A picture containing drawing

Description automatically generated

*Nombre del Alumno:* ***Rebeca María Henríquez Villafuerte***

*Nombre del tema:* ***Metodología de Investigación con el tema de CAUSAS QUE CONLLEVAN A LA COLECISITIS CRÓNICA LITIASICA***

*Parcial:* ***3°***

*Nombre de la Materia:* ***Diseño Experimental***

*Nombre del profeso:* ***Dr. Cristóbal Eduardo Porras Ramos***

*Nombre de la Licenciatura:* ***Medicina Humana***

*Semestre:* ***4°***

***San Cristóbal de las Casas, Chis, 29 de Mayo de 2023.***

*Lugar y Fecha de elaboración*

**INTRODUCCIÓN:**

El presente trabajo se habla sobre la colecistitis crónica que es la inflamación e irritación prolongada de la vesícula biliar. La vesícula biliar es un saco localizado debajo del hígado donde se almacena la bilis que se produce en el hígado, la bilis ayuda a la digestión de las grasas en el intestino delgado.

Casi siempre es secundaria a litiasis vesicular y presenta episodios previos de [colecistitis aguda](https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/trastornos-de-la-ves%C3%ADcula-biliar-y-los-conductos-biliares/colecistitis-aguda) (en ocasiones leves). La lesión puede caracterizarse por un infiltrado leve de células inflamatorias crónicas o progresar hasta producir fibrosis de la vesícula biliar con reducción de su tamaño. La calcificación extensa de la vesícula biliar producida por fibrosis se denomina vesícula en porcelana.

Generalmente es causada por ataques repetitivos de colecistitis aguda (repentina). La mayoría de estos ataques son causados por cálculos biliares en la vesícula biliar. Estos ataques llevan al engrosamiento de las paredes de la vesícula biliar. La vesícula comienza a encogerse. Con el tiempo pierde su capacidad para concentrar, almacenar y secretar la bilis.

Es más frecuente en mujeres que en hombres. Es más común después de la edad de 40 años. Las píldoras anticonceptivas y el embarazo son factores que incrementan el riesgo de cálculos biliares.

**JUSTIFICACIÓN:**

La colecistitis, es una inflamación de las paredes de la vesícula biliar, de las patologías más comunes en el mundo. Es motivo de consulta diaria en los servicios de urgencias. Corresponde aproximadamente al 25% de las cirugías de las vías biliares.

La litiasis vesicular es la presencia de cálculos en la vesícula como consecuencia de alteraciones de las propiedades físicas de la bilis y es una de las principales causas de dolor abdominal. Por estos datos es necesario hacer una investigación que nos permita crear bases estadísticas sobre la incidencia y factores de riesgo de la colecistitis.

Los trastornos de la vía biliar afectan una proporción importante de la población mundial. Más del 95% de las enfermedades biliares son atribuibles a colecistitis aguda. La colecistitis aguda es sin duda una de las patologías más comunes en unidades hospitalarias; se considera la segunda causa de abdomen agudo después de la apendicitis.

La mayor incidencia de la enfermedad ocurre en el adulto entre los 30 y 80 años de edad observándose más frecuente en mujeres que en hombres. La misma puede presentarse en un 20-30 % de los casos sin antecedentes de otras manifestaciones de la enfermedad previa. La principal manifestación clínica es el dolor abdominal agudo. Aproximadamente un 50 % de los pacientes han tenido síntomas de colecistitis aguda al menos 48 horas antes del ingreso.

Es habitual en la práctica médica encontrar enfermos que sufren de colecistitis aguda cuando se tratan pacientes con cuadro abdominal agudo. El diagnóstico puede resultar fácil en ocasiones, aunque controversial cuando se decide el uso de antibióticos, mantener un tratamiento médico de inicio o realizar un proceder quirúrgico de urgencia a fin de lograr un máximo de beneficio para ellos.

