

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**VALIDACIÓN DE LA EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LOS CRITERIOS DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA PARA LA PREDICCIÓN DE COLEDOLITIASIS EN LOS PACIENTES PRESENTADOS EN LA SESIÓN DE CPRE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA POR SOSPECHA DE COLEDOLITIASIS SOMETIDOS A UNA CPRE ENTRE NOVIEMBRE DEL 2016 Y JUNIO DEL 2017.**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología.

ROBERTO F. ARIAS MORA.

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica.

2017

## **DEDICATORIA**

A Mariela, mi mayor motivación, quien me da las fuerzas y el coraje para superar mis propias expectativas, y el amor de mi vida.

A Mark, el mejor amigo que pude tener y por quién deseo aprovechar esta vida para que la huella que él dejó en nuestras vidas siga siempre vigente.

A mi familia, por demostrarme que el amor puede realmente ser incondicional.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis compañeros residentes y amigos quienes me impulsaron a ir más allá y quienes me inspiran a ser mejor profesional y ser humano todos los días.

Al Dr. Álvaro Villalobos Garita por toda la ayuda brindada como tutor en la realización de este proyecto.

Al Dr. Carlos Campos Goussen, por motivarme a realizar este estudio en el Hospital Calderón Guardia como proyecto de graduación.

Al Dr. Gerardo Avendaño Alvarado, por facilitarme el acceso a los datos de los pacientes llevados a CPRE en el Hospital Calderón Guardia e impulsar constantemente el desarrollo de este estudio.

Al Dr. Omar Alfaro Murillo por el tiempo y esfuerzo invertidos en la lectura y revisión del presente trabajo, así como sus consejos de vida, siempre sabios, siempre útiles.

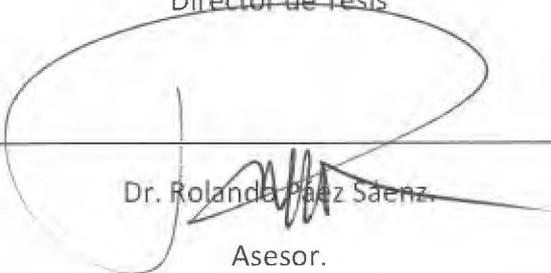
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología”



---

Dr. Álvaro Villalobos Garita

Director de Tesis



---

Dr. Rolanda Páez Saenz.

Asesor.



---

Dr. Jorge Vargas Madrigal.

Asesor.



---

Dra. Marianella Madrigal Borloz.

Directora del Programa de Posgrado en Gastroenterología.



---

Dr. Roberto F. Arias Mora

Candidato.

## INDICE

<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>ii</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>iii</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE TABLAS.....</b>	<b>ix</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS: .....</b>	<b>3</b>
<b>Objetivo general: .....</b>	<b>3</b>
<b>Objetivos específicos:.....</b>	<b>3</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>6</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>52</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>58</b>
<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO 1: Tabla de criterios diagnósticos de colangitis ascendente de las guías de Tokyo 2013/2018.....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO 2: Hoja de recolección de datos por ambos lados .....</b>	<b>72</b>

## RESUMEN

**Antecedentes:** las guías de sociedades de endoscopistas, como la ASGE, recomiendan estratificar los pacientes basados en el riesgo de presentar coledocolitiasis a través de pruebas bioquímicas y hallazgos del ultrasonido transabdominal, para determinar el manejo apropiado y la necesidad de una CPRE. Validaciones internacionales previas de los criterios de la ASGE para la predicción de coledocolitiasis han brindado resultados conflictivos, por lo que su aplicación en la población se debería de basar en evidencia local.

**Materiales y métodos:**

**Objetivo:** Validar la exactitud diagnóstica de los criterios de la Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva para la predicción de coledocolitiasis en los pacientes presentados en la sesión de CPRE del servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia por sospecha de coledocolitiasis sometidos a una CPRE entre noviembre del 2016 y junio del 2017.

**Diseño:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de revisión de expedientes.

**Escenario:** Servicio de Gastroenterología de un hospital universitario de nivel terciario.

**Pacientes:** Todos los pacientes presentados en la sesión de CPRE del servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia por sospecha de coledocolitiasis desde noviembre del 2016 hasta junio del 2017 y que fueron sometidos a una CPRE en este periodo

**Medidas:** presencia y ausencia de los criterios de predicción de coledocolitiasis y su asociación con una CPRE positiva por barro biliar o litos, en los pacientes en estudio, con un análisis estadístico de los grupos de riesgo y de los predictores individuales.

