

## Utilización de fluidoterapia de mantenimiento en cirugía

M. CAMPO ANGORA, P. GARCÍA RODRÍGUEZ, C. MARTÍNEZ DÍAZ, O. SERRANO GARROTE,  
A. HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ COTERILLA

*Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Madrid*

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la utilización de distintas pautas de fluidoterapia de mantenimiento, así como su adecuación a las recomendaciones del hospital, en los pacientes adultos ingresados durante 1 año en una planta de Cirugía General.

**Material y métodos:** Se recogieron retrospectivamente los datos referentes a tipo y volumen de cada solución administrada, pauta de fluidoterapia y días de utilización, a partir de las órdenes médicas informatizadas del Área de Dispensación por Dosis Unitarias. Se elaboró una base de datos con la composición de las soluciones disponibles en el hospital, para poder calcular la cantidad de electrolitos, glucosa y volumen administrados.

**Resultados:** De 354 pacientes con fluidoterapia, se seleccionaron 125 que recibieron pautas de mantenimiento. En un 31% se mantuvo la fluidoterapia durante más de 5 días. El volumen/día mayoritario fue 3.000 mL. Los sueros más utilizados fueron glucosa 5% (43%) y salino 0,9% (42%). La pauta más frecuente: 1.500 mL salino 0,9% + 1.500 mL glucosa 5% + 60 mEq de cloruro potásico (CIK). Entre los pacientes a los que se administró el volumen/día recomendado (84%), un 50% recibió aportes de sodio y cloro que superaban el doble de los recomendados y un 70% recibió cantidades de glucosa que no cubrían las necesidades mínimas diarias. El potasio se adecuaba a las recomendaciones en el 85% de los pacientes.

**Conclusión:** Existe una excesiva utilización de salino 0,9% y de glucosa 5%, en detrimento del glucosalino 1/3 y del glucosado 10% que se traduce en un aporte diario excesivo de sodio y deficiente de glucosa. En nuestro hospital disponemos de pautas de fluidoterapia de mantenimiento recomendadas, así como de otros fluidos más adecuados para la reposición de electrolitos en postoperatorio, sin embargo su utilización es todavía deficiente.

**Palabras clave:** Fluidoterapia perioperatoria. Recomendaciones. Fluidos. Electrolitos.

Recibido: 25-05-2003  
Aceptado: 13-10-2003

Correspondencia: Mercedes Campo Angora. Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Avenida de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. e-mail: mcampo@hotmial.com

Trabajo presentado como comunicación tipo Póster en el Congreso de la SEFH en Barcelona 2002.

### Summary

**Objective:** To analyze the use of various maintenance fluid therapy regimens, as well as their adequacy to hospital recommendations, in adult in-patients admitted to a general surgery ward during 1 year.

**Material and methods:** Data on solution type and volume, fluid therapy regimen, and duration in days were retrospectively collected for each administered solution from computerized medical orders within Área de Dispensación por Dosis Unitarias (*Unit-Dose Drug Distribution Area*). A database was developed including the composition of available solutions within our hospital, so that electrolytes, glucose and volumes administered may be calculated.

**Results:** Out of 354 patients undergoing fluid therapy 125 were selected to receive maintenance regimens. Fluid therapy was administered for more than 5 days in 31% of patients. The most commonly supplied volume/day was 3000 mL. Most commonly used fluids were 5% glucose (43%) and 0.9% saline + 1500 mL of 5% glucose + 60 mEq potassium chloride (CIK). Amongst patients receiving the recommended volume/day (84%) 50% received sodium and potassium more than twice as much the recommended amount, and 70% received glucose amounts not covering minimal daily requirements. Potassium was administered according to recommendations in 85% of patients.

**Conclusion:** There is an excessive use of 0.9% saline and 5% glucose to the detriment of 1/3 glucosaline and 10% glucose, which translates as an excessive daily sodium and defective daily glucose provision. In our hospital we have recommended maintenance fluid therapy regimens, as well as fluids more appropriate for postoperative electrolyte replacement; however, their use is still deficient.

