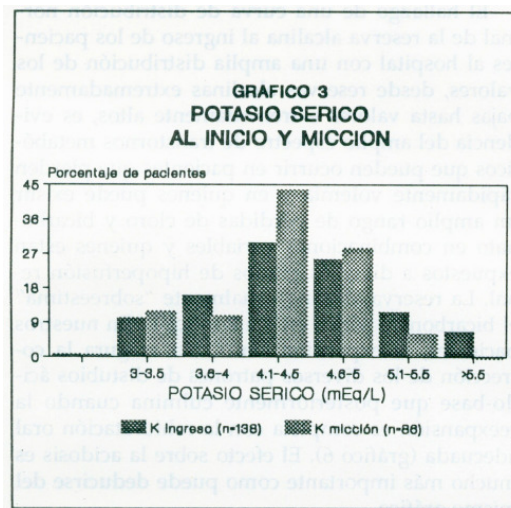
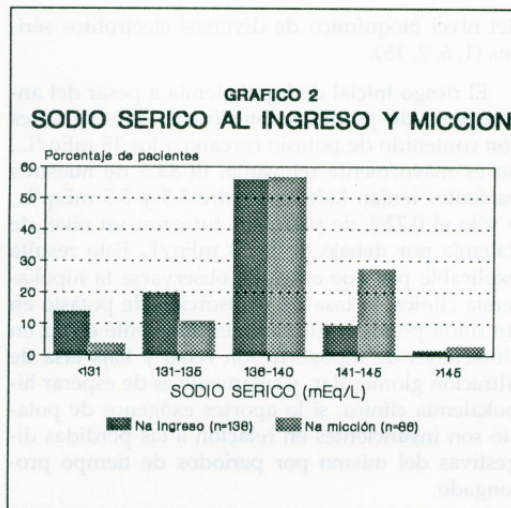
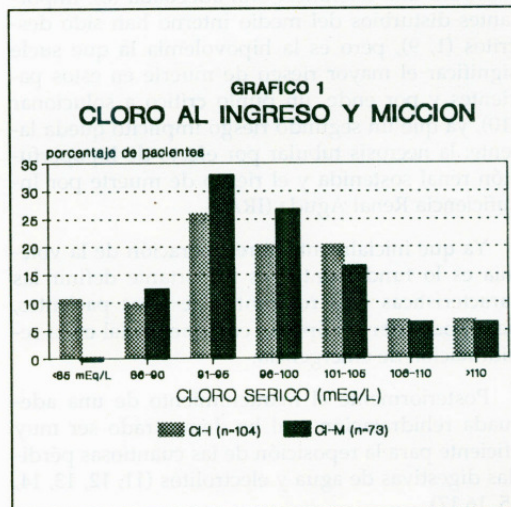
RESULTADOS

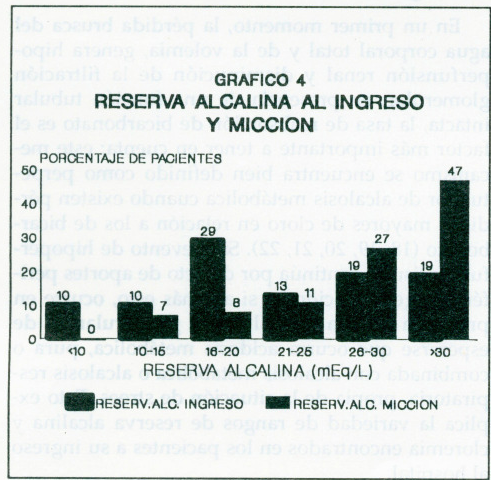
Las características generales de la población pueden ser apreciadas en la tabla 1.

	Media	max - min
Deshidratación (%)	11.5 ± 2.0	15 - 7
Tiempo enfermedad (h)	21.5 ± 23	120 - 2
Edad (años)	32 ± 12	60 - 15
Varones/mujeres	86/56	.
PA media (mm Hg)	47 ± 29	96 - 0
FC (por minuto)	93 ± 9	120 - 58
FR (por minuto)	21 ± 6	30 - 12
Estado general:		
Regular/malo	66/76	

El volumen del ClNa 0.9% necesario para restablecer las funciones vitales y recuperar el gasto urinario a valores normales fue de 4.2 ± 1.2 L y esto fue conseguido en un tiempo promedio de 1.80.7 horas. Durante este período no se observó ninguna falla terapéutica que ameritara cambiar el tipo de solución expansora por observar alguna alteración hemodinámica o cardiovascular. En el 77% de todos los pacientes se consiguió obtener la diuresis esperada dentro de las primeras 2 horas desde la admisión y en el 100% dentro de las 4.5 horas. El flujo urinario pudo sostenerse por encima de los 50 cc/hora con reposición de SRO como solución fundamental, aunque en el 95% de los pacientes hubo necesidad de mantener la vía endovenosa como soporte transitorio (promedio 700 cc/hora) en las primeras 8 horas después de la micción, hasta que la hidratación oral pudo ser suficiente para mantener al paciente en balance positivo con relación al flujo de diarreas.

