



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**FACTORES PREDICTIVOS DE COLEDOCOLITIASIS EN
PACIENTES LLEVADOS A CPRE, CON DIAGNÓSTICO
DE COLELITIASIS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO
NACIONAL DE COLOMBIA**

Héctor Fabian Martínez Muñoz

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía General
Bogotá D.C, Colombia
2020**

**FACTORES PREDICTIVOS DE COLEDOCOLITIASIS EN
PACIENTES LLEVADOS A CPRE, CON DIAGNÓSTICO
DE COLELITIASIS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO
NACIONAL DE COLOMBIA**

Hector Fabian Martinez Muñoz

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al

título de:

Especialista en Cirugía General

Director:

Doctor Edgar Germán Junca

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía General
Bogotá D.C, Colombia
2020**

***A mi madre Alba Doris, mi padre
Héctor Aurelio, mis hermanos
Pablo Fernando y Juan Carlos;
que cada día han estado a mi lado
haciendo realidad este sueño. A mi
hija María Alejandra, que es mi
inspiración en cada propósito que
quiero alcanzar. A mis profesores
DR German Junca, Dr. Caycedo,
Dr. Zapata, que siempre han
mostrado disposición, e interés en
mi crecimiento como Cirujano.***

**¡Qué pequeñas son mis manos...! En
relación con todo lo que la vida ha
querido darme.**

Ramón J. Sénder

RESUMEN

Introducción: La coledocolitiasis se reporta en un 5 a 20% de los pacientes con patología biliar litíásica, con una alta variedad de presentación clínica y riesgo de complicaciones que puede llegar a ser fatal; es muy importante, idear estrategias para su sospecha, diagnóstico y abordaje en el contexto preoperatorio. **Objetivo:** Determinar la fuerza de asociación de los factores predictivos de coledocolitiasis en pacientes con diagnóstico de colelitiasis que se les haya realizado CPRE en el Hospital Universitario Nacional de Colombia. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes atendidos en el HUNC con diagnóstico de colelitiasis y que se les haya realizado CPRE entre junio 2016 y mayo 2019. **Resultados y Discusión:** 292 paciente fueron llevados a CPRE con sospecha de coledocolitiasis, predominio de sexo femenino, promedio de edad de 54 años, se encontró una asociación fuerte entre diámetro de la vía biliar por ecografía, presencia de coledocolitiasis en la ecografía, colangiopancreatografía y pancreatitis aguda con presencia de coledocolitiasis en la CPRE. **Conclusión:** se identifica una asociación predictiva entre el, diámetro de la vía biliar, presencia de cálculos en la vía biliar por ecografía, coledocolitiasis por colangiopancreatografía y pancreatitis aguda, para coledocolitiasis en la CPRE.

Palabras claves: colelitiasis, coledocolitiasis, Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CONTENIDO

	Pág.
Resumen	7
Lista de Símbolos y abreviaturas	11
Introducción	13
1. Marco teórico	
1.1. Fisiopatología Coledocolitiasis	15
1.2. Enfoque Diagnóstico	15
1.3. Sistemas de puntuación y algoritmos	20
2. Objetivos	25
2.1 Objetivo general	25
2.1 Objetivos específicos	25
3. Métodos	27

3.1 Tipo de estudio	27
3.2 Población	27
3.3 Criterios de inclusión	28
3.4 Criterios de exclusión	28
3.5 Variables	28
3.6 Procedimientos y recolección	30
4. Resultados	31
5. Discusión 416.	Conclusiones y Recomendaciones
41	
7. Bibliografía	43

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

HUNC:	Hospital Universitario Nacional de Colombia
CVBC:	Cálculos en la vía biliar común
DVBC:	Diámetro del conducto biliar
CIO:	Colangiografía intraoperatoria
CPRE:	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
EVB:	Exploración quirúrgica/terapéutica de la vía biliar
ASGE:	American Society of Gastrointestinal Endoscopy
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo
FA:	Fosfatasa alcalina
GGT:	γ -glutamyl transferasa
BT:	Bilirrubina total
BD:	Bilirrubina directa
AST:	Aspartato aminotransferasa
ALT:	Alanino aminotransferasa
TC:	Tomografía computarizada
CPRM:	Colangiopancreatografía por resonancia magnética
CL:	Colecistectomía laparoscópica
USL:	Ultrasonografía laparoscópica

INTRODUCCIÓN

La coledocolitiasis se entiende como la presencia de cálculos en la vía biliar común (CVBC), se reporta en un 5 a 20% de los que se someten a colecistectomía laparoscópica por colelitiasis sintomática y entre 18 y 33% de los pacientes con pancreatitis biliar aguda (8), aunque 10 al 15% pueden cursar asintomáticos (7), con riesgo de complicaciones como colangitis aguda que puede llegar a ser fatal; por lo cual es muy importante, idear estrategias para su sospecha, diagnóstico y abordaje en el contexto preoperatorio (33, 34).

Su diagnóstico y manejo han estado en constante evolución en los últimos 30 años, desde la introducción de la colecistectomía laparoscópica en la década de 1990, la colangiografía intraoperatoria (CIO), la exploración laparoscópica de la vía biliar, la difusión de nuevos exámenes de diagnóstico, acceso y avances en calidad de imágenes (13), en consecuencia, la predicción clínica ha evolucionado desde el juicio del médico, la estratificación del grupo de riesgo, a los modelos de predicción, para valorar la necesidad de colangiopancreatografía retrógrada (CPRE) o exploración quirúrgica/terapéutica (EVB) en pacientes con sospecha de coledocolitiasis (2).

Se han identificado gran variedad de combinaciones de variables predictivas, sin embargo, muchos han sido reportados como importantes por algunos autores y como inútiles por otros. Actualmente en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) se aplican los criterios de la *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE), dados por la

sintomatología, pruebas de laboratorio y hallazgos en el ultrasonido (8); realizando CPRE al clasificarlos como de riesgo alto, sin embargo la literatura mundial muestra que esta conducta puede estar en sobreuso, por altas tasas de falso negativos, lo cual puede tener

consecuencias como exposición al paciente a un riesgo innecesario, mayor estancia hospitalaria, aumento de costos. Por lo que se plantea este problema como principio del proyecto.

Para responder la pregunta ¿cuáles son los predictores de alto riesgo de coledocolitiasis en los pacientes con patología biliar que ingresan al HUN?, realizamos una revisión de la literatura en la evolución de criterios diagnósticos y clasificación en grupos de riesgo para abordaje de pacientes con patología de la vía biliar según la sospecha de coledocolitiasis; se enfoca un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, en una cohorte de pacientes, que ingresan en el HUNC con colelitiasis y que se les realizó CPRE por sospecha de coledocolitiasis entre junio del 2016 y mayo del 2019, en quienes se observan y comparan variables clínicas, paraclínicas e imagenológicas, observando sus valores predictivos en el diagnóstico de coledocolitiasis tomando como GOLD standard la CPRE; con los resultados obtenidos se puede construir una base de datos que pueda ser utilizada para realizar un análisis de regresión logística multivariable que pueda en un futuro estudio aplicarse para el desarrollo de una escala, que pueda graduar el riesgo de presentar coledocolitiasis y ser guía para el cirujano en la toma de decisiones.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Fisiopatología Coledocolitiasis

La mayoría de los cálculos de la vía biliar se originan y migran desde la vesícula biliar, una vez en el conducto biliar, pueden llegar al duodeno; de lo contrario, debido al menor diámetro distal en la papila de Váter, algunos permanecen en el colédoco, donde pueden ser fluctuantes, siendo asintomáticos o causar una variedad de problemas de flujo biliar, incluyendo obstrucción completa e ictericia que puede ser responsable de infección biliar y consecuente colangitis ascendente, puede ocasionar problemas de flujo biliar en la fusión del colédoco con el conducto pancreático principal (Wirsung) y desencadenar pancreatitis biliar aguda (7, 13). En la coledocolitiasis primaria parece que el drenaje biliar inadecuado es usualmente el problema subyacente, los adultos mayores con conducto biliar dilatado, divertículo periampular, pacientes con infección recurrente o persistente que afecta el sistema biliar tienen un riesgo elevado de formación de cálculos primarios en los conductos biliares, se observa con mayor frecuencia en poblaciones del este de Asia (9).