**Key words:** Perioperative fluid therapy. Recommendations. Fluids. Electrolytes.

## INTRODUCCIÓN

La prescripción de fluidoterapia es una parte integral de la asistencia perioperatoria. En las dos últimas déca-

das, la correcta utilización de la fluidoterapia en cirugía está siendo objeto de polémica (1,2). La *National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths* (3,4) y algunos estudios publicados (5,6), señalan las potenciales complicaciones de la administración de fluidos en exceso o de forma incorrecta. Existe una gran variabilidad en las pautas y en las cantidades de fluidos y electrolitos que reciben los pacientes quirúrgicos (7). Algunos autores (8,9) que atribuyen este problema a una incorrecta prescripción, quizás, por falta de conocimiento o por falta de consenso sobre el tema.

El objetivo de este estudio ha sido analizar la utilización de distintas pautas de fluidoterapia de mantenimiento, así como su adecuación a las recomendaciones, en los pacientes adultos ingresados en una planta de Cirugía General del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes ingresados durante un año en una planta de Cirugía General (1-enero a 31-diciembre-2001). Se seleccionaron aquellos que habían recibido fluidoterapia y que, se suponía, no tenían un déficit o exceso previo de agua o electrolitos.

La recogida de datos se llevó a cabo utilizando la información procedente de las órdenes médicas informatizadas de cada paciente, a través del Programa de Unidosis Land-Tools®. Se recogieron los datos referentes a tipo y volumen de cada solución administrada, pauta de fluidoterapia utilizada y días de duración de la misma.

Se elaboró una base de datos con la composición de las soluciones disponibles en el hospital (Tabla I), para poder calcular la cantidad de electrolitos (sodio, cloro, potasio), de glucosa y volumen total administrados a cada paciente.

Los resultados obtenidos se compararon con las reco-

mendaciones generales, para cubrir las necesidades mínimas diarias (Tabla II). También se analizó la adecuación de cada tratamiento a las pautas recomendadas en el hospital (Tabla III).

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 354 pacientes, de los cuales 125 recibieron fluidoterapia de mantenimiento durante su estancia hospitalaria. En la mayoría de los pacientes (69%) se mantuvo la fluidoterapia durante un periodo inferior a 5 días y en el 19% de los enfermos duró 24 horas. La mediana de duración de tratamiento fue de 4 días (mínimo 1, máximo 17 días).

El 84% de los pacientes recibieron un volumen/día dentro del intervalo recomendado. El volumen/día mayoritariamente administrado por paciente fue 3.000 mL (rango 1.500-6.000 mL/día).

Los sueros más utilizados fueron glucosa 5% (43% de las pautas) y salino 0,9% (42% de las pautas) (Fig. 1), siendo la pauta más frecuente 1.500 mL salino 0,9% + 1.500 mL glucosa 5% + 60 mEq ClK (Tabla IV y Fig. 2).

En 104 pacientes se mantuvo la misma pauta de fluidoterapia durante su ingreso hospitalario, en 17 pacientes se utilizaron dos pautas diferentes y en 4 pacientes se cambió tres veces de pauta.

La mediana de la glucosa administrada fue de 75 g/día, (rango 0 a 250 g/día) no cubriendo las necesidades mínimas diarias en la mayoría de los pacientes. El sodio total prescrito variaba entre 0 y 616 mEq/día (mediana 231 mEq/día), el cloro oscilaba entre 0 y 676 mEq/día (mediana 270 mEq/día), ambos electrolitos excedían en más de 200% las cantidades recomendadas. Aunque en 30 pacientes no se administró potasio, la mediana fue de 60 mEq/día (rango 0 a 105 mEq/día), por lo que la mayoría de los pacientes recibieron aportes próximos a los recomendados (Fig. 3).