La colecistectomía laparoscópica hoy en día, es el estándar de referencia para el tratamiento de dicha patología, sin embargo, en el hospital bicentenario al déficit de recursos materiales no se lleva acabo dicho abordaje siendo como primera elección la colecistectomía abierta.

Debido a la alta prevalencia de colecistitis aguda en unidades médicas, es necesario contar con instrumentos que guíen la práctica clínica de enfermería la cual debe ser basada en evidencia con la finalidad de estandarizar el cuidado y prevenir complicaciones para mejorar la calidad en la atención otorgada.

**HIPOTESIS:**

1. **La principal causa de CCL ocurre por la obstrucción del conducto cístico que se da en un porcentaje de 90-95% por litiasis vesicular**
2. **La incidencia de CCL será mayor en pacientes de sexo femenino**
3. **El índice de mortalidad por CCL es de 1%**
4. **La incidencia de CCL es una de las causas más frecuentes de abdomen agudo.**
5. **El 24-30% de pacientes con CCL requerirán manejo quirúrgico.**

**Objetivo general:**

Determinar cuáles son los principales factores de riesgo para Colecistitis Crónica Litiasica que presentan los pacientes.

**Objetivos específicos:**

Determinar la prevalencia de CCL en los pacientes en edades entre 40 y años de edad.

Determinar el índice de mortalidad debido a CCL

**DISEÑO METODOLÓGICO:**

**Tipo de estudio:**

Se empleó un estudio cuantitativo, siendo un estudio transversal en el que se estudió a un grupo de personas diagnosticadas con la patología con el nombre de CCL.

**MARCO TEÓRICO:**

Es una enfermedad crónica que se encuentra entre las más frecuentes del aparato digestivo, y su tratamiento (colecistectomía), uno de los actos quirúrgicos abdominales más habituales llevadas a cabo. Se encuentra entre las 5 primeras causas de intervención quirúrgica a nivel mundial y el más costoso entre los practicados para las enfermedades digestivas en los países occidentales por la carga económica derivada del mismo.

Esta enfermedad afecta a millones de personas en todo el mundo, sobre todo, en las sociedades occidentales, donde se diagnostica entre un 10% y un 30% de sus habitantes y cada año hay un millón de casos nuevos. Se presenta en el 20 % de las mujeres y el 10 % de los hombres.

En América Latina se informa que entre el 5 y el 15 % de los habitantes presentan litiasis vesicular, y existen poblaciones y etnias con mayor prevalencia, como la caucásica, la hispánica o los nativos americanos. Países como Estados Unidos, Chile, Bolivia se encuentran entre los de mayor número de personas afectadas por esta enfermedad.

Es una enfermedad multifactorial cuyo origen y patogénesis no se conocen con precisión. Se ha descrito que los factores genéticos y ambientales son de igual relevancia, ya que estos últimos interactúan con los genes asociados a la Litiasis Vesicular.

Puede originar cuadros clínicos muy severos y dolorosos, pero entre un 65% y un 80% de las litiasis no producen síntomas.

La colecistitis aguda suele ser una complicación de la litiasis vesicular que se encuentra con mayor frecuencia en aquellos que han cursado con sintomatología asociada a estos litos. Ocurre en el 6 al 11% de los pacientes con enfermedad litiásica vesicular sintomática. Su tratamiento quirúrgico, se incluye dentro los procedimientos realizados más frecuentemente en México. La colecistitis amerita de tratamiento efectivo en la fase aguda y un manejo inadecuado puede derivar en un gran número de complicaciones con impacto negativo en la salud. Es por ello que se ha motivado a la definición de criterios diagnósticos y de tratamiento con la intención de estandarizar la práctica médica, favorecer la investigación clínica y brindar la mejor atención a los enfermos. Es importante destacar que la mayor parte de las personas que se encuentren con litiasis vesicular permanecerán asintomáticas en el transcurso de su vida.