Las variaciones de la cloremia, natremia, kalemia y de la reserva alcalina desde el inicio hasta el momento de obtener diuresis pueden verse en los gráficos 1,2,3 y 4.

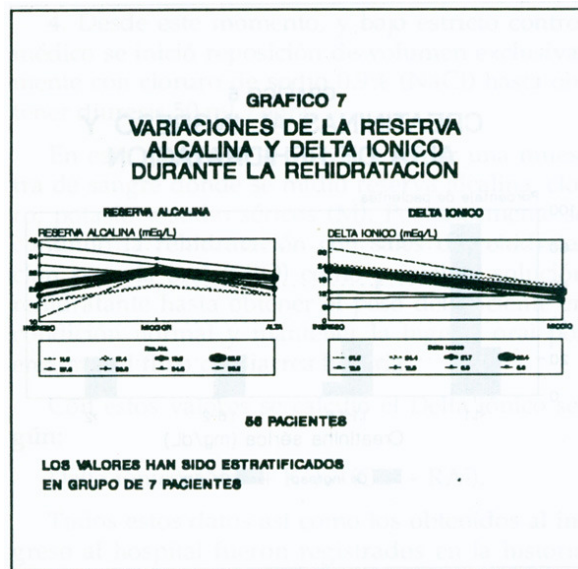
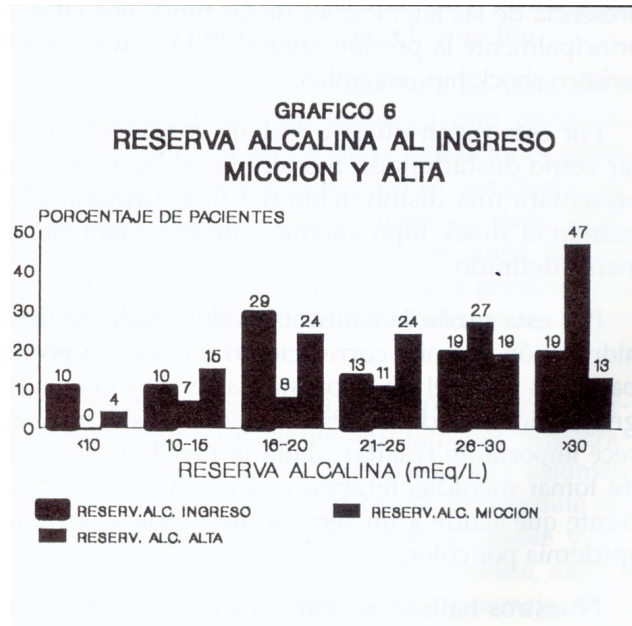




Las variaciones de la creatinina desde el ingreso hasta el momento del alta hospitalaria, pueden verse en gráfico 5. En todos los pacientes se observó una disminución del nivel de la creatinina por debajo del nivel inicial. En el 100% de los pacientes la creatinina estuvo por debajo de 1.5% mg/dl al momento del alta.



La evolución de la reserva alcalina durante toda la terapia de rehidratación desde el ingreso, la expansión con C1Na hasta recuperar la micción y el alta del hospital, se puede apreciar en el gráfico 6; y la relación de las variaciones de la reserva alcalina y el delta iónico desde el ingreso hasta la micción, puede apreciarse en el gráfico 7.



DISCUSIÓN

La depleción de agua y sales del espacio extracelular trae consigo graves problemas en los pacientes que presentan algún mecanismo de pérdida de esta naturaleza.

Dos aspectos fisiológicos deben reconocerse ante esta eventualidad, primero la calidad de las pérdidas: hipo, hiper o isosmolares en relación al plasma, y segundo la magnitud de las pérdidas, que influyen finalmente en el volumen efectivo circulante y que se ven traducidas directamente en la filtración glomerular en el sujeto sin enfermedad renal previa.

