



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Factores de riesgo asociados con Coledocolitiasis en pacientes Colecistectomizados atendidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia**

**Harold Enrique Betancourt Santos**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Ciudad, Colombia

2020



# **Factores de riesgo asociados con Coledocolitiasis en pacientes Colecistectomizados atendidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia**

**Harold Enrique Betancourt Santos**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título  
de:

**Especialista en Cirugía General**

Directores:

Doctor Raul Eduardo Pinilla Morales Doctor Oscar Alexander Guevara Cruz

Codirector:

Doctor Giancarlo Buitrago

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Ciudad, Colombia

2020

*A mi madre, porque pensando que la educación era la única herencia que podía dejarme, me llevó a recorrer un camino que sólo, nunca hubiera podido completar.*

*A mi hermano por su apoyo y aportes en este trabajo.*

*A mis amigos por la alegría y la compañía necesarias para lograr esta meta*

*A mis profesores por sus consejos y enseñanzas para el quirófano, para el hospital y para la vida. Éstos últimos fueron los mejores.*

*“Poca gente ajena a la medicina comprende que la mayor tortura para los médicos es la incertidumbre, más que el hecho que tratar a menudo con gente que sufre o que va a morir... si uno no está seguro de si puede ayudar o no, o de si debería ayudar o no, las cosas se vuelven cruelmente difíciles.*

*Henry Marsh – Ante todo no hagas daño*

## **Agradecimientos**

Este trabajo se llevó a cabo en la Unidad de Cirugía General del Hospital Universitario Nacional de Colombia, la posibilidad de su realización es producto del esfuerzo de todo el personal asistencial que lo conforma, estudiantes, profesionales, especialistas. La juiciosa atención del paciente, el diligenciamiento de las historias clínicas, el registro de la lista de pacientes y procedimientos realizados, las ayudas paraclínicas y de imágenes diagnósticas, son pequeñas pero indispensables partes que hacen posible el desarrollo de la investigación. Sin el trabajo de todo el equipo que conforma el Hospital Universitario este trabajo no hubiera sido posible, a todas las personas responsables del mismo agradezco en gran manera.

Agradezco a mis tutores por su incondicional ayuda e innumerables consejos necesarios para llevar a feliz término este protocolo de investigación. Sus enseñanzas enriquecen la realización de este trabajo.

## Resumen

**Introducción** La coledocolitiasis es la principal causa de obstrucción de la vía biliar, se presenta en el 5 a 10% de pacientes con colelitiasis sintomática y hasta en el 18 a 33% de pacientes con pancreatitis de origen biliar. En el paciente colecistectomizado, se tiene el concepto de que la coledocolitiasis puede ser residual o recidivante según el tiempo de evolución de su presentación posterior a la colecistectomía, la presentación de dicho cuadro clínico es frecuente en los servicios de cirugía general, los pacientes que ya no tienen vesícula biliar tienen alteraciones particulares y propias de su estado clínico en dichas pruebas diagnósticas, como alteración del perfil hepático, dilatación de la vía biliar, es por tanto que es un error aplicar las escalas ya existentes desarrolladas en pacientes con vesícula, para calcular la probabilidad de coledocolitiasis en los colecistectomizados. **Objetivo:** Estudiar los factores de riesgo asociados con coledocolitiasis únicamente en pacientes colecistectomizados. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo de casos y controles (septiembre 2016- noviembre 2019) para medir la asociación de factores demográficos, clínicos, alteraciones del perfil hepático, hallazgos de la ecografía hepatobiliar, colangiografía y CPRE, con el diagnóstico de coledocolitiasis en el paciente colecistectomizado. Se realizaron tres tipos de análisis: i) descriptivos; ii) bivariados; y iii) multivariados de asociación. **Resultados:** En el periodo de Septiembre del 2016 a Noviembre del 2019 se atendieron en el Hospital Universitario Nacional 262 pacientes colecistectomizados con sospecha de coledocolitiasis. De éstos 158 (60.3%) fueron casos (coledocolitiasis confirmada) y 104 (39.6%) fueron controles (coledocolitiasis descartada). Se calcularon OR bivariados para cada una de las variables siendo significativas únicamente la edad un OR de 1.01 y la bilirrubina mayor a 4 con un OR de 1.9. Se calcularon OR para

cada una de las variables, para un valor de  $p < 0,1$  solamente edad, leucocitos mayor a 10.000 y diámetro de la vía biliar mayor a 4mm fueron estadísticamente significativos, siendo el diámetro de la vía biliar mayor a 4mm significativo también para un valor de  $p < 0.05$ . Los OR para edad, leucocitosis y dilatación de la vía biliar fueron 1.01, 1.8 y 2.5 respectivamente. Se realizó un análisis stepwise con el cual se pudieron incluir 243 pacientes, dentro del mismo se encontró que la edad y la bilirrubina mayor a 4 tuvieron un OR de 1.01 (IC 95% 1.00 - 1.03  $P > 0.04$ ) y 1.80 (IC 95% 1.02 - 3.1  $P > 0.04$ ) para el diagnóstico de coledocolitiasis respectivamente.

**Conclusiones** En un estudio retrospectivo de casos y controles que analizó los factores de riesgo asociados con coledocolitiasis en pacientes colecistectomizados, se demostró que la edad, la bilirrubina mayor a 4, el diámetro de la vía biliar y los leucocitos mayor a 10.000 se asocian con el desenlace estudiado, diagnóstico de coledocolitiasis en estos pacientes. Se necesitan más estudios para encontrar asociaciones más fuertes.