1.2 Enfoque Diagnóstico

Paraclínicos: Las pruebas bioquímicas del hígado tienen mayor utilidad al excluir la presencia de CVBC con un valor predictivo negativo (VPN) con resultados completamente normal de más del 97%, mientras que el valor predictivo positivo (VPP) de cualquier

resultado anormal es de sólo el 15% y para la bilirrubina, fosfatasa alcalina (FA) o γ -glutamyl transferasa (GGT), el VPP oscilan entre 25% y 50%, estas aumentan progresivamente con la duración y la gravedad de la obstrucción biliar (8,30,31). Los niveles de FA y bilirrubina pueden elevarse por mecanismos que no están relacionados con CVBC como disfunción del esfínter de Oddi, microlitiasis, numerosas condiciones médicas o síndromes.

Una asociación importante se ha encontrado entre hipertransaminasemia con coledocolitiasis con 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 (37).

En un estudio publicado se comparó las pruebas de enzimas hepáticas realizadas al ingreso y un control preoperatorio, si estas aumentaban, se les realizaba USE o CPRE postoperatoria, si bajaban se realizó colecistectomía sin CIO; los resultados sugieren que los pacientes que presentan evidencia bioquímica o ultrasonográfica de coledocolitiasis cuyos valores de laboratorio bajan rápidamente pueden someterse a colecistectomía con omisión de imágenes y CPRE (25).

Ecografía: Es el estudio de imagen inicial en pacientes con sospecha de coledocolitiasis, ya que es rápido, económico y no requiere radiación. Tiene una sensibilidad del 22 al 55% y especificidad del 91%, detectan con mayor fiabilidad la dilatación de la VB (S. 77 - 87%) (8), sin embargo, es dependiente del operador, con poca precisión para detectar CVBC, ya que la visualización del conducto biliar es a menudo interrumpida por estructuras superpuestas que contienen gas (7).

TAC: La sensibilidad y especificidad de la TC helicoidal en la detección de CVBC es de un 50-88% y 84-98%, respectivamente. Los avances con la TC multicorte ha dado lugar a una

transformación de imágenes de sección transversal a imágenes tridimensionales 3-D, aunque su beneficio sigue siendo desconocido para el diagnóstico de CVB; en un estudio con 163 pacientes con coledocolitiasis confirmada por CPRE sometidos a TC helicoidal, se encontró una precisión de 75,6% en el diagnóstico de coledocolitiasis (3). La nueva generación de TC de 64 detectores en la fase venosa portal tiene una sensibilidad de 72-78% y una especificidad del 96% en la identificación de CVBC (13). Una limitación en su uso es el costo y exposición a la radiación.

Colangiopancreatografía por resonancia magnética: estudio de imagen no invasivo, utiliza las imágenes ponderadas por T2 para visualizar los defectos del flujo o estenosis en la vía biliar, puede proporcionar un excelente detalle anatómico de los conductos biliares y pancreáticos, con una sensibilidad y especificidad del 97,98% y 84,4% respectivamente para coledocolitiasis (4, 7). Se recomienda para pacientes con probabilidad intermedia de coledocolitiasis (8). Sin embargo, es una opción costosa que requiere experiencia significativa para la interpretación y el equipo puede no estar siempre disponible. Los factores limitantes que conducen a resultados falsos negativos incluyen el tamaño del cálculo (< 5 mm de diámetro con sensibilidad de 33% a 71%), con imposibilidad de realizar en situaciones específicas como obesidad mórbida, claustrofobia, la presencia de cuerpo extraño o dispositivo metálico (13).

En julio 2015 (20), se publica un estudio, pacientes que se les realizó CPRM dentro de las 48 horas anteriores a la CPRE, encontrando que la CPRM tiene una especificidad y VPP del 94,4% y 98,0%, respectivamente, pero una sensibilidad y VPN de 80% y 54%, respectivamente; con la conclusión de que un resultado negativo, no es necesariamente creíble, lo que obvia la necesidad y utilidad de la prueba y tiene consecuencias clínicas graves que conduce a cambios en el manejo del procedimiento y aumento de la duración de la estancia, mientras que un resultado positivo conduciría de todos modos a procedimientos endoscópicos y proponen un protocolo en el que el paciente al momento del ingreso se le realice CL + CIO, y si es positiva realizar CPRE.

Ecografía endoscópica: Es una herramienta de diagnóstico eficiente para CVBC, menos invasiva que la CPRE, con una sensibilidad del 89 a 94%, especificidad del 94 a 95%, VPP del 96%, VPN del 92% y precisión global del 93% (5, 8), las complicaciones son raras (0,1 a 0,3%), con limitación en pacientes con divertículos periampulares y/o úlcera duodenal (7, 10). Además, tiene valor importante para determinar otras causas de dilatación de la VBC y estadificación tumoral (14).

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica - C.P.R.E: Es una prueba diagnóstica y terapéutica que se puede realizar antes, durante o después del momento quirúrgico (34), utiliza un endoscopio con cámara de visión lateral para la visualización de la apertura del conducto biliar común en el duodeno, se inyecta material de contraste radiopaco en el conducto biliar común y se toman una serie de radiografías para visualizar defectos de llenado que indican la presencia de cálculos; los cálculos pueden ser extraídos con cestas o trituradas por litotripsia mecánica y extraídas por cestas o globos (16, 17).

Es altamente sensible 83% (95% IC 0.72 a 0.90), específica 99% (95% IC 0.94 a 1.00) (8, 16); recomendada en riesgo alto para coledocolitiasis (8, 21). Dado que es invasivo, requiere sedación y contraste, puede causar complicaciones como, sangrado (0.3-2.0%), infección del tracto biliar (0.6-5.0%), pancreatitis aguda (1.3-6.7%), perforación (0.1-1.1%), con tasas relativamente altas de morbilidad (5-6%) y mortalidad (0.01-0.89%) (8). La esfinterotomía aumenta la tasa de complicaciones al 9,8% (21).

Se usa como patrón de referencia en muchos estudios para la evaluación de la vía biliar, en el diagnóstico de la coledocolitiasis. Hay estudios que indican que la CPRE preoperatoria es significativamente sobre utilizada con tasa terapéutica tan bajas como del 30% y sugiere que la mayoría de los pacientes se benefician de proceder directamente a colecistectomía con CIO y posible exploración (6, 16).

