



Acta Gastroenterológica Latinoamericana
ISSN: 0300-9033
ISSN: 2429-1119
actasage@gmail.com
Sociedad Argentina de Gastroenterología
Argentina

Panlitis coledociana: ¿es la derivación biliodigestiva todavía una opción?

Houghton, Eduardo Javier; Buccini, Florencia; Presta, Ailén; Pedreira, Daniel; Diz, Gonzalo; Rubio, Juan Santiago

Panlitis coledociana: ¿es la derivación biliodigestiva todavía una opción?

Acta Gastroenterológica Latinoamericana, vol. 48, núm. 1, 2018

Sociedad Argentina de Gastroenterología, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199355697019>

Panlitiasis coledociana: ¿es la derivación biliodigestiva todavía una opción?

Multiple bile duct stones: is the biliodigestive derivation still an option?

Eduardo Javier Houghton ehoughton26@yahoo.com.ar

Hospital Bernardino Rivadavia, Argentina

Florencia Buccini

Hospital Bernardino Rivadavia, Argentina

Ailén Presta

Hospital Bernardino Rivadavia, Argentina

Daniel Pedreira

Hospital Bernardino Rivadavia, Argentina

Gonzalo Diz

Hospital Bernardino Rivadavia, Argentina

Juan Santiago Rubio

Hospital Bernardino Rivadavia, Argentina

Acta Gastroenterológica
Latinoamericana, vol. 48, núm. 1, 2018

Sociedad Argentina de Gastroenterología,
Argentina

Recepción: 20/12/2016
Aprobación: 29/08/2017
Publicación: 19/03/2018

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199355697019>

Resumen: La litiasis de la vía biliar principal es una de las complicaciones más frecuentes de la litiasis vesicular, con valores de prevalencia reportados entre 4 y 15%. El término panlitiasis coledociana implica la presencia de múltiples litos a lo largo de la vía biliar principal. Sin embargo, todavía no hay consenso en cuanto a la cantidad de litos que la definen. Entre las opciones de tratamiento se encuentran la instrumentación endoscópica, la transcística, la coledocotomía y las derivaciones biliodigestivas. **Objetivo.** Establecer el porcentaje de morbilidad y mortalidad de litiasis residual y recidivada del tratamiento quirúrgico sin derivación biliodigestiva de la panlitiasis coledociana en pacientes adultos. **Método.** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. **Resultados.** Se incluyeron 110 pacientes con panlitiasis coledociana (definida como el hallazgo de más de cinco litos en la vía biliar principal en la cirugía original). Se encontró litiasis residual en el control posterior por el tubo en T en 14 casos, (13%; IC95%: 7-20), a los cuales se logró instrumentar de manera trans fistular en su totalidad. En un caso, la litiasis residual se detectó por colangiografía y requirió CPRE posterior para su extracción (1%; IC95%: 0-6). La mediana de seguimiento fue de 5 años (rango: 0,5-13,5), sin litiasis recidivante y se detectaron 10 complicaciones (9,1%). **Conclusiones.** No serían necesarias las derivaciones biliodigestivas para el tratamiento de la litiasis múltiple coledociana ya que el porcentaje de litiasis residual es bajo (14%), sin litiasis recidivante, con una morbilidad del 9,1% y sin mortalidad.

Palabras clave: Litiasis coledociana múltiple, panlitiasis, derivaciones biliodigestivas.