**MATERIAL Y MÉTODO:**

Entre julio de 2016 y julio de 2017, se estudiaron, transversal y retrospectivamente, 355 pacientes de 16 a 87 años internados y operados de colecistectomías tanto electivas como de urgencia en el Servicio de Cirugía del Hospital Central del Estado de la ciudad de Chihuahua.

Se acudió al departamento de archivo para la revisión manual de los registros de las intervenciones quirúrgicas realizadas entre julio de 2016 y julio de 2017 en el Hospital Central del Estado; se registraron las diferentes variables, tales como nombre, edad, sexo, diagnóstico preoperatorio, diagnóstico postoperatorio y duración de la cirugía de cada uno de los pacientes.

Se excluyeron los casos en los que no había información alguna del paciente, los que tenían información incompleta en más del 20% de las variables estudiadas y aquéllos en los cuales se suspendió la exéresis quirúrgica. (Procedimiento en el cual se realiza la extirpación completa de un órgano o un tumor, generalmente con márgenes, que se realiza normalmente en quirófano bajo anestesia general o local y con cirugía mayor o menor respectivamente).

A todos los pacientes se les efectuó, previa historia clínica detallada, un exhaustivo examen físico, análisis de laboratorio (incluyendo biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, glucemia) y una ecografía hepatobiliopancreática.

**RESULTADOS**

Durante el periodo de este estudio, 355 pacientes fueron sometidos a colecistectomía; de ellas, 305 (87.64%) fueron colecistectomías laparoscópicas o de mínima invasión -de éstas, 11 (3.1%) se convirtieron a cirugía abierta (cinco por dificultad para realizar hemostasia, tres ante la duda de la disección completa, dos por múltiples adherencias y una debido a la falla en la exploración de la vía biliar)-; 43 (12.36%) pacientes fueron intervenidos de colecistectomía abierta de primera intención con técnica tradicional a cielo abierto. Se excluyeron siete pacientes por información incompleta en más del 20% de las variables. Por lo tanto, en este estudio se incluyeron un total de 348 pacientes sometidos a colecistectomía.

El promedio de edad fue de 36 años; se obtuvo una moda de 26 años y una mediana de 45 años.

Del total de los participantes, una gran mayoría pertenecía al sexo femenino, 280 (80.45%), y la otra parte, al sexo masculino, 68 pacientes (19.55%).

Se obtuvieron, asimismo, los diferentes diagnósticos postoperatorios, que son mostrados en la [Tabla 1](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992018000300175#t1).

**Tabla 1:**Pacientes operados de colecistectomías según su género, grupo de edad, diagnóstico y tratamiento.

| **Variable Grupo de edad** | **Masculinos** | **Femeninos** | **Total** |
| --- | --- | --- | --- |
| 15-25 | 5 | 52 | 57 |
| 26-35 | 9 | 68 | 77 |
| 36-45 | 16 | 71 | 87 |
| 46-55 | 19 | 43 | 62 |
| 56-65 | 10 | 32 | 42 |
| 66-75 | 5 | 8 | 13 |
| 76-85 | 3 | 6 | 9 |
| 86-90 | 0 | 1 | 1 |
| Diagnósticos |  |  |  |
| Colecistitis aguda | 0 | 9 | 9 |
| Colecistitis litiásica aguda | 3 | 22 | 25 |
| Colecistitis litiásica crónica | 16 | 57 | 73 |
| Colecistitis alitiásica | 1 | 0 | 1 |
| Colecistolitiasis | 26 | 137 | 163 |
| Hidrocolecisto | 5 | 17 | 22 |
| Piocolecisto | 11 | 25 | 36 |
| Colecistitis necrohemorrágica | 1 | 0 | 1 |
| Discinesia vesicular | 0 | 2 | 2 |
| Pólipo vesicular | 0 | 1 | 1 |
| Coledocolitiasis | 3 | 10 | 13 |
| Colecistitis enfisematosa | 0 | 1 | 1 |
| Fístula enterobiliar | 1 | 0 | 1 |
| Tratamiento |  |  |  |
| Colecistectomía laparoscópica | 55 | 250 | 305 |
| Colecistectomía abierta | 12 | 20 | 32 |
| Colecistectomía convertida | 0 | 11 | 11 |
| Total | 348 |  |  |

Servicio de Cirugía del Hospital Central del Estado de la ciudad de Chihuahua, de julio de 2016 a julio de 2017.