## Abstract

**Introduction** Choledocholithiasis is the main cause of biliary tract obstruction, it presents in 5 to 10% of patients with symptomatic cholelithiasis and in 18 to 33% of patients with biliary pancreatitis. In patients without gallbladder a patient can have residual or recidivant choledocholithiasis according to the time of presentation since cholecystectomy, this is a frequent cause in general surgery services. Patients without gallbladder have their own clinical alterations in hepatic function and biliary tract diameter. To apply current scales for prediction of choledocholithiasis in patients with gallbladder in situ, in patients without gallbladder will be a mistake. **Objective:** To study risk factors associated with choledocholithiasis in patients without gallbladder **Materials and Methods:** An observational retrospective case control study will be performed to study the association of demographic, clinical, and imaging test results with choledocholithiasis. Descriptive, bivariate and multivariate type of analysis will be performed. **Results:** 262 patients without gallbladder and with clinical suspicion of choledocholithiasis were attended in the Hospital Universitario Nacional de Colombia. 158 (60.3%) were cases (Choledocholithiasis in the ERCP) and 104 (39.6%) were controls. Bivariate Odds Ratios (OR) were calculated, age, Total Bilirubin >4 had an OR of 1.01 and 1.9 for choledocholithiasis diagnosis. In the multivariate analysis the OR were Age (1.01) , Leukocyte count >10.000 (1.8) and biliary tract diameter >4mm (2.58) for a P value <0.1 for age and Leukocyte count and a P value <0.5 for Biliary tract diameter. In the stepwise analysis to include 243 patients, in which age and Total bilirubin > 4 had an OR of 1.01 and 1.80 respectively. **Conclusion:** In a retrospective case control study, age, bilirubin >4, biliary tract diameter >4mm and Leukocyte count >10.000 were associated with the diagnosis of choledocholithiasis in patients without gallbladder. Further studies are needed to confirm this data.

## Contenido

	Pág.
Resumen.....	VIVI
Lista de tablas .....	X
1. Marco teórico.....	8
2. Justificación .....	12
3. Objetivos.....	13
4. Métodos.....	14
5. Resultados.....	18
6. Discusión.....	21
7. Conclusiones.....	23
A. Anexo: Tablas.....	24
Bibliografía .....	31

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>TABLA 1.</b> Estrategia propuesta para asignar riesgo a paciente con coledocolitiasis ASGE 2010	24
<b>TABLA 2.</b> Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.	25
<b>TABLA 3.</b> Resultado de pruebas paraclínicas.	26
<b>TABLA 4.</b> Frecuencia de presentación de las variables Análisis Bivariado.	27
<b>TABLA 5.</b> Odds Ratio según análisis Bivariado	28
<b>TABLA 6.</b> Odds Ratio Ajustados	29
<b>TABLA 7.</b> Análisis Multivariado utilizando Stepwise	30

## Introducción

La coledocolitiasis es la principal causa de obstrucción de la vía biliar, se presenta en el 5 a 10% de pacientes con colelitiasis sintomática y hasta en el 18 a 33% de pacientes con pancreatitis de origen biliar, para el abordaje diagnóstico de estos pacientes se han creado escalas predictoras para definir la probabilidad de la misma, como se muestra en el marco teórico del trabajo, dichas escalas fueron realizadas con pacientes con vesícula in situ.

En el paciente colecistectomizado, se tiene el concepto de que la coledocolitiasis puede ser residual o recidivante según el tiempo de evolución de su presentación posterior a la colecistectomía, la presentación de dicho cuadro clínico es frecuente en los servicios de cirugía general y se utilizan recursos para su estudio, dentro de ellos diversas pruebas diagnósticas (perfil hepático, ecografía abdominal, colangiografía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) los pacientes que ya no tienen vesícula biliar tienen alteraciones particulares y propias de su estado clínico en dichas pruebas diagnósticas, como alteración del perfil hepático, dilatación de la vía biliar, es por tanto que es un error aplicar las escalas ya existentes desarrolladas en pacientes con vesícula, para calcular la probabilidad de coledocolitiasis en los colecistectomizados.

El objetivo del presente estudio es definir los factores de riesgo asociados con coledocolitiasis únicamente en pacientes colecistectomizados, estudio que hasta el momento no se ha realizado en el mundo y que nos permitiría en el largo plazo crear nuestra propia escala para definir el riesgo en esta población en específico aportando al ejercicio clínico del servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Nacional. Dicho objetivo se cumplirá mediante un estudio retrospectivo de casos y controles de los pacientes colecistectomizados ingresados al Hospital Universitario Nacional con sospecha de coledocolitiasis.

## Marco Teórico

La coledocolitiasis es la principal causa de obstrucción de la vía biliar<sup>1</sup> La coledocolitiasis primaria se origina por cálculos formados de novo en los conductos biliares, la secundaria se debe al paso de los mismos desde la vesícula biliar al conducto biliar<sup>2,5</sup>. La obstrucción del conducto biliar puede llevar complicaciones como la pancreatitis aguda, ictericia y colangitis<sup>3</sup>. La pancreatitis aguda puede ser causada por coledocolitiasis en el 33-50% de los casos con una mortalidad de hasta el 9%<sup>15</sup> y la colangitis aguda puede ser encontrada en el 2-9% de los pacientes con coledocolitiasis con mortalidad de hasta el 24%<sup>15</sup>. Los cálculos que se originan en la vesícula biliar, se denominan residuales cuando se encuentran hasta 2 años después de la colecistectomía y se piensa que cerca del 1 al 2% de pacientes después de una colecistectomía presentarán coledocolitiasis residual<sup>2</sup>. Los factores de riesgo asociados a coledocolitiasis son sexo femenino, ascendencia asiática o americano nativo, historia familiar de colelitiasis, polimorfismos en genes que codifican transportador del colesterol, edad, gestación, síndrome metabólico, colestasis, cirrosis, obesidad, hipertrigliceridemia, ayuno prolongado, pérdida de peso acelerada, bajo ejercicio, fármacos como la ceftriaxona y anticonceptivos orales<sup>8</sup>. La obstrucción biliar de larga data secundaria a varias causas, incluida la coledocolitiasis, puede resultar en enfermedad hepática que progrese a cirrosis, un fenómeno denominado como cirrosis secundaria<sup>17</sup>.