**Resultados:** se identificaron 89 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales un 65% presentó una CPRE positiva. Se obtuvo una exactitud diagnóstica del 69% para los pacientes asignados al grupo de alto riesgo, con un aumento de riesgo estadísticamente significativo en el análisis multivariado, para dos de los criterios predictores muy fuertes; bilirrubina mayor a 4 mg/dl con OR 2.86 (p: 0.0034, IC 95% 1.09-7.55) y evidencia de un lito en el colédoco en el USTA con OR 2.97 (p: 0.027, IC 95% 1.13-7.76). Además, la presencia de dos o más de los predictores muy fuertes se vio asociado también con un aumento del riesgo estadísticamente significativo. Sólo 5 pacientes incluidos en el estudio presentaron un riesgo intermedio, por lo que no se pudo analizar el desempeño de los criterios en este grupo de pacientes.

**Limitaciones:** hubo un número importante de CPRE en pacientes colecistectomizados, lo que limitó el tamaño de la muestra al ser este un criterio de exclusión.

**Conclusiones:** Los criterios de la Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva para la predicción de coledocolitiasis aplicados a la población del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia sometidos a una CPRE en el período en estudio mostró resultados concordes a lo propuesto por esta sociedad académica. Sin embargo, esto implica realizar aproximadamente un 30% de CPRE innecesarias, lo que sugiere la necesidad de desarrollar criterios predictores más estrictos para asignar un alto riesgo de coledocolitiasis.

**Fuente de financiamiento externa:** ninguna.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CPRE</b>	Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
<b>USE</b>	Ultrasonido Endoscópico
<b>CRM</b>	Colangiografía Magnética
<b>CPRM</b>	Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética
<b>CDL</b>	Coledocolitiasis
<b>CBC</b>	Conducto Biliar Común
<b>ALT</b>	Alanino Aminotransferasa
<b>AST</b>	Aspartato Aminotransferasa
<b>FA</b>	Fosfatasa Alcalina
<b>GGT</b>	Gamma Glutamil Transferasa
<b>UDP</b>	Uridina-5'-Difosfato
<b>VPN</b>	Valor Predictivo Negativo
<b>VPP</b>	Valor Predictivo Positivo
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>USTA</b>	Ultrasonido Transabdominal
<b>TC</b>	Tomografía Computarizada
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>PBA</b>	Pancreatitis Biliar Aguda
<b>PEP</b>	Post-ERCP Pancreatitis / Pancreatitis Post-CPRE
<b>ASGE</b>	American Society of Gastrointestinal Endoscopy
<b>HCG</b>	Hospital Calderón Guardia

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA</b>	<b>PÁGINA</b>
Figura 1 Predictores de coledocolitiasis y asignación de riesgo propuestas por la ASGE.	34
Figura 2 Distribución de los pacientes valorados para su inclusión en el estudio.	43
Figura 3 Distribución de número de predictores por paciente, en pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.	46
Figura 4 Exactitud de los predictores de coledocolitiasis en los pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.	48
Figura 5 Distribución porcentual del número de pacientes con CPRE con coledocolitiasis o barro biliar según número de predictores por paciente, en pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.	50

## LISTA DE TABLAS

TABLA	PÁGINA
Tabla 1 Características de los pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.	45
Tabla 2 Sensibilidad, especificidad, exactitud, valor predictivo positivo y negativo de los predictores de coledocolitiasis en los pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.	47
Tabla 3 Frecuencia del hallazgo de coledocolitiasis o barro biliar en la CPRE de los pacientes sometidos a este procedimiento por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.	49
Tabla 4 Análisis univariado y multivariado de los predictores de coledocolitiasis en los pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.	51

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por cálculos biliares es un importante problema de salud pública alrededor del mundo. Afecta aproximadamente un 20% de la población, como reportado en países desarrollados,<sup>1</sup> con cifras de más de 20 millones de pacientes únicamente en los Estados Unidos,<sup>2</sup> que generan un costo anual de aproximado de 6.2 billones de dólares.<sup>3</sup> La enfermedad por cálculos biliares es la enfermedad gastrointestinal que más comúnmente genera admisiones hospitalarias en países europeos.<sup>1</sup>