Tabla I. Composición de las soluciones disponibles en el hospital

	Mosm/L	Na <sup>+</sup> <sub>(mEq/L)</sub>	K <sup>+</sup> <sub>(mEq/L)</sub>	Ca <sup>2+</sup> <sub>(mEq/L)</sub>	Mg <sup>2+</sup> <sub>(mEq/L)</sub>	Cl <sup>-</sup> <sub>(mEq/L)</sub>	AcO <sub>(mEq/L)</sub>	Glu(g/L)
Fisiológico 0,45%	153	154	—	—	—	154	—	—
Glucosado 5%	278	—	—	—	—	—	—	50
Ringer lactato	276	130	4	1,5	—	109	28	—
Plasma Lyte en agua	294	140	5	—	1,5	98	27	—
Fisiológico 0,9%	308	154	—	—	—	154	—	—
Ringer solución	309	147	4	5	—	156	—	—
Glucosalino 0,2% (1/5)	320	31	—	—	—	31	—	47
Glucosalino 0,3% (1/3)	390	51	—	—	—	51	—	50
Glucoplurisalino	437	50	22,5	1,25	2,5	50	38	50
Glucosado 10%	555	—	—	—	—	—	—	100
Isolite E	559	142	10	2,5	1,5	103	47	50
Normaión restaurador	579	137	10	5	3	102	47	50

**Tabla II.** Recomendaciones generales para la utilización de fluidoterapia de mantenimiento

<b>Indicación</b>	
Pacientes que no pueden usar la vía oral (2- 5 días)	
<b>Aportes mínimos de las pautas de mantenimiento</b>	
Volumen:	2.000 - 3.000 mL/día
Glucosa:	100 - 150 g/día
Electrolitos:	Na+ (80-120 mEq/día)
	Cl- (80-120 mEq/día)
	K+ (40-80 mEq/día)

## DISCUSIÓN

La fluidoterapia de mantenimiento consiste en la administración de agua, electrolitos y glúcidos por vía IV para cubrir las necesidades basales del paciente y las posibles pérdidas corporales. Conviene señalar que las pautas de referencia sobre fluidoterapia de mantenimiento son necesariamente generales y presuponen que no existe un déficit o exceso previos de agua o electrolitos. Por consiguiente, estas pautas precisan ser individualizadas caso por caso si el paciente tiene algún fracaso orgánico o graves alteraciones metabólicas (10). En nuestro estudio se seleccionaron 125 pacientes que, se suponía, no tenían ninguna alteración hidroelectrolítica previa.

### Utilización de los fluidos disponibles en el hospital

Para calcular los requerimientos de fluidos existen muchas fórmulas de acuerdo con la edad y el peso del paciente (11), pero antes es necesario conocer la composición de las soluciones disponibles en el hospital. En una

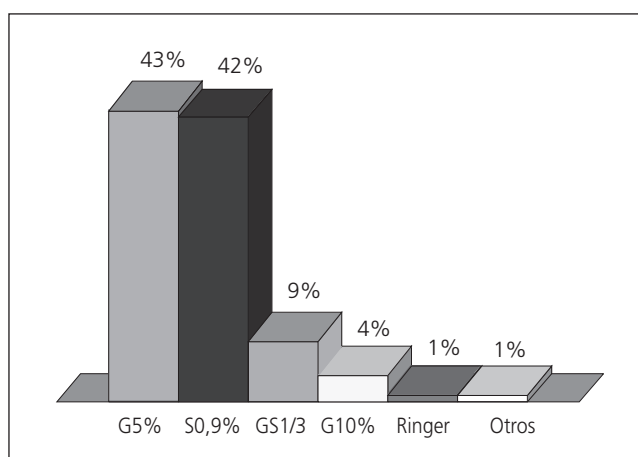


Fig. 1.- Sueros más utilizados en una planta de Cirugía General.

encuesta realizada a los cirujanos del Reino Unido (8), más de la mitad no conocían el contenido en sodio y potasio de la mayoría de los sueros existentes en su hospital.