Los cálculos en el conducto colédoco están presentes en el 3-16% de las personas con colelitiasis y en su mayoría son secundarios (por migración desde la vesícula biliar), son asintomáticos en el 5-12% de pacientes<sup>3</sup>. La colangiografía rutinaria intraoperatoria identifica coledocolitiasis en cerca del 10% de pacientes asintomáticos, sugiriendo que la coledocolitiasis tiene un cuadro clínico silente<sup>2</sup> En una pequeña serie de casos la coledocolitiasis asintomática, encontrada mediante colangiografía intraoperatoria rutinaria, permaneció así por 5 años de seguimiento, sin presentar complicaciones secundarias ni requerir tratamiento<sup>4</sup>, además en otro estudio se encontró que puede ser asintomática en el 50% de los pacientes<sup>6</sup>. Cerca del 30% de pacientes pasan el cálculo espontáneamente 6 semanas después del diagnóstico<sup>9</sup>. Por otro lado la coledocolitiasis sintomática se asocia a recurrencia de los síntomas en el 50% de pacientes y presencia de complicaciones serias en el 25% de los mismos<sup>10</sup>.

Cuando es sintomática, la presentación clínica de la coledocolitiasis es el cólico biliar secundario a la distensión del colédoco por su obstrucción parcial o completa, el dolor se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen, dura más de 30

minutos hasta algunas horas y no cambia con la posición corporal<sup>3</sup>. Dicho dolor se puede propagar al hombro derecho y asociarse a ictericia, náusea, emesis, fiebre, acolia y coluria. Se puede presentar la triada de Charcot (Dolor, fiebre e ictericia) que sugiere colangitis, algunos pacientes pueden tener una presentación parecida a malignidad del árbol biliar con ictericia y pérdida de peso, aunque el prurito es una presentación rara, la migración del cálculo puede resultar en pancreatitis aguda presentando: dolor severo epigástrico propagado a dorso, náusea, vómito y distensión abdominal<sup>7</sup>.

Existen diferentes estudios paraclínicos para el abordaje diagnóstico del paciente con sospecha de coledocolitiasis, dichos pacientes tienen frecuentemente alteraciones del perfil hepático. En las primeras 72 horas de obstrucción biliar las transaminasas se elevan marcadamente, seguidas por una elevación más gradual de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina si la obstrucción persiste<sup>3</sup>. Se puede utilizar la ecografía para complementar el estudio aunque el rendimiento del ultrasonido para detectar coledocolitiasis es menor al 50%<sup>11</sup> La ecografía abdominal detecta la dilatación del colédoco con alta sensibilidad, la cual es un signo indirecto de coledocolitiasis. La sensibilidad del ultrasonido para coledocolitiasis es menor que la de la colelitiasis pero puede llegar a ser de hasta el 80% en operadores con experiencia<sup>3</sup> En otros estudios se habla de una sensibilidad fue del 73% con especificidad del 91%<sup>15</sup> en el diagnóstico de la coledocolitiasis. Otras pruebas diagnósticas como la colangiografía por tomografía computarizada que ha mostrado una sensibilidad del 88-96% con especificidad del 75 - 100%<sup>12</sup> La tomografía axial computarizada tiene una alta sensibilidad para la dilatación de la vía biliar, también evalúa otras causas de dolor abdominal y complicaciones de la litiasis biliar<sup>3</sup>. La colangiografía por resonancia tiene una sensibilidad del 85-92% con especificidad del 93- 97% en grandes series<sup>13</sup>.

Dentro de los estudios invasivos, que conllevan riesgos de complicaciones, la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) tiene una sensibilidad del 75-93% con una especificidad del 100% para el diagnóstico de coledocolitiasis<sup>14</sup> y el ultrasonido endoscópico ha mostrado la misma especificidad con una mayor sensibilidad (91% VS 75%) que la CPRE para diagnóstico de coledocolitiasis especialmente cuando los cálculos son menores a 4mm y el colédoco se encuentra dilatado<sup>14</sup>.

Un metaanálisis que comparó la colangiografía por resonancia con la ecoendoscopia para el diagnóstico de coledocolitiasis mostró que la colangiografía por resonancia tiene una sensibilidad del 93% con especificidad del 96% para el diagnóstico. La ecoendoscopia mostró una sensibilidad del 95% con especificidad del 97%<sup>18</sup>. Otro estudio mostró que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la sensibilidad (93 vs 85%) y la especificidad (96 vs 93%) del ultrasonido endoscópico

comparado con la colangiografía<sup>19</sup>. La ultrasonografía endoscópica y la colangiopancreatografía por resonancia magnética detectan coledocolitiasis mayor a 5 mm con el mismo rendimiento diagnóstico. La sensibilidad de la ultrasonografía endoscópica es del 95% con especificidad del 97%. La sensibilidad de la colangiografía es del 93% con especificidad del 96%<sup>3</sup>.

Un metaanálisis que comparó el perfil hepático (Bilirrubina total y Fosfatasa alcalina) con el ultrasonido abdominal para el diagnóstico de coledocolitiasis mostró una sensibilidad del 84% y especificidad de 91% para la bilirrubina mayor a 1.29 mg/dL y de 42% y 97% respectivamente para valores mayor al doble del límite normal. Para la fosfatasa alcalina mayor a 125 UI/L la sensibilidad fue del 92% con especificidad del 79% y del 38% y 97% respectivamente para valores del doble de lo normal<sup>15</sup>. Otro metaanálisis que evaluó el rol predictivo de múltiples paraclínicos usados en el diagnóstico de la coledocolitiasis encontró una sensibilidad del 69% y especificidad del 88% para elevación de la bilirrubina y una sensibilidad del 57% y especificidad del 86% para elevación de la fosfatasa alcalina, en el diagnóstico de la coledocolitiasis<sup>16</sup>.