En un estudio (1), con 227 pacientes a quienes se les realizó CPRE y posterior CIO, para determinar la incidencia de cálculos residuales del conducto biliar común, se encontró que de 118 pacientes que tenían CVBC en la CPRE preoperatoria, 20 pacientes tenían CVBC en la CIO. En los 109 pacientes sin CVBC en la CPRE preoperatoria, 9 pacientes presentaron CVBC en la CIO durante la CL, con una incidencia de 8,3% de paso de cálculos a la vía biliar o CPRE preoperatoria falsamente negativa. La incidencia total de CVBC retenidos o recién pasados en la CIO durante la CL después de una CPRE preoperatoria es del 12,9%, aunque no es posible establecer, la historia natural de estos cálculos, se propone considerar el uso rutinario de la CIO en pacientes con CVBC en la CPRE preoperatoria sometidos a CL.

También se ha encontrado (24), una mayor tasa de conversión de CL a abierta en pacientes que se les realizó CPRE pre-operatoria con respecto a pacientes con colelitiasis no complicada, 6.5 vs 2.4% y mayor morbilidad 12.9 vs 9.6% respectivamente; se piensa que esto es por la disrupción del esfínter de Oddi y a la subsiguiente colonización bacteriana del tracto biliar que conduce a inflamación y posterior cicatrización del ligamento hepatoduodenal que dificulta la disección del triángulo de Calot.

Colangiografía intraoperatoria - C.I.O: La fluoro-colangiografía intraoperatoria puede realizarse mediante la inserción de un pequeño catéter en una ductotomía cística o mediante la vesícula biliar y la inyección de contraste yodado con interpretación fluoroscópica en tiempo real por parte del cirujano, puede completarse satisfactoriamente en el 88 al 100% de los pacientes, tiene una sensibilidad de 99% (95% IC 0.83 a 1.00) y una especificidad de 99% (95% IC 0.95 a 1.00) (16), sin embargo implica mayor tiempo entre 10 y 17 minutos para completarse durante una CL, exposición del equipo quirúrgico/paciente a radiación y una tasa de falsos positivos de 2 a 16% (8). Algunos autores la recomiendan de rutina, argumentando una menor incidencia y reconocimiento más temprano de lesión de la vía biliar (12, 15, 26, 34). Existe la necesidad de ensayos grandes y de alta calidad para hacer recomendaciones sobre los beneficios y los daños de la CIO.

Ultrasonografía laparoscópica - USL: Representa la herramienta más reciente para diagnosticar CVBC intraoperatorio, es menos invasiva que la CIO, se requieren habilidades instrumentales y ultrasonográficas específicas, se puede completar con éxito en el 88 al 100% de los pacientes y se puede realizar en 4 a 10 minutos, con una sensibilidad reportada de 71 a 100% y especificidad de 96 a 100% (8, 15), no somete al paciente al riesgo de lesión en las vías biliares y se puede realizar en pacientes embarazadas.

1.3 Sistemas de puntuación y algoritmos

Se han propuesto varios modelos de clasificación, con criterios que se han asociado con mayor riesgo de CVBC como edad, sexo, antecedentes de cólico biliar, ictericia, colangitis ascendente, colecistitis aguda, pancreatitis biliar aguda, bilirrubina total (BT), GGT, FA, AST, ALT, número y tamaño de cálculos de la vesícula biliar y diámetro del conducto biliar (DVBC) en ultrasonografía; varios han alcanzado significancia estadística en el análisis uni o multivariante; sin embargo, muchos no mantienen su valor independiente, además los cálculos pueden entrar o pasar por la VB en el intervalo entre el muestreo de sangre/imagen y la cirugía, generando tanto falsos positivos como falsos negativos. La CPRE, CIO, colangiografía transhepática percutánea y EVB, se consideran estándar de oro para el diagnóstico de la coledocolitiasis, aunque todos son invasivos y asociados con una morbilidad significativa (7, 8, 13).

En un metaanálisis con 22 artículos, sobre predictores de cálculos en la VB, se evidencia todos tienen una especificidad > 90%, pero ninguno tiene una alta sensibilidad (*tabla 1*); la presencia de colangitis, CVBC en la ecografía o ictericia preoperatoria aumenta en gran medida la probabilidad de coledocolitiasis (32).

Tabla 1. Tomado de. GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. VOLUME 44, NO. 4, 1996

Sensitivity and Specificity				
Indicator	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
CBDS on US	0.38	0.27-0.49	1.00	0.99-1.00
Cholangitis	0.11	0.02-0.19	0.99	0.99-1.00
Preop jaundice	0.36	0.26-0.45	0.97	0.95-0.99
Dilated CBD on US	0.42	0.28-0.56	0.96	0.94-0.98
Amylase	0.11	0.02-0.20	0.95	0.93-0.98
Pancreatitis	0.10	0.08-0.12	0.95	0.93-0.97
Jaundice	0.39	0.29-0.49	0.92	0.88-0.97
Bilirubin	0.69	0.48-0.90	0.88	0.84-0.92
Alk phos	0.57	0.46-0.69	0.86	0.78-0.94
Cholecystitis	0.50	0.11-0.89	0.76	0.45-1.00

CI, Confidence interval; US, ultrasound; CBD, common bile duct; amylase, hyperamylasemia; bilirubin, hyperbilirubinemia; alk phos, elevated alkaline phosphatase.

En un estudio publicado en la ASGE en 2001, en pacientes con pancreatitis a quienes se les realizó CPRE o CIO y se registraron enzimas pancreáticas séricas y pruebas hepáticas al ingreso y control en los intervalos de 8 a 24 h, 24-48 h y 48-72 horas después de la presentación, se encontró que cuando cualquier valor de laboratorio aumentaba en el primer día, el 24% de los pacientes tenían CVBC, cuando ningún valor aumentaba, sólo el 8% tenía CVBC (sensibilidad 78%, especificidad 50%, $p < 0,05$); los pacientes con aumento de la enzima pancreática o pruebas hepáticas tuvieron un riesgo 4 veces mayor de CVBC en comparación con los pacientes en los que se mantuvieron constantes o disminuyeron (31).

Michelle Grande, de la Universidad de Roma (29), en el 2003 publicó un estudio, con el objetivo de validar un modelo predictivo para coledocolitiasis, entre pacientes con colelitiasis, sin colecistitis. Los pacientes clasificados de bajo riesgo de CVBC se sometieron a CL sin CIO, y los de riesgo alto se les realizó CPRE antes de la CL. Los resultados mostraron que el DVBC tiene el mayor incremento diferencial ($P, 0,0001$) seguido por BT ($P, 0,001$), número de cálculos biliares ($P, 0,03$) y niveles de FA ($P, 0,05$).

En el 2010 la ASGE (8), publica un estudio donde propone una clasificación para pacientes con colelitiasis, para calcular el riesgo de coledocolitiasis con recomendaciones sobre la conducta así; los pacientes se clasifican en Probabilidad de coledocolitiasis baja ($< 10\%$),

intermedia (10% - 50%) y alta (> 50 %) (tabla 2), siendo el predictor más confiable de coledocolitiasis la presencia de un CVBC visto por ecografía.