En nuestro Hospital disponemos de diferentes tipos de fluidos, que pueden clasificarse en hipotónicos, isotónicos e hipertónicos respecto al plasma (Tabla I). Los fluidos hipotónicos son suero fisiológico 0,45% o suero glucosado 5% (inicialmente isotónica con el plasma, pero se metaboliza rápidamente y se convierte en agua). Este tipo de fluidos se utiliza para hidratar, especialmente en caso de pérdida masiva de agua. También disponemos de fluidos isotónicos como salino 0,9%, Ringer (que lleva K<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup> en concentraciones semejantes a las del plasma), Ringer Lactato o Hartman (que aporta menor cantidad de Cl<sup>-</sup> y no produce acidosis) y Plasmalite. Estos tres últimos, mucho más adecuados para la hidratación extracelular y la reposición de electrolitos que el suero fisiológico. En nuestro estudio los sueros más utilizados fueron, qui-

**Tabla III.** Pautas de fluidoterapia de mantenimiento recomendadas en el hospital

		Glucosa (g)	Na <sup>+</sup> (mEq)	K <sup>+</sup> (mEq)
<i>Pacientes con peso &lt; 60 kg:</i>				
<b>Pauta A</b>	1.000 mL glucosado 5% + 1.500 mL Normaión restaurador CIK: 10 mEq en cada suero	100	135	50
<b>Pauta B</b>	1.000 mL glucosado 5% + 1.500 mL glucosalino 1/3 CIK: 10 mEq en cada suero	95	155	50
<i>Pacientes con peso &gt; 60 kg:</i>				
<b>Pauta C</b>	1.500 mL glucosado 5% + 1.500 mL glucosalino 1/3 CIK: 10 mEq en cada suero	150	155	60
<b>Pauta D</b>	1.500 mL glucosado 10% + 1.000 mL salino 0,9% CIK: 15 mEq en cada suero	150	155	75
<b>Pauta E</b>	2.000 mL glucosado 5% (#) + 1.000 mL glucosalino 1/3 CIK: 10 mEq en cada suero	133	55	60

(#) Si se añade una ampolla de ClNa al 10% en cada frasco de glucosado 5%, el aporte diario de Na será de 123 mEq. A estas pautas de fluidoterapia hay que añadir las posibles pérdidas gastrointestinales o sudor. En nuestro hospital se utilizan botellas de suero de 500 mL.

**Tabla IV.** Otras pautas de fluidoterapia de mantenimiento utilizadas en una planta de Cirugía General

		Glucosa (g)	Na+ (mEq)	K+ (mEq)
<b>Pauta F</b>	1.500 mL glucosado 5% + 1.500 mL salino 0,9% CIK: 10 mEq en cada suero	75	231	60
<b>Pauta G</b>	1.500 mL glucosado 5% + 1.000 mL salino 0,9% CIK: 10 mEq en cada suero	75	154	50
<b>Pauta H</b>	1.000 mL glucosado 5% + 1.500 mL salino 0,9% CIK: 10 mEq en cada suero	50	231	50
<b>Pauta I</b>	2.000 mL glucosado 5% + 1.000 mL salino 0,9% CIK: 10 mEq en cada suero	100	154	60

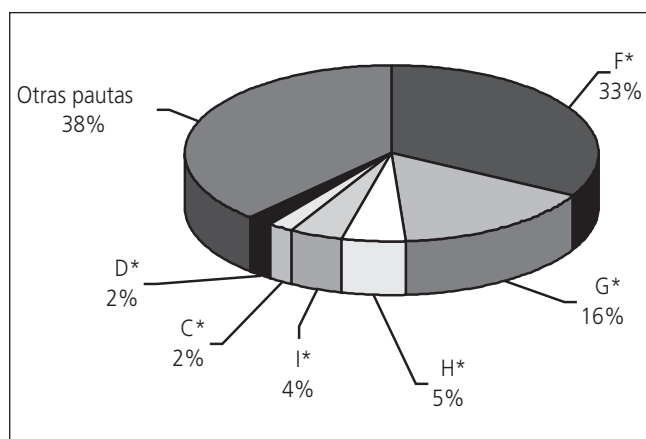


Fig. 2.- Pautas de fluidoterapia de mantenimiento más utilizadas en una planta de Cirugía General \*(ver tablas III y IV).