Teniendo en cuenta que 5 a 10% de los pacientes que son llevados a colecistectomía laparoscópica por colelitiasis sintomática y 18 al 33% de pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar, tienen coledocolitiasis<sup>20</sup>, se han propuesto diversas estrategias para clasificar el riesgo de coledocolitiasis a partir de distintas variables diagnósticas para así guiar la realización de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos. Se conoce que si durante las primeras 24 horas de dolor el perfil hepático es normal y no hay dilatación de la vía biliar en ultrasonido la probabilidad de coledocolitiasis es muy baja<sup>3</sup>. Existen clasificaciones de riesgo como la del National Institute of Health<sup>21</sup> o la utilizada con mayor frecuencia actualmente mostrada en la Tabla 1<sup>22</sup> y presentada por la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) por sus siglas en inglés en 2010.

Un estudio que evaluó la aplicabilidad de las guías ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy guidelines) en casos sospechosos de coledocolitiasis mostró que la definición de grupo de alto riesgo tiene una sensibilidad del 86% y especificidad del 56.2% para la presencia de coledocolitiasis en la CPRE<sup>22</sup>.

La coledocolitiasis ocurre en el 4-24% de pacientes durante un seguimiento de 15 años, se cree que sea causada por bacteriemia y colestasis, factores de riesgo como la dilatación de la vía biliar >13mm y la presencia de divertículos periampulares son factores de riesgo<sup>23,24</sup>. La edad avanzada se asocia a mayor prevalencia de colelitiasis, mayor litogenicidad de la bilis, cálculos por pigmento más frecuentes y aumento del diámetro del colédoco en pacientes

colecistectomizados y con vesícula biliar<sup>26</sup>. Un estudio que buscó factores de riesgo asociados a coledocolitiasis en pacientes geriátricos encontró que la dilatación de la vía biliar (>15mm) y presencia de divertículos periampulares se asociaron con recurrencia de coledocolitiasis, entidades más frecuentes en el anciano<sup>26</sup>.

El diagnóstico de la coledocolitiasis después de la colecistectomía puede ser difícil ya que la ausencia de la vesícula biliar puede llevar a la exclusión de un origen biliar de síntomas específicos alteración del perfil hepático<sup>25</sup>. El ultrasonido es menos exacto en pacientes colecistectomizados, el límite superior del colédoco cambia a 7.6-10mm<sup>25</sup>. En pacientes colecistectomizados el valor predictivo de la dilatación de la vía biliar para coledocolitiasis fue del 71% y el valor predictivo negativo de vía biliar no dilatada para excluir coledocolitiasis fue del 83%<sup>27</sup>. En un estudio retrospectivo descriptivo, que incluyó 12 pacientes con litiasis en el remanente de conducto cístico, todos los pacientes presentaban dolor en Hipocondrio derecho o epigastrio, 75% de los pacientes tenían alteraciones en uno o más paraclínicos del perfil hepático siendo la anormalidad más frecuente en la Gama glutamil transpeptidasa (80%) seguida de la AST, ALT y la fosfatasa alcalina (58.3%)<sup>2</sup>

## Justificación

La coledocolitiasis es una patología frecuente a la que se ve enfrentado el cirujano general, aunque en la literatura médica existen distintas herramientas para su enfoque diagnóstico desde de la probabilidad que tiene el paciente de tenerla a partir del resultado de estudios paraclínicos (Perfil hepático y ecografía hepatobiliar) Dichas escalas fueron desarrolladas para ser aplicadas en el contexto del paciente con vesícula biliar in situ y con colelitiasis sintomática. Diversos estudios nos muestran que los resultados de los paraclínicos se alteran en el paciente colecistectomizado y que por tanto no son aplicables a este grupo de pacientes.

Aunque se tienen datos del rendimiento diagnóstico de algunas alteraciones paraclínicas en su enfoque, no se ha propuesto ninguna escala o protocolo para orientar el estudio del enfoque diagnóstico de la coledocolitiasis en el paciente colecistectomizado.

La caracterización de alteraciones paraclínicas del perfil hepático o de la ecografía hepatobiliar predictoras de coledocolitiasis en estos pacientes nos ayudaría a enfocar de una mejor manera el estudio de estos casos, ahorrar recursos del Hospital Universitario Nacional al definir qué pacientes se benefician de estudios de extensión como la colangiografía o cuales dada su probabilidad de coledocolitiasis se benefician de una CPRE teniendo en cuenta los riesgos asociados a dicho procedimiento.

## Objetivos

### Objetivo General

1. Determinar factores clínicos y paraclínicos asociados con la presencia de coledocolitiasis en el paciente colecistectomizado y aplicar dicha información al paciente colecistectomizado con sospecha de coledocolitiasis.

### Objetivos Específicos

- Caracterizar los pacientes colecistectomizados diagnosticados con coledocolitiasis en el Hospital Universitario Nacional
- Establecer el riesgo de los factores que se asocien con coledocolitiasis mediante medidas de asociación

# Métodos

## DISEÑO ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de casos y controles (septiembre 2016- noviembre 2019) en el cual se la asociación de factores demográficos, clínicos, alteraciones del perfil hepático, hallazgos de la ecografía hepatobiliar, colangiografía y CPRE, con el diagnóstico de coledocolitiasis en el paciente colecistectomizado. La prueba de oro (Gold Standard) para el diagnóstico de coledocolitiasis fue el informe de la Colangiopancreatografía Retrógrada endoscópica (CPRE)

## POBLACIÓN

Todos los pacientes colecistectomizados que ingresen por cuadro de dolor abdominal o síndrome icterico obstructivo con impresión diagnostica inicial de coledocolitiasis atendidos en el Hospital universitario Nacional de septiembre 2016 a noviembre 2019

## CRITERIOS INCLUSION

Paciente de ambos sexos, mayor de 18 años, con antecedente de colecistectomía sin importar tiempo de evolución de la cirugía, que ingresen al Hospital Universitario Nacional con sospecha de coledocolitiasis.