Tabla 2. Predictores de coledocolitiasis - ASGE 2010

PREDICTORES	
Muy fuerte	Cálculo de la vía biliar en ecografía transabdominal
	Colangitis ascendente clínica
	Bilirrubina > 4 mg/dL
Fuerte	Vía biliar dilatada > 6 mm con vesícula biliar in situ.
	Nivel de bilirrubina entre 1,8 a 4 mg/dL
Moderado	Prueba bioquímica hepática anormal. Que no sea la bilirrubina
	Edad mayor de 55 años
	Pancreatitis biliar clínica
PROBABILIDAD	
Alta	Presencia de cualquier predictor muy fuerte
	Presencia de ambos fuertes predictores
Intermedia	Todos los demás pacientes
Baja	No existen predictores

Los pacientes de baja probabilidad de coledocolitiasis y candidatos a cirugía pueden realizarse colecistectomía, no se justifica una evaluación biliar adicional preoperatoria; con probabilidad intermedia se benefician de una imagen de la VB adicional preoperatorio o CIO o USL; con alta probabilidad, requieren típicamente CPRE preoperatorio o CIO.

En el 2014 la ASGE, publica un estudio aplicando un modelo de RNA (30) (Tabla 3), para ser comparado con el modelo de regresión logística multivariante (8). Se excluyeron pacientes con colangitis y pancreatitis, las demás se tuvieron en cuenta las mismas variables paraclínicas y hallazgo ecográfico que en el modelo de regresión logística.

Tabla 3. SCORE modelo RNA de la ASGE

$$Z = - 5:661 + (0.252 * DVB) + (1.246 * Estructuras hiperecoicas del conducto biliar) + (4.228 * GGT elevada)$$

$$\text{Probabilidad de CVB en CPRE} = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Con una sensibilidad del 92,74% (IC del 95%: 75-84), especificidad 68,42% (IC del 95%, 54-79), VPP 92,34% (IC 95%, 87-95) y VPN 69,64 (IC del 95%, 55-80), con una precisión del 92% en grupos de alto riesgo y 70% de precisión en la ausencia de CVBC en grupos de bajo riesgo, demostrando ser mejor en ambos extremos, con menos falsos positivos y falsos negativos y mejor precisión general, en pacientes que no cursen con pancreatitis o colangitis.

Otras propuestas, como el de La Universidad Taif de Arabia Saudita (18) en enero 2016, el Hospital Mumbai de la India en mayo del 2016 (19), entre otros (22) que tienen una precisión de predicción alta hasta del 98,3%, nos hablan de la heterogeneidad en la literatura universal, de la necesidad de unificar conceptos, y de un modelo adaptable de forma universal.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Determinar la fuerza de asociación de los factores predictivos de coledocolitiasis en pacientes con diagnóstico de colelitiasis que se les haya realizado CPRE en el Hospital Universitario Nacional de Colombia

2.2 Objetivos específicos

- Describir las variables clínicas, paraclínicas e imagenológicas de los pacientes atendidos en el HUN con diagnóstico de colelitiasis y que se les haya realizado CPRE.
- Determinar la tasa de coledocolitiasis en los pacientes que se les realizó CPRE con sospecha de coledocolitiasis en el HUNC con diagnóstico de colelitiasis.
- Determinar la capacidad predictiva de diferentes variables de presentación clínica, paraclínica y resultados imagenológicos, para coledocolitiasis en pacientes atendidos en el HUNC llevados a CPRE por sospecha de coledocolitiasis.
- Describir otros hallazgos y complicaciones en la CPRE, en relación con el hallazgo o no de coledocolitiasis.

- Determinar tasa de colecistectomía que requirió conversión, en relación con el hallazgo o no de coledocolitiasis.

3. MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Estudio retrospectivo de cohortes de pacientes atendidos en el HUNC con diagnóstico de colelitiasis y que se les haya realizado CPRE.

3.2 Población

Pacientes ingresados al HUN con diagnóstico de colelitiasis entre julio del 2016 y mayo del 2019, a quienes se les haya realizado CPRE por sospecha de coledocolitiasis.

3.3 Criterios de inclusión

- Ingresado en HUNC
- Diagnóstico de colelitiasis determinado por historia clínica.
- Paciente que se le haya realizado CPRE con sospecha de coledocolitiasis.

3.4 Criterios de exclusión

- Patología hepática que pueda producir alteración en las pruebas de función hepática.
- Antecedente quirúrgico que implique la vía biliar, duodeno, hígado, que puedan producir cambios morfológicos de la vía biliar.

3.5 Variables

Variables de exposición

La variable de exposición que definirá el ingreso a la cohorte será el diagnóstico de coledocolitiasis y que se les haya realizado CPRE por sospecha de coledocolitiasis durante el período de estudio.

Para el modelo de predicción, se utilizarán como variables de exposición, las siguientes:

- Variables demográficas:
 1. Edad
 2. Sexo
- Variables clínicas:
 3. Dolor abdominal
 4. Náuseas-emesis
 5. Ictericia
 6. Colangitis
 7. Pancreatitis aguda

- Variables paraclínicas

- 8. Bilirrubina total

- 9. Bilirrubina directa

- 10. ALT

- 11. AST

- 12. FA

- 13. Leucocitos

- 14. Hemoglobina

- 15. Plaquetas

- 16. Amilasa

- Hallazgos en ecografía

- 17. Diámetro del conducto biliar común (mm)

- 18. Coledocolitiasis

- Hallazgos en colangiografía

- 19. Coledocolitiasis

- Hallazgos en CPRE

- 20. Coledocolitiasis

- 21. Complicaciones

- 22. Otros hallazgos

Variable de desenlace

La principal variable de desenlace será la presencia o no de coledocolitiasis de acuerdo a resultados de la CPRE.

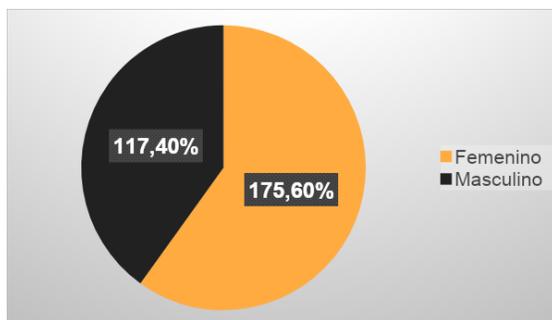
3.6 Procedimientos y recolección

- Con la información presentada previamente, se diseñó un formato de captura de información con las variables presentadas. Se utilizó RedCap para realizar la captura electrónica de la información.
- El formato de captura electrónica se sometió a una prueba piloto para ajustar el diseño.
- Se revisó cada historia clínica para aplicar el formato de recolección de datos.
- La recolección de datos se realizó por un médico en entrenamiento de cirugía general, se revisó cada historia de pacientes atendidos en el HUN con diagnóstico de colelitiasis, de los que se tomó la muestra de pacientes que cumplieron criterios de inclusión, con ayuda de medios magnéticos y conservando toda la información en una base de datos electrónica, protegida con contraseña, para evitar su manipulación.
- Al completar la base de datos se realizó un análisis de la calidad de la información. Se identificaron valores atípicos o desviaciones inusuales y se corroboró con la fuente primaria de la información (historia clínica).
- Para su análisis, se exportó la base de datos en RedCap a un formato plano, de análisis estadístico STATA 15. Donde se crearon tablas estadísticas, gráficas, y se emparejan variables, para interpretar y crear conclusiones.