Abstract: The bile duct stones are one of the most frequent complications of the gallbladder lithiasis, with a frequency that varies between 4 and 15%. "Multiple bile duct stones" refers to the presence of different numbers of bile duct stones but its definition remains unclear. Many treatment options have been developed such as endoscopic approach, transcystic approach, choledochotomy and biliodigestive anastomosis. **Aim.** To determine the percentage of retained bile duct stones, the morbidity and mortality of non biliodigestive treatment for multiple bile duct stones. **Methods.** Descriptive, retrospective, observational and transversal study. **Results.** 110 patients with 5 or more bile duct stones detected during the main surgery were included. We found retained bile duct stones in 14 cases (13%; IC95%: 7-20) treated through the T tube tract, and in 1 case (1%; IC95%: 0-6), detected by MRI that

needed ERCP. The long term follow up was 5 years (0.5-13.5) and no new bile duct stone were detected. Morbidity was 9.1%. No mortality. Conclusions. Performing a biliodigestive anastomosis may not be necessary, due to the low percentage of retained bile duct stones (14%), no new primary stones (0%), low morbidity (9.1%) and no mortality.

Keywords: Common bile duct calculi, choledocolithiasis, choledochostomy.

Abreviaturas

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

PC: panlitiasis coledociana.

ABD: anastomosis biliodigestiva.

LR: litiasis residual.

La litiasis de la vía biliar principal es una de las complicaciones más frecuentes de la litiasis vesicular, con valores de prevalencia reportados entre 4 y 15%, que varía de acuerdo con los diferentes grupos étnicos.^{1, 12, 18, 19} La litiasis biliar puede ser primaria o secundaria. En Occidente, la mayoría de los cálculos coledocianos son secundarios a la migración de los mismos a través del conducto cístico, provenientes de la vesícula.¹³

Panlitiasis coledociana (PC) es un término que implica la presencia de múltiples litos a lo largo de la vía biliar principal, sin existir hasta la fecha consenso en cuanto a la cantidad de litos que la definen. El diagnóstico de litiasis coledociana se basa en hallazgos de laboratorio y la ecografía, pudiendo requerirse eventualmente una colangiorresonancia.

Existen múltiples opciones de tratamiento. Se puede realizar la cirugía en un solo tiempo o en dos.² Esta opción consiste en realizar una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) preoperatoria y posteriormente la colecistectomía. Varios estudios y recientes metaanálisis demostraron mayor porcentaje de complicaciones y mayor estadía hospitalaria para este método, por lo cual es preferible el abordaje en un solo tiempo, que consiste en realizar la colecistectomía y la exploración de la vía biliar.^{2, 8, 9, 20} Esta última se puede realizar mediante la instrumentación transcística, la coledocotomía con la colocación de tubo en T o el cierre primario.^{10, 15, 18, 19}

Otra opción descrita es la realización de una anastomosis biliodigestiva (ABD); sin embargo, estas acarrear complicaciones no despreciables, entre las cuales se encuentran las estenosis, las infecciones, la colangitis a repetición y la cirrosis biliar secundaria.⁷ No cabe duda de que están indicadas en la litiasis primaria,¹² pero en la litiasis secundaria algunos autores la proponen solo cuando la litiasis es múltiple.⁷ Sin embargo, no hay evidencia científica que haya definido cuántos litos es múltiple y mucho menos que haya demostrado el beneficio de las ABD en estos casos.

Los autores consideran que las ABD deben reservarse solo para la litiasis primaria y no deben utilizarse en la litiasis secundaria, aunque sea múltiple, ya que, como su nombre lo indica, la litiasis es secundaria a la migración de litos desde la vesícula. Es por esto por lo que se diseñó el presente estudio, cuyo objetivo es establecer el porcentaje de

morbimortalidad y de litiasis residual del tratamiento quirúrgico sin derivación biliodigestiva de la PC en pacientes adultos.

Material y métodos

Población

Para una prevalencia mínima esperada del 6% (rango: 2-10) y con un error alfa = 0,05 el número de casos necesarios fue de 136. Se utilizó para la estimación el programa OpenEpi Copyright (c) 2003, 2008 Andrew G. Dean and Kevin M. Sullivan, Atlanta, GA, USA.