Definición de caso: Paciente colecistectomizado con coledocolitiasis documentada por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Definición de control: Paciente colecistectomizado con coledocolitiasis descartada por colangiografía, ecoendoscopia o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

## CRITERIOS EXCLUSION

Se excluirán pacientes con vesícula biliar in situ, que no tengan diagnóstico claro o la información clínica completa.

## CÁLCULO DE LA MUESTRA

Teniendo en cuenta que se pretende determinar los de riesgo asociados con coledocolitiasis, se realizarán modelos de regresión lineal multivariados que

incluirán todos los posibles predictores. De acuerdo a las simulaciones de Peduzzi et al.<sup>29</sup> se requieren 10 casos por cada una de las variables que se van a incluir en el modelo. Se pretenden incluir al menos 12 variables, es decir unos 120 casos, por lo que un tamaño de muestra de 240 sujetos por variable (entre casos y controles) sería adecuado para tener coeficientes de regresión con un sesgo relativo menor al 10%.

De acuerdo a la estadística del servicio de cirugía (información de junio a diciembre de 2018), se están atendiendo en promedio 8 pacientes colecistectomizados con sospecha de coledocolitiasis al mes.

## **PROCEDIMIENTOS Y RECOLECCION DE INFORMACION**

A partir del análisis del material expuesto en el marco teórico del presente estudio se seleccionaron y definieron las variables que fueron medidas a todos los pacientes. Se diseñará un formato de recolección de datos en RedCap® que permitirá alimentar una única base de datos con o sin internet.

Teniendo en cuenta la estadística de hospitalización diaria del servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Nacional, manejada por los residentes de éste servicio y la estadística del servicio de Gastroenterología de CPRE realizadas, se buscará el diagnóstico de coledocolitiasis como criterio de inclusión y en la revisión de la historia clínica de dichos pacientes se descartarán aquellos que no sean colecistectomizados, como criterio de exclusión.

Se evaluarán los criterios de elegibilidad de los pacientes mostrados previamente y se registrará la información en un solo momento, ya que el presente informa corresponde a los resultados del estudio de casos y controles.

El formato se diligenciará por el investigador principal del presente estudio.

La información de RedCap® será exportada a un formato compatible con Stata.

## **ANALISIS DE INFORMACIÓN**

El presente informe corresponde al análisis de los datos de los pacientes que integra el estudio de casos y controles proyectado hasta el momento.

Se realizarán tres tipos de análisis: i) descriptivos; ii) bivariados; y iii) multivariados de asociación. Para los análisis descriptivos se presentarán las características sociodemográficas y clínicas de los casos y controles.

Se realizarán análisis de regresión logística bivariados y multivariados para determinar los factores clínicos, del perfil hepático y de hallazgos en pruebas paraclínicas, asociados a coledocolitiasis en el paciente sin vesícula biliar.

Las variables que se incluirán serán aquellas que resulten significativas en los análisis multivariados. Se utilizará el programa Stata para el análisis estadístico.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Este proyecto se acoge a la normativa nacional que regula la investigación clínica en Colombia según las resoluciones 8430 de 1993 y la 2378 de 2008, y a los acuerdos internacionales de ética de investigación en humanos (declaración Helsinki). Debido a que es un estudio de tipo retrospectivo y no se realizará ninguna intervención adicional a lo estándar en los pacientes, este estudio se considera sin riesgo y se solicitara al comité de ética la exención del consentimiento informado. Se garantiza que se guardará la debida confidencialidad y privacidad de los pacientes, La información e identificación de cada paciente se codificara para impedir su trazabilidad por personas ajenas al estudio.

Las partes interesadas en desarrollar la pregunta de investigación, tendrán la necesidad de indagar en las historias clínicas de los pacientes con sospecha diagnóstica de coledocolitiasis en el Hospital Universitario Nacional, con el fin de encontrar las variables de estudio. Sin embargo, por tratarse de un documento legal de acceso privado, debe contar con el aval por parte del comité de ética institucional, así como con el compromiso de cada uno de los participantes, que como personal de la salud, tenemos por obligación salvaguardar el contenido de estos documentos, así como la identidad de las personas que aportan la información allí consignada.

Los tres investigadores de este trabajo de investigación somos médicos pertenecientes a la Unidad de cirugía General de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia y a la unidad de clínicas quirúrgicas del Hospital Universitario Nacional, los tres contamos con nuestro certificado de Buenas

Prácticas Clínicas y nuestra ética en el ejercicio de nuestra práctica profesional, dentro del desarrollo de este protocolo no realizaremos ninguna intervención a los pacientes y juntos velaremos por la confidencialidad de la información que se utilizará para el análisis y por el impacto que pueda tener los alcances de nuestra investigación para que el mismo se rija a partir de los parámetros anteriormente descritos

## Resultados

### Análisis Descriptivo

Se ingresaron para la recolección de datos 290 pacientes de los cuales 28 se excluyeron por no cumplir criterios de inclusión del estudio o por información incompleta, dejando así que en el periodo de Septiembre del 2016 a Noviembre del 2019 se atendieron en el Hospital Universitario Nacional 262 pacientes colecistectomizados con sospecha de coledocolitiasis. De éstos 158 (60.3%) fueron casos (coledocolitiasis confirmada) y 104 (39.6%) fueron controles (coledocolitiasis descartada). La edad media de los pacientes fue de 59 años (mínimo de 18 y máxima de 98 años) 59.5% eran mujeres y 40.46% eran hombres. Dentro de las variables clínicas 124 (47%) de los pacientes consultó por ictericia 252 (96.18%) consultó por dolor, solo 73 (23%) consultaron por fiebre. Frente a la presentación menor o mayor a 2 años del procedimiento quirúrgico de colecistectomía, 57% de pacientes lo hicieron después de 2 años y 42% menor a dos años, las características sociodemográficas se resumen en la TABLA 2.