4.RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 292 pacientes, que cumplían los criterios de inclusión y en quienes se realizó CPRE con sospecha de coledocolitiasis, se excluyeron 20 pacientes en quienes, la imagen previa (ECO, CRM) sospechaba otra causa de obstrucción de vía biliar y pacientes con CPRE previa. Se evidencia predominio de sexo femenino con un 59.9% (n=175) (*figura 1*), con una mediana para la edad de 54 años (RIC 56-70).

Figura 1 Distribución por género en los pacientes llevados a CPRE con sospecha de coledocolitiasis en el HUNC



Se observa en la distribución de sexos entre los pacientes que se encontraron con CPRE positiva para coledocolitiasis, una distribución similar, con predominio de mujeres n:144 (59%). (*tabla 4*).

Tabla 4. Distribución por sexo según resultado de CPRE en el HUNC

SEXO	COLEDOCOLITIASIS EN CPRE		TOTAL
	NO	SI	
MUJER	31	144	175
HOMBRE	18	99	117
TOTAL	49	243	292

En la sintomatología, las náuseas y/o emesis se presentaron en un 79.8% (n=233), dolor abdominal en un 96.6% (n=282), ictericia en un 66.8% (n=195), colangitis en un 21.6% (n=63), y pancreatitis aguda en un 26.7% (n=78).

Los leucocitos presentaron una mediana de 8820 (RIC 6742.5-12175), la hemoglobina de 10.9 g/dl (RIC 12.9-15.27), las plaquetas fueron de 275822 ± 99579 , la de la bilirrubina total fue de 4.29 ± 3.11 mg/dl y la de la bilirrubina directa fue de 3.39 ± 2.59 mg/dl. Por su parte la mediana de la transaminasa glutámico pirúvica fue de 266 (RIC 133-448 U/L). La mediana de la transaminasa glutámico oxalacética fue de 159 (RIC 86-315 U/L). La fosfatasa alcalina fue de 226 (RIC 157-241 UI/L), y la amilasa fue de 66 (RIC 44-182 U/L).

En los hallazgos ecográficos, el diámetro de la vía biliar presentó una mediana de 7.65 (RIC 5-9.9 mm). El 18.4% (n=54) recibió diagnóstico de coledocolitiasis (*tabla 5*), entre los pacientes con ecografía negativa para coledocolitiasis el 82.7% (n=192), presentaron CPRE positiva para cálculo de la vía biliar, y entre los que tuvieron ecografía positiva para coledocolitiasis 83.3% (n=45) se confirmó en la CPRE (*tabla 6*).

Tabla 5 Hallazgos ecográficos en los pacientes llevados a CPRE en el HUNC

COLEDOCOLITIASIS EN ECOGRAFÍA	n	Porcentaje
NO	232	79.5
SI	54	18.4
Sin dato	6	2.1
Total	283	100

Tabla 6. distribución de pacientes según relación ECOGRAFÍA y CPRE positivas o negativas para coledocolitiasis

COLEDOCOLITIASIS EN ECOGRAFÍA	COLEDOCOLITIASIS EN CPRE		Total
	NO	SI	
NO	40	192	232
SI	9	45	54
Sin dato	0	6	6
Total	49	243	292

Se realizó colangiorensonancia en la mitad de los pacientes 51%, (*figura 2*) encontrando una relación positiva predictiva de coledocolitiasis en la CPRE, con un OR de 4.8 (p.0.003 IC 95%), aunque llama la atención la alta tasa de falsos positivos 17/130 (13%) (*Tabla 7*).

Figura 2. distribución de pacientes según se realizó o no CRM

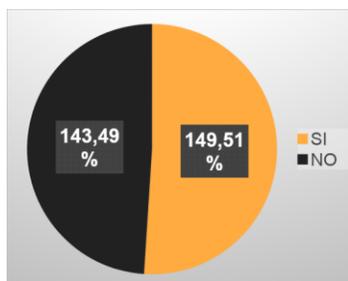


Tabla 7. distribución de pacientes según relación CRM y CPRE positivas o negativas para coledocolitiasis

COLEDOCOLITIASIS EN CPRE	COLEDOCOLITIASIS EN CRM		Total
	NO	SI	
NO	8	17	25
SI	11	113	124
Total	19	130	149

Los hallazgos en la CPRE dan cuenta de coledocolitiasis en un 83.2% (n=243). De otros hallazgos el más frecuente fue el síndrome de Lemmel en el 3.42% (n=10), estando en segundo lugar la estenosis del colédoco con un 3.08% (n=8) y en tercer lugar de presentación se encontró duodenitis erosiva y síndrome de Mirizzi cada uno con 3 casos 1.03 % (tabla 8).

Tabla 8. Otros hallazgos descritos en las CPRE en el HUNC

Otro hallazgo	n	%
Estenosis Colédoco	9	3,08
Lemmel	10	3,42
Duodenitis Erosiva	3	1,03
Mirizzi	3	1,03
Odditis	2	0,68
Tumor Ampular	2	0,68
Colangitis Esclerosante Primaria	1	0,34
Coledocolitiasis Vs Lesión Neoplásica	1	0,34
Disquinesia De La Vía Biliar	1	0,34
Fistula Biliar	1	0,34
Trastorno De Vaciamiento Gástrico	1	0,34
Vía Biliar Dilatada	1	0,34
Ninguna	254	86,99
Total	292	100

Complicaciones durante la CPRE se presentaron en un 8.21% (n=24); y se encontró una tasa de CPRE fallida en 23 (7.8%) que en el estudio se define como la imposibilidad de canalizar la ampolla o no poder franquear el cálculo; coledocolitiasis residual encontrado en 2 casos (0,68%) en las que fue necesario una nueva CPRE para resolver la coledocolitiasis, pancreatitis post-CPRE en el 5,48% (n=16), sangrado papilar el cual se resolvió con manejo local en el 1,71% (n=5) (tabla 9).

Tabla 9. Distribución de los hallazgos: complicaciones, CPRE fallida, y manejo con STENT en pacientes a quien se realiza CPRE en el HUNC

Complicación	n	%
Sangrado Papilar	5	1,71
Pancreatitis	16	5,48
Coledocolitiasis Residual	2	0,68
Migración de stent plástico a colédoco	1	0,34
Total	24	8,21

Fallida	33	11,30
----------------	-----------	--------------

STENT	13	4,45
--------------	-----------	-------------

La resolución quirúrgica de los casos fue más frecuente para colecistectomía laparoscópica con un 82,53% (n=241), entre los pacientes llevados a colecistectomía laparoscópica 10 (3.98%) se convirtieron a laparotomía; 11.3% (n=33) se difirió manejo quirúrgico (tabla 10).

Tabla 10. Distribución de la resolución quirúrgica en los pacientes llevados a CPRE en el Hospital Universitario

Colecistectomía	n	Porcentaje
Laparoscopia	241	82,53
Diferida	33	11,30
Convertida	10	3,42
Abierta	8	2,74
Total	292	100

Al determinar la relación estadística entre las variables clínicas, paraclínicas y de resultado con el diagnóstico de colelitiasis en la CPRE, se encontró diferencia para la pancreatitis, diámetro de la vía biliar, cálculo de la vía biliar por ecografía, coledocolitiasis por CRM con una asociación positiva predictiva de coledocolitiasis en CPRE (tabla 11).