No fue posible establecer una media respecto al tiempo quirúrgico debido a la falta de datos fidedignos en la información recolectada. No se consideraron complicaciones en este estudio.

**DISCUSIÓN**

Las indicaciones para realizar una colecistectomía consta de una amplia variedad de etiologías, desde un cólico biliar hasta la presentación de cáncer de la vesícula biliar; entre ellas se incluyen todas las manifestaciones de litiasis vesicular sintomáticas, como aparición de ictericia, colecistitis litiásica aguda, colecistitis litiásica crónica agudizada, colecistolitiasis, coledocolitiasis, pancreatitis biliar. También se engloban todas las causas no litiásicas, que ocupan la minoría del total de colecistectomías: pólipo vesicular, discinesia vesicular, colecistitis alitiásica.

Cerca del 95% de las enfermedades de la vía biliar se relacionan con los cálculos biliares, entidad que representa la primera causa por la que se realizan colecistectomías. En México se carece de estadísticas globales fidedignas que indiquen la incidencia de la colelitiasis, su presentación clínica y los resultados de los diferentes tratamientos. Las estadísticas informadas por las instituciones del sector salud revelan que la prevalencia de esta entidad es de 14.3%; sin duda, dependiente de la edad, sexo, factores raciales y los hábitos de vida. En este país es una enfermedad frecuente, con una relación de tres mujeres por cada hombre y con edad promedio de 37 años. Al menos 25% de las mujeres y 20% de los hombres tendrán cálculos biliares en algún momento de su vida.

De la totalidad de las colecistectomías realizadas de forma electiva, sólo 5% se convierten en una cirugía a cielo abierto. No obstante, en los procedimientos de urgencia, este porcentaje se duplica hasta cinco veces, mostrando una tasa de conversión del 10 al 30%. Esta decisión se debe hacer puntualmente para proteger al paciente contra una lesión operatoria seria y deberá considerarse como juicio quirúrgico sano -y por lo tanto, no como un fracaso-.

La mayoría de los casos por los cuales se decide el tipo de abordaje quirúrgico reside en la tecnología del material quirúrgico del que se dispone, la experiencia y habilidades de los cirujanos, el grado de complicación de la colecistitis y los posibles beneficios de uno con respecto al otro, lo que individualiza a cada paciente.

En nuestro medio, de la población atendida en el Hospital Central del Estado, un gran porcentaje (46.83%) fue debido a colecistolitiasis: 20.97% por colecistitis litiásica crónica, 10.34% por piocolecisto, 7.18% por colecistitis litiásica aguda, 6.32% por hidrocolecisto, 3.73% por coledocolitiasis, y el resto, por causas descritas anteriormente en la [Tabla 1](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992018000300175#t1).

**ANATOMÍA**

La **vesícula biliar** es una víscera hueca pequeña situada en la superficie inferior del hígado, con forma de ovoide o pera, que tiene un tamaño aproximado de entre 5 y 7 cm de diámetro mayor. Se constituye por 4 regiones conocidas como cuerpo, fondo, cabeza y cuello. Se une a la **vía biliar** a través del **conducto cístico**, continuando junto con el conducto hepático en el **colédoco** y desembocando en el duodeno a través de la ampolla de Vater, que funciona a modo de esfínter.

La **arteria cística**, rama de la arteria hepática propia, irriga la vesícula biliar y el conducto cístico. Acompaña al conducto cístico en su entrada a la vesícula.