Analizando las variables paraclínicas de los pacientes el promedio de leucocitos de los pacientes fue de 10273, la bilirrubina de 3.6, la fosfatasa alcalina de 339, la Alanino Aminotransferasa de 323, la aspartato Aminotransferasa de 287 y la amilasa de 312. Dentro de las pruebas de imaginología se tuvieron en cuenta la coledocolitiasis por ecografía, por colangiografía y por ecoendoscopia, 46 (20.5%) pacientes tuvieron coledocolitiasis por ecografía, 97 (52%) de pacientes tuvieron coledocolitiasis por colangiografía y 13 (38%) coledocolitiasis por ecoendoscopia. De los pacientes llevados a Colangiopancreatografía Endoscópica el gold standard para el diagnóstico de coledocolitiasis 152 (83%) tuvieron coledocolitiasis evidenciada en el estudio endoscópico dichas variables se encuentran en la TABLA 3.

Se caracterizó también el episodio de coledocolitiasis del paciente, 111 (70%) consultaron por primer episodio, 27 (17%) por el segundo 11(6.9%) por el tercero, 7 (4.43%) por el tercero y solo 1 (0.63%) por el quinto y sexto episodio de coledocolitiasis respectivamente.

### **Análisis Bivariado**

Para el análisis bivariado, dentro de los casos y controles se tuvieron en cuenta las variables sexo, ictericia, fiebre, leucocitosis >10.000, Bilirrubina total >4, amilasa >300, Diámetro de la vía biliar >4mm por ecografía, coledocolitiasis por ecografía, coledocolitiasis por colangiografía, coledocolitiasis por ecoendoscopia y coledocolitiasis por CPRE TABLA 4 60,5% de los controles y 58.8% de los casos eran mujeres, 51% de los controles y 41% de los casos consultaron por ictericia, 94% de los controles y 97% de los casos consultaron por dolor, 30% de los casos y 24% de los controles consultó por fiebre. 60% de los controles y 53% de los casos consultó 2 años después de la colecistectomía, 40% de los controles y 46% de los casos tenían leucocitosis, 25% de los controles y 41% de los casos tenían una bilirrubina mayor a 4, 19% de los controles y 17% de los casos tenían amilasa mayor a 300, 65% de los controles y 83% de los casos tenían una vía biliar mayor a 4mm en la ecografía, 6% de los controles y 31% de los casos tenían coledocolitiasis por ecografía. 7% de los controles y 91% de los casos tenían coledocolitiasis por colangiografía, 5% de los controles y 85% de los casos tenían coledocolitiasis por colangiografía y 100 % de los casos tenían una CPRE positiva mientras que ninguno de los controles la tenía.

Se calcularon OR bivariados para cada una de las variables siendo significativas únicamente la edad y la bilirrubina mayor a 4, teniendo la edad un OR de 1.01 para el diagnóstico de coledocolitiasis y la bilirrubina mayor a 4 un OR de 1.9 para el diagnóstico de coledocolitiasis TABLA 5.

### **Análisis Multivariado**

Para el análisis multivariado sólo se tuvieron en cuenta 148 pacientes entre casos y controles, pues eran los que tenían todas las variables completas. Se calcularon medidas de asociación, en este caso OR para cada una de las variables, para un valor de  $p < 0,1$  solamente edad, leucocitos mayor a 10.000 y diámetro de la vía biliar mayor a 4mm fueron estadísticamente significativos, siendo el diámetro de la vía biliar mayor a 4mm significativo también para un valor de  $p < 0.05$ . Los OR para edad, leucocitosis y dilatación de la vía biliar fueron 1.01, 1.8 y 2.5 respectivamente TABLA 6.

### **Análisis Stepwise**

Para selección de variables significativas se realizó un análisis stepwise con el cual se pudieron incluir 243 pacientes TABLA 7 , dentro del mismo se encontró que la edad y la bilirrubina mayor a 4 tuvieron un OR de 1.01 (IC 95% 1.00 - 1.03 P>0.04) y 1.80 (IC 95% 1.02 - 3.1 P>0.04) para el diagnóstico de coledocolitiasis respectivamente.

## Discusión

La coledocolitiasis en el paciente colecistectomizado tiene una presentación clínica distinta caracterizada por una diferente fisiopatología, la alteración de factores paraclínicos y de imagenología, aunque en el mundo se han desarrollado diferentes herramientas de predicción de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis sintomática o pancreatitis de origen biliar, las validaciones de dichos estudios no incluyeron pacientes sin vesícula biliar.

En este estudio retrospectivo de casos y controles se incluyeron 262 pacientes colecistectomizados con sospecha diagnóstica de coledocolitiasis, de los cuales a 158 (60.3%) se les confirmó coledocolitiasis por Colangiopancreatografía retrograda endoscópica que fue determinado como el estándar de oro. Se evaluaron distintas variables y se realizaron análisis bivariados y multivariados para determinar medidas de asociación de las mismas con el diagnóstico de coledocolitiasis, de las variables evaluadas solamente la bilirrubina mayor a 4 con un OR 1.9 (IC 95% 1.16-3.42  $P>0.01$ ) y la edad avanzada con un OR 1.01 (IC 95% 1,00 -1.03  $P>0,01$ ) se asociaron con coledocolitiasis en el análisis bivariado.

Dentro del análisis multivariado la edad avanzada con un OR 1.01 (IC 95% 0.99 - 1.04  $P>0.01$ ) Leucocitosis con un OR 1.83 (IC 95% 0.89-3.77  $P>0.01$ ) Diámetro de vía biliar  $>4\text{mm}$  con un OR 2.5 (IC 95% 1.05-6.2  $P>0.03$ ) se asociaron con el diagnóstico de coledocolitiasis. Las otras variables: dolor, fiebre y bilirrubina mayor a 4 tuvieron OR mayores a 1 pero con un valor de P no estadísticamente significativo lo que puede ser secundario al poder del estudio.