En el cólera los mecanismos anteriormente señalados son similares. Si la pérdida por diarrea es hiposmolar en relación al plasma, el agua corporal total se, distribuirá, con

pérdidas efectivas del agua intracelular y con preservación de la filtración glomerular y flujo urinario hasta etapas muy avanzadas de la deshidratación. Si en cambio, la pérdida fuera hiperosmolar en relación al agua plasmática, la redistribución de agua usualmente produciría una migración del agua extracelular al espacio intracelular, con una rápida evidencia de disminución del volumen efectivo circulante y prematura disminución del flujo urinario.

Los datos obtenidos de la literatura, en que las pérdidas de soluciones en las diarreas por cólera son característicamente isosmolares (6,7), y en tal sentido, no debe existir mayor redistribución de agua entre los diferentes espacios corporales. Así, la pérdida de volumen está estrechamente relacionada a la pérdida del flujo urinario y solo tardíamente a la presencia de las alteraciones de las funciones vitales, principalmente la presión arterial (PA), con el característico shock hipovolémico.

Por esta razón nuestro trabajo consideró calificar como deshidratado moderado, al paciente que presentara una disminución del flujo urinario aún cuando el shock hipovolémico, no estuviera claramente definido.

Por esta razón la calificación del grado de deshidratación permite correlacionar en este grupo de pacientes el nivel de la presión arterial y el estado general además de la deshidratación. Esto nos parece importante resaltar, dada la rápida necesidad de tomar medidas terapéuticas efectivas en el paciente que acude a un servicio hospitalario en una epidemia por cólera.

Nuestros hallazgos, son coincidentes con otros de la literatura en relación con las características del nivel bioquímico de diversos electrolitos séricos (1,6,7,15).

El riesgo inicial de hipokalemia a pesar del antecedente de pérdidas intestinales de soluciones con contenido de potasio cercano a los 15 mEq/L., no es mayormente relevante. El 83% de nuestros pacientes tenían kalemias entre 3.5 y 5.5 mEq/L., y sólo el 0.72% de pacientes tuvieron un nivel de kalemia por debajo de los 3 mEq/L. Esto resulta explicable por que antes de observarse la hipokalemia clínica, la tasa de reabsorción de potasio en un riñón previamente sano, es altamente eficaz en situaciones de hipoperfusión renal y baja tasa de filtración glomerular, y solamente es de esperar hipokalemia clínica, si los aportes exógenos de potasio son insuficientes en relación a las pérdidas digestivas del mismo por períodos de tiempo prolongado.

El hallazgo de una curva de distribución de los valores, desde reservas alcalinas extremadamente bajas hasta valores extremadamente altos, es evidencia del amplio espectro de trastorno metabólicos que pueden ocurrir en pacientes que pierden rápidamente volemia y en quienes puede existir un amplio rango de pérdidas de cloro y bicarbonato en combinaciones variables y quienes están expuestos a diversos grados de hipoperfusión renal. La reserva alcalina usualmente "sobrestima" el bicarbonato sérico en 1 a 2 mEq/ L. En nuestros pacientes, la expansión con Cl Na asegura la corrección de los diversos patrones de disturbios ácido-base que posteriormente culmina cuando la reexpansión es completa con la rehidratación oral adecuada (gráfico 6). El efecto sobre la acidosis es mucho más importante como puede deducirse del mismo gráfico.

En un primer momento, la pérdida brusca del agua corporal total y de la volemia, genera hipoperfusión renal y disminución de la filtración glomerular; en presencia de una función tubular intacta, la tasa de reabsorción de bicarbonato es el factor más importante

tener en cuenta; este mecanismo se encuentra bien definido como perpetuador de alcalosis metabólica cuando existen pérdidas mayores de cloro en relación a los de bicarbonato (18, 19, 20,21, 22). Si el evento de hipoperfusión tisular continúa por defecto de aportes periféricos, genera ácidos y si además esto, ocurre en presencia de una baja filtración glomerular, es de esperarse que ocurra acidosis metabólica, pura o combinada con alcalosis metabólica o alcalosis respiratoria, propia de la situación de stresses. Esto explica la variedad de rangos de reserva alcalina y cloremia encontrados en los pacientes a su ingreso al hospital.