A la hora de la [disección de la vesícula](https://www.iqlacy.com/que-operamos/cirugia-de-la-vesicula-biliar/), es fundamental definir el**triángulo de Calot**para realizar una disección segura y evitar una lesión de la vía biliar. El límite superior del triángulo es la **arteria cística**, el límite inferior es el conducto cístico y la cara medial está formada por el conducto hepático.

**FISIOLOGÍA**

La **función de la vesícula biliar** es acumular la bilis producida por el hígado hasta el momento de la digestión, donde se verterá el contenido de la vesícula en el tubo digestivo. La **bilis** es un líquido de color verde oscuro que tiene la función de emulsionar las grasas, facilitando así su digestión y absorción, y de favorecer los movimientos intestinales. Además, a través de la bilis se excretan el exceso de colesterol y productos de desecho del metabolismo de la hemoglobina, como la **bilirrubina**, además de algunos medicamentos.

La **bilis** secretada por el hígado llega a la vesícula a través del conducto hepático y cístico, hasta que el estímulo de la digestión hace que se contraiga la pared muscular de la vesícula y expulse la bilis. La**secreción de la bilis** está estimulada por la ingesta de alimentos, sobre todo carne o grasas. La vesícula puede almacenar hasta 50 ml de bilis que libera al duodeno en el momento de la digestión.

**FISIOPATOLOGÍA.**

El proceso inicial en la formación de cálculos biliares en un cabio físico en la bilis que pasa de solución insaturada a saturada, en donde los elementos solidos precipitan. Con respecto a los pigmentarios juegan un rol fundamental en el exceso de bilirrubina libre en bilis (sobresaturación). Este aumento en la cantidad de bilirrubina libre se explica en tres maneras:

* **Aumento de la excreción hepática de bilirrubina libre.**
* **Deficiencia de factores solubilizadores de la bilirrubina libre.**
* **Desconjugación de la bilirrubina libre.**

En cambio en el desarrollo de cálculos de colesterol se dan tres alteraciones fisiopatológicas:

* **Sobresaturación de la bilis con colesterol. Esto significa que hay más cantidad de colesterol en la bilis del que pueden disolver las sales biliares.**
* **Nucleación del colesterol en la bilis, debido a un anormal balance de proteínas y otras sustancias.**
* **Permanencia en la vesícula cuando la misma no se contrae lo suficiente, para vaciar su contenido regularmente**.

Los cálculos biliares habitualmente están formados por una mezcla de colesterol, bilirrubinato cálcico,proteínas y mucina. En función de sus compuestos predominantes se clasifican en:

Cálculos de colesterol: son los más frecuentes en los países industrializados. La litiasis de colesterol comprende el 75 % de las litiasis biliares. Es más frecuente en las mujeres, probablemente por el papel que juegan las hormonas femeninas en la motilidad de la vesícula biliar. La edad, obesidad y el número de gestaciones también se han relacionado con una mayor frecuencia de la enfermedad.