Criterios de inclusión

Se incluyeron las historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de PC secundaria, a quienes se les realizó una colecistectomía e instrumentación de la vía biliar ya sea transcística o mediante una coledocotomía (con o sin colocación de tubo en T) sin derivación biliodigestiva y con un seguimiento mínimo de 30 días.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellas historias clínicas de pacientes que no contaban con todos los datos completos de las variables a analizar y aquellas historias clínicas de pacientes que fallecieron dentro de los dos años posteriores a la cirugía.

Coordenadas témporo-espaciales

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Bernardino Rivadavia entre los meses de junio y diciembre de 2015.

Reparos éticos

Antes de iniciado el protocolo de investigación científica, fue presentado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación (CEI) del Hospital Bernardino Rivadavia.

Esta investigación respetó y cumplió con todas las legislaciones y reglamentaciones pertinentes para este estudio, a las cuales adhiere el Comité de Ética según su manual de procedimientos operativos (POE) vigentes al momento de la ejecución de esta investigación. Se respetó la confidencialidad de la información personal registrada en historia clínica garantizando la no utilización de la información obtenida en perjuicio de los sujetos en estudio. Los investigadores implementaron métodos que permitieron el anonimato de los sujetos y posibilitaron disociar sus datos personales identificatorios de los datos científicos, comprometiéndose a

resguardar toda la información surgida a partir de la recolección, uso y transferencia de datos, según los términos de la Ley 1845 (Ley de protección de los datos personales vigente en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina).

Confidencialidad de los datos

Para proteger la confidencialidad de los datos, se mantienen en gabinetes de archivos cerrados, a los cuales únicamente tiene acceso personal autorizado del estudio. La información que se incluyó en la base de datos no tiene identificación personal.

Diseño

El diseño es descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

Variables de caracterización

Edad: definida según constaba en la historia clínica.

Sexo: definido según constaba en la historia clínica.

Variables en estudio

Morbilidad: definida según la clasificación de Dindo y Clavien.³

Mortalidad: definida como el fallecimiento del paciente por causas relacionadas con la patología en estudio.

Litiasis recidivante: se define como la litiasis hallada por un método por imágenes después de los dos primeros años del último procedimiento de extracción.¹⁴

Litiasis residual (LR): se define como la litiasis hallada por un método por imágenes dentro de los dos primeros años posteriores a la cirugía.¹⁴

Descripción de la muestra

Entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2015 fueron intervenidos 110 pacientes con PC, definida como el hallazgo de cinco o más litos en la vía biliar principal en la cirugía original (Tabla 1), 82 pacientes (74,5%) fueron de sexo femenino. La edad mediana para los hombres fue de 49,5 años (rango: 22-79) y de 38,5 años (18-85) para las mujeres ($p = 0,04$).

Tabla 1
Datos demográficos

Sexo	n	Edad promedio	Desvío estándar	Mediana	Min	Max
Masc	28	49,7	16,0	49,5	22,0	79,0
Fem	82	42,4	17,0	38,5	18,0	85,0

Resultados

En el control posoperatorio se detectó LR en 15 pacientes (13,6%; IC95%: 8-22). En 14 pacientes (12,7%; IC95%: 7-20) se encontró LR a través del tubo en T y se logró instrumentar de manera transfistular al 100% de ellos. En un caso, la LR se detectó por colangiorresonancia y requirió CPRE para su extracción. (0,9%; IC95%: 0-6) (Tablas 2 y 3).

Hallazgo	Casos	
	n	%
Sin litiasis residual	95	86,36
Con litiasis residual detectada en tubo en T	14	12,72
Con litiasis y CPRE	1	0,90
Totales	110	100

Tabla 2
Hallazgo de litiasis residual. Número de casos.

Hallazgo	%	IC 95%
Sin litiasis residual	86	78-92
Litiasis residual y extracción transfistular	13	7-20
Litiasis residual y CPRE	1	0-6
Litiasis residual: casos transfistular más casos CPRE	14	8-22

Tabla 3
Hallazgo de litiasis residual

Se realizaron 30 cirugías abiertas, de las cuales en 8 se hizo la extracción transcística y en 22 una coledocotomía y la colocación de un tubo de Kehr. Este grupo presentó 7 pacientes con LR (23%; IC95: 9-46): 1 en el grupo transcístico y 6 en el de tubo en T. Fueron convertidas 32 cirugías laparoscópicas, en las cuales se realizó una coledocotomía y la colocación del tubo en T. Presentaron LR 6 pacientes (19%; IC95: 7-41).