Se realizó un método de análisis Stepwise para selección de variables significativas con el cual se pudieron incluir 243 pacientes, dentro del mismo se encontró que la edad y la bilirrubina mayor a 4 tuvieron un OR de 1.01 (IC 95% 1.00 - 1.03  $P>0.04$ ) y 1.80 (IC 95% 1.02 - 3.1  $P>0.04$ ) para el diagnóstico de coledocolitiasis respectivamente. Siendo éstos últimos OR ajustados en comparación con los del análisis multivariado.

Aunque no hacía parte de los objetivos del trabajo, se logró recopilar información frente al tiempo de presentación posterior a la colecistectomía, según esta variable

se considera una coledocolitiasis residual (menor a dos años) y recidivante (mayor a dos años) desde la colecistectomía, aunque dicha diferenciación no tiene ningún soporte científico. Dentro de este estudio de casos y controles retrospectivo se demostró que en el análisis bivariado OR 1.2 (IC 95% 0.7-2.1) en el análisis multivariado OR 1.07 (IC 95% 0.4 - 2.4) y en el análisis Stepwise obligando a la aplicación a incluir la variable Presentación mayor a dos años con OR ajustados, dicha variable no es estadísticamente significativa. Lo anterior plantea el interrogante sobre si en verdad existe una diferencia entre la presentación de la coledocolitiasis residual y la coledocolitiasis recidivante.

El trabajo cuenta con limitaciones epidemiológicas, al tratarse de un estudio retrospectivo disminuye el poder del mismo para encontrar asociaciones, ya que la definición de caso y control es diferente no todos los pacientes fueron sometidos a las mismas pruebas diagnósticas, factor que disminuye la capacidad del estudio de encontrar asociaciones de la ecografía, la resonancia, la ecoendoscopia y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con la coledocolitiasis, por esta misma razón, no todos los pacientes fueron sometidos al estándar de oro, teniendo en cuenta que una resonancia o ecoendoscopia negativa descartaba el diagnóstico de coledocolitiasis, finalmente el tamaño de la muestra aunque cumplió con el objetivo propuesto, continúa siendo reducido, hecho que afecta el poder del estudio. Por tanto son necesarios nuevos estudios prospectivos con muestras más grandes para definir asociaciones que el presente estudio no pudo demostrar.

## Conclusiones

En un estudio retrospectivo de casos y controles que estudió los factores de riesgo asociados con coledocolitiasis en pacientes colecistectomizados, se demostró que la edad, la bilirrubina mayor a 4, el diámetro de la vía biliar y los leucocitos mayor a 10.000 se asocian con el desenlace estudiado, diagnóstico de coledocolitiasis en estos pacientes. Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos.

## Anexo

**TABLA 1.** Estrategia propuesta para asignar riesgo a paciente con coledocolitiasis ASGE 2010

Predictores
<b>Predictores muy fuertes</b>
Cálculo en el colédoco evidenciado por UST
Colangitis clínicamente ascendente
Bilirrubina >4 mg/dL
<b>Predictores fuertes</b>
Dilatación del conducto biliar común en la UST (>6 mm con la vesícula in situ)
Nivel de bilirrubina 1,8-4 mg/dL
<b>Predictores moderados</b>
Exámenes bioquímicos hepáticos anormales diferentes a la bilirrubina
Clínica de pancreatitis biliar
Edad >55 años

**TABLA 2.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

<b>Análisis descriptivo</b>	<b>Media</b>	<b>Mínima</b>	<b>Máxima</b>
<b>Edad</b>	59.74046	18	98
<b>Sexo</b>	Mujeres 156 (59.54 %)	Hombres 106 (40.46 %)	
<b>Variable</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
<b>Ictericia</b>	124 (47.33 %)	138 (52.67 %)	
<b>Dolor</b>	252 (96.18 %)	10 (3.82%)	
<b>Fiebre</b>	73 (27.86 %)	189 (72.14%)	
<b>Presentación &gt; 2 años</b>	151 (57.63 %)	111 (42.37 %)	
<b>Leucocitos &gt; 10000</b>	115 (43.89 %)	147 (56.11 %)	
<b>Bilirrubina &gt; 4</b>	92 (35.11 %)	170 (64.89 %)	
<b>Amilasa &gt;300</b>	45 (18.52 %)	198 (81.48 %)	
<b>Coledocolitiasis por ecografía</b>	46 (20.54 %)	178 (79.46 %)	
<b>Coledocolitiasis por colangiografía</b>	97 (52.15 %)	89 (47.85 %)	
<b>Coledocolitiasis por ecoendoscopia</b>	13 (38.24 %)	21 (61.76%)	
<b>Coledocolitiasis por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica</b>	152 (83.06 %)	31 (16.94 %)	

**TABLA 3.** Resultado de pruebas paraclínicas

<b>Análisis Descriptivo</b>	<b>Media</b>	<b>Mínima</b>	<b>Máxima</b>
<b>Leucocitos</b>	10273.93	2790	36000
<b>Bilirrubina</b>	3.600382	0.15	16
<b>Fosfatasa alcalina</b>	339.5516	48	1919
<b>Alanina aminotransferasa</b>	323.5402	8.1	1840
<b>Aspartato aminotransferasa</b>	287.6984	13.4	3178
<b>Amilasa</b>	312.437	12	4664

**TABLA 4.** Frecuencia de presentación de las variables Análisis Bivariado

<b>Variable</b>	<b>Caso</b>	<b>Control</b>
<b>Sexo</b>	Mujeres 93 (58.86 %)	Mujeres 63 (60.58 %)
<b>Ictericia</b>	81 (51.27 %)	43 (41.35 %)
<b>Dolor</b>	154 (97.47 %)	98 (94.23 %)
<b>Fiebre</b>	48 (30.38 %)	25 (24.04 %)
<b>Presentación &gt; 2 años</b>	95 (60.13 %)	56 (53.85 %)
<b>Leucocitos &gt; 10000</b>	73 (46.20 %)	42 (40.38 %)
<b>Bilirrubina &gt; 4</b>	65 (41.14 %)	27 (25.96 %)
<b>Amilasa &gt; 300</b>	26 (17.93 %)	19 (19.39 %)
<b>Coledocolitiasis por ecografía</b>	40 (31.75 %)	6 (6.12%)
<b>Coledocolitiasis por colangiografía</b>	90 (91.84 %)	7 (7.95 %)
<b>Coledocolitiasis por ecoendoscopia</b>	12 (85.71 %)	1 (5.00 %)
<b>Coledocolitiasis por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica</b>	152 (100 %)	0 (0 %)

