

VALIDACION DE CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE
COLEDOCOLITIASIS DE PROBABILIDAD INTERMEDIA EN LA
CLINICA EL BOSQUE DE BOGOTA

CATALINA CEBALLOS MD
RESIDENTE DE CIRUGIA GENERAL

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE CIRUGIA GENERAL
BOGOTA, JULIO DE 2015

CRITERIOS DIAGNOSTICOS EN COLEDOCOLITIASIS DE
PROBABILIDAD INTERMEDIA EN LA CLINICA EL BOSQUE DE
BOGOTA EN UN PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2013 Y
ENERO DE 2015

CATALINA CEBALLOS MD

RESIDENTE DE CIRUGIA GENERAL

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de posgrado en
Cirujano general

Asesor Temático

Dr. Carlos Leal

Asesor Metodológico

Dra. Érica Méndez

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO EN CIRUGÍA GENERAL

BOGOTA, 2015

Dedicatoria:

El presente trabajo está dedicado a nuestros padres por el gran empeño y acompañamiento y a todos los docentes que hicieron parte en este proceso de formación.

Agradecimiento:

Al Dr. Fabian Dávila, por su ayuda en la construcción del documento.

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.”

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCION.....	10
2. PROBLEMA DEL ESTUDIO	11
2.1. Planteamiento del problema	11
2.2. Formulación del problema.....	11
3. JUSTIFICACION.....	12
4. MARCO TEÓRICO	13
5. OBJETIVOS.....	25
5.1. Objetivo general	25
5.2. Objetivos específicos	25
6. PROPOSITO	26
7. ASPECTOS METODOLOGICOS.....	27
7.1. Tipo de estudio	27
7.2. Población de referencia y muestra	27
7.3. Criterios de inclusión	27
7.4. Criterios de exclusión.....	27
7.5. Variables	28
7.6. Matriz de búsqueda de información relacionada (Ilustración 1)	30
7.7. Diseño y construcción de la base de datos.....	31
7.8. Control de calidad de los datos	31
8. ANALISIS ESTADISTICO.....	32
8.1. Plan de análisis y procesamiento de los datos	32
9. ASPECTOS ETICOS	33
10. RESULTADOS	34
11. DISCUSIÓN.....	38
12. CONCLUSIONES.....	40
12. REFERENCIAS	41
13. ANEXOS.....	44

LISTADO DE TABLAS, FIGURAS E ILUSTRACIONES

Tabla 1. Matriz de variables	29
Tabla 2. Características generales.....	34
Tabla 3. Predictores de coledocolitiasis, diferencia de medias y nivel de significancia.....	35
Tabla 4. Coordenadas de la curva ROC.....	44
Figura 1. Análisis de correlación en curva ROC (Reciper Operator Characteristics) de los predictores para el diagnóstico de coledocolitiasis	36
Ilustración 1. Diagrama de flujo de la búsqueda	30

1. INTRODUCCION

La patología litiasica biliar afecta alrededor de 20 millones de americanos anualmente, y este problema se ve acentuado con la alta incidencia de coledocolitiasis en la actualidad(1). Dicha patología se sospecha en el contexto de pacientes que debutan con dolor abdominal de origen biliar, quienes asociado presentan alguna alteración del perfil hepático. El estudio inicial de estos pacientes incluye una ecografía abdominal total, bilirrubinas diferenciales, fosfatasa alcalina y transaminasas.

Criterios de selección inadecuados conllevan a la selección errónea de pacientes para CPRE (Colangio-Pancreatografía Retrograda Endoscopica), con exploración innecesaria y aumento de la morbimortalidad; solo el 40% de los pacientes con probabilidad intermedia tienen coledocolitiasis, lo que quiere decir que hasta un 60% son sometidos a una CPRE innecesaria, con una mortalidad de 0,1 a 0,2 % derivada de complicaciones en este procedimiento.

El presente estudio pretende evaluar las características operativas de los criterios diagnósticos de coledocolitiasis definidos por la Asociación Americana de Gastroenterología en pacientes con probabilidad intermedia de coledocolitiasis

2. PROBLEMA DEL ESTUDIO

2.1. Planteamiento del problema

Múltiples estudios se han llevado a cabo para estudiar la sensibilidad y especificidad de las pruebas bioquímicas en el diagnóstico de coledocolitiasis y de la misma manera se han desarrollado diferentes escalas pronósticas para la coledocolitiasis.

2.2. Formulación del problema

¿Cuáles son las características operativas de los predictores de coledocolitiasis en pacientes con probabilidad intermedia para el diagnóstico?

3. JUSTIFICACION

Diversos estudios clínicos aleatorizados han demostrado que como criterios de probabilidad alta para coledocolitiasis, el diámetro de la vía biliar y el valor de la bilirrubina total tienen el mayor valor predictivo positivo para el diagnóstico y de esta manera se benefician de la realización de CPRE prequirúrgica (2,3). Hoy en día el diámetro del colédoco en la ecografía, es uno de los factores pronosticos que más se asocia a la presencia de coledocolitiasis, pero el estudio de Shea et al (2), Concluye que no existe un parámetro predictor claro(2,3). De la misma manera, se ha propuesto que aquellos pacientes sin evidencia alguna de alteración de las pruebas bioquímicas, el riesgo de coledocolitiasis es menor al 10% y no se benefician de estudios diagnósticos ni intervenciones adicionales(1). Sin embargo, es de nuestro interés validar los criterios diagnósticos para probabilidad intermedia en un grupo de pacientes de la Clínica El Bosque en un periodo comprendido entre Enero de 2013 y Enero de 2015. Se ha demostrado que solo el 40% de pacientes con probabilidad intermedia tienen coledocolitiasis, lo que quiere decir que hasta un 60% son sometidos a una CPRE innecesaria (4). Por tal motivo unos criterios de selección inadecuados conllevan a la selección errónea de pacientes para CPRE, con exploración innecesaria y aumento de la morbimortalidad. Aunque el porcentaje de complicaciones por CPRE es de solo 5-10% con una mortalidad de 0,1 a 0.2 %, esta cifra no debe ser despreciable (5). En nuestro medio las complicaciones se encuentran alrededor del 7.6% con una mortalidad del 0.8% (6). Con este estudio se pretende evaluar los criterios diagnósticos en probabilidad intermedia para coledocolitiasis.

4. MARCO TEÓRICO

La Coledocolitiasis se refiere a la presencia de cálculos biliares en el conducto biliar común. De acuerdo con la Salud y Nutrición Encuesta Nacional (NHANES III), se estima que ocurre en más de 20 millones de estadounidenses que tienen la enfermedad de la vesícula biliar (definida como la presencia de cálculos biliares en la ecografía transabdominal o antecedentes de colecistectomía); solo 5 al 20 por ciento de los pacientes tienen coledocolitiasis en el momento de la colecistectomía, y dicha incidencia aumenta con la edad(7).