De las 48 cirugías laparoscópicas puras, 38 extracciones fueron por vía transcística y 10 por coledocotomía y la colocación de tubo en T. Dos pacientes presentaron LR (5%; IC95: 0,5-15), quienes pertenecían al último grupo. De los 15 pacientes que presentaron LR, 14 (22%; IC95: 12-34) pertenecían al grupo tratado con tubo en T, y solamente un paciente al grupo tratado por vía transcística (2%; IC95: 0,05-12). En estos 15 casos, la mediana de seguimiento fue de 4 años (rango: 1,5-11,5); solo 3 pacientes tuvieron un seguimiento menor a 2 años.

Se realizó seguimiento a largo plazo (más allá de los 30 días posoperatorios) a 96 de los 110 pacientes (87,3%), mediana de 5 años (0,4-13,5). De los 96 pacientes, solo 16 tuvieron un seguimiento menor a 2 años (0,4-1,5). En los 80 pacientes con seguimiento mayor a 2 años, (necesario para el diagnóstico de litiasis recidivante), no se detectó ningún caso de recidiva (0%; IC95: 0-4,5).

Se registraron complicaciones en 10 pacientes, 2 de grado I, 7 de grado II y 1 de grado IIb (Tabla 4).

Gradación de las complicaciones	%	IC95%
Sin complicaciones	91	84-96
Grado I	2	0-6
Grado II	6	3-13
Grado IIIa	0	0-3
Grado IIIb	1	0-5
Grado IVa	0	0-3
Grado IVb	0	0-3
Grado V	0	0-3

Tabla 4
Complicaciones

Discusión

La litiasis coledociana puede ser clasificada en primaria o secundaria según su origen. La primaria es generada en la vía biliar principal. Más frecuente en Oriente y relacionada con diferentes circunstancias como las infecciones biliares, las estenosis, la hemólisis crónica, la cirrosis y la alimentación parenteral, entre otras.¹³ Los tratamientos disponibles para estos casos son la ABD, la dilatación y la extracción percutánea o endoscópica y en ocasiones hasta la resección hepática.

En cambio, la litiasis secundaria es justamente la presencia de litos en la vía biliar principal, que han migrado desde la vesícula biliar. El tratamiento de elección para la litiasis coledociana simple es la extracción transcística, o en su defecto la coledocotomía con o sin cierre primario posterior. La controversia deviene cuando el hallazgo es de litos múltiples.

El primer inconveniente con el cual nos encontramos fue que pocos autores definen precisamente qué es “múltiples litos” o “panlitiasis”. Savita y col. indican la exploración por coledocotomía cuando se encuentran más de 3 litos, entre otras.¹⁶ Otros autores, en cambio, hablan de más de cinco o incluso más. Ninguno de ellos se ha basado en evidencia científica sólida. Por tal motivo, elegimos tomar como litiasis múltiple o panlitiasis cuando hay más de cinco litos en la vía biliar principal de manera arbitraria y con el solo fin de establecer un valor de corte.