Tabla 11. Probabilidad encontrada entre las variables del estudio y el diagnóstico de coledocolitiasis determinado en la CPRE en el Hospital Universitario

Variable	p	OR	Ic 95%
Género	0,602	1.18	0.6 – 2.2
Náusea/vómito	0,699	0.8	0.3 – 1.8
Dolor abdominal	0,230	2.4	0.5 – 10
Ictericia	0,593	2.4	0.57 – 10
Colangitis	0,150	1.8	0.79 – 4.5
Pancreatitis	0,076	2.07	0.9 - 4.6
Leucocitos	0,434	1.0	0.9 – 1.0
Hemoglobina	0,517	1.05	0.9 – 1.2
Plaquetas	0,310	0.9	0.9 – 1.0
Bilirrubina total	0,133	0.8	0.67 - 1.05
Bilirrubina directa	0,340	1.1	0.86 – 1.5
TGP	0,576	0.9	0.99 – 1.0
TGO	0,827	1.0	0.99 – 1.0
Fosfatasa alcalina	0,308	0.9	0.99 – 1.0
Amilasa	0,258	1.0	0.99 – 1.0
Diámetro vía biliar	0,085	0.8	0.7 – 1.01
Colangiografía	0.003	4.8	1.7 – 13.7
Coledocolitiasis por ecografía	0,717	1.3	0.2 – 6.7

5. DISCUSIÓN

Este trabajo fue realizado en el Hospital Universitario Nacional de Colombia; como institución líder en el país, es centro de referencia donde ingresan pacientes de todas las regiones del país, la Unidad de Cirugía general y en general la institución cuenta con una alta infraestructura, con acceso a ayudas diagnósticas como resonador, servicio de gastroenterología, endoscopia intervencionista, personal en imagenología con una alta preparación y experiencia, que nos permite aprovechar para realizar estudios de investigación con el fin de proyectarnos a la comunidad científica, académica y a la población general.

La patología biliar es una de las causas más frecuentes de consulta, con una prevalencia de la enfermedad de cálculos biliares en la población general de 6 a 15% (16) y en nuestra población con una prevalencia de coledocolitiasis 15.3% en pacientes colecistectomizados por colelitiasis sintomática (26), se realizó este trabajo previa autorización de comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia y del HUNC, con la revisión de historia clínica de pacientes ingresados desde junio del 2016 hasta mayo del 2019, con diagnóstico de colelitiasis, y en quienes se realizó CPRE por sospecha de coledocolitiasis, realizando un perfil, con variables clínicas, paraclínicas, resultado de ecografía, colangiografía, los cuales se relacionan con resultado final de presencia o no de coledocolitiasis en CPRE, además se tomaron datos sobre complicaciones generales en CPRE, otros hallazgos en la CPRE y su relación con abordaje quirúrgico de colecistectomía.

Consideramos que la muestra a estudio es adecuada, con predominio de mujeres 59%, y una media de 54 años, lo que está de acorde a lo reportado con mayor prevalencia de la enfermedad de cálculos biliares en las mujeres (16) y a mayor edad (40); la CPRE confirmó coledocolitiasis en el 83%, lo que indica que en el HUNC se tiene una alta tasa asertiva de sospecha de cálculos en la vía biliar, con una baja tasa de CPRE negativas.

Entre las variables estudiadas, encontramos una asociación predictiva positiva con un OR de 2.07 entre la presencia de pancreatitis y coledocolitiasis, lo que esta de acuerdo con la literatura (18), y asociado a que la pancreatitis es una condición en la que se requiere una obstrucción de la vía biliar en la confluencia biliopancreática; sin embargo, hay estudios que no han podido demostrar esta asociación (40).

Los cálculos del conducto biliar común se presentan de múltiples maneras, desde pacientes asintomáticos, clínica biliar obstructiva, hasta complicaciones como colangitis o pancreatitis que puede resolverse si el cálculo del conducto biliar común pasa espontáneamente al duodeno (54% a 73%) (16), en el estudio con las variables clínicas, incluyendo la presencia de colangitis e ictericia, y las variables paraclínicas no se encontró una asociación fuerte predictiva para la presencia o no de coledocolitiasis en la CPRE; aunque los datos arrojan cifras con valores promedio de bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, en puntos de corte similares a lo reportado en la literatura (16, 40), no se pudo demostrar, una asociación estadísticamente significativa en esta muestra (*tabla 11*), observado también en un estudio con 165 pacientes con coledocolitiasis, en quienes se estudió la presentación clínica como dolor abdominal, ictericia, fiebre, colangitis, pancreatitis, en la que solo se encontró una asociación para coledocolitiasis en pacientes con fiebre mayores de 70 años (40); en otro estudio reciente se encontró como factor predictivo neutrófilos >12000, edad > 80 años, GGT > 300, FA > 180 aunque se investigaron variables clínicas y otras preclínicas, el análisis de regresión logística no interpretó otras como de asociación fuerte para coledocolitiasis (41); y esto se puede deber a una variabilidad importante en los resultados de laboratorio con valores extremos desde la normalidad hasta muy elevados (ej.

bilirrubinas totales min en 0.2 - máx. 18 mg/dl), esto asociado a una alta tasa de CPRE positivas en nuestra institución, con una población de comparación (CPRE negativa) pequeña (17%), produce valores de "p" estadísticamente no significativos, por lo que se requiere una muestra más grande para poder dar una recomendación.

Otro dato importante, son los hallazgos ecográficos, encontrando una asociación débil entre el diámetro de la vía biliar y coledocolitiasis, el cual es un fuerte predictor en diferentes estudios, (40); esto puede explicarse por, la muestra pequeña de pacientes en el que la ecografía reportó coledocolitiasis positiva (18 %), además de una alta variabilidad en los datos reportados, con valores promedio y mediana de diámetro de la vía biliar semejantes tanto en grupo de CPRE positiva como negativa (7.4 y 7.5 vs 7.9 y 7.65 mm respectivamente) que impide realizar una distribución con una curva normal y una comparación estadísticamente significativa con los resultados de CPRE; la literatura reporta precisión diagnóstica de la ecografía variables, con sensibilidad desde 0.32 hasta 1.0 y especificidad de 0.77 a 0.97 (16); esto pone de manifiesto la alta dependencia radio-operador y variabilidad interinstitucional, se recomienda para estudios futuros, reducir la variabilidad, teniendo en cuenta sólo ecografías realizadas en un solo centro y con una muestra de pacientes más grande.

La Colangiorensonancia es una ayuda diagnóstica no invasiva que las guías nos indican realizar en paciente con riesgo intermedio de coledocolitiasis (8, 39), encontramos una asociación positiva que confirma lo evidenciado en la literatura (4, 20), entre la presencia de coledocolitiasis en la colangiorensonancia y coledocolitiasis en CPRE, con un OR de 4.8 (p.0.01 IC 95%); aunque llama la atención la alta tasa de falsos positivos (13%), lo cual está por encima de lo reportado, hay que considerar que en la historia natural de la coledocolitiasis, una de las posibilidades es el paso de los cálculos de forma espontánea, como se ha demostrado en otros estudios (38), en este caso se encuentra una diferencia entre el tiempo promedio entre la CRM y la CPRE entre los pacientes falsos positivos vs verdaderos positivos de 3.4 vs 2.6 días respectivamente, lo cual podría plantear para un problema de investigación. Dado que no todos los pacientes con CRM negativas para coledocolitiasis entraron en el estudio, no es posible calcular valores predictivos

Entre las CPRE realizadas se encuentran algún tipo de complicación, con menor frecuencia a lo reportado en otros estudios (8.5% vs 12.9 %) (24); y una tasa de CPRE fallida que en el estudio se define como la imposibilidad de canalizar la ampolla o no poder franquear el cálculo, lo que exponía al paciente a una segunda CPRE y en pocos casos a requerir manejo quirúrgico para resolver la coledocolitiasis, sin embargo no se evidenciaron casos de mortalidad, hay una alta variabilidad con lo reportado en la literatura, en un estudio regional Bogotá, se reporta CPRE fallida del 45% con mortalidad del 5.41% (28), lo que demuestra su importancia y abre puertas para trabajo de investigación; coledocolitiasis residual encontrado en 3 casos que persistían con clínica bilio-obstructiva y fue necesario nueva CPRE para resolver, sin embargo con lo reportado en la literatura (1,2 vs 16.9%) (1), además una tasa terapéutica (87% vs tan baja como 30%) (6), se puede demostrar un alta eficiencia de la CPRE en el HUNC; otras complicaciones como pancreatitis post-CPRE se encuentran en un orden similar a lo reportado en literatura mundial (11).

En 3.98% (n=10) de los pacientes llevados a colecistectomía laparoscópica fue necesario la conversión a laparotomía, similar a lo hallado en un estudio realizado en esta misma institución (26) y en la literatura (24), sin diferencia entre los pacientes con hallazgos o no de coledocolitiasis en la CPRE, la principal causa de conversión fue asociada a un gran proceso inflamatorio que involucraba vesícula biliar y estructuras vecinas, y en 2 casos se requirió exploración de vía biliar por CPRE previa fallida.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Entre los modelos propuestos en la literatura y lo encontrado en el estudio se identifica una asociación predictiva entre el, diámetro de la vía biliar, presencia de cálculos en la vía biliar por ecografía, coledocolitiasis por colangiografía y pancreatitis aguda, para coledocolitiasis en la CPRE

Otras variables como bilirrubinas, fosfatasa alcalina, transaminasas, aunque evidencian valores promedio similar a lo reportado en otros estudios, la asociación predictiva con coledocolitiasis en la CPRE, en este estudio no es estadísticamente significativa. Además, llama la atención que la presencia de colangitis, en este estudio no mostró una asociación estadísticamente significativa.

Muchas personas pueden tener cálculos en el conducto biliar común a pesar de tener clínica (ictericia, dolor abdominal) o pruebas de función hepática negativas, los hallazgos clínicos y/o bioquímicos no pueden usarse de forma aislada como prueba predictiva de cálculos en la vía biliar.

La presencia de cálculos en la vía biliar por ecografía o por colangiografía, son un examen radiológico no invasivo altamente efectivo para confirmar la presencia de coledocolitiasis.

La ecografía transabdominal se recomienda como una investigación preliminar para coledocolitiasis, sin embargo, no debe considerarse una prueba sensible, para esta afección.

Se necesitan más estudios de alta calidad metodológica, prospectivos, con una muestra de pacientes más alta, para determinar en nuestra población la precisión predictiva de coledocolitiasis, con variables clínicas, función hepática y ecografía.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 - R.A. Pierce, J.A. Spittler, D.J. Tessier, J.M. Liaw, S.C. Lall, L.M. Melman, M.M. Frisella, L.M. Todt, L.M. Brunt, V.J. Halpin, J.C. Eagon, B.D. Matthews. Incidence of residual choledocholithiasis detected by intraoperative cholangiography at the time of laparoscopic cholecystectomy in patients having undergone preoperative ERCP. *Surg Endosc* (2008) 22:2365–2372.
- 2 - Miroslav Stojadinovic, Tomislav Pejovicb. Regression tree for choledocholithiasis prediction. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2015, 27:607–613
- 3 - Chih-Wei Tseng, Chun-Chia Chen, Tseng-Shing Chen, Full-Young Chang, Han-Chieh Lin and Shou-Dong Lee. Can computed tomography with coronal reconstruction improve the diagnosis of choledocholithiasis?. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Oct;23(10):1586-9
- 4 - Jason T. Toppi, Mary Ann Johnson, Patrick Page, Adrian Fox. Magnetic resonance cholangiopancreatography: utilization and usefulness in suspected choledocholithiasis. *Royal Australasian College of Surgeons* 26 August 2014.
- 5 - Abdulrahman Aljebreen, Nahla Azzam and Mohamad A Eloubeidi. Prospective study of endoscopic ultrasound performance in suspected choledocholithiasis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23 (2008) 741–745

- 6 - Christine J. O'Neill, Donna M. Gillies and Jon S. Gani. Choledocholithiasis: overdiagnosed endoscopically and undertreated laparoscopically. ANZ J Surg. 2008 Jun;78(6):487-91
- 7 - Christopher Molvar, Bryan Glaenger. Choledocholithiasis: Evaluation, Treatment, and Outcomes. Semin Intervent Radiol 2016; 33:268–276
- 8 - American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2010 Jan;71(1):1-9.
- 9 - A. G. Johnson and S. W. Hosking. Appraisal of the management of bile duct stones. J. Surg. 1987, Vol. 74, July, 555-560
10. - Jae Geun Park, Ki Bae Kim, Joung-Ho Han, Soon Man Yoon, Hee Bok Chae, Sei Jin Youn, and Seon Mee Park. The Usefulness of Early Endoscopic Ultrasonography in Acute Biliary Pancreatitis with Undetectable Choledocholithiasis on Multidetector Computed Tomography. Korean J Gastroenterol Vol. 68 No. 4, 202-209
- 11 - Delgado Cardona, Lidsay Airiny. Factores de riesgo relacionados con pancreatitis e hiperamilasemia posterior a colangiopancreatografía endoscópica retrograda / Post endoscopic retrograde cholangiopancreatography and asymptomatic hyperamylasemia related risk factors. Otra thesis, Universidad Nacional de Colombia.
- 12 - James Horwood, Fayaz Akbar, Katherine Davis, and Richard Morgan. Ann R Coll. Prospective evaluation of a selective approach to cholangiography for suspected common bile duct stones. Surg Engl. 2010 Apr; 92(3): 206–210.
- 13 - Renato Costi, Alessandro Gnocchi, Francesco Di Mario, and Leopoldo Sarli. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. World J Gastroenterol. 2014 Oct 7; 20(37): 13382–13401

-
- 14 - Sotoudehmanesh R, Nejati N, Farsinejad M, Kolahehdoozan S. Middle East. Efficacy of Endoscopic Ultrasonography in Evaluation of Undetermined Etiology of Common Bile Duct Dilatation on Abdominal Ultrasonography. *J Dig Dis*. 2016 Oct;8(4):267-272.
- 15 - Amal KN, Smith H, Ratnasingham K, Siddiqui MR, McLachlan G, Belgaumkar AP. *Ann R Coll*. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of laparoscopic ultrasonography and intraoperative cholangiography in detection of common bile duct stones. *J Surg Engl*. 2016 Apr;98(4):244-9.
- 16 - Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, Davidson BR. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 26;(2):CD010339.
- 17 - Giljaca V, Gurusamy KS, Vaughan J, Stimac D, Davidson BR. Tests for diagnosis of common bile duct stones (Protocol). *The Cochrane Library* 2013, Issue 1
- 18 - Bilal O. Al-Jiffry, Samah Khayat, Elfatih Abdeen, Tasadooq Hussain, Mohammed Yassin. A scoring system for the prediction of choledocholithiasis: a prospective cohort study. *Ann Saudi Med*. 2016 Jan-Feb;36(1):57-63.
- 19 - Kamath SU, Dharap SB, Kumar V. Scoring system to preoperatively predict choledocholithiasis. *Indian J Gastroenterol*. 2016 May;35(3):173-8.
- 20 - Jayson D Aydelotte, Jawad Ali, Phuong T Huynh, Thomas B Coopwood, John M Uecker, Carlos VR Brown. Use of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Clinical Practice: Not as Good as We Once Thought. *J Am Coll Surg* 2015; 221:215e219
- 21 - Krzysztof Kujawski, Magdalena Stasiak, and Jacek Rysz. Qualification for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and treatment of extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis. *Arch Med Sci*. 2015 Dec 10; 11(6): 1213–1216.

22 - Jingjing L. Sherman, Emily W. Shi, Nalin E. Ranasinghe, Muthu T. Sivasankaran, Jake G. Prigoff and Celia M. Divino, Sherman et al. Validation and improvement of a proposed scoring system to detect retained common bile duct stones in gallstone pancreatitis. *J. surg.* 2015.01.005

23 - Dana A. Telem, Kimberly Bowman, John Hwang, Edward H. Chin, Scott Q. Nguyen, Celia M. Divino. Selective Management of Patients with Acute Biliary Pancreatitis. *J Gastrointest Surg* (2009) 13:2183–2188

24 - Jan Siert Kayitsinga Reinders, Dirk Joan Gouma, Joos Heisterkamp, Ellen Tromp, Bert van Ramshorst and Djamila Boerma. Laparoscopic cholecystectomy is more difficult after a previous endoscopic retrograde cholangiography. *HPB*, 2013-03-01, Volúmen 15, Número 3, Pages 230-234.

25 - Andrew J. Riggle, Michael W. Cripps, Lainya Liu, Madhu Subramanian, Paul A. Nakonezny, Steven E. Wolf, Herb A. Phelan. An analysis of omitting biliary tract imaging in 668 subjects admitted to an acute care surgery service with biochemical evidence of choledocholithiasis. *The American Journal of Surgery* (2015) 210, 1140-1146

26 - Pinillos Navarro, Pilar Carola. Factores pronósticos asociados con desenlaces clínicos de los pacientes llevados a colecistectomía en el Hospital Universitario Nacional de Colombia: estudio de cohortes. Otra thesis, Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá. (2019).

27 - M. Khalfallah, W. Dougaz, R. Bedoui, I. Bouasker, Y. Chaker, R. Nouira, C. Dziri. Validation of the Lacaine-Huguier predictive score for choledocholithiasis: Prospective study of 380 patients. *Journal de Chirurgie Viscérale*, Volume 149, Issue 1, February 2012, Pages 70-77

28 - Fontalvo Romero, Yesenia Del Pilar. Manejo de la colecistocolocolitiasis en el Hospital La Samaritana de junio del 2006 a junio del 2011. Otra thesis, Universidad Nacional de Colombia. (2012)

29 - Michele Grande, Alfonso Torquati, Gianfranco Tucci, Francesco Rulli, Ottavio Adorisio, and Attilio Maria Farinon. Preoperative Risk Factors for Common Bile Duct Stones: Defining the Patient at High Risk in the Laparoscopic Cholecystectomy Era. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques*. Volume 14, Number 5, 2004

30 - Predrag Jovanovic, Nermin N. Salkic, Enver Zerem. Artificial neural network predicts the need for therapeutic ERCP in patients with suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2014; 80:260–268.

31 - Matthew E. Cohen, Lori Slezak, Carolyn K. Wells, Dana K. Andersen and Mark Topazian. Prediction of Bile Duct Stones and Complications in Gallstone Pancreatitis Using Early Laboratory Trends. *AJG – Vol. 96, No. 12, 2001*

32 - Paul-Andrd C. Abboud, Peter F. Malet, Jesse A. Berlin, Rudy Staroscik, Michael D. Cabana, John R. Clarke, Judy A. Shea, J. Sanford Schwartz, Sankey V. Williams. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. Volume 44, no. 4, 1996

33 - Susumu Tazuma, Michiaki Unno, Yoshinori Igarashi, Kazuo Inui, Kazuhisa Uchiyama, Masahiro Kai, Toshio Tsuyuguchi, Hiroyuki Maguchi, Toshiyuki Mori, Koji Yamaguchi, Shomei Ryozaawa, Yuji Nimura, Naotaka Fujita, Keiichi Kubota, Junichi Shoda, Masami Tabata, Tetsuya Mine, Kentaro Sugano, Mamoru Watanabe, Tooru Shimosegawa. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *Japanese Society of Gastroenterology* 2016

34 - London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis. *NICE Clinical Guidelines, No. 188. Internal Clinical Guidelines Team (UK); 2014 Oct.*

35 - Peduzzi P1, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1373-9.

36 - Pion Otero, José Gregorio. Predictores de coledocolitiasis en pacientes sometidos a col angiografía retrograda endoscópica en el hospital el Tunal de Bogotá. Otra thesis, Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá. (2011))

37 - Yurgaky Sarmiento, James Milthón. Prevalencia y factores de riesgo de elevación de transaminasas en pacientes con coledocolitiasis. Otra thesis, Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá. (2017)

38 - 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.

39 - L. Ansaloni, M. Pisano, F. Coccolini, A. B. Peitzmann, A. Fingerhut, F. Catena, F. Agresta, A. Allegri, I. Bailey, Z. J. Balogh, C. Bendinelli, W. Biffl, L. Bonavina, G. Borzellino, F. Brunetti, C. C. Burlew, G. Camapanelli, F. C. Campanile, M. Ceresoli, O. Chiara I. Civil, R. Coimbra, M. De Moya, S. Di Saverio, G. P. Fraga, S. Gupta, J. Kashuk, M. D. Kelly, V. Khokha, H. Jeekel, R. Latifi, A. Leppaniemi, R. V. Maier, I. Marzi, F. Moore, D. Piazzalunga, B. Sakakushev, M. Sartelli, T. Scalea, P. F. Stahel, K. Taviloglu, G. Tugnoli, S. Uraneus, G. C. Velmahos, I. Wani, D. G. Weber, P. Viale, M. Sugrue, R. Ivatury, Y. Kluger, K. S. Gurusamy and E. E. Moore. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. Ansaloni et al. *World Journal of Emergency Surgery* (2016) 11:25

40 - Frederic Prat, t, Bruno Meduri, Beatrice Ducot Renaud Chiche, Roberto Salimbeni-Bartolini, Gilles Pelletiert. Prediction of Common Bile Duct Stones by Noninvasive Tests. *Ann Surg.* March 1999. Vol. 229, No. 3, 362-368

41 - Bourgouin S, Truchet X, Lamblin G, De Roulhac J, Platel JP, Balandraud P. Dynamic analysis of commonly used biochemical parameters to predict common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2017 Nov;31(11):4725-4734