Los cálculos biliares son clasificados en cálculos de colesterol y cálculos de pigmento, siendo los más comunes los cálculos de colesterol en un 80-90% (17). En la bilis normal, el colesterol es soluble en forma de micelios, manteniendo un balance con las sales biliares y los fosfolípidos; al presentarse un desbalance en la concentración de estas tres sustancias, la bilis se sobre satura y el exceso de colesterol se precipita formando cristales de monohidrato los cuales se mezclan con bilirrubinato formando barro biliar y posteriormente cálculos biliares; Por otro lado, los cálculos de pigmento consisten de bilirrubinato de calcio polimerizado como consecuencia de hemólisis en hemoglobinopatías, cirrosis, eritropoyesis inefectivas e infecciones (17). Existen factores de riesgo para coledocolitiasis, algunos de ellos modificables como el embarazo, obesidad, dietas baja en fibra y altas en grasa, ayunos prolongados, anticonceptivos

orales, pérdida rápida de peso, síndrome metabólico, dislipidemia, poca actividad física; y otros no modificables como el género femenino, aumento de la edad, raza e historia familiar (17).

En los países occidentales, la mayoría de los casos de coledocolitiasis son secundarios al paso de cálculos biliares de la vesícula biliar al conducto biliar común; la Coledocolitiasis primaria (es decir, formación de cálculos en el conducto biliar común) es una forma menos frecuente; suele producirse en el entorno de estasis, resultando en una mayor propensión a la formación de cálculos intraductales. Los adultos mayores con grandes conductos biliares y divertículos periampulares tienen un riesgo aún más elevado para esta condición. Otro grupo de riesgo, lo constituyen pacientes con infección recurrente o persistente que afectan el sistema biliar (un fenómeno más frecuente en poblaciones de Asia oriental)(8).

Los pacientes con sospecha de coledocolitiasis son diagnosticados con una combinación de pruebas de laboratorio y estudios de imagen. El primer estudio de imagen obtenida es usualmente una ecografía transabdominal; los estudios adicionales pueden incluir la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), la ecografía endoscópica (USE), y/o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). El objetivo de la evaluación diagnóstica es confirmar o descartar la presencia de cálculos en el colédoco utilizando la técnica de imagen menos invasiva, más precisa y más rentable; el enfoque específico se determina por el nivel de sospecha

clínica, la disponibilidad de modalidades de imagen, y factores específicos del paciente (Ej.: contraindicaciones para una prueba en particular) (5,9).

El paciente con sospecha de coledocolitiasis se presentan con dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen y enzimas hepáticas elevadas en un patrón principalmente colestásico (elevación desproporcionada de la fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa, y bilirrubina); la sospecha se realiza con base a la historia, examen físico y pruebas de laboratorio (1).

El valor predictivo negativo para coledocolitiasis según pruebas de función hepática normales es del 97% (6), mientras que el valor predictivo positivo de cualquiera de estas pruebas es del 15 % (6,7). Aunque se ha demostrado que la alteración de la bilirrubina en combinación con el aumento de la fosfatasa alcalina tienen mayor valor predictivo positivo este valor varía entre el 25-50% (1). No existe ninguna variable que por sí sola sea un valor predictivo lo suficientemente fuerte para el diagnóstico de coledocolitiasis (1). Adicionalmente el valor de dichas pruebas está directamente relacionado con la duración y el grado de obstrucción de la vía biliar. Aquellos pacientes que cumplen con criterios para probabilidad intermedia para colecolitiasis, es decir aquellos con un riesgo de coledocolitiasis entre el 10-50%, se benefician de estudios imagenológicos adicionales como la ultrasonografía biliar endoscópica que aporta una sensibilidad del 93-97% y 94-95% de especificidad, colangiografía magnética con una sensibilidad del 85-92% y una especificidad de 93-97%, la CPRE con una sensibilidad de 89-93% y una especificidad del 100%, o colangiografía

intraoperatoria con una sensibilidad de 59-100% y especificidad 93-100%

(1). La probabilidad de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis asintomática es del 0,2% y aproximadamente un tercio de los pacientes tiene una resolución espontánea del cuadro (17).

Sin embargo es muy importante aclarar que la coledocolitiasis es una entidad que amerita manejo, pues más de la mitad de los pacientes que no reciben tratamiento presentan síntomas recurrentes en los siguientes 6 meses a 13 años y 25% presentan complicaciones serias (18). Adicionalmente, la coledocolitiasis puede ser recidivante en un 4-24% en un seguimiento a 15 años, y dicha recurrencia puede estar asociada a estasis biliar, bacteriemia y divertículos periampulares (17). Desde 1974 la papilotomía endoscópica ha sustituido la cirugía ya que aproximadamente 85-90% de los cálculos del colédoco pueden ser removidos mediante canastilla o balón, con tasas de complicaciones relativamente bajas del 9.8%, que incluyen pancreatitis 5.4%, sangrado 2%, colangitis 1% y perforación 0.3%.(19). Incluso los cálculos gigantes o impactados en la ampolla, pueden ser tratados endoscópicamente mediante litotripsia mecánica, litotripsia electrohidráulica, litotripsia láser, litotripsia extracorpórea y dilatación neumática con balón (17). El uso de stents biliares es una alternativa como terapia puente y puede ser utilizado en pacientes con comorbilidades médicas en quienes el procedimiento quirúrgico está contraindicado, pero vale la pena resaltar que no debe ser considerado como una terapia definitiva, ya que puede tener una mortalidad de 6-16% principalmente

asociado a colangitis y morbilidad hasta del 40% en un periodo de 3 años (19). A pesar de que la tasa de complicaciones por CPRE es baja, es importante minimizar el grupo de pacientes que serán sometidos a este procedimiento, ya que hay estudios que han demostrado que solo un 40% de los pacientes con probabilidad intermedia para coledocolitiasis tienen realmente cálculos en colédoco, lo que quiere decir que un 60% de los pacientes están siendo sometidos al riesgo de una CPRE innecesariamente (2). Este dato es validado por tres estudios clínicos randomizados que comparan la realización de CPRE versus ultrasonografía endoscopia para posterior CPRE en pacientes con probabilidad intermedia para coledocolitiasis, encontrando que la ultrasonografía biliar endoscópica como primera línea de diagnóstico, reduce la realización de CPRE diagnóstica en un 60-75% con tasa de complicación del 10% en comparación al grupo de CPRE que fue del 40%. Incluso si la colangiopanografía magnética detecta un cálculo en el colédoco, se debe considerar la realización de ultrasonografía endoscópica previo a la CPRE, pues hasta el 21 % de los cálculos pueden pasar espontáneamente (2). Un estudio desarrollado en el hospital de Hersegovina entre enero de 2004 y agosto de 2009, evaluó 203 con riesgo de coledocolitiasis (4). La fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasas, glóbulos blancos, PCR y diámetro del colédoco por ecografía fueron evaluados. Posteriormente se sometieron a CPRE. El estudio concluyó que los únicos factores predictivos para coledocolitiasis eran el diámetro del colédoco y la imagen sugestiva de

coledocolitiasis en la ecografía abdominal, pero incluso así, la sensibilidad de la ecografía para dicho hallazgo fue solo del 56%, sensibilidad que aumenta proporcional al diámetro del colédoco. Ni las transaminasas, bilirrubinas, glóbulos blancos ni PCR fueron factores predictivos para coledocolitiasis. Otros estudios han demostrado que incluso teniendo encuentra alteraciones en las pruebas bioquímicas que sean predictivas para coledocolitiasis, el hallazgo positivo en CPRE varía del 10-60% (4). Se debe tener en cuenta que con el advenimiento de nuevas tecnologías, la tendencia es realizar procedimientos cada vez menos invasivo. Recientes meta-análisis encontraron que la sensibilidad y la especificidad para coledocolitiasis era del 92% al 97% respectivamente para colangiografía magnética nuclear (CRMN) y ultrasonografía endoscopia (US), y que la sensibilidad de la CRMN puede disminuir hasta 65% para cálculos menores a 5 mm, mientras que con UE la sensibilidad no varía con el diámetro del cálculo (2). Con respecto a la colangiografía intraoperatoria (CIO), como alternativa diagnóstica en coledocolitiasis, tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 89.7%, con un valor predictivo positivo y predictivo negativo de 98.7% y 97.6% respectivamente (9). En un estudio realizado por Jovanovic, se encontró que el único marcador bioquímico que podría ser un predictor significativo para coledocolitiasis en la Gamaglutamil Transferasa (GGT), con un significancia estadística, lo que nos haría pensar en que dicho parámetro debería incluirse en los criterios diagnósticos y hasta el momento, ninguna de las guías,

incluso las americanas lo tienen parametrizado (4). En vista de la dificultad para la predicción de coledocolitiasis, varios grupos han propuesto la realización de algoritmos de manejo y de sistemas de puntuación, para aumentar el acierto a la hora de realizar el diagnóstico de coledocolitiasis, y de la misma manera disminuir la realización de CPRE innecesaria (4,5).

En un meta-análisis publicado en la revista de gastroenterología endoscopia, de 22 artículos seleccionados, todos tenían en común la selección de 10 criterios diagnósticos para pacientes con coledocolitiasis de probabilidad intermedia, entre los que se encuentran, el diámetro del conducto biliar, la visualización del cálculo en el conducto biliar, niveles de bilirrubinas, transaminasas, amilasa, la presencia de ictericia, colangitis, pancreatitis y colecistitis, encontrando que 7 de los 10 indicadores tenían una especificidad mayor al 90% pero baja sensibilidad, y los únicos indicadores que mostraron una alta sensibilidad y especificidad por encima del 50%, fueron la fosfatasa alcalina y las bilirrubinas; De la misma manera se determinó que los pacientes con colangitis e ictericia preoperatorio, tienen 10 veces más riesgo de coledocolitiasis (5). La patología litiasica en el conducto biliar, es una entidad que amerita manejo inmediato; antes de la década de los 70's, el gold standart en el manejo de esta patología era la realización de colecistectomía con exploración de la vía biliar (13). La morbilidad y moratilidad de este procedimiento eran bajos, con un riesgo de recidiva del 1-3%(13). Posteriormente se introdujo la esfinterotomía endoscópica como tratamiento de elección para la coledocolitiasis.,

considerándose como un tratamiento efectivo y menos invasivo que a exploración de la vía biliar, procedimiento que aún se desarrolla en un grupo determinado de pacientes (13). En estudio por Taragona en 1996, se determinó que los pacientes sometidos a esfinterotomía endoscópica, debía ser llevados a colecistectomía, puesto que aquellos pacientes con cirugía electiva presentaban menos síntomas biliares (6% vs 21%) y requerían menos readmisiones (4% vs 23%) que aquellos llevados a esfinterotomía inicial para posterior colecistectomía (13). En otro estudio alemán, se comparó un grupo de esfinterotomía endoscopia más colecistectomía por laparoscopia con un grupo de esfinterotomía endoscópica sola, encontrando que de 59% en quienes se realizó únicamente esfinterotomía endoscópica, 47% presentaron síntomas biliares recurrentes en un periodo de 2 años, versus un 2% de recurrencia en el otro grupo (8). Si a todos los pacientes llevados a colecistectomía se les realizara una colangiografía intraoperatoria, la coledocolitiasis estaría presente en el 10-15% de los pacientes, pero se logra una resolución espontánea en un 27-75% de los pacientes; Adicionalmente, si no se realiza una esfinterotomía endoscópica previo a la realización de la colecistectomía por laparoscopia, el riesgo de conversión a cirugía abierta aumenta hasta un 5% (8) y el riesgo de recurrencia global de coledocolitiasis es del 6-21%. Basados en que no existe un consenso en el tiempo en el que se deben realizar imágenes en coledocolitiasis de probabilidad intermedia, Riggle et al, reportan un estudio en el que incluyeron 668 pacientes con alguna alteración en el perfil

hepático, pero con valores en descenso que fueron sometidos a colecistectomía sin realización de imágenes preoperatorias ni intraoperatorias, encontrando que solo 5.7% de los pacientes requirieron imágenes postoperatorias, y de estos solo 3.3% presentaron coledocolitiasis; de este 3.3% el 45.5% fueron diagnosticados durante la primera hospitalización y 54.5% durante seguimiento ambulatorio. Esto sugiere que aquellos pacientes que presentar alteración del perfil hepático con valores en descenso, pueden ser manejados con colecistectomía sin necesidad de estudio imagenológico adicional de la vía biliar (20). Otro estudio publicado por Iranmneš et al, demostró que fue posible evitar realización de imágenes preoperatorias de la vía biliar hasta en el 60% de sus pacientes, sin embargo 13 de 50 pacientes requirieron posterior CPRE(21). Esto apoya la premisa de realizar procedimientos cada vez menos invasivos, y de aprovechar el recurso imágenes diagnósticas que se encuentran disponibles, entre los cuales la ultrasonografía endoscópica ha ganado popularidad; estudios prospectivos evaluando los beneficios de realización de ultrasonografía endoscópica temprana, es lo suficientemente acertada en la identificación de coledocolitiasis evitando así la realización innecesaria de CPRE(22).

En el estudio de Anderoli, se incluyeron 179 pacientes, de los cuales 65 (36.3) fueron clasificados como probabilidad intermedia para coledocolitiasis y de los 86 pacientes que fueron diagnosticados con coledocolitiasis mediante ultrasonografía endoscópica, en el 92% el

diagnóstico fue confirmado mediante CPRE. Adicionalmente la USE reduce el riesgo de complicaciones por CPRE en un 60- 75% (22). Interesantemente la eficacia de la USE es comparable a la de la CRMN en detección de coledocolitiasis, como se había mencionado anteriormente especialmente en microcoledocolitiasis y barro biliar, aportando, además, imágenes de alta resolución y permitiendo que el procedimiento se realice de forma segura incluso en pacientes embarazadas. Esta tecnología permite que el mismo operador realice la USE y la CPRE en un mismo tiempo anestésico de ser necesario (22). Incluso Rocca et al, publican un estudio en el cual realizaron USE y CPRE durante el mismo procedimiento en 19 paciente con el uso de endoscopio de visión oblicua, logrando realizar ambos procedimientos en un periodo de tiempo de 27 minutos y sin un aumento significativo en la morbilidad (23).

Un estudio similar al propuesto en el presente trabajo fue publicado por Moises et al. Dicho estudio tenía como propósito evaluar retrospectivamente todas las CPRES realizadas en un periodo de 3 años en un hospital comunitario de tercer nivel; se realizó un total de 1080 CPRES encontrando coledocolitiasis en 41% de los pacientes con probabilidad intermedia para coledocolitiasis (24). Para riesgo intermedio, el predictor con mayor sensibilidad fue la alteración de las puebas de función hepáticas diferentes a la bilirrubina, con una sensibilidad del 98% pero con una especificidad de tan solo el 7%. De los 521 pacientes, 48% fueron pacientes con riesgo intermedio; la probabilidad de coledocolitiasis en la presencia de

un único predictor muy fuertes fue de 3.3(2.26-4.83, 95%CI, $p<0.0001$). Individualmente la probabilidad de coledocolitiasis con la presencia de un cálculo en la vía biliar, colangitis ascendente y bilirrubina mayor a 4 mg/dl fue de 6.64, 3.88 y 2.67 respectivamente, todos ellos alcanzando una significancia estadística (24). La probabilidad de coledocolitiasis con la presencia de dos predictores fuertes fue de 2.36 (1.30-4.28, 95%CI, $p=0.0046$), y evaluado individualmente la dilatación de la vía biliar en la USE fue el único predictor fuerte que aumenta la probabilidad de coledocolitiasis (OR2.19, 1.97-4.3, 95%CI, $p<0.0001$); por el contrario para el grupo de pacientes con coledocolitiasis de probabilidad intermedia, únicamente la presencia de predictores fuertes tiene una significancia estadística para el incremento del riesgo de coledocolitiasis (24).

Este estudio confirma que las guías de la Asociación Americana de Gastroenterología, estadifican correctamente a los pacientes y de la misma manera proponen las mejores opciones en el tratamiento, y que así como dichas guías indican que en riesgo intermedio la probabilidad de coledocolitiasis fue entre el 10-50%, en esta cohorte la probabilidad fue alrededor del 20%, confirmado que debe realizarse estudios adicionales para la confirmación de la coledocolitiasis previo a la realización de la CPRE, incluyendo USE, colangiografía intraoperatoria o CRMN (24). El análisis multivariado en este estudio demostró que la presencia de predictores muy fuertes aumenta la probabilidad de coledocolitiasis de 2.5-5.4 veces y que el único que por sí solo aumenta la probabilidad de coledocolitiasis es la

dilatación de la vía biliar en la ecografía, y que por el contrario la presencia de pancreatitis de origen biliar no aumenta el riesgo de coledocolitiasis en CPRE; la sensibilidad y la especificidad de los predictores actuales es muy bajo para obviar la necesidad de pruebas no invasivas que confirmen o excluyan el diagnóstico (24).

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Evaluar las características operativas de los criterios diagnósticos de coledocolitiasis definidos por la Asociación Americana de Gastroenterología en pacientes con probabilidad intermedia de coledocolitiasis

5.2. Objetivos específicos

- Definir las características sociodemográficas de la población de estudio
- Evaluar los valores de los criterios clínicos para la predicción de coledocolitiasis.
- Aplicar las guías para probabilidad intermedia para coledocolitiasis a la población en estudio.
- Comparar los resultados con los estudios actuales.

6. PROPOSITO

Se propone evaluar las características operativas de los criterios propuestos por la Asociación Americana de Gastroenterología para el diagnóstico de coledocolitiasis en pacientes con probabilidad intermedia de coledocolitiasis.

7. ASPECTOS METODOLOGICOS

7.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio de nivel descriptivo para validación de pruebas diagnósticas, se describieron las características generales de los pacientes y se exploraron las características operativas de los criterios diagnósticos de coledocolitiasis en el diagnóstico de esta entidad.

7.2. Población de referencia y muestra

Pacientes con diagnóstico de riesgo intermedio de coledocolitiasis; la muestra estuvo constituida por registros poblacionales del periodo enero de 2013 y enero del 2015.

7.3. Criterios de inclusión

Pacientes que consultaron a urgencias por dolor abdominal y que presentan cualquiera de los siguientes hallazgos: bilirrubina total mayor a 1,5, elevación de la AST (Aspartato amino transaminasa) por encima de 40, elevación de la ALT (Alanino amino transaminasa) por encima de 30, elevación de la fosfatasa alcalina por encima de 150; que tengan ecografía hepatobiliar con diagnóstico de colelitiasis; valorados en la clínica el Bosque entre enero de 2013 y enero del 2015, con registros documentales de la aplicación de criterios de probabilidad intermedia, definidos por la Asociación Americana de Gastroenterología, para el diagnóstico de coledocolitiasis.

7.4. Criterios de exclusión

Pacientes en quien se excluyó la colelitiasis (hepatopatía crónica), remitidos para manejo en otras instituciones posterior al diagnóstico de colelitiasis, sin registros documentales de la aplicación de criterios diagnósticos, con sospecha de obstrucción de la vía biliar de origen no liásico (tumores, quistes, lesiones

de vías biliares); o con estudios paraclínicos incompletos que limiten el análisis de resultados.

7.5. Variables

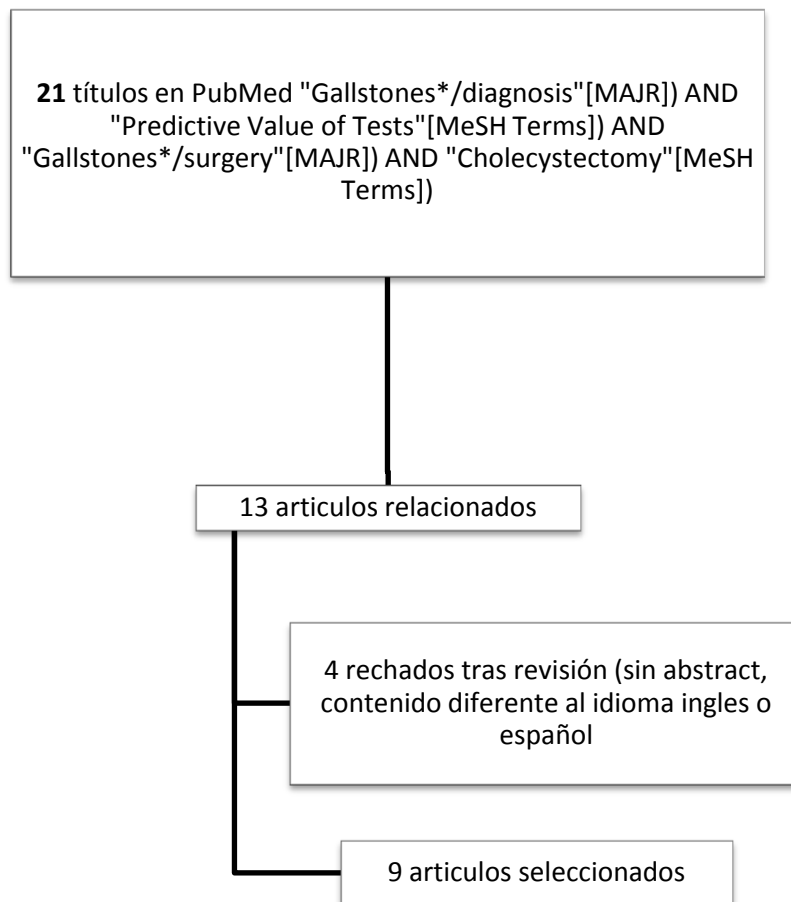
Fueron incluidas como variables del estudio, las determinantes principales del diagnóstico de coledocolitiasis en pacientes diagnosticados con colelitiasis (Diámetro del Colédoco (en mm); Bilirrubina total; Bilirrubina directa; Bilirrubina indirecta; Fosfatasa alcalina; Aspartato amino transaminasa; Alanino lactato transaminasa y Amilasa) (Tabla 1).

Tabla 1. Matriz de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
EDAD	Edad	Continua	# en años cumplidos
GENERO	Genero	Nominal	1: Masculino; 2: Femenino
COLEDOCO	Diámetro del Colédoco (en mm)	Continua	#
CRMN	Colangiorensonancia magnética nuclear	Nominal	0: No; 1: Sí
CPRE	Colangiopancreatografía retrograda endoscópica	Nominal	0: No; 1: Sí
COLECODOCOLITAIS	Coledocolitiasis	Nominal	0: No; 1: Sí
BRBT	Bilirrubina total	Continua	#
BRBD	Bilirrubina directa	Continua	#
BRBI	Bilirrubina indirecta	Continua	#
FA	Fosfatasa alcalina	Continua	#
AST	Alanino aspartato transaminasa	Continua	#
ALT	Alanino lactato transaminasa	Continua	#
AMILASA	Amilasa	Continua	#

7.6. Matriz de búsqueda de información relacionada (Ilustración 1)

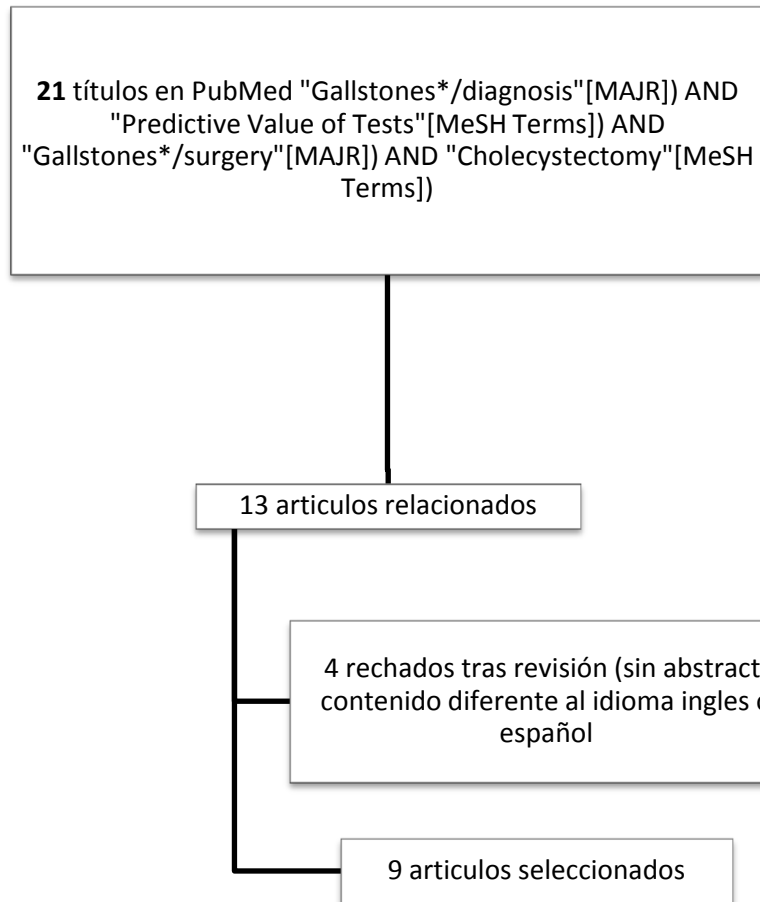
Ilustración 1. Diagrama de flujo de la búsqueda (PRISMA)



Se realizó una búsqueda en las bases indexadas de Pubmed y Science Direct con las palabras clave normalizadas en los términos DeCS y MeSH:

"Gallstones*/diagnosis"[MAJR]) AND "Predictive Value of Tests"[MeSH Terms]) AND "Gallstones*/surgery"[MAJR]) AND "Cholecystectomy"[MeSH Terms]

Resultados: 21 artículos en Pubmed de los cuales posterior a la revisión se seleccionaron 13 artículos relacionados, 4 rechazados por encontrarse en idiomas diferentes al español o inglés (ver Ilustración 1. Diagrama de flujo de la búsqueda (PRISMA))



).

Los artículos relacionados fueron extraídos para la construcción de los antecedentes metodológicos.