Cuando se trata de litiasis múltiple o PC algunos autores proponen como tratamiento de elección la ABD, ya sea coledocoduodenoanastomosis o hepaticoyeyunoanastomosis.¹³

Un interesante estudio de Uchiyamay y col. de 2003⁷ demostró que la coledocoduodenoanastomosis se asocia con un aumento de los trastornos gástricos como gastritis, úlcera e incluso con el aumento de la incidencia de cáncer gástrico en comparación con aquellos pacientes en quienes no se realizó la derivación biliodigestiva. Además, este tipo de anastomosis se asocia con el conocido síndrome de sumidero que causa colangitis a repetición y cirrosis biliar secundaria a largo plazo.⁴ Es por lo que clásicamente se deja a este tratamiento como una opción para pacientes de edad avanzada con poca expectativa de vida. Lo cual es realmente controversial, ya que la edad avanzada es un factor de peor pronóstico en las infecciones de la vía biliar.¹⁷

Otra de las técnicas propuestas es la hepaticoyeyuno anastomosis. Es una cirugía con complicaciones asociadas como las bilirragias, las estenosis (que pueden llegar hasta un 30%) y la colangitis.⁵ Por tal motivo, realizamos el presente estudio para estimar los porcentajes de LR y recidivante en aquellos pacientes que tratamos sin derivación biliodigestiva.

Encontramos que solo un 14% presentó LR, y no hallamos litiasis recidivante. Cabe destacar que de los casos que presentaron LR, el 13% se detectó en control posterior a través del tubo en T y se resolvió a través de su trayecto de manera segura.^{6, 11} Eso significa que solo un 1% fue detectada por colangiografía, sin trayecto fistuloso, por lo que requirió CPRE. Tomando en cuenta la máxima del intervalo de confianza, se espera que en la población general solo un 6% presente LR y requiera de CPRE para su tratamiento y solo un 4,5% presente litiasis recidivante. Esto quiere decir que, de realizarse la derivación biliodigestiva de manera sistemática en panlitiasis (litiasis múltiple), se le habrá realizado al 95,5% de los pacientes de manera innecesaria. Esta cifra es muy similar a la publicada por Uchiyamay col., quienes con un seguimiento promedio de 9,6 años encontraron en el grupo de pacientes tratados sin derivación biliodigestiva un porcentaje de LR del 5,3%, apenas un 0,7% por debajo de nuestros resultados. Sin embargo, cabe aclarar que el seguimiento en nuestro estudio fue menor que el logrado por Uchiyama.⁷

Con relación a la vía endoscópica, la misma es de fundamental importancia para el tratamiento de la LR sin trayecto fistuloso.²¹ Algunas veces incluso es de mucha utilidad para realizar procedimientos combinados, incluso intraoperatorios. Cuando comparamos nuestros resultados con publicaciones en la bibliografía nacional e internacional, nos encontramos con el problema de que ninguna especifica la cantidad de litos encontrada en la cirugía original. Es de suponer que a mayor cantidad de litos, mayor probabilidad de LR. A pesar de ello, nuestros resultados se encuentran entre los valores esperados y publicados por otros autores.^{6, 7,}

Nuestras cifras de morbilidad son bajas, sin embargo, creemos que ello se debe a un subregistro, debido al tipo de diseño retrospectivo.

De todos modos, como se comentó previamente, las complicaciones relacionadas con las derivaciones biliodigestivas son mayores, de acuerdo con la bibliografía consultada.

En conclusión, con el tratamiento sin derivación biliodigestiva (ya sea transcístico o por coledocotomía con tubo en T o stenttranspapilar) se espera en la población general un porcentaje de LR no pasible de tratamiento trans fistular menor al 6% y de litiasis recidivante no mayor a 4,5%, incluso en panlitiasis o litiasis múltiple original, con baja morbilidad y sin mortalidad asociada. Por ello, consideramos que las derivaciones biliodigestivas deben reservarse solo para la litiasis primaria de la vía biliar.

Sostén financiero . Ninguno.

Agradecimientos

A la Dra. Nora Inés Castiglia por el asesoramiento metodológico y el procesamiento de los datos.