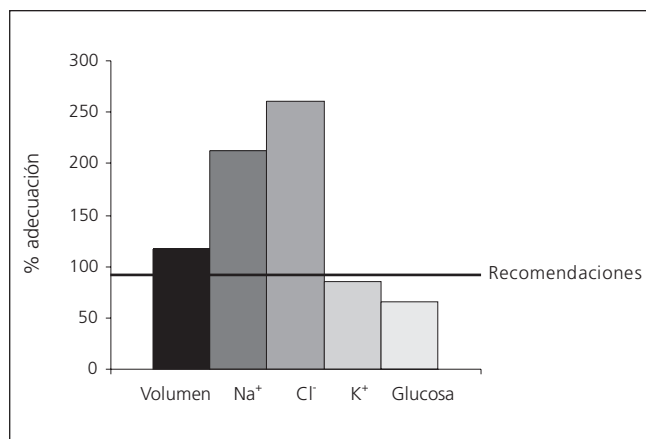


Fig. 3.- Porcentaje de adecuación de las pautas de fluidoterapia a las recomendaciones.

zás, los más conocidos por los médicos: glucosa 5% y salino 0,9% (Fig. 1), mientras que el Ringer y Ringer Lactato se utilizaron sólo en un 1% de los casos.

El tercer grupo de fluidos del que disponemos, son los hipertónicos respecto al plasma. Entre ellos tenemos glu-

cosalinos 1/5 y 1/3 que llevan glucosa y tienen bajas cantidades de ClNa, por lo que pueden utilizarse en pacientes con daño renal o hipertensión. En general, se utilizan para mantener el balance de líquidos en enfermos normovolémicos y normosódicos. También son hipertónicos la glucosa 10% y los sueros glucoplurisalino, Isolite y Normaion Restaurador que son soluciones multielectrolíticas que tienen concentraciones de Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup> muy semejantes a las plasmáticas. La ventaja frente a Ringer y Ringer Lactato es que tienen un contenido de K<sup>+</sup> superior y, además Normaion lleva acetato sódico y citrato trisódico que son precursores de bicarbonato, con efecto alcalinizante. Estos sueros son muy adecuados en la fluidoterapia del enfermo post-operado (12). Los sueros glucosalino 1/3 y glucosa 10% se utilizaron en menos del 10% de los pacientes del estudio y el resto de fluidos disponibles en nuestro Hospital no se prescribieron a ningún paciente de la planta de Cirugía General.

### Adecuación a las recomendaciones de las pautas de fluidoterapia utilizadas

El tratamiento con fluidoterapia está indicado cuando un paciente no puede usar la vía digestiva durante un periodo de tiempo inferior a 5 días. Si la situación se prolonga más de 7 días, como ocurrió en un 31% de nuestros pacientes quirúrgicos, sería más conveniente administrar nutrición parenteral total. Por otro lado, una fluidoterapia de 24 horas o menos de duración (administrada a 24 pacientes de nuestro estudio), es probable que no siempre esté justificada y, por tanto, no estaría indicada.

Ningún régimen de fluidoterapia es ideal para todos los pacientes. En una cirugía menor en un paciente sano no se requiere administración de fluidos o, si se usan, es en pequeña cantidad. En los casos de una intervención quirúrgica mayor, como procesos invasivos del abdomen o del tórax, así como en casos de trauma o hemorragias masivas, se requiere un volumen mayor y un reemplazo de las pérdidas mediante un balance específico (13).