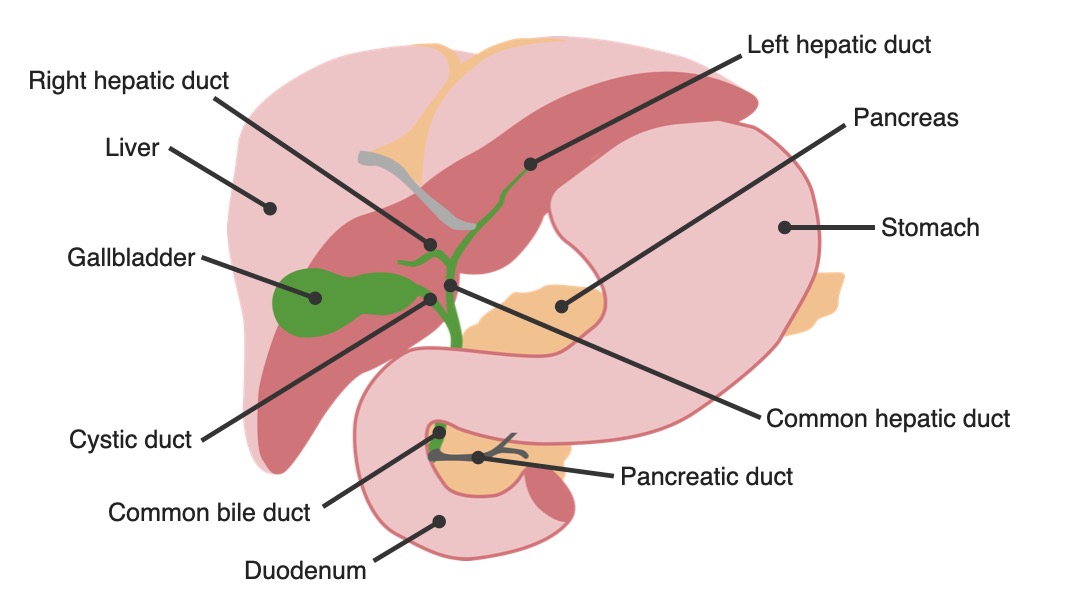
Los familiares de primer grado de pacientes litiásicos tienen el doble de riesgo de padecer litiasis. El uso de anticonceptivos orales, el aumento de los niveles séricos de triglicéridos y los niveles bajos de colesterol HDL, así como la existencia de enfermedad de Crohn y las resecciones ileales y la diabetes, también han sido relacionados con la aparición de la enfermedad.

Cálculos de pigmento negro, formados fundamentalmente de bilirrubinato cálcico a partir de la hemólisis.

Cálculos de pigmento marrón: se forman a partir de infecciones bacterianas o helmínticas en el sistema biliar y que son frecuentes en poblaciones orientales.

Cálculos mixtos: constan fundamentalmente de pequeñas cantidades de calcio y sales de bilirrubinato.

La litiasis pigmentaria representa el 25 % restante de las litiasis y aparece en aquellos casos en los que existe una retención de la bilis a nivel de la vía biliar que provoca infecciones de repetición. También puede aparecer en determinados casos de hemólisis y las enfermedades hepáticas. Es más frecuente en las mujeres (11,5%) que en los varones (7,8%).



Anatomía del árbol biliar: vesícula biliar en relación con otros órganos

**DIAGNOSTICO**

Dado que fuera de los episodios de cólico biliar el paciente es asintomático, la exploración física suele ser normal. Mediante la anamnesis puede efectuarse la sospecha clínica y mediante pruebas complementarias: el diagnóstico. Cuando la exploración física coincide en el momento del cólico, tampoco se justan los signos de inflamación peritoneal ni el signo de "Murphy", presente en la colecistitis aguda. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades como: úlcera péptica, dolor torácico, reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, colon irritable y hepatitis. Estos procesos son frecuente s en la población general y pueden darse en un paciente con litiasis biliar, sin que la clínica esté relacionada con los cálculos. En estas circunstancias tanto los estudios diagnósticos como el tratamiento, deben basarse en los síntomas predominantes.

**Pruebas de laboratorio**

Aunque no existen estudios de laboratorio específicos para el diagnóstico de la litiasis vesicular, la solicitud de una bioquímica de función hepática, amilasa, hemograma y análisis de orina pueden ayudar a descartar otros procesos.

**Pruebas de imagen**

La ecografía es la prueba más útil para determinar la presencia de litiasis biliar. En la ecografía los cálculos se muestran como áreas hiperecogénicas rodeadas de bilis que se acompañan de una sombra sónica posterior y se desplazan con los cambios de movimientos del paciente, por lo que el diagnóstico de la litiasis vesicular es seguro. Sólo un 15 -20 % de los cálculos biliares son radiopacos y pueden detectarse con radiología simple. Sin embargo, la sensibilidad de la ecografía p ara el diagnóstico de colelitiasis es de un 95 -97 %, siendo capaz de detectar cálculos mayores de 3 mm, con independencia de que sean o no radiopacos.