La natremia y la kalemia no se relacionaron con variables clínicas o bioquímicas con la excepción de la correlación lineal directa hallada entre la creatinina sérica inicial y la kalemia. En una gran mayoría de pacientes, fue evidente el hallazgo de retención nitrogenada, hecho que revirtió en todos ellos al concluir la rehidratación lo que se refleja en una situación de disminución de la filtración glomerular de causa perenal.

Igualmente se ha realizado el análisis de las diversas variables clínicas mediante análisis multivariado, y aunque muchos aspectos son dignos de mencionarse, los más importantes a nuestro entender son los siguientes:

1. Se halló correlación directa entre presión arterial porcentaje de deshidratación, flujo de diarreas y tiempo de enfermedad como variables independientes con la apreciación clínica subjetiva del médico del estado general del paciente como variable dependiente ($p < 0.05$). Es decir, la sola apreciación clínica inicial puede y debe ameritar una actitud terapéutica rápida en el manejo de la rehidratación.
2. La edad correlacionó directamente con el flujo de diarreas. Esto resulta interesante dado que las observaciones del comportamiento de la enfermedad en la población han demostrado una mayor tasa de ataque en grupos de mayor edad que acudieron a hospitales, y dado que es conocido que personas normales de grupos de edad mayores tienen una acidez gástrica menor que grupos menores. Es sabido que una gran barrera para el desarrollo de enfermedad en cólera es la acidez gástrica existente (3,5).
3. La falta de acidez gástrica normal correlacionó directamente en forma significativa con el nivel de creatinina sérica. Esto a nuestro entender traduce probablemente menor tolerancia al evento de hipoperfusión renal conforme va siendo mayor el grupo de edad.
4. El sexo correlacionó con el nivel de la creatinina sérica, los valores mostraron mayor nivel de creatinemia que en nuestra opinión traduce la mayor masa corporal de los varones en relación al de las mujeres, aún cuando las superficies corporales de ambos sexos fueron incluidas en el análisis multivariado. Podría también sugerir un comportamiento diferente de la población según sexos en cuanto a su actitud frente a un cuadro diarreico, puesto que los varones se encontraron relacionados directamente con niveles inferiores de cloremia.
5. La edad igualmente alcanzó significancia estadística al correlacionarse con la PA en forma directa, es decir, pacientes de mayor edad tuvieron mayores niveles de PA independientemente del porcentaje de deshidratación lo que resulta importante en función de que únicamente que únicamente el considerar la PA como variable solitaria del nivel de gravedad del paciente puede inducir a error en la interpretación de la necesidad de completar adecuadamente la rehidratación del paciente. Por ello creemos que es relevante que nuestro protocolo tuviera como meta recuperar la diuresis en los pacientes.

Finalmente los diferentes gráficos demuestran que independientemente de la alteración electrolítica existente, la sola expansión con ClNa 0.9% EV hasta conseguir la diuresis del paciente permite corregir: la hipocloremia severa; los bajos niveles de reservas alcalinas y de estado ácido base (Gráfico 7); y la hiperkalemias superiores a 5.5 mEq/L. Todo esto con algunas ventajas adicionales.

- A) La seguridad de no infundir soluciones endovenosas de potasio permite instalar flujos altos de rehidratación venosa sin riesgo. Las hiperclorémias habidas luego de la infusión rápida con ClNa 0.9% EV no constituyen riesgo adicional, sobre todo si existe una rápida recuperación de la función renal en forma satisfactoria. El mayor nivel de reserva alcalina luego de la expansión con NaCl 0.9% parecería ser paradójico; creemos que esto debe traducir una mejor perfusión tisular periférica con reducción en la producción de ácidos además de incremento en la capacidad de la reabsorción tubular de bicarbonato en un riñón que va mejorando su filtración glomerular aún cuando persiste la situación de hipoerfusión renal.
- B) Una situación hemodinámica más aceptable en presencia de un adecuado nivel de perfusión renal permite posteriormente iniciar una exitosa rehidratación por vía oral. Efectivamente sólo un 25% de nuestros pacientes persistieron vomitando después de haberse conseguido la micción, sin embargo el 100% llegaron a tener una adecuada tolerancia oral luego de un máximo de 8 horas y un promedio de 3 horas posterior a la micción.
- C) El riesgo de daño renal ha sido nulo, en la población estudiada. Sin embargo esto puede no necesariamente ser así en otras condiciones médicas o en poblaciones con diferentes características por ejemplo infantes (menor riesgo de daño renal, mayor riesgo de hipokalemia), ancianos (mayor riesgo de daño renal), con situaciones premórbidas renales previas (diabéticos con daño renal, hipertensos, etc.).