Con el fin de cubrir las necesidades mínimas diarias de fluidos y electrolitos (Tabla II) y, teniendo en cuenta las consideraciones que se explican a continuación, la Uni-

dad de Nutrición elaboró unas pautas de fluidoterapia de mantenimiento recomendadas (Tabla III) que se distribuyeron por todo el Hospital mediante un boletín informativo (14) de la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

Es costumbre administrar un volumen de 2.000-3.000 mL/día o aproximadamente 30-35 mL/kg. En adultos jóvenes suelen administrarse 3 L y en ancianos de 2 a 2,5 L. La mayor parte (84%) de los pacientes de nuestro estudio recibieron un volumen dentro del intervalo recomendado. Considerando que se deben aportar 100-150 g/día de carbohidratos para minimizar el catabolismo proteico y prevenir la cetosis, la glucosa administrada a un 70% de nuestros enfermos, no cubriría estas necesidades.

En general, se aportan 50-150 mEq/día de sodio y 20-60 mEq/día de potasio (aproximadamente 1 mEq/kg/día de cada electrolito). Las cantidades de sodio y cloro recibidas por la mitad de nuestros pacientes duplicaban los aportes recomendados; mientras que el potasio se encontraba dentro de las recomendaciones en el 85% de los casos (Fig. 3).

La pauta más utilizada por los cirujanos en este estudio fue 1.500 mL salino 0,9% + 1.500 mL glucosa 5% + 60 mEq ClK (Tabla IV y Fig. 2). Esta pauta no es ninguna de las recomendadas en nuestro hospital, porque el aporte de glucosa es insuficiente y las cantidades de sodio y cloro son excesivas.

Cuando un enfermo que no puede ingerir líquidos por vía oral y además, presenta pérdidas extraordinarias, como son vómitos, pérdidas por SNG, sudor excesivo por hipertermia, diarreas, fístulas biliares o intestinales, etc. (por ejemplo los pacientes de cirugía digestiva), debemos utilizar una fluidoterapia de reposición del volumen hídrico y de los electrolitos que dichas pérdidas contengan (15).

El aumento de las necesidades hídricas asociado a fiebre o taquipnea, debe cubrirse con suero glucosado 5%, 100-150 mL/día por cada grado de temperatura corporal que exceda de 37 °C. Las pérdidas por sudor deben sustituirse con suero salino 0,45 o 0,9% si aparece hiponatremia. La cantidad es difícil de valorar, pero se puede deducir por balance hídrico y evolución de peso.

Para el periodo post-operatorio inmediato, algunos autores recomiendan restringir la fluidoterapia de mantenimiento en 2/3 de las necesidades diarias estimadas, así como no añadir potasio. Esta restricción de volumen se puede considerar compensada con el aumento de fluidos

necesarios para cubrir el líquido extracelular secuestrado en el área quirúrgica durante los dos o tres primeros días.

El volumen a reponer por pérdidas derivadas de las secreciones gastrointestinales sería equivalente a las pérdidas cuantificadas y se añadirá el suficiente para cubrir las necesidades diarias. En general las pérdidas por secreción intestinal, biliar o pancreática pueden ser sustituidas con una solución neutra o ligeramente alcalina (como suero fisiológico o Ringer Lactato), mientras que las pérdidas gástricas se reponen con suero salino 0,45%, añadiendo potasio para cubrir sus pérdidas (16).

En situaciones de cambios bruscos de agua dentro del espacio corporal total o desarrollo de un tercer espacio (peritonitis, pancreatitis, postcirugía, etc.), la sustitución del líquido "secuestrado" se suele hacer con suero salino 0,9%.

La fluidoterapia se debe adaptar según evolucione el paciente. Los aportes de fluidoterapia deben ser revisados diariamente teniendo en cuenta el balance hídrico, situación clínica (hemodinámica, edemas, peso...), junto con resultados de laboratorio (creatinina, electrolitos, bicarbonato), cuando se disponga de estos. En el 83% de los pacientes del estudio se mantuvo la misma pauta de fluidoterapia durante su ingreso hospitalario, lo que nos hace sospechar una cierta inercia en este sentido.