Las diferencias en la incidencia de la formación de cálculos biliares entre distintas poblaciones son sorprendentes, lo que sugiere que factores genéticos juegan un rol crucial en la patogénesis de los cálculos biliares. Los factores patogénicos son probablemente multifactoriales y variables entre poblaciones. Los estudios más relevantes han encontrado que la prevalencia de los cálculos vesiculares en las mujeres va de un 5 a 20% entre las edades de 20 a 55 años, y de un 25 a 30% luego de los 50 años. La prevalencia en hombres es aproximadamente la mitad que la de las mujeres de la misma edad.<sup>4</sup>

Aunque muchos cálculos biliares son “silentes”, cerca de una tercera parte causan síntomas y complicaciones eventualmente.<sup>5</sup> Un estimado de 700,000 colecistectomías se realizan anualmente por enfermedad por cálculos biliares en los Estados Unidos.<sup>6</sup>

Un subgrupo de los pacientes con colelitiasis también presentará coledocolitiasis, incluyendo un 5 a 10% de aquellos sometidos a colecistectomía laparoscópica por colelitiasis sintomática<sup>7</sup>. La coledocolitiasis es una causa común de hospitalización y puede llevar a complicaciones muy importantes como colangitis y pancreatitis biliar aguda<sup>8</sup>.

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de coledocolitiasis, las piedras deben de ser removidas, usualmente a través de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Aunque es altamente efectiva para la extracción de coledocolitiasis, la CPRE está asociada a altas tasas de efectos adversos, algunos potencialmente mortales.<sup>9</sup>

Con la intención de minimizar los efectos adversos, las guías de sociedades de endoscopistas recomiendan estratificar los pacientes basados en la probabilidad de presentar coledocolitiasis a través de pruebas bioquímicas y hallazgos del ultrasonido transabdominal, para determinar cuáles pacientes deben tener evaluaciones precisas y menos invasivas como el ultrasonido endoscópico (USE) o colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) previo a la CPRE, mientras que otros puedan ser llevados directamente a CPRE.<sup>9</sup>

**OBJETIVOS:****Objetivo general:**

1. Validar la exactitud diagnóstica de los criterios de la Sociedad Americana de Endoscopía Digestiva para la predicción de coledocolitiasis en los pacientes presentados en la sesión de CPRE del servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia por sospecha de coledocolitiasis sometidos a una CPRE entre noviembre del 2016 y junio del 2017.

**Objetivos específicos:**

1. Validar el comportamiento de los criterios de la Sociedad Americana de Endoscopía Digestiva para la predicción de coledocolitiasis en los grupos de riesgo alto e intermedio.
2. Calcular la especificidad, sensibilidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y exactitud individual de los predictores propuestos por la Sociedad Americana de Endoscopía Digestiva como un intento para estimar la utilidad de cada uno de estos en la práctica clínica.

## JUSTIFICACIÓN

La coledocolitiasis es una de las manifestaciones más frecuentes de la patología por cálculos biliares, la cual afecta un porcentaje importante de la población en los países desarrollados, y en Costa Rica es cada vez más frecuente por el cambio en el estilo de vida y hábitos alimentarios, que se parecen cada día más a estos países desarrollados.

La omisión del adecuado tratamiento de la coledocolitiasis puede llevar a complicaciones con alta morbimortalidad como lo son la colangitis ascendente y la pancreatitis biliar; por otro lado, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con el paso del tiempo se ha convertido en la principal intervención terapéutica, para los pacientes con coledocolitiasis, sin embargo no es un procedimiento inocuo, por el contrario, es frecuente ver complicaciones como sangrado, colangitis ascendente, perforación y más frecuentemente pancreatitis aguda. Debido a esto, el diagnóstico certero cobra gran importancia, ya que tanto el someter a pacientes sin coledocolitiasis a una colangiopancreatografía, como no hacerlo en aquellos que sí la tienen, puede conllevar riesgos considerables. Por lo tanto, la validación de criterios diagnósticos internacionales como los presentados por la Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva para el diagnóstico de coledocolitiasis en la población costarricense es de invaluable importancia.

En nuestro país no existen estudios que validen los criterios actuales para estratificación del riesgo de coledocolitiasis, por lo que la validación de los criterios de ASGE en nuestra población es de vital importancia para establecer la utilidad que estos podrían tener en la práctica clínica y ejercer una medicina más basada en la evidencia; y una evidencia local, válida para su aplicación en los pacientes del Hospital Calderón Guardia y eventualmente en el resto de los centros de salud de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Por otro lado, la adecuada selección de los pacientes nos ayudaría a reducir los estudios innecesarios, y esto a su vez disminuiría las listas de espera, lo que generaría una atención más oportuna a los pacientes que necesitan esta intervención. Además, los costos de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica son altos, por lo que optimizar la inversión en salud con una selección oportuna de los pacientes que realmente se beneficiarán de esta intervención endoscópica, en conjunto con la reducción de las complicaciones innecesarias en aquellos que no presenten un riesgo alto de coledocolitiasis previo a la CPRE, podría tener un gran impacto tanto clínico, evitando dichas complicaciones, como económico para el sistema de salud del país.