El sonido se refleja casi en su totalidad impidiendo la transmisión del mismo, como ocurre en el hueso. Los cálculos pueden ser únicos o múltiples, grandes y pequeños. El procedimiento es sencillo, económico y exacto, y puede repetirse sin inconvenientes, pero su interpretación exige la presencia de un médico especialista.

No ha habido ningún estudio de seguimiento a largo plazo desde la formación del primer cálculo hasta la muerte del paciente, por razones obvias.

Presenta una eficacia diagnóstica superior al 90% y prácticamente sin falsos positivos (Pliegues del infundíbulo que puede n producir sombra acústica posterior o la proximidad de un asa intestinal) que se evitan con cambios de la angulación del transductor y/o de la postura del enfermo. Los falsos negativos aparecen en cálculos muy pequeños, o cuando coexiste una colecistitis crónica escleroatrófica con una pared vesicular engrosada e irregular asociada a poca cantidad de bilis o están situados en el cístico. No es, sin embargo, fácil conocer exactamente la sensibilidad ya que la confirmación se realiza con la intervención quir úrgica, que por otro lado, no se lleva a cabo en todos los casos. Y actualmente ha desplazado a la colecistografía oral en el diagnóstico. Deberá solicitarse a todos los pacientes conclínica de cólico biliar por su elevada sensibilidad (84%) y especificid ad (99%).

Existen otras pruebas de imagen como: la ecografía endoscópica (EE), radiografía simple de abdomen, la tomografía axial computarizada (TAC) es baja para la detección de cálculos biliares, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) las cuales tienen principales indicaciones para la realización de una CPRE.

**TRATAMIENTO**

El tratamiento de la colecistitis depende de la severidad y de la presencia de complicaciones. Para la colecistitis aguda el manejo inicial incluye reposo intestinal, hidratación intravenosa, corrección de alteraciones electrolíticas, analgesia y antibióticos intravenosos. Los antibióticos son recomendados utilizarlos cuando son basados en parámetros clínicos, fiebre mayor de 38.5°C y de laboratorio como una leucocitosis mayor de 12500 células/mm3 o hallazgos radiológicos como inflamación vesicular. La terapia antibiótica utilizada es una Cefalosporina de segunda generación combinada con una Quinolona o Metronidazole o una Cefalosporina de tercera generación con un buen espectro contra anaerobios. El tratamiento definitivo es la colecistectomía laparoscópica que es considerada el ¨gold standard¨ para tratar la colelitiasis sintomática y la colecistitis aguda. La colecistectomía laparoscópica debe realizarse en las primeras 24 a 72 horas después de realizarse el diagnostico. Cuando los pacientes consultan en fase tardía, después de 3 o 4 días de presentarse la patología o por alguna razón no son aptos para realizar la cirugía, se indican antibióticos y se les programa para la colecistectomía unos dos meses después. La colecistectomía percutánea se realiza bajo anestesia local con guía radiológica y se utiliza en pacientes que presentan sepsis severas y en los casos donde el tratamiento conservador falla, especialmente en pacientes que no son candidatos a la cirugía.

**BIBLIOGRAFÍA:**

**1.-** [**https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1405-00992018000300175**](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992018000300175)

**2.-**

[**https://www.iqlacy.com/que-operamos/cirugia-de-la-vesicula-biliar/vesicula-biliar/#:~:text=Fisiolog%C3%ADa,ves%C3%ADcula%20en%20el%20tubo%20digestivo**](https://www.iqlacy.com/que-operamos/cirugia-de-la-vesicula-biliar/vesicula-biliar/#:~:text=Fisiolog%C3%ADa,ves%C3%ADcula%20en%20el%20tubo%20digestivo)

**3.-**

[**https://www.medigraphic.com/pdfs/invsal/isg-2005/isgs051l.pdf**](https://www.medigraphic.com/pdfs/invsal/isg-2005/isgs051l.pdf)