## CONCLUSIONES

1. Existe una excesiva utilización de salino 0,9% y de glucosa 5%, en detrimento del glucosalino 1/3 y del glucosado 10% que se traduce en un aporte diario excesivo de sodio y deficiente de glucosa.

2. Aunque en nuestro hospital disponemos de pautas de fluidoterapia de mantenimiento recomendadas, así como de otros fluidos (Hartman Ringer Lactato, Plasma-Lyte, gluco-plurisalino, Isolyte y Normaion Restaurador) más adecuados para la reposición de electrolitos en post-operatorio, sin embargo su utilización es deficiente.

3. Esta situación es frecuente en la mayoría de los hospitales, según datos de otros estudios realizados tanto en España (17) como en otros países (8,9). Sería necesario un análisis continuado de esta práctica clínica para identificar las desviaciones de las recomendaciones, informar a los prescriptores y mejorar la utilización de los fluidos intravenosos.

## Bibliografía

- Shelley MP, Eltringham RJ. Rational fluid therapy during surgery. *Br J Hosp Med* 1988; 39: 506-17.
- Twigley AJ, Hillman KM. The end of the crystalloid era? A new approach to perioperative fluid administration. *Anaesthesia* 1985; 40: 860-71.
- Sinclair S, Singer M. Perioperative haemodynamic monitoring and fluid management-NCEPOD revisited. *National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths*. *Br J Hosp Med* 1995; 53: 166-8.
- Callum KG, Gray AJG, Holie RW, Ingram GS, Martin IC, Sherry KM, Whimster F. Extremes of Age: The 1999 report of the National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths, 1999.
- Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hyponatremia in Hospitalized Patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 197-203.

6. Lane N, Allen K. Hyponatraemia after orthopaedic surgery. *BMJ* 1999; 318: 1363-4.
7. Lobo DN, Dube MG, Neal KR, Allison SP, Rowlands BJ. Peri-operative fluid and electrolyte management: a survey of consultant surgeons in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84: 156-60.
8. Lobo DN, Dube MG, Neal KR, Simpson J, Rowlands BJ, Allison SP. Problems with solutions: drowning in the brine of an inadequate knowledge base. *Clin Nutr* 2001; 20: 125-30.
9. Stoneham MD, Hill EL. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *Br J Clin Pract* 1997; 51: 82-4.
10. Weinstein SM (ed). *Plumer's Principles and Practices of Intravenous Therapy*. Philadelphia: J. B. Lippincott Co, 1993.
11. Albina JE, Melnik G. Fluids, electrolytes and body composition. En: Rombeau JL, Caldwell MD (eds). *Clinical nutrition: Parenteral nutrition*. Philadelphia: WD Saunders, 1993: 132-49.
12. Miller TA, Duke JH. Fluid and electrolyte management. En: Dudrick S (ed). *Manual of Preoperative and Postoperative Care*. Philadelphia: WB Saunders; 1983: 38-67.
13. Broadstone RV. Fluid therapy and newer blood products. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 611-28.
14. León M. Protocolo de Fluidoterapia en pacientes adultos. *Boletín Informativo N° 26*. Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de Farmacia (Ed). ISSN:1136-3304. Madrid, 1994.
15. Pestana C. *Fluid and Electrolytes in the Surgical Patient* (4<sup>th</sup> ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1989.
16. Shires GT III, Barber A, Shires GT. Fluids and electrolyte management of the surgical patient. En: Scharzt SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC (eds). *Principles of surgery*. 7<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, 1999. p. 53-75.
17. Porta B, Jiménez NV. Utilización de fluidos intravenosos de gran volumen. En: Jiménez Torres NV (ed). *Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial*. Cuarta edición. Valencia, 1999. p. 249-65.