## MARCO TEÓRICO

### COLEDOCOLITIASIS

#### *Definición*

El término coledocolitiasis (CDL) se refiere a la presencia de cálculos biliares dentro del conducto biliar común (CBC) o colédoco.

#### *Epidemiología*

Coledocolitiasis, la aparición de piedras en el conducto biliar común, está presente en hasta un 15 % de los pacientes con colelitiasis y en aproximadamente un 10 – 20% de los pacientes que son llevados a colecistectomía laparoscópica<sup>10,11</sup>. A la inversa, el 95% de los pacientes con CDL presentan también colelitiasis<sup>12</sup>. La incidencia y prevalencia exacta de la coledocolitiasis son desconocidas, sin embargo, la incidencia parece aumentar con la edad<sup>13</sup>. La edad promedio de los pacientes con coledocolitiasis es 67 años, la cual es mayor que para la colelitiasis (56 años). De manera similar la colelitiasis es encontrada en el 5-8% de las mujeres jóvenes, pero en un 25-30% de las mujeres arriba de los 50 años.<sup>14</sup>

La proporción de mujeres a hombres con coledocolitiasis es 0.89:1, según estudios epidemiológicos en poblaciones japonesas, aunque la prevalencia de colelitiasis es mayor en mujeres que en hombres, y el barro biliar se forma en aproximadamente 30% de las mujeres embarazadas; 1-3% de estas forman litos. Por lo

tanto, los factores de riesgo para formación de litos incluyen factores biológicos como el aumento de la edad, el género femenino y el embarazo.<sup>14</sup>

### ***Etiología y Fisiopatología***

#### *Cálculos biliares*

Se describen 3 tipos de cálculos biliares basados en su composición química y apariencia macroscópica: cálculos de colesterol (75%), cálculos de pigmentos (24.5%) y otros raros (0.5%). Los cálculos de colesterol consisten principalmente de cristales de monohidrato de colesterol y precipitados de bilirrubinato de calcio amorfos, y se subclasifican en cálculos de colesterol puro o cálculos de colesterol mixtos (con al menos un 50% de colesterol por peso). Por su parte, los cálculos de pigmentos se conforman en su mayoría por bilirrubinato de calcio y se dividen en cálculos de pigmento negro (20% del total) y cálculos de pigmento café (4.5% del total). Los litos presentes en la coledocolitiasis son principalmente compuestos por cálculos de colesterol mixtos.<sup>12</sup>

La formación de los cálculos de colesterol se genera por un desbalance en la composición de la bilis, usualmente llegando a presentar una excesiva saturación de colesterol.<sup>12</sup> Los cálculos de pigmentos por su parte resultan de anomalías en el metabolismo de la bilirrubina y son pigmentados como resultado de la precipitación de la misma. En general, la bilis de los pacientes con ambos tipos de cálculos de pigmentos contiene un exceso de bilirrubina no conjugada, analógicamente a la saturación de la bilis con colesterol en los pacientes con cálculos de colesterol.<sup>15</sup>

Generalmente todos los cálculos biliares de un mismo paciente, ya sea vesiculares o del conducto biliar común, son de un solo tipo, de colesterol o pigmentos. Los cálculos de colesterol únicamente se forman en la vesícula, así que cualquiera de este tipo de cálculos que se encuentre en el colédoco debe de haber migrado desde ahí.<sup>12</sup> Por su lado, la mayoría de los cálculos de pigmentos presentes en la coledocolitiasis son de pigmento cafés. Estos se forman usualmente de *novo* en los conductos biliares intra y extrahepáticos como resultado de la acción bacteriana sobre los fosfolípidos y bilirrubina presentes en la bilis.<sup>12</sup>

### ***Patogenia***

La coledocolitiasis ocurre ya sea por migración de un lito desde la vesícula biliar luego de contracciones vesiculares<sup>11</sup> (litiasis secundaria), o menos frecuentemente, se desarrollan *de novo* en la vía biliar, por ejemplo en caso de dilatación del colédoco con estasis (litiasis primaria)<sup>16</sup>. Debido a esto los mecanismos y factores de riesgo para la formación de cálