



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Prevalencia y factores de riesgo de elevación de transaminasas en pacientes con coledocolitiasis

James Milthón Yurgaky Sarmiento MD

Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Medicina interna, Unidad de Gastroenterología
Bogotá, Colombia

2017

Prevalencia y factores de riesgo de elevación de transaminasas en pacientes con coledocolitiasis

James Milthón Yurgaky Sarmiento MD

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Gastroenterología

Director:

Doctor William Otero Regino MD

Línea de Investigación:

Gastroenterología

Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Medicina interna, Unidad de Gastroenterología
Bogotá, Colombia

2017

A mi madre, quien con su esfuerzo incansable, su apoyo irrestricto y su ejemplo intachable ha sido mi principal motivación de superación; una luz brillante que guía mi sendero hacia la búsqueda del éxito personal y profesional.

A mi hermanos, amigos incondicionales, compañeros leales de aventuras en esta travesía llamada vida.

A todos y cada uno de los profesores que a través de mi vida me han dejado una y mil enseñanzas desinteresadas, con el único propósito de hacer de mi la mejor persona y profesional posible.

Agradecimientos

Agradezco especialmente al Dr. William Otero y al Dr. Martin Alonso Gómez, profesores entrañables de la Universidad Nacional, cuyas enseñanzas y guía han sido fundamentales para llevar esta nueva etapa de mi vida a un final exitoso, además sus contribuciones para la concepción, desarrollo y culminación de este proyecto de investigación fueron de una importancia capital e inigualable.

A mi madre quien me ha enseñado todo lo que es realmente valioso de la vida, quien me ha dado la enseñanza más invaluable que cualquier ser humano pueda tener para su vida profesional, luchar incansablemente por nuestros sueños hasta que estos de una u otra manera se conviertan en realidad.

A la Dra. Diana Fernanda Bohórquez, médico internista, quien me dio un apoyo incalculable para el desarrollo de este proyecto desde el momento que era tan solo una idea, con sus aportes, ideas y dedicación contribuyó a materializar esta investigación, siendo artífice directo de su culminación a feliz término.

A mis compañeros de residencia quienes participaron activamente en la recolección de datos y aplicación del instrumento para el desarrollo de esta investigación.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de elevación de aminotransferasas en los pacientes con coledocolitiasis y el rendimiento de esta alteración como predictor de coledocolitiasis.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo, observacional, analítico de corte transversal con regresión logística multivariada para establecer la asociación entre la hipertransaminasemia y coledocolitiasis. Los pacientes fueron evaluados en la Clínica Fundadores de Bogotá. Las variables cuantitativas se informaron como promedios con desviación estándar. Las variables cualitativas o dicotómicas, se expresaron como frecuencia o porcentajes. Para evaluar la asociación se hizo un modelo de regresión logística “forward” expresando la asociación con OR (Odds Ratio).

Resultados: Un total de 200 pacientes fueron incluidos para el análisis, 75 hombres (37.5%) y 125 mujeres (62.5%) cumplieron los criterios de inclusión, 72 pacientes (36 %) presentaron coledocolitiasis y 128 (64 %) colelitiasis sin coledocolitiasis. En análisis multivariado la presencia de hipertransaminasemia confirmó un OR para coledocolitiasis de 4.2; así mismo la presencia de coledocolitiasis se asoció con un OR de 37.6 para hipertransaminasemia en pacientes con litiasis. El OR para hipertransaminasemia en coledocolitiasis fue de 6.5 para menores de 60 años, 18.47 para colédoco menor a 10 mm y 2.72 por cada cálculo reportado en la CPRE.

Conclusiones: la hipertransaminasemia en rango de hepatitis en pacientes con coledocolitiasis está asociada a la edad, el tamaño del colédoco y el número de cálculos están asociados.

Palabras Clave: Coledocolitiasis, hipertransaminasemia, ictericia

Abstract

Objective: Determine the prevalence of elevated aminotransferases in patients with choledocholithiasis and the performance of this disorder as a predictor of choledocholithiasis.

Materials and methods: Prospective, observational, cross-sectional analytical study with multivariate logistic regression to establish the association between hypertransaminasemia and choledocholithiasis. The patients were evaluated at the medical center Fundadores, Bogota. Quantitative variables were reported as means with standard deviation. The qualitative or dichotomous variables were expressed as frequency or percentages. To evaluate the association, a forward logistic regression model was made expressing the association with Odds Ratio (OR).

Results: A total of 200 patients were included for the analysis, 75 men (37.5%) and 125 women (62.5%) met the inclusion criteria, 72 patients (36%) had choledocholithiasis and 128 (64%) had cholelithiasis without choledocholithiasis. In multivariate analysis the presence of hypertransaminasemia conferred an OR for choledocholithiasis of 4.2; Also the presence of choledocholithiasis was associated with an OR of 37.6 for hypertransaminasemia in patients with lithiasis. The OR for hypertransaminasemia in choledocholithiasis was 6.5 for children under 60 years, 18.47 for common bile duct smaller than 10 mm and 2.72 for each stone reported in the ERCP.

Conclusions: hypertransaminasemia in the range of hepatitis in patients with choledocholithiasis is associated with age, size of common bile duct.

Key words: Jaundice, choledocholithiasis and transaminasases.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras.....	XI
Lista de tablas	XI
Lista de gráficos.....	XII
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XII
Introducción	13
1. Capítulo 1.....	15
1.1 Planteamiento del problema	15
1.2 Justificación	16
1.3 Objetivos.....	17
1.3.1 Objetivo general	17
1.3.2 Objetivos específicos	17
1.4 Hipótesis o pregunta de investigación.....	17
1.4.1 Hipótesis nula	17
1.4.2 Hipótesis alterna	17
2. Capítulo 2: Estado del arte	19
2.1 Epidemiología, presentación clínica y diagnóstico	19
2.2 Hipertransaminasemia en coledocolitiasis	21
3. Capítulo 3: Metodología.....	23
3.1 Diseño de estudio	23
3.2 Población.....	23
3.3 Tamaño de muestra.....	23
3.4 Criterios de inclusión	24
3.5 Criterios de exclusión.....	24
3.6 Variables de estudio y definición de variables.....	24
3.7 Análisis estadístico	27
3.7.1 Descriptivo	27
3.7.2 Analítico, regresión logística.....	27
3.8 Procedimientos y recolección de información	28
3.9 Resultados e impacto esperado.....	28
3.10 Consideraciones éticas.....	29

3.11	Cronograma de actividades (plan de trabajo)	30
3.12	Presupuesto	30
4.	Capítulo 4: Resultados y discusión	33
4.1	Resultados	33
4.2	Discusión.....	38
4.3	Limitaciones del estudio	41
5.	Conclusiones	43
A.	Anexo: Formato Evaluación del Perfil Hepático en pacientes con coledocolitiasis	45
	Bibliografía	49

Lista de figuras

	Pág.
Figura 4-1: Diagrama de selección de pacientes incluidos en estudio.	34

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2:1: Predictores y probabilidad de coledocolitiasis.	20
Tabla 3:1: Variables del estudio y definición de variables.	24
Tabla 3:2: Cronograma de actividades	30
Tabla 3:3: Gastos de personal.	31
Tabla 3:4: Equipos propios para uso	31
Tabla 3:5: Materiales	31
Tabla 3:6: Servicios de personal ajeno al grupo de investigación	31
Tabla 4-1: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.	34
Tabla 4-2: Análisis de regresión logística multivariado para variables asociadas con la presencia o ausencia de Hipertransaminasemia en pacientes con Coledocolitiasis.	38

Lista de gráficos

Gráfico 4-1: Frecuencia de transaminasas elevadas en pacientes con coledocolitiasis (N=72).....	35
Gráfico 4-2: Frecuencia de transaminasas elevadas en pacientes sin coledocolitiasis (N=128).....	36
Gráfico 4-3: Comportamiento de las transaminasas en pacientes con coledocolitiasis. .	37

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
ERC	Enfermedad renal crónica
FA	Fosfatasa alcalina
IMC	Índice de masa corporal
Mm	Milímetros

Introducción

Clásicamente se ha descrito que los pacientes con coledocolitiasis presentan un patrón bioquímico “colestásico” dado por la elevación de fosfatasa alcalina, de la bilirrubina directa y de la gama-glutamil transpeptidasa (GGT).

En la última década algunos trabajos han encontrado que 3-10 % de los pacientes con coledocolitiasis presenta elevaciones de las aminotransferasas que varía desde 2-3 veces el límite superior normal, hasta más de 15 veces, semejando hepatitis aguda. En Colombia no se ha estudiado de esta alteración bioquímica, como tampoco los factores de riesgo para la misma.

1.Capítulo 1.

1.1 Planteamiento del problema

La coledocolitiasis es una entidad que afecta entre el 10-12 % de los pacientes con colelitiasis (1). Clásicamente se ha considerado que la obstrucción del colédoco, más frecuentemente produce un patrón de colestasis en el perfil hepático, esto es, elevación de la fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (2).

Sin embargo en series de casos retrospectivas, se ha descrito que en el 3-10 % de esos pacientes, se produce elevación de transaminasas, pero no hay trabajos prospectivos que permitan determinar la prevalencia de elevación de esas enzimas, como tampoco si tal elevación podría predecir la existencia de coledocolitiasis en pacientes con cólico biliar.

También se desconocen los factores de riesgo para la elevación de las transaminasas (3). La importancia de investigar la prevalencia y magnitud de la elevación de las aminotransferasas, es determinar si tal elevación pudiera predecir la existencia de coledocolitiasis y de esa manera estudiar más profundamente a esos pacientes con exámenes más exactos por el riesgo de las complicaciones inherentes a la coledocolitiasis como pancreatitis biliar o colangitis, si no se resuelve esa obstrucción biliar.

Adicionalmente esa "hepatitis transitoria", podría confundir a los clínicos y cirujanos ya que si hay elevación marcada (mayor de 15 veces el límite superior normal), se podría erróneamente considerar que el cuadro corresponde a una "hepatitis aguda", en cuyo caso, se gastarían recursos innecesarios investigando la etiología de la "hepatitis", exponiendo al paciente a las complicaciones mencionadas de la obstrucción biliar por cálculos.

La determinación seriada de las aminotransferasas permitirán diferenciar una hepatitis aguda de una elevación transitoria de las transaminasas que es lo descrito parcialmente en casos de obstrucción aguda del colédoco.

1.2 Justificación

En la literatura revisada, no existen trabajos similares en América latina sobre este tema (4-7), como tampoco en Colombia.

Tampoco hay una caracterización clínica, imaginológica y bioquímica de este grupo de pacientes que permita establecer la prevalencia de elevación de las aminotransferasas, la magnitud de la elevación y también los factores que determinan esa alteración (2).

Se espera que con esta investigación se aporte información que facilite el estudio de esos pacientes ya que dependiendo de la magnitud de la elevación de las aminotransferasas se puede confundir el cuadro con hepatitis aguda. Operar un paciente con hepatitis aguda tiene alta morbilidad.

En la práctica cotidiana se podrá determinar si la elevación de las transaminasas se debe a una "hepatitis aguda" o a una elevación transitoria de las mismas por obstrucción del colédoco.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de elevación de aminotransferasas en los pacientes con coledocolitiasis y el rendimiento de esta alteración como predictor de coledocolitiasis.

1.3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar el comportamiento bioquímico de los pacientes diagnosticados con coledocolitiasis e hipertransaminasemia.
- Determinar los factores predisponentes para hipertransaminasemia en pacientes con diagnóstico de coledocolitiasis.
- Describir el comportamiento clínico, bioquímico y de antecedentes en los pacientes con diagnóstico definitivo de coledocolitiasis.

1.4 Hipótesis o pregunta de investigación

1.4.1 Hipótesis nula

En los pacientes con coledocolitiasis no se produce alteración de las transaminasas.

1.4.2 Hipótesis alterna

En los pacientes con coledocolitiasis se produce elevación de las aminotransferasas.

2. Capítulo 2: Estado del arte

La prevalencia de coledocolitiasis en la población general es del 5-10 % (3) y en estos pacientes, 10-20 % desarrollan coledocolitiasis definida como la presencia de cálculos en la vía biliar común (9).

La coledocolitiasis implica aumento de la morbimortalidad en los pacientes afectados (4) y de ahí que la detección oportuna de obstrucción de la vía biliar común es fundamental para reducir complicaciones como pancreatitis, colangitis y ruptura del colédoco entre otras (5)

2.1 Epidemiología, presentación clínica y diagnóstico

Con frecuencia el diagnóstico de coledocolitiasis es difícil y exige un cuidadoso análisis de cada paciente desde el punto de vista clínico y de imágenes (11). Muchos investigadores y asociaciones científicas, han estudiado y propuesto diversos criterios para determinar la necesidad de realizar procedimientos invasivos y con riesgo de complicaciones como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en pacientes con probable coledocolitiasis (12).

Las complicaciones de este procedimiento se producen en el 15% de los pacientes 15 % (6). Dado este perfil de riesgo, la CPRE es un procedimiento indicado solamente para propósitos terapéuticos y los pacientes potencialmente candidatos para el mismo, se clasifican de acuerdo a la probabilidad de tener cálculos del colédoco.

Esta estratificación del riesgo se hace con base en niveles de bilirrubinas, el tamaño del colédoco, la edad y la presencia de colangitis entre otros.

Utilizando esas variables, los pacientes se clasifican como de probabilidad alta, intermedia o baja de tener cálculos en el colédoco (13), como se muestra en la tabla 2-1.

Tabla 2:1: Predictores y probabilidad de coledocolitiasis.

Predictores de coledocolitiasis	Probabilidad de coledocolitiasis
Muy fuertes	Alta probabilidad
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirrubina total > 5mg dl ▪ Colangitis ▪ Cálculo documentando en la vía biliar común por resonancia o ultrasonografía 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un predictor muy fuerte y o ambos predictores fuertes ▪ Drenaje de la vía biliar
Fuertes	Probabilidad intermedia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Colédoco > a 6 mm con vesícula insitu ▪ Bilirrubina Total de 1.8 a 4 mg dl 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un predictor fuerte y o un predictor moderado ▪ Ultrasonografía Endoscópica ▪ Colangiografía por Resonancia
Moderados	Probabilidad baja
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anormalidades en la bioquímica hepática distintas a la bilirrubina ▪ Edad mayor a 50 años ▪ Pancreatitis biliar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ningún predictor ▪ No se recomienda ninguna conducta diagnóstica o terapéutica adicional

Teniendo en cuenta la inexactitud (50%) de la ecografía hepatobiliar para determinar la dilatación del colédoco y la presencia de cálculos en su interior; en la actualidad, el estudio de esos pacientes se complementa con otros dos exámenes no invasivos como la colangiografía por resonancia y la ultrasonografía endoscópica, los cuales tienen mayor sensibilidad y especificidad para detectar esas alteraciones. (14)

Recientemente Suarez y colaboradores encontraron que en pacientes clasificados como de alta probabilidad de coledocolitiasis, solo el 55% de ellos realmente tuvieron coledocolitiasis al realizarles CPRE (11) y en quienes tenían probabilidad intermedia, la CPRE encontró cálculos en el 31.4% (11).

Estos hallazgos demuestran que tales criterios tiene baja sensibilidad y especificidad, las cuales llegan al 70% (7)

La mayoría de los pacientes con coledocolitiasis son asintomáticos y los que presentan molestias, suelen presentarse en el servicio de urgencias con cólico biliar (dolor de aparición súbita en epigastrio o en hipocondrio derecho irradiado a espalda y acompañado de náuseas o vómito de duración variable de minutos a horas. No tiene las características de los cólicos usuales e ictericia (8). El perfil hepático, usualmente muestra un patrón “colestásico” dado por la presencia de hiperbilirrubinemia directa, elevación de la fosfatasa alcalina y GGT con elevación variable de transaminasas pero que en general es menor de 10 veces el límite superior normal (4), aunque en nuestro servicio hemos encontrado elevaciones de hasta 50 o 60 veces el límite superior normal (1500-1800U/L).

En la última década, se ha producido un interés creciente por esta alteración de las aminotransferasas considerada como una “presentación atípica” de la coledocolitiasis cuando esas enzimas alcanzan valores de 1000U/L (1,14,17-19), indistinguible de una verdadera hepatitis aguda. En los pacientes con coledocolitiasis se produce elevación de las aminotransferasas.

2.2 Hipertransaminasemia en coledocolitiasis

La razón por la que algunos pacientes se presentan con elevaciones marcadas de transaminasas como el hallazgo de laboratorio más notable aun es desconocida.

Nathwani y colaboradores evaluaron 478 pacientes con diagnóstico confirmado de coledocolitiasis y documentaron la presencia de hipertransaminasemia en rango de hepatitis en el 4 % de los pacientes evaluados y de estos solo el 10% presentaron elevaciones superiores a 1000 UI/l (9).

Además este trabajo identificó que un porcentaje significativo de los pacientes presentaron un descenso de más del 50 % de las transaminasas a las 72 horas respecto al valor inicial de ingreso; sin embargo en este estudio no fue posible identificar factores

asociados a esta forma “atípica” de presentación en la cual predomina la elevación de las transaminasas sin aumento significativo de la fosfatasa alcalina(9).

A mediados de 1970 estudios en modelos animales demostraron que la ligadura del conducto biliar común en perros producía elevaciones significativas de transaminasas(10) y en la histología se encontró de necrosis de los hepatocitos cuando había obstrucción de la vía biliar común(11). Las elevaciones de transaminasas son mayores después de la ligadura de la vía biliar extrahepática o de la inyección intravenosa de morfina en animales sometidos a colecistectomía comparados con controles(12).

Las causas de tales alteraciones son desconocidas, sin embargo se ha propuesto que la vesícula biliar sirve como un órgano compensatorio ante las elevaciones súbitas de la presión en el tracto biliar (10). Por otro lado Mosberg y Rose propusieron como explicación la regurgitación de transaminasas desde los canalículos biliares como resultado del proceso obstructivo por coledocolitiasis (24).

Estudios más recientes sugieren que el acúmulo de quenodeoxicolato como resultado de la colestasis, induce necrosis de los hepatocitos (25). Este proceso se produce como consecuencia de depleción de ATP, daño mitocondrial e influjo persistente de calcio dando como resultado final la muerte celular (13, 14). Si bien se ha documentado que la coledocolitiasis puede producir un patrón bioquímico atípico de “hepatitis” sin aumento concomitante de la fosfatasa alcalina, se desconocen las características clínicas y bioquímicas adicionales, así como el perfil de riesgos de esos pacientes. Este vacío es a nivel mundial.

3. Capítulo 3: Metodología

3.1 Diseño de estudio

Estudio de prevalencia analítica de corte transversal, con regresión logística multivariada método “forward”.

3.2 Población

Pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de urgencias de la Clínica Fundadores por cuadro de cólico biliar, a quienes se les estudió profundamente la vía biliar y se determinó la proporción de los mismos con coledocolitiasis mediante colangiografía por resonancia, ecoendoscopia o CPRE.

3.3 Tamaño de muestra

Se incluirán todos los pacientes registrados en la base de datos de la Clínica Fundadores de Bogotá y el Hospital Universitario el Tunal, diagnosticados con colelitiasis y coledocolitiasis mediante colangiografía por resonancia, ecoendoscopia, ultrasonografía o probabilidad clínica sometidos a CPRE con hallazgo positivo de coledocolitiasis y que cumplan los criterios de inclusión.

Se ajustará la muestra al número de eventos o personas que presentan hipertransaminasemia en rango necro inflamatorio por el total de variables a evaluar en el estudio; es necesario tener 10 eventos por variable a incluir en el modelo.

Se analizarán 7 variables por lo tanto se requerirán 70 eventos para aplicar apropiadamente el modelo de regresión logística.

3.4 Criterios de inclusión

Paciente mayor de 18 años con diagnóstico de cólico biliar a quienes se les documentó litiasis biliar por técnicas de imagen no invasiva o por CPRE.

3.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con cuadro clínico compatible con cólico biliar sin litiasis biliar documentada.
- Pacientes con shock de cualquier etiología.
- Paciente con diagnóstico de colelitiasis y hepatitis de cualquier etiología.
- Pacientes con comorbilidades severas que impidan la realización de colangiografía por resonancia, ecoendoscopia o CPRE.
- Pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune.
- Pacientes con diagnóstico de hepatitis viral aguda o crónica.
- Pacientes sin evaluación bioquímica completa al momento de la valoración.

3.6 Variables de estudio y definición de variables

Tabla 3:1: Variables del estudio y definición de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable
Edad	Tiempo cronológico medido en años de una persona	Registro en la historia clínica al momento del diagnóstico de coledocolitiasis	Años	Continua
Sexo	Combinación de rasgos genéticos que asignan a un individuo el rol masculino y femenino	Registro en Historia clínica	0: masculino 1: femenino	Nominal
Cólico biliar	Dolor de aparición súbita en el epigastrio en el hipocondrio derecho irradiado a espalda acompañado de nauseas o vomito con duración variable de minutos a horas, sin características de cólico usual	Registro historia clínica	0: presente 1: ausente	Nominal

Tabla 3-1: (Continuación)

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable
Duración de cólico	Tiempo en horas de dolor abdominal tipo cólico biliar	Consignación en la historia clínica del tiempo de duración del dolor desde su inicio hasta el momento de consulta a urgencias.	0. < 12 horas 1. 12-24 horas 2. 24-48 horas 3. > 48 horas	Ordinal
Temperatura	Magnitud termodinámica que expresa el estado de calor del cuerpo humano y de los animales	Registro en Historia clínica de los valores de temperatura expresados en grados centígrados.	1. Normal 2. Fiebre (>38.3 gr centígrados)	Ordinal
Transaminasas	Enzimas que catalizan la transferencia de grupos aminos del Aspartato (AST) o la Alanina (ALT) a el ácido alfa ketoglutarico para formar ácido oxaloacético y pirúvico respectivamente	Registro en la Historia clínica de valores de transaminasas al ingreso a las 48 y 72 horas.	0. < 5 veces valor de referencia 1. < 10 veces valor de referencia de laboratorio 2. > 10 veces el valor de referencia de laboratorio 3. > 20 veces valor de referencia	Ordinal
Bilirrubina total	Producto catabólico del metabolismo del grupo Heme presente en mioglobina, hemoglobina, catalasa y citocromos	Registro en historia clínica de Bilirrubina total sérica en mg/dl	Registro en mg/dl	Continua
Bilirrubina directa	Producto catabólico del metabolismo del grupo Heme presente en mioglobina, hemoglobina, catalasa y citocromos, fracción que cuenta con un grupo glucoronico	Registro en historia clínica de Bilirrubina directa medida en mg/ dl	Registro en mg/dl.	Continua
Fosfatasa alcalina	Metaloenzima de Zinc que cataliza la hidrolisis de varios esterés de fosfato orgánico a pH neutro	Registro de valor de dicha enzima en historia clínica en Unidades Internacionales por litro al ingreso, 48 y 72 horas	0. Normal 1. 1-2 veces el valor de referencia de laboratorio 2. > 2 veces el valor de referencia de laboratorio	Ordinal
Amilasa Sérica	Enzima localizada mayoritariamente en Páncreas y glándulas salivares que tiene como función clivar almidones en polisacáridos pequeños.	Registro en historia clínica en unidades internacionales por litro	0.< 3 veces rango de referencia de laboratorio 1. > 3 veces rango de referencia de laboratorio	Nominal

Tabla 3-1: (Continuación)

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable
Tamaño vía biliar común	Tamaño de colédoco registrado por ecografía, ecoendoscopia, colangiografía o CPRE	Registro en historia clínica de tamaño de colédoco en milímetros(mm)	Registro en mm	Continua
Colecistectomía previa	Antecedente de colecistectomía	Registro en historia clínica de antecedente de colecistectomía	1. Colecistectomía previa 2. Sin colecistectomía previa	Nominal
Índice de masa corporal	Cantidad de kilogramos por cada metro de superficie corporal.	Derivado del cálculo de la relación peso / talla para un momento dado	0. Normal 18 – 25 kg/m ² . 1. Sobrepeso. 25 – 30 kg/m ² . 2. Obesidad Grado I 30 - 35 kg/ m ² . 3. Obesidad Grado II 35 - 40 kg/ m ² 4. Obesidad Grado III > 40 kg/m ² .	Ordinal
Presión arterial	Cantidad de presión que ejerce la sangre en las paredes de las arterias al desplazarse por ellas.	Antecedente de hipertensión arterial crónica o uso de medicación antihipertensiva	0. Hipertensión arterial/uso de antihipertensivos 1. Sin hipertensión arterial/uso de antihipertensivos	Nominal
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la glucosa sérica según los criterios estandarizados por la asociación americana de Diabetes	Antecedente de diagnóstico de diabetes Mellitus y/o uso de medicación antidiabética	0. Presente 1. Ausente	Nominal
Enfermedad Renal Crónica	Daño renal o deterioro de su función que persiste por más de tres meses, definido por una tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m ²	Antecedente de enfermedad renal crónica	0. Presente 1. Ausente	Nominal
Falla Cardíaca	Síndrome caracterizado por la incompetencia estructural o funcional del corazón para suplir las necesidades fisiológicas del organismo dando como resultado hipo perfusión tisular	Antecedente de falla cardíaca	0. Presente 1. Ausente	Nominal

Tabla 3-1: (Continuación)

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable
Sustancias hepato tóxicas	Consumo de medicamentos o sustancias que están definitivamente relacionados con daño hepato-celular de acuerdo a la literatura actual	Registro en historia clínica de consumo de medicaciones o sustancias hepatotóxicos	0.Presente 1.Ausente	Nominal
Consumo de alcohol	Ingestión regular de bebidas de contenido alcohólico.	Consumo de alcohol expresada en gramos día	0. < 20 gramos día 1. 20-40 gramos día 2. > 40 gramos día	ordinal

3.7 Análisis estadístico

3.7.1 Descriptivo

Las variables cuantitativas se evaluaron y expresaron como promedios o medianas. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes o proporciones.

3.7.2 Analítico, regresión logística

Se realizó un modelo de asociación con selección de variables por utilidad hacia adelante (forward), el determinante fundamental para incluir variables en el modelo será el estadístico con la prueba de Wald y la razón de verosimilitud; se usará como valor de referencia una P menor a 0.05 para considerar que hay significancia estadísticamente significativa.

Para evaluar el modelo se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Se realizó la identificación de eventos no típicos mediante el cálculo de:

- Leverages: Se calculará el promedio del leverage entre los participantes y se tomarán como influyentes o no típicos aquellos que presenten tres veces o más el valor de dicho promedio.

- Residuales: Asumiendo que siguen una distribución chi-cuadrado con un grado de libertad, se asumirán como valores influénciales aquellos con un valor superior a cuatro.
- Influencia: Se tomara en cuenta como observaciones atípicas como aquellas con un valor mayor a 0.9.
- Una vez identificadas las observaciones atípicas se evaluará la plausibilidad biológica de cada dato y se revisara si hay errores de digitación.
- La asociación de las variables con desenlace se expresaran mediante el OR con IC 95 %.
- El análisis de la información se hará mediante el programa STATA 13.0 .StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP.

3.8 Procedimientos y recolección de información

La información se recolectó con base en las historias clínicas de los pacientes y el re - interrogatorio de los mismos. El diagnostico confirmado de coledocolitiasis se utilizó para el registro de la información un cuestionario (anexo) para el registro de la información.

3.9 Resultados e impacto esperado

Con este estudio se espera reducir el vacío que hay en la literatura internacional y local con relación a las características y variables asociadas en pacientes con coledocolitiasis que se presentan con hipertransaminasemia.

Se espera que la información obtenida a través de este trabajo pueda ser publicada en revistas nacionales o internacionales y congresos médicos de índole nacional e internacional, contribuyendo de esta manera al enriquecimiento del conocimiento médico en el área particular de interés.

3.10 Consideraciones éticas

Se trata de una investigación sin riesgo (Resolución 008430 de 1993). Definida como aquella: en la que se “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”.

Este estudio se clasifica como de bajo riesgo por el uso de datos recolectados de historia clínica. Se seguirá lo estipulado en la declaración de Helsinki y las normas de buenas prácticas clínicas.

3.11 Cronograma de actividades (plan de trabajo)

Tabla 3:2: Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	Nov 2015	Dic 2015	Enero 2016	Feb 2016	Mar 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016	Agos 2016	Sept 2016	Oct 2016	Nov 2016
Plantear investigación	x	x											
Obtención de Recursos		x	x										
Asesoría Inicial con coordinador de Programa		x	x	x									
Presentación de Proyecto a comité de ética y asesor						x							
Revisión de Historias clínicas							x	x	x	x	x	x	x
Creación de base de datos								x	x	x	x	x	x
Análisis inicial de información													x
Evaluación inicial de resultados												x	x
Consolidación de resultados												x	x
Informe final de Resultados												x	x
Entrega de resultados												x	x

3.12 Presupuesto

Los gastos de la presente investigación fueron asumidos por el estudiante y por el tutor, como se evidencia en la Tabla 3-3 (Gastos), Tabla 3-4 (Equipos), Tabla 3-5 (Materiales) y Tabla 3-6 (Servicios de personal).

Tabla 3:3: Gastos de personal.

Investigador/Experto/ Auxiliar	Formación académica	Función dentro del proyecto	Dedicación	Total
1. James Yurgaky s.	Fellow de Gastroenterología	Investigar, analizar, y concluir proyecto	200 horas	4.000.000
2. William Otero Regino	Gastroenterólogo y Jefe de Departamento Gastroenterología Universidad Nacional – Clínica Fundadores	Investigar, analizar, y concluir proyecto		

Tabla 3:4: Equipos propios para uso

No.	Descripción	Valor (contrapartida)
1	Computador	\$ 1.000.000,00
2	Impresora	\$ 500.000,00
Total		\$ 1.500.000,00

Tabla 3:5: Materiales

Materiales	Justificación	Valor
Hojas (1 resma)	Apuntes salida de campo e impresión del proyecto	\$ 10.000,00
Esferos	Escribir datos obtenidos en salida de campo y apuntes	\$ 10.000,00
Tablas apoyo (3 unidades)	Apuntes	\$ 15.000,00
Tinta de Impresión (1 cartucho)	Impresión proyecto	\$ 35.000,00
Fotocopias	Instrumento	\$ 10.000,00
Libros	Bibliografía	\$ 800.000,00
Revistas	Bibliografía	\$ 100.000,00
Internet (20 horas)	Bibliografía y actualización	\$ 30.000,00
Total		\$ 1.010.000,00

Tabla 3:6: Servicios de personal ajeno al grupo de investigación

Tipo de servicio	Justificación	Valor
Personal archivo (12 horas)	Proporcionar Historia Clínicas	\$ 450.000,00
Epidemiólogo (18 horas)	Asesoría	\$ 3.000.000,00
Total		\$ 3.450.000,00

4. Capítulo 4: Resultados y discusión

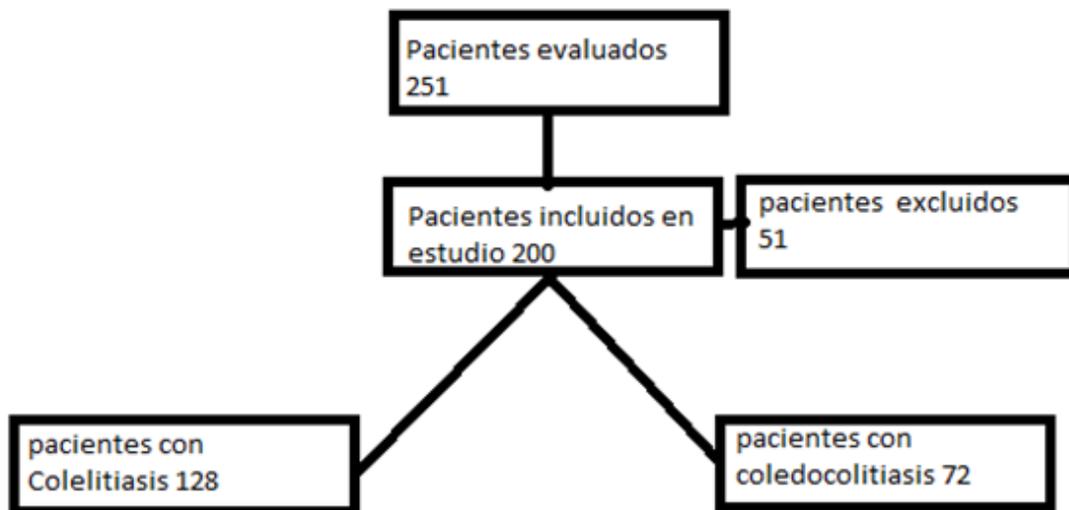
4.1 Resultados

La Figura 4-1 muestra el diagrama de flujo del reclutamiento de los pacientes incluidos en el estudio; se evaluaron inicialmente 251 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de litiasis biliar, se excluyeron 51 debido a diagnóstico de hepatitis viral aguda, ausencia de litiasis biliar comprobada y sospecha de hepatitis toxica.

Un total de 200 pacientes fueron incluidos para el análisis, 75 hombres (37.5%) y 125 mujeres (62.5%) cumplieron los criterios de inclusión, 72 pacientes (36 %) presentaron coledocolitiasis y 128 (64 %) colelitiasis sin coledocolitiasis.

Los pacientes con coledocolitiasis tuvieron mayor edad, colédoco de mayor tamaño, transaminasas, Bilirrubinas y fosfatasa alcalina más altas al compararlos con los pacientes sin coledocolitiasis con P estadísticamente significativa (< 0.05).

Por otro lado en los pacientes sin coledocolitiasis el consumo de medicamentos asociados a hipertransaminasemia fue más frecuente con P menor de 0.05, como se muestra en la Tabla 4-1.

Figura 4-1: Diagrama de selección de pacientes incluidos en estudio.

Fuente: Propia

Tabla 4-1: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

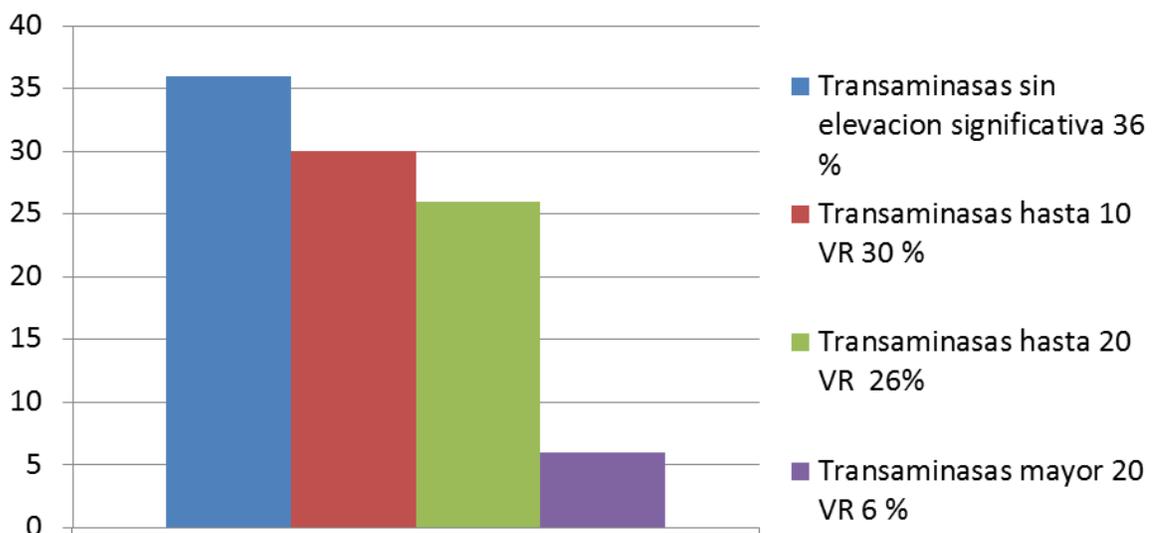
Característica evaluada	Pacientes sin coledocolitiasis N 128	Pacientes con coledocolitiasis N 72	Valor de P
Edad de años	49	58	0.014
Sexo hombre	35%	41%	0.833
AST ingreso UI/l	104	239	0.016
ALT ingreso UI/l	118	280	0.000
Bilirrubina total al ingreso mg/dl	1.8	6.8	0.000
Bilirrubina directa al ingreso mg/dl	0.9	5.6	0.000
Fosfatasa alcalina al ingreso UI/l	171	420	0.000
Amilasa sérica UI/l	226	137	0.164
Colédoco en mm	5.2	9.2	0.001
IMC Kg/m ²	26.9	26.4	0.464
Hipertransaminasemia	26.5%	63.8%	0.0014
Hipertensión arterial	31.2%	36.1%	0.492
Obesidad	26%	19%	0.17

Tabla 4-1: (Continuación)

Característica evaluada	Pacientes sin coledocolitiasis N 128	Pacientes con coledocolitiasis N 72	Valor de P
Diabetes tipo 2	3.9%	0%	0.089
ERC	3.8%	0%	0.089
Falla cardiaca	2.3%	1.38%	0.191
Consumo de medicamentos asociados a hipertransaminasemia	29.8%	16.6%	0.046
Consumo de alcohol	1%	23.6%	0.014

Del total de 72 pacientes con coledocolitiasis: 26 (36%) no presentaron hipertransaminasemia significativa al ingreso, 5 pacientes (6.9%) presentaron transaminasas superiores a 20 veces el valor de referencia, 19 pacientes (26%) tuvieron transaminasas entre 10-20 veces el valor de referencia y 22 pacientes (30%) ingresaron con elevación de transaminasas hasta 10 veces el valor de referencia, como se muestra en el Gráfico 4-1

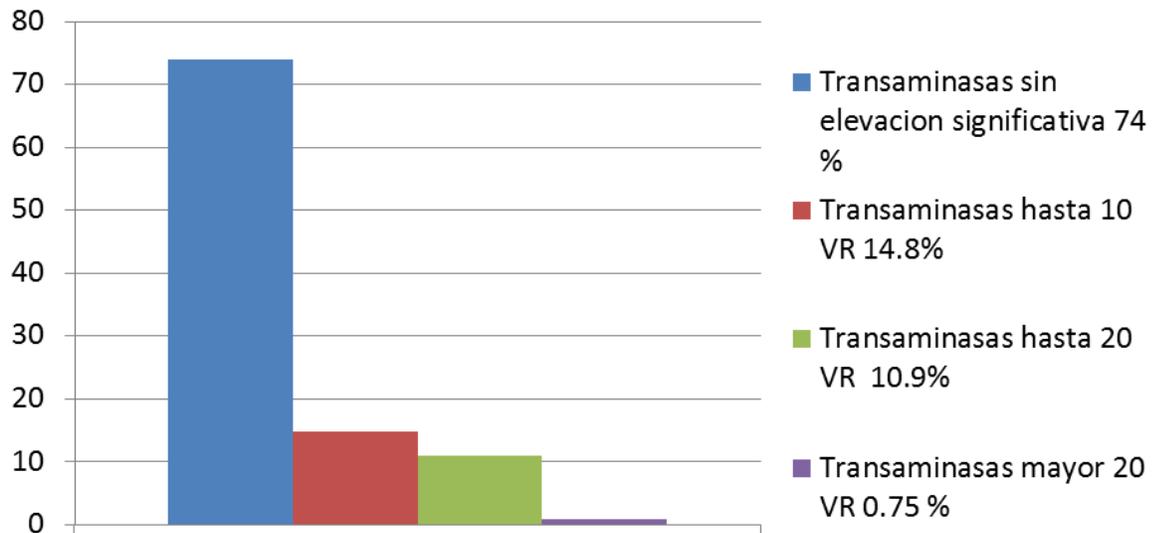
Gráfico 4-1: Frecuencia de transaminasas elevadas en pacientes con coledocolitiasis (N=72).



Fuente: Estudio pacientes.

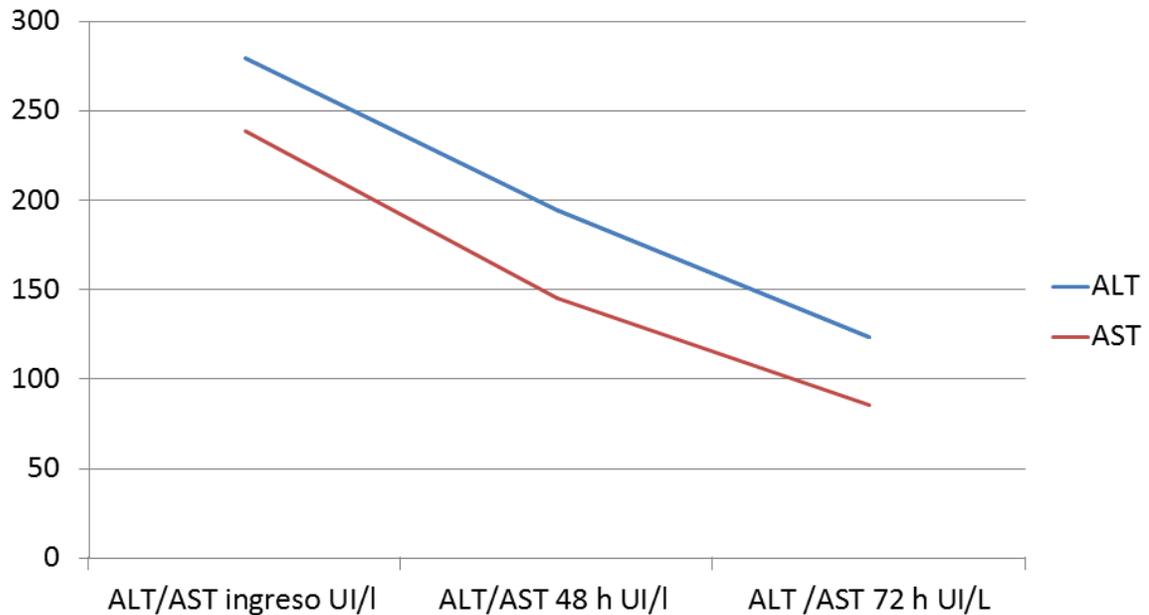
De 128 pacientes con colelitiasis sin coledocolitiasis: 34(26 %) presentaron algún grado de hipertransaminasemia significativa; uno de ellos (0.75%), presentó transaminasas mayores a 20 veces el rango de referencia del laboratorio ,14 pacientes (10.9 %) tuvieron transaminasas entre 10 a 20 veces el valor de referencia y 19 (14.8%) presentaron transaminasas elevadas hasta 10 veces el valor de referencia, como se muestra en el Gráfico 4-2.

Gráfico 4-2: Frecuencia de transaminasas elevadas en pacientes sin coledocolitiasis (N=128)



Fuente: Estudio pacientes

Las transaminasas en pacientes con coledocolitiasis fueron: AST al ingreso de 239 UI/l, AST 48 horas 146 UI/l descenso de 33% respecto al ingreso, AST 72 horas 86 UI/l descenso de 64% respecto al valor de ingreso; ALT ingreso 280 UI/l, ALT 48 horas 195UI/l (descenso de 30%) y ALT 72 horas de 124 UI/l con media de descenso respecto al ingreso de 55 %, tal como se evidencia en el Gráfico 4-4.

Gráfico 4-3: Comportamiento de las transaminasas en pacientes con coledocolitiasis.

Fuente: Estudio pacientes.

En análisis multivariado la presencia de hipertransaminasemia confirió un OR para coledocolitiasis de **4.2 IC 95 % 1,98 – 9.02**; así mismo la presencia de coledocolitiasis se asoció con un **OR de 37.6** para hipertransaminasemia en pacientes con litiasis biliar **IC 95 % 1.25 – 1126**.

A través de la regresión logística multivariada se estableció que las variables de sexo, tiempo de duración del cólico biliar en horas, obesidad, el índice de masa corporal, la presencia de colecistectomía previa, falla cardíaca, enfermedad renal crónica, Diabetes Mellitus, consumo de alcohol y uso de medicaciones que se asocian a elevación de transaminasas, no tuvieron significancia estadística para la presencia de hipertransaminasemia en pacientes con coledocolitiasis ($p > 0.05$).

El tamaño del colédoco menor a 10 mm, la edad menor de 60 años y el número de cálculos hallados en la CPRE se asociaron positivamente con la presencia de hipertransaminasemia en los pacientes con coledocolitiasis como se detalla en la Tabla 4-2.

Tabla 4-2: Análisis de regresión logística multivariado para variables asociadas con la presencia o ausencia de Hipertransaminasemia en pacientes con Coledocolitiasis.

Variable	OR	Valor de p	IC 95%
Edad menor de 60 años	6.5	0.046	1.03 – 40.98
Duración del cólico	1.003	0.884	0.955 – 1.05
Colédoco < de 10 mm en CPRE	18.47	0.036	1.21 – 281
Número de cálculos encontrados en CPRE	2.72	0.039	1.05 – 7.22

4.2 Discusión

La coledocolitiasis afecta el 10-20 % de los pacientes con cálculos en la vesícula biliar (1); la elevación de transaminasas por encima de 10 veces el valor de referencia del laboratorio en pacientes con litiasis biliar suele conducir al clínico a realizar estudios complementarios en búsqueda de etiologías como hepatitis viral generando un retraso en el diagnóstico de coledocolitiasis, aumentando los costos derivados de la atención del paciente e incrementando la probabilidad de complicaciones agudas como pancreatitis biliar y colangitis las cuales son derivadas de la obstrucción persistente de la vía biliar común (15).

Durante la última década se ha generado un creciente interés en el subgrupo de pacientes con coledocolitiasis y elevación de transaminasas en rango de hepatitis(16-18); pocos estudios han sido publicados hasta la fecha, evaluando la prevalencia de hipertransaminasemia en rango necro inflamatorio en pacientes con coledocolitiasis así como las variables asociadas con dicha forma de presentación clínica.

Nathwani y colaboradores evaluaron 478 pacientes con diagnóstico confirmado de coledocolitiasis y documentaron la presencia de hipertransaminasemia en rango de hepatitis en el 4 % de los pacientes evaluados y de estos solo el 10 % presentaron elevaciones superiores a 1000 UI/l (9, 10, 16); este es el primer trabajo que evalúa este grupo de pacientes en Colombia (19).

En este estudio la prevalencia de hipertransaminasemia clínicamente significativa para los pacientes con coledocolitiasis fue elevada (64%), siendo 2.5 veces mayor respecto a los pacientes con colelitiasis (26%); este hallazgo es consistente con las publicaciones disponibles a nivel mundial(5, 15); el 32 % de los pacientes (1 de cada 3 pacientes) con diagnóstico de coledocolitiasis presentó transaminasas en rango de hepatitis; mientras que solo el 11% de los pacientes con colelitiasis tenían valores de transaminasas en dicho rango; esto sugiere que la litiasis en el conducto biliar común es una causa frecuente de “hepatitis” que debe tenerse en cuenta al momento de evaluar un paciente con hipertransaminasemia aguda en el servicio de urgencias; especialmente si se encuentra el paciente en el contexto de cólico biliar agudo.

La tendencia de las transaminasas hacia el descenso continuo es una clave que puede ayudar al clínico a orientar el diagnóstico de un paciente con elevación aguda transaminasas y cólico biliar; en este estudio se documentó que a las 48 horas hay un descenso de más del 30 % para ALT y AST; mientras que las 72 horas el descenso de dichas enzimas superó el 50 %; esta reducción fue más notoria en aquellos pacientes sometidos a descompresión de la vía biliar mediante CPRE.

Estos datos tienen una gran implicación ya que un paciente con cólico biliar y transaminasas en rango de hepatitis al momento de ingreso que presenta descenso significativo de más de 30 % a las 48 y más de 50 % a las 72 horas de las enzimas hepáticas no requiere estudios adicionales para hepatitis virales, tóxicas o de otra naturaleza ya que este tipo de comportamiento en los valores de transaminasas es altamente sugestivo de coledocolitiasis.

Seis pacientes presentaron transaminasas muy elevadas (mayores a 20 veces el rango de referencia), 5 tuvieron diagnóstico de coledocolitiasis y solo 1 de colelitiasis; este hallazgo sugiere que la presencia de transaminasas muy elevadas en pacientes con cólico biliar es casi exclusivo de la presencia de litiasis biliar común; el hallazgo de transaminasas muy elevadas en pacientes con colelitiasis podría explicarse por la migración de cálculos pequeños (menores a 5 mm) a través de la vía biliar con resolución espontánea de la obstrucción del colédoco (1).

El OR de hipertransaminasemia para coledocolitiasis fue de **4.2 IC 95 % 1,98 – 9.02**; así mismo la presencia de coledocolitiasis tuvo un **OR de 37.6** para hipertransaminasemia en pacientes con litiasis biliar **IC 95 % 1.25 – 1126**; esto sugiere que hay una relación bidireccional entre estas dos variables.

Este dato tiene una gran implicación clínica ya que pacientes con cólico biliar y transaminasas en rango de hepatitis no solo no necesitan estudios para búsqueda de hepatitis de otras etiologías; sino que además el clínico debe hacer un esfuerzo mayor para establecer con métodos precisos como la Ultrasonografía endoscópica y la Colangiografía por resonancia la presencia de litiasis en la vía biliar común(15).

La razón de la elevación de transaminasas en pacientes con coledocolitiasis es aún desconocida, los estudios disponibles en la actualidad han mostrado resultados variables e inconsistentes respecto a la etiología de la misma(1, 9, 11, 16, 18, 20); factores relacionados con transaminasas en rango de hepatitis como la edad, el tamaño del colédoco, el tiempo de evolución del cólico biliar, la presencia de colecistectomía previa, el sexo, las comorbilidades (Diabetes, Obesidad, Hipertensión arterial y Enfermedad Renal Crónica), fueron evaluadas en este estudio; solo la edad menor de 60 años con un OR de 6.5, el tamaño de colédoco de menos de 10 mm con OR de 18.4 y el número de cálculos encontrados en la CPRE con OR de 2.72, mostraron una asociación positiva para la presencia de hipertransaminasemia en pacientes con litiasis en vía biliar común.

La dilatación de la vía biliar es un fenómeno compensatorio para aliviar la presión dentro del colédoco; algunos estudios han mostrado que pacientes con un tamaño menor tienen transaminasas más altas(16, 21); esto como resultado de una presión más alta dentro del árbol biliar, los hallazgos aquí documentados son consistentes con dichas observaciones.

Por otro lado, el número de cálculos biliares encontrados en la CPRE pueden relacionarse con un mayor grado de obstrucción del colédoco y presiones más elevadas dentro de la vía biliar lo cual explicaría su relación con la presencia de transaminasas más altas; finalmente múltiples estudios han encontrado que los pacientes más jóvenes tienden a presentar transaminasas en rangos más elevados.

Numerosas referencias han encontrado que los pacientes de mayor edad tienen una dilatación “fisiológica” del colédoco lo cual puede ser un factor compensatorio que ayuda a reducir la presión dentro del árbol biliar y podría explicar porque los pacientes más jóvenes tienen un comportamiento distinto y presentan una elevación más significativa de transaminasas ante los fenómenos obstructivos de la vía biliar común (16, 22, 23).

4.3 Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio, es el tamaño de la muestra, se requiere un número mayor de pacientes para establecer de una forma más apropiada las asociaciones entre las variables.

5. Conclusiones

Los resultados encontrados en este estudio son de vital importancia ya que llenan parcialmente un vacío a nivel de la literatura local y regional; se puede concluir que la elevación de transaminasas en rangos de hepatitis es un fenómeno muy frecuente en los pacientes con coledocolitiasis, además el descenso rápido de transaminasas a las 48 y 72 horas en pacientes con cólico biliar, especialmente en menores de 60 años con colédoco menor a 10 mm, son herramientas que ayudan al clínico a afrontar el paciente con elevación de transaminasas agudas, reduciendo la cantidad de estudios innecesarios, disminuyendo costos, favoreciendo un diagnóstico más temprano de litiasis biliar común con el fin de establecer las medidas diagnósticas y terapéuticas oportunas.

La información descrita y evaluada en este estudio en una base para realizar estudios a futuro ojala de carácter institucional con un tamaño de muestra significativamente mayor que permita realizar inferencias estadísticas más precisas.

A. Anexo: Formato Evaluación del Perfil Hepático en pacientes con coledocolitiasis

Nombre:			
Identificación:		Edad:	
Género(Marque con una x)	Masculino		Femenino
COLICO BILIAR: Dolor de aparición súbita en el epigastrio o en hipocondrio derecho irradiado a espalda acompañado de nauseas o vomito con duración variable de minutos a horas. No tiene las características de los cólicos usuales	si		No
Duración del cólico biliar en horas			
Fiebre (T>38.3 grados centígrados)	Si		No
Ictericia	si		No
Perfil hepático	Al ingreso	A las 48 horas	A las 72 horas
AST	<5 XLSN		
	5-15 XLSN		
	15-30 XLSN		
	>30-50 XLSN		
ALT	<5 XLSN		
	5-15 XLSN		
	15-30 XLSN		
	>30-50 XLSN		
Bilirrubina total	Normal		
	1.2-2 mg/dl		
	2.1 a 4 mg/dl		
	>4 mg/dl		
Bilirrubina directa	Normal		
	1.2-2 mg/dl		
	2.1 a 4 mg/dl		
	>4 mg/dl		
Fosfatasa alcalina	<normal		

	1.5 a 2 XLSN		
	> 2 XLSN		
amilasa	>3 XLSN	< 3XLSN	
Dilatación de la vía biliar (medida en milímetros)/presencia de calculo en la vía biliar	Tamaño vía biliar en mm	Presencia de calculo en la vía biliar	
Ecografía abdominal	Normal	si	no
	7 a 10 mm		
	10.1 a 15 mm		
	>15 mm		
Ultrasonografía endoscópica	Normal	si	no
	7 a 10 mm		
	10.1 a 15 mm		
	>15 mm		
Colangiografía por resonancia magnética	Normal	si	no
	7 a 10 mm		
	10.1 a 15 mm		
	>15 mm		
CPRE	Tamaño vía biliar en mm	Calculo en la vía biliar	No. De cálculos en vía biliar
	Normal		
	7 a 10 mm		
	10.1 a 15 mm		
Colecistectomía + colangiografía intraoperatoria	Tamaño vía biliar en mm	Calculo en la vía biliar	
	Normal		
	7 a 10 mm		
	10.1 a 15 mm		
Colecistectomía Laparoscópica	Si	No	
	Si	No	
Colecistectomía previa	si	No	Hace cuanto
Hipertensión arterial	Si	No	
Obesidad	Si	No	IMC Kg/m2
			18 a 25
			25.1 a 30
			30.1 a 35
			35.1 a 40
	>40		
Diabetes Mellitus	Si	No	
Enfermedad renal crónica	si	No	

Falla cardiaca	Si	No
Consumo de medicamentos/tóxicos		
Consumo de alcohol	Gramos/día	Tiempo
	< 20	
	20 a 40	
	41 a 80	

Bibliografía

1. Sharara AI, Mansour NM, El-Hakam M, Ghaith O, El Halabi M. Duration of pain is correlated with elevation in liver function tests in patients with symptomatic choledocholithiasis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(12):1077-82.
2. Anselmi M M, Salgado O J, Arancibia S A, Alliu M C. Colangitis aguda debida a coledocolitiasis:¿Cirugía tradicional o drenaje biliar endoscópico? *Revista médica de Chile*. 2001;129:757-62.
3. Chen W, Mo JJ, Lin L, Li CQ, Zhang JF. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography in choledocholithiasis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(11):3351-60.
4. 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(7):1004-21.
5. Tozatti J, Mello AL, Frazon O. Predictor factors for choledocholithiasis. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. 2015;28(2):109-12.
6. Adams MA, Hosmer AE, Wamsteker EJ, Anderson MA, Elta GH, Kubiliun NM, et al. Predicting the likelihood of a persistent bile duct stone in patients with suspected choledocholithiasis: accuracy of existing guidelines and the impact of laboratory trends. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;82(1):88-93.
7. Isherwood J, Garcea G, Williams R, Metcalfe M, Dennison AR. Serology and ultrasound for diagnosis of choledocholithiasis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2014;96(3):224-8.
8. Copelan A, Kapoor BS. Choledocholithiasis: Diagnosis and Management. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2015;18(4):244-55.
9. Nathwani RA, Kumar SR, Reynolds TB, Kaplowitz N. Marked elevation in serum transaminases: an atypical presentation of choledocholithiasis. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(2):295-8.

10. Ginsberg AL. Very high levels of SGOT and LDH in patients with extrahepatic biliary tract obstruction. *The American journal of digestive diseases*. 1970;15(9):803-7.
11. Isogai M, Hachisuka K, Yamaguchi A, Nakano S. Etiology and pathogenesis of marked elevation of serum transaminase in patients with acute gallstone disease. *HPB surgery : a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*. 1991;4(2):95-105; discussion 6-7.
12. Mossberg SM, Bloom A, Berkowitz J, Ross G. Serum enzyme activities following morphine. A study of transaminase and alkaline phosphatase levels in normal persons and those with gallbladder disease. *Archives of internal medicine*. 1962;109:429-37.
13. Rosser BG, Gores GJ. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology*. 1995;108(1):252-75.
14. Spivey JR, Bronk SF, Gores GJ. Glycochenodeoxycholate-induced lethal hepatocellular injury in rat hepatocytes. Role of ATP depletion and cytosolic free calcium. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(1):17-24.
15. Suarez AL, LaBarre NT, Cotton PB, Payne KM, Cote GA, Elmunzer BJ. An assessment of existing risk stratification guidelines for the evaluation of patients with suspected choledocholithiasis. *Surgical endoscopy*. 2016.
16. Hu KC, Wang HY, Chang WH, Chu CH, Lin SC, Liu CJ, et al. Clinical presentations of patients from different age cohorts with biliary tract stone diseases. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(8):1614-9.
17. Bangaru S, Thiele D, Sreenarasimhaiah J, Agrawal D. Severe Elevation of Liver Tests in Choledocholithiasis: An Uncommon Occurrence With Important Clinical Implications. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016.
18. Song SH, Kwon CI, Jin SM, Park HJ, Chung CW, Kwon SW, et al. Clinical characteristics of acute cholecystitis with elevated liver enzymes not associated with choledocholithiasis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(4):452-7.
19. Gómez Zuleta M, Pion Otero J, Otero Regino W. Predictores de coledocolitiasis en pacientes sometidos a colangiografía retrógrada endoscópica en el Hospital El Tunal de Bogotá. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2011;26:243-52.

20. Zare M, Kargar S, Akhondi M, Mirshamsi MH. Role of liver function enzymes in diagnosis of choledocholithiasis in biliary colic patients. *Acta medica Iranica*. 2011;49(10):663-6.
21. Huh CW, Jang SI, Lim BJ, Kim HW, Kim JK, Park JS, et al. Clinicopathological features of choledocholithiasis patients with high aminotransferase levels without cholangitis: Prospective comparative study. *Medicine*. 2016;95(42):e5176.
22. Bachar GN, Cohen M, Belenky A, Atar E, Gideon S. Effect of aging on the adult extrahepatic bile duct: a sonographic study. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(9):879-82; quiz 83-5.
23. Barthet M, Spinoza S, Affriat C, Berthezene P, Sahel J. [Influence of age and biliary lithiasis on the diameter of the common bile duct]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 1995;19(2):156-60.