7.7. Diseño y construcción de la base de datos

Se diseñó una ficha de recolección de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, restringiendo el ingreso de datos según lo descrito en la matriz de operacionalización de variables, a los valores indicados para cada variable (Ver Tabla 1).

7.8. Control de calidad de los datos

Para el control de calidad, los datos se registrados en la forma descrita y previo a su análisis se validaron sus registros según el nivel de medición y la estrategia

de análisis. Se eliminaron los registros de pacientes duplicados (en caso de más de un seguimiento) y se dejaron aquellos que aportaran el mayor tiempo de seguimiento y número de datos para cada fila, de forma que exigiera un registro por fila para poder cotejar un par de observaciones (en el caso de las variables antes y después) por paciente identificado.

8. ANALISIS ESTADISTICO

8.1. Plan de análisis y procesamiento de los datos

La información registrada en la hoja de cálculo de Microsoft Excel fue importada al software estadístico SPSS versión 22.0, licencia educativa; se presentaron las variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas con media y desviación estándar.

Se analizaron diferencias entre las variables por diagnóstico de coledocolitiasis, entre proporciones con el test de Chi cuadrado para muestras independientes y entre variables continuas por medio del test de t de Student para muestras independientes, todos con un nivel de confianza del 95% ($p < 0,05$).

Se exploraron en curvas ROC (Receiver Operator Characteristics) los predictores para el diagnóstico de coledocolitiasis, se presentaron las áreas bajo la curva con niveles de significación bilateral (asintótica) del 95%, se presentaron las coordenadas de eficiencia diagnóstica de las variables que resultaron significativas al análisis en la inicial en la curva ROC.

9. ASPECTOS ETICOS

Este estudio se considera como un estudio, sin riesgo por ser de tipo observacional y basado en registros documentales (descriptivo – retrospectivo). Los resultados del estudio no podrán modificar la conducta de manejo del paciente con coledocolitiasis, corresponden a la descripción de las características de los pacientes atendidos la Clínica EL Bosque por lo tanto no se requiere de la aceptación o consentimiento informado previo, como lo determina la resolución 008430 de octubre de 1993 en su artículo 16, párrafo primero. Esta misma resolución en su artículo 11, título II, capítulo 1 define una investigación sin riesgo así: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. La investigación no es solo un acto técnico; es ante todo el ejercicio de un acto responsable, en el que se debe evitar la violación de los derechos de las personas, basados en los principios de respeto, justicia y optimización de los beneficios, principios que constituyen la base de la investigación ética en seres humanos. De esta manera se debe crear conciencia de responsabilidad, que asume el investigador, de que todo lo técnicamente posible no es éticamente aceptable y sobre todo, el respeto al valor fundamental de la dignidad y de la vida del ser humano”.

10. RESULTADOS

Se evaluaron 66 pacientes con sospecha diagnóstica de coledocolitiasis, la mediana de edad fue de 44 años, el género masculino aportó el 37,9% de los registros (n = 25 pacientes); 31 pacientes fueron llevados a colangiorresonancia (49,2%) y 36 (57,1%) a CPRE; 29 pacientes presentaron diagnóstico confirmatorio de coledocolitiasis (44%) (Tabla 2, Figura 1, Figura 2).

Tabla 2. Características generales

Variable	Genero		Total	
	Masculino	Femenino		
	25 (37,9)	41 (62,1)	Recuento (%)	
Edad (años)*	47 (39; 64)	38 (29; 57)	44 (32; 63)	
Colangioresonancia magnética nuclear	No	14 (60,9)	18 (45,0)	32 (50,8)
	Sí	9 (39,1)	22 (55,0)	31 (49,2)
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	No	7 (30,4)	20 (50,0)	27 (42,9)
	Sí	16 (69,6)	20 (50,0)	36 (57,1)
Coledocolitiasis	No	9 (36,0)	28 (68,3)	37 (56,1)
	Sí	16 (64,0)	13 (31,7)	29 (43,9)

N= 66 pacientes; *Mediana (P25 ; p75)

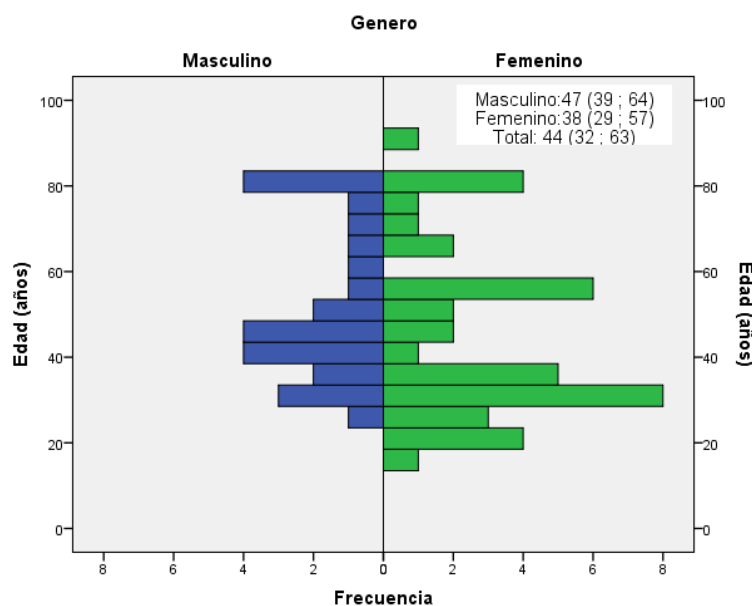


Figura 1. Distribución de edad por género [Mediana (rango intercuartílico)]

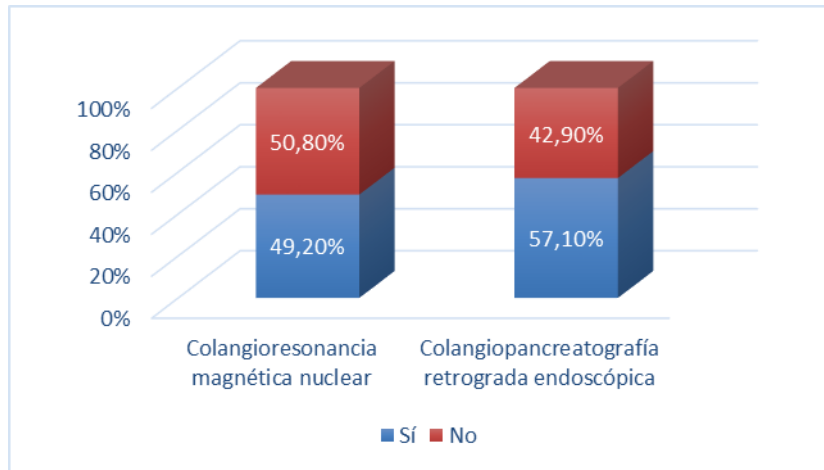


Figura 2. Distribución de resultados de coledocolitiasis por colangiorensonancia magnética nuclear y colangiopancreatografía retrograda endoscópica