**TABLA 5.** Odds Ratio según análisis Bivariado

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Intervalo de confianza 95 %</b>	<b>P &gt;  z </b>
<b>Sexo (Mujer)</b>	0.9311	0.5619 - 1.5430	0.782
<b>Edad</b>	1.0181	1.0032 - 1.0332	0.016
<b>Ictericia</b>	1.4923	0.9055 - 2.4595	0.116
<b>Dolor</b>	2.3571	0.6487 - 8.5652	0.193
<b>Fiebre</b>	1.3789	0.7851 - 2.4219	0.264
<b>Presentación &gt; 2 años</b>	1.2925	0.7839 - 2.1311	0.315
<b>Leucocitos &gt; 10000</b>	1.2678	0.7680 - 2.0928	0.354
<b>Bilirrubina &gt; 4</b>	1.9932	1.1605 - 3.4235	0.012
<b>Amilasa &gt; 300</b>	0.9085	0.4712 - 1.7513	0.774
<b>Coledocolitiasis por ecografía</b>	0.1402	0.0567 - 0.3473	0.000
<b>Coledocolitiasis por colangiografía</b>	0.0077	0.0027 - 0.0221	0.000
<b>Coledocolitiasis por ecoendoscopia</b>	0.0088	0.0007 - 0.1076	0.000

**TABLA 6.** OR Ajustados

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Intervalo de confianza 95 %</b>	<b>P &gt;  z </b>
<b>Presentación &gt; 2 años</b>	1.0765	0.4653 - 2.4905	0.863
<b>Edad</b>	1.0120	0.9980 - 1.0423	0.075
<b>Sexo (Mujer)</b>	0.8685	0.3838 - 1.9654	0.735
<b>Ictericia</b>	0.9137	0.3510 - 2.3788	0.853
<b>Dolor</b>	1.1409	0.1410 - 9.2351	0.902
<b>Fiebre</b>	1.5318	0.6049 - 3.8791	0.368
<b>Leucocitos &gt; 10000</b>	1.8355	0.8916 - 3.7790	0.099
<b>Bilirrubina &gt; 4</b>	1.3154	0.5480 - 3.1571	0.539
<b>Amilasa &gt; 300</b>	0.5768	0.2157 - 1.5425	0.273
<b>Diámetro vía biliar &gt; 4 mm</b>	2.5809	1.0591 - 6.2897	0.037

**TABLA 7.** Análisis multivariado utilizando Stepwise

<b>Stepwise</b>			
<b>Variable</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>Intervalo de confianza 95 %</b>	<b>P &gt;  z </b>
<b>Edad</b>	1.0158	1.0003 – 1.0316	0.046
<b>Bilirrubina &gt; 4</b>	1.8085	1.0221 – 3.1999	0.042

---

## Bibliografía

1. Magalhães J, Rosa B, Cotter J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: From guidelines to clinical practice. *World J Gastrointest Endosc.* 2015 Feb 16;7(2):128-34.
2. Jackson P, Evans S. Biliary System in: Townsend C. Sabiston Textbook of surgery. Elsevier. 2017.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016 Jul;65(1):146-81.
4. Caddy GR. Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy. *Ulster Med J.* 2005 Sep;74(2):108-12.
5. 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.
6. Sarli L, Costi R, Gobbi S, Sansebastiano G, Roncoroni L. Asymptomatic bile duct stones: selection criteria for intravenous cholangiography and/or endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1175-1180
7. Costi R, Gnocchi A, Di Mario F, Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 7;20(37):13382-401
8. Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. *Med Clin North Am.* 2008 Jul;92(4):925-60.
9. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg.* 2004 Jan;239(1):28-33.
10. Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. *Med Clin North Am.* 2008 Jul;92(4):925-60.
11. Einstein DM, Lapin SA, Ralls PW, Halls JM. The insensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 725-728

- 
12. Soto JA, Alvarez O, Múnera F, Velez SM, Valencia J, Ramírez N. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1127-1134
  13. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003; 139: 547-557
  14. Karakan T, Cindoruk M, Alagozlu H, Ergun M, Dumlu S, Unal S. EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 244-252
  15. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 26;(2): CD011548.
  16. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 1996;44(4):450.
  17. Collins C, Maguire D, Ireland A. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg*. 2004;239(1):28.
  18. Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 26;(2):CD011549.
  19. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 248-254
  20. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jan;71(1):1-9.
  21. National Institutes of Health state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1–26.
  22. Magalhães J, Rosa B, Cotter J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: From guidelines to clinical practice. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Feb 16;7(2):128-34.
  23. Cheon YK, Lehman GA. Identification of risk factors for stone recurrence after endoscopic treatment of bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:461–4
  24. Keizman D, Ish Shalom M, Konikoff FM. Recurrent symptomatic common bile duct stones after endoscopic stone extraction in elderly patients. *Gastrointest Endosc* 2006;64:60–5.

- 
25. Costi R, Gnocchi A. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 7;20(37):13382-401.
  26. Ross SO, Forsmark CE. Pancreatic and biliary disorders in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001 Jun;30(2):531-45.
  27. Hou LA, Van Dam J. Pre-ERCP imaging of the bile duct and gallbladder. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2013 Apr;23(2):185-97.
  28. Phillips MR, Joseph M, Dellon ES. Surgical and endoscopic management of remnant cystic duct lithiasis after cholecystectomy--a case series. *J Gastrointest Surg.* 2014 Jul;18(7):1278-8
  29. Peduzzi P, Concato J. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1373-9.