Referencias

- Cuendis-Velázquez A, Rojano-Rodríguez ME, Morales-Chávez CE, González Angulo-Rocha A, Fernández-Castro E, Aguirre-Olmedo I, Torres-Ruiz MF, Orellana-Parra JC, Cárdenas-Lailson LE. Utilidad de la coledoscopia transquirúrgica en el tratamiento de los litos biliares difíciles. *Revista de Gastroenterología de México* 2014; 79: 22-27.
- Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, Diamond T, Taylor MA. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2013; 9: CD003327.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery* 2004; 240: 205-213.
- Escudero-Fabre A, Escallon A Jr, Sack J, Halpern NB, Aldrete JS. Choledochoduodenostomy. Analysis of 71 cases followed for 5 to 15 years. *Ann Surg* 1991; 213: 635-644.
- Ramesh H, Prakash K, Kuruvilla K, Philip M, Jacob G, Venugopal B, Lekha V, Varma D. Biliary Access Loops for intrahepatic stones: results of jejunoduodenal anastomosis, *ANZ J Surg* 2003; 73: 306-312.
- Houghton EJ, Morano M, Pedreira D, Balteiro C. Tratamiento trans fistular de la litiasis residual coledociana: Análisis sobre complicaciones y éxito terapéutico según técnicas. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014; 44: 94-99.
- Uchiyama K, Hironobu O, Masaji T, Hiroyuki K, Manabu K, Masaki U, Hiroki Y. Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis. *Ann Surg* 2003; 238: 97-102.
- Liu JG, Wang YJ, Shu GM, Lou C, Zhang J, Du Z. Laparoscopic versus endoscopic management of choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 287-294.
- Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 896-890.

- Paganini AM, Guerrieri M, Sarnari J, De Sanctis A, D'Ambrosio G, Lezoche G, Perretta S, Lezoche E. 'Thirteen years' experience with laparoscopic transcystic common bile duct exploration for stones. Effectiveness and long-term results. *SurgEndosc* 2007; 21: 34-40.
- Palermo M, Duza G, Caviglia ML, De Innocentis N, Egan P, Fiscella G, Morán M, Prieto J, Sousa M, García R. Abordaje transistular para el tratamiento de la litiasis residual de la vía biliar. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010; 40: 239-243.
- Râmboiu S, Ghiță F, Nicoli RE, Georgescu I. The role of biliodigestive Derivations in the treatment of Choledocholithiasis. *Current Health Sciences Journal* 2011; 37: 181-184.
- Rubio H. Litiasis biliar. *Cirugíadigestiva*, F. Galindo, <http://www.sacd.org.ar> 2009; IV-440: 1-7.
- Saharia PC, Zuidema GD, Cameron JL. Primary common duct stones. *Ann Surg* 1977; 185: 598-604.
- Santo MA, Domene CE, Riccioppo D, Barreira L, Takeda FR, Pinotti HW. Common bile duct stones: analysis of the videolaparoscopic surgical treatment. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 41-51.
- Savita KS, Bhartia VK. Laparoscopic CDB exploration. *Indian J Surg* 2010; 72: 395-399.
- Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, Pitt HA, Garden OJ, Kiriya S, Hata J, Gabata T, Yoshida M, Miura F, Okamoto K, Tsuyuguchi T, Itoi T, Yamashita Y, Dervenis C, Chan AC, Lau WY, Supe AN, Belli G, Hilvano SC, Liau KH, Kim MH, Kim SW, Ker CG. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2013; 20: 1-7.
- Wang B, Guo Z, Liu Z, Wang Y, Si Y, Zhu Y, Jin M. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2454-2465.
- Wang B, Ding YM, Nie YG, Zhang AM, Wang P, Wang WX. The Clinical Evaluation of Laparoscopic Transcystic Duct Common Bile Duct Exploration in Elderly Choledocholithiasis. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 892-896.
- Zhu HY, Xu M, Shen HJ, Yang C, Li F, Li KW, Shi WJ, Ji F. A meta-analysis of single-stage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 584-593.
- Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008; 57: 1004-1021.

Notas de autor

ehoughton26@yahoo.com.ar

Enlace alternativo

<http://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2018/Vol-48-N1/Vol48N1-PDF04.pdf> (html)