Por nuestros resultados, creemos que es importante definir en el paciente agudamente deshidratado, como prioridad la expansión del volumen intravascular. En el NaCl 0.9% EV permite un nivel terapéutico suficientemente confiable y un mínimo riesgo de fallas en la rehidratación, así como facilita tempranamente un mejor manejo de la rehidratación oral (1,10,23, 24,25).

Correspondencia:

Javier Cieza. Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado s/n Lima 31.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Carpenter CCJ, et al. Clinical studies in Asiatic Choleer. Bull Johns Hopkins 1966, 118-195.
- 2.Carpenter CCJ, Fisiopatología de las diarreas secretorias. Clin Med Norteamericana 1982; 1: 593-603.
- 3.Sack GH Jr, Pierce NF, Hennessey KN, et al, Gastric acidity in cholera and non cholera patients . Bull Who 1972; 47:31.
- 4.Gil Dm. The mechanism of action of Cholera Toxin. Adv Cyclinic Nucleotide Research 1977; 8:85.

5. Van Loon FP, Clemens JD, Shalovier M, et al. Low Gastric Acid as risk factor for cholera. Transmission; application of a non-invasive gastric acid fiel. *J. Clin Epidemiol* 1990; 40: 1361-1367.
6. Phillips RA. Water and electrolyte losses in cholera. *Federation prodeedings* 1964; 23: 705-712.
7. Waten RH. Water and electrolyte studies in cholera. *J. Clin Investigation* 1959; 38:1879-1889.
8. Organización Mundial de la Salud, Manual para el tratamiento de la diarrea aguda. WHO/CDD/SER/80.2
9. Wang F, Buttler T, Rabbani GH. et al. The acidosis of cholera. *N Eng J Med* 1986; 315; 1591-1595.
10. Rhode JE. et al. Therapeutic interventions in Diarrhoeal Food Nutr bull 1981; 2: 34-38.
11. Cash RA, Nalin DR, Forrest JL, et al. Rapid correction of acidosis. *Lancet* 1970; 2: 549-550.
12. Cash RA, et al. A clinical trial of oral therapy in arural cholera treatment Center. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 19: 653-656.
13. Stephen L. Hoffman. Reydration and maintenance of cholera patients in Jakarta. Citrate base vs Bicarbonate bade oral rehydration salt solutions. *The journal of Infect Dis* 1985; 152: 1159-1161.
14. Sack RB. The use oral replacement of cholera and other sever diarrhoeal disorders. *Bull WHO.* 1970, 43: 351-360.
15. Pierce NF et al. Replacement of water and electrolyte losses in cholera. *Ind J Med Res* 1969; 57: 848-855.
16. Hirscharn N, Kinie J, Sachar D, et al. Decrease in net stool output in Cholera during intestinal perfusions with glocose containing solutions. *N. Eng. J of Med* 1968M 279; 176-180.
17. Nalin DR. Reduction of Maintenance intravenous fluids in cholera by meansof an oral therapeutic solution. *J Pakistan ed Assoc.* 1969; 19: 333-339.
18. Sabatini S, Kurtzmann NA. Metabolic alkalosis in clinical disorders of fluids and electrolyte metabolism. Maxwell MH, Kleeman chR, Narins RG, eds. New York: Mc Graw Hill Inc. 1987; 28: 691-711.
19. Cohen JJ, Kassirer JP. Metabolic alkalosis: in Acid Base. Jordan JC, Kassier JP, eds. Boston; Little Brown co. 1982; 9: 277-305.
20. Rose BD, Metabolic Alkalosisin clinical physiology of Acid-Base and Electrolyte disorders. Birton David Rosse ED. New York: Mac Graw Hill Inc. 1988; 20: 478-500
21. Mc Laughlin ML; Kassier JP. Rational Treatment of Acid Base disorders. *DRUG* 1990; 39: 841-855.
22. Narins r, Gardner L. Transtornos Acidos Basicos. *Clin Méd Norteamerica* 1983; 4: 319-344.
23. Nalin Dr, Cash R, Islam R, et al. Oral maintenance therapy for Cholera in adults 1968; 2: 370-372.
24. Avery M, Sander J. Oral Therapy for acute diarrhoeal. *N Eng Med* 1990; 323: 891-894.
25. Carpenter CCJ: The erratic evolutin of cholera therapy: from floklora to science. *Clin Therapy* 1990; 12:22-27.