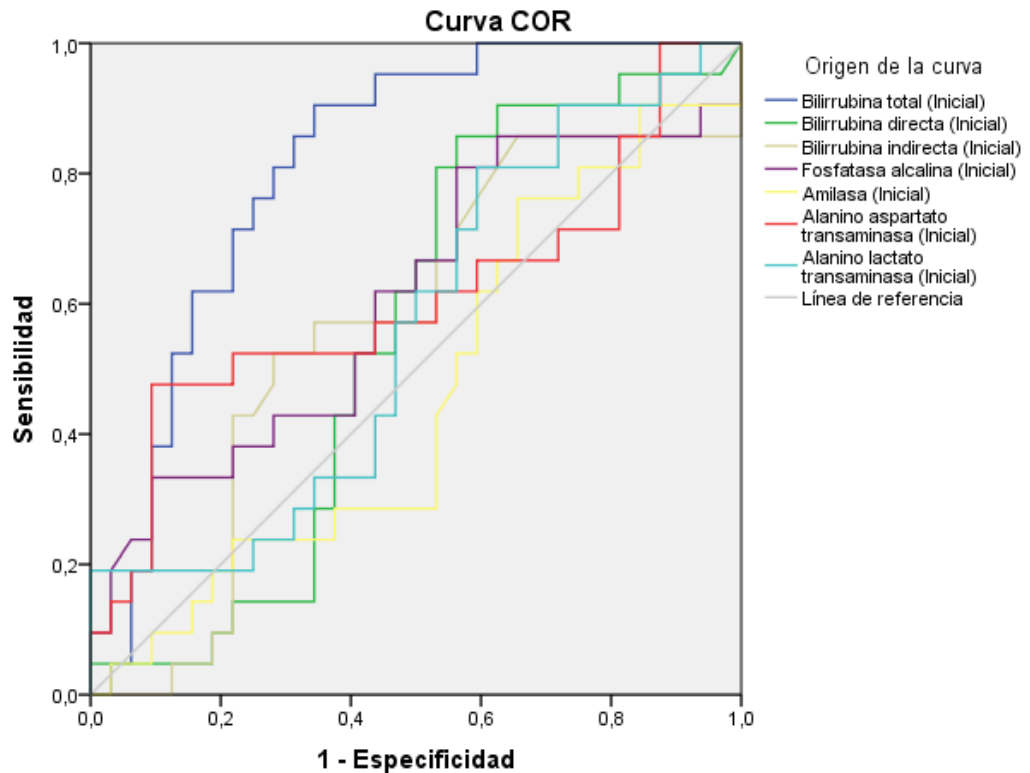
Los pacientes con diagnóstico confirmado mostraron diferencias significativas en el diámetro medio del colédoco (5,13 mm); niveles de bilirrubina total (2,23 mg/dl), niveles de fosfatasa alcalina (315 mg/dl) y niveles de AST (118,6 mg/dl); el resto de diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$) ()

Tabla 3. Predictores de coledocolitiasis, diferencia de medias y nivel de significancia.

Variable	Coledocolitiasis	Media (DE)	Diferencia media (p Valor Sig. Unilateral)
Diámetro del Colédoco (en mm)	Sí	9,63(3,47)	5,132(0,000)
	No	4,5(2,58)	
Bilirrubina total	Sí	4,77(2,62)	2,23(0,001)
	No	2,54(3,29)	
Bilirrubina directa	Sí	2,96(2,85)	0,064(0,233)
	No	2,89(3,02)	
Bilirrubina indirecta	Sí	0,51(0,4)	-0,125(0,122)
	No	0,64(0,99)	
Fosfatasa alcalina	Sí	593,16(1111,72)	315,966(0,025)
	No	277,19(180,53)	
AST	Sí	380,76(388,76)	118,652(0,031)
	No	262,11(204,48)	
ALT	Sí	318,54(319,26)	64,538(0,096)
	No	254(224,45)	
Amilasa	Sí	468,32(825,8)	-95,79(0,169)
	No	564,11(991,5)	

El análisis de las características operativas de los criterios diagnósticos, mostró al diámetro del colédoco como el determinante con mayor capacidad predictiva diagnóstica (AUC: 87,57%); seguido de la bilirrubina total (AUC: 81,66%) y la AST (AUC: 74,56%) (Figura 3)

Figura 3. Análisis de correlación en curva ROC (Receiver Operator Characteristics) de los predictores para el diagnóstico de coledocolitiasis



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Variable(s) de resultado de prueba	AUC (IC 95%)	Significación asintótica ^b
Diámetro del colédoco	87,57 (72 ; 100)	0,001
Bilirrubina total	81,66 (63 ; 100)	0,006
Bilirrubina directa	49,7 (25 ; 74)	0,98
Bilirrubina indirecta	63,02 (41 ; 85)	0,259
Fosfatasa alcalina	62,43 (40 ; 85)	0,282
Amilasa	44,38 (21 ; 67)	0,626
Alanino aspartato transaminasa	74,56 (54 ; 95)	0,033
Alanino lactato transaminasa	52,07 (29 ; 75)	0,858

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

AUC: Área Bajo la Curva

Las coordenadas de la curva ROC permiten observar los escenarios de certeza e incertidumbre diagnóstica, dando lugar a una probabilidad de rechazo del diagnóstico de coledocolitiasis superior al 95% en los casos de valores menores de diámetro del colédoco a 2mm, de bilirrubina total menores a 0,49mg/dl y de fosfatasa alcalina menores a 111 mg/dl (Tabla 4).

11. DISCUSIÓN

El valor predictivo negativo para coledocolitiasis de unas pruebas de función hepática normales es del 97% (10), mientras que el valor predictivo positivo de cualquiera de estas pruebas es del 15 % (10,11). Adicionalmente el valor de dichas pruebas está directamente relacionado con la duración y el grado de obstrucción de la vía biliar. Un estudio desarrollado en el hospital de Hersegovina entre enero de 2004 y agosto de 2009, evaluó 203 con riesgo de coledocolitiasis (5). La fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasas, glóbulos blancos, PCR y diámetro del colédoco por ecografía fueron evaluados. Posteriormente se sometieron a CPRE. El estudio concluyó que los únicos factores predictivos para coledocolitiasis eran el diámetro del colédoco y la imagen sugestiva de coledocolitiasis en la ecografía abdominal, pero incluso así, la sensibilidad de la ecografía para dicho hallazgo fue solo del 56%, sensibilidad que aumenta proporcional al diámetro del colédoco. Ni las transaminasas, bilirrubinas, glóbulos blancos ni PCR fueron factores predictivos para coledocolitiasis. Otros estudios han demostrado que incluso teniendo encuentra alteraciones en las pruebas bioquímicas que sean predictivas para coledocolitiasis, el hallazgo positivo en CPRE varía del 10-60% (5). Se debe tener en cuenta que con el advenimiento de nuevas tecnologías, la tendencia es realizar procedimientos cada vez menos invasivo. Recientes meta-análisis encontraron que la sensibilidad y la especificidad para coledocolitiasis era del 92% al 97% respectivamente para colangiografía magnética nuclear (CRMN) y ultrasonografía endoscopia (US), y que la sensibilidad de la CRMN puede disminuir hasta 65% para cálculos menores a 5 mm, mientras que con UE la sensibilidad no varía con el diámetro del cálculo (4). Con respecto a la colangiografía intraoperatoria (CIO), como alternativa diagnóstica en coledocolitiasis, tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 89.7%, con un valor predictivo positivo y predictivo negativo de 98.7% y 97.6% respectivamente (12).

Un meta-análisis de 22 estudios que evaluaron el papel predictivo de los hallazgos pruebas utilizadas en el diagnóstico de coledocolitiasis, incluyendo la

bilirrubina sérica y fosfatasa alcalina, demostró que una elevación de la bilirrubina sérica tuvo una sensibilidad del 69 % y una especificidad del 88% por ciento para el diagnóstico coledocolitiasis; para elevaciones de la fosfatasa alcalina los valores fueron de 57 y 86% (3), respectivamente diferente a lo reportado en este estudio, donde se requirieron valores superiores a 6,48 de bilirrubina y a 441 de fosfatasa alcalina para llegar a los mismos niveles de rentabilidad diagnóstica; por lo que se sugiere que no se utilicen estos valores de forma aislada y que la sospecha ante valores elevados se apoye de estudios de imágenes que permitan evaluar la visualización del diámetro del colédoco como predictor con mayor rentabilidad diagnóstica en nuestra población.

12. CONCLUSIONES

En el escenario clínico de sospecha diagnóstica de coledocolitiasis, en pacientes con probabilidad intermedia, el diámetro del colédoco, los niveles de bilirrubina total y de fosfatasa alcalina resultan ser los mejores determinantes del diagnóstico con una alta sensibilidad y especificidad.

Los estudios de laboratorio clínico no conclusivos deben ser acompañados de estudios de imágenes diagnósticas que permitan visualizar la obstrucción o el diámetro del colédoco como mejor predictor de la obstrucción biliar.

12. REFERENCIAS

1. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):1–9.
2. Shea JA, Asch DA, Johnson RF, Staroscik RN, Malet PF, Pollack BJ, et al. What predicts gastroenterologists' and surgeons' diagnosis and management of common bile duct stones? *Gastrointest Endosc.* 1997;46(1):40–7.
3. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 1996;44(4):450–5.
4. Savides TJ. EUS-guided ERCP for patients with intermediate probability for choledocholithiasis: is it time for all of us to start doing this? *Gastrointestinal Endoscopy.* 2008;67(4):669–72.
5. Jovanović P, Salkić NN, Zerem E, Ljuca F. Biochemical and ultrasound parameters may help predict the need for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with a firm clinical and biochemical suspicion for choledocholithiasis. *Eur J Intern Med.* 2011;22(6).
6. Penaloza-Ramirez A, Leal-Buitrago C, Rodriguez-Hernandez A. Adverse events of ERCP at San Jose Hospital of Bogota (Colombia). *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(12):837–49.
7. Shen H-J, Hsu C-T, Tung T-H. Economic and medical benefits of ultrasound screenings for gallstone disease. *World J Gastroenterol [Internet].* 2015 Mar 21 [cited 2015 Jun 9];21(11):3337–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4363765&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet].* 2006 Jan [cited 2015 Jun 9];20(6):1075–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17127189>
9. Tse F, Barkun JS, Barkun AN. The elective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc [Internet].* 2004 Sep [cited 2015 Jun 9];60(3):437–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15332044>
10. Yang MH, Chen TH, Wang SE, Tsai YF, Su CH, Wu CW, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2008;22(7):1620–4.

11. Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis. *Br J Surg.* 2005;92(10):1241–7.
12. Azary SY, Kalbasi H, Setayesh A, Mousavi M, Hashemi A, Khodadoostan M, et al. Predictive value and main determinants of abnormal features of intraoperative cholangiography during cholecystectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011;10(3):308–12.
13. Boerma R, Schwartz M, Management of common bile duct stones and associated gallbladder stones: surgical aspects, *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, vol 20, pag 1103-1116, 2006.
14. Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN Gastroenterol.* 2013;2013:191729.
15. Gao Y, Chen ZB, Zheng SS, Hu GZ, Ding CY, Zhang Y, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with choledocholith: a preliminary report. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(1):104-7.
16. Geraghty JM, Goldin RD. Liver changes associated with cholecystitis. *J Clin Pathol.* 1994;47(5):457-60.
17. Siriboon Attasaranya, Choledocholithiasis, Ascending Cholangitis and Gallstone Pancreatitis, *Med Clin N Am*, 2008, 925-960.
18. Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease; symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:1085-101.1
19. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of Endoscopic biliary esphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
20. Andrew J. Riggle, M.D.a , Michael W. Cripps, M.D.b , Lainya Liu, B.A.c , Madhu Subramanian, M.D.a , Paul A. Nakonezny, Ph.D.d , Steven E. Wolf, M.D.b , Herb A. Phelan, an analysis of omitting biliary tract imaging in 668 subjects admitted to an acute care surgery service with biochemical evidence of choledocholithiasis, *Amer J Surg*, 2015, 210, 1140-1146.
21. Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;3:137–44.
22. Andrea Anderloni a,*, Marco Ballarèa, Michela Pagliaruloa, Dario Conte b, Marianna Galeazzi a, Marco Orselloa, Silvano Andornoc, Mario Del Piano, Prospective evaluation of early endoscopic ultrasonography for triage in suspected choledocholithiasis: Results from a large single centre series, *Digestive and Liver Disease* 46 (2014) 335–339.

23. Rocca R, De Angelis C, Castellino F, et al. EUS diagnosis and simultaneous endoscopic retrograde cholangiography treatment of common bile duct stones by using an oblique-viewing echoendoscope. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;63:479–84.
24. Moises Ilan Nevah Rubina, Nirav C. Thosani a, Rajasekhar Tanikellaa, David S. Wolf a, Michael B. Fallona, Frank J. Lukens b, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: Testing the current guidelines, *Digestive and Liver Disease* 45 (2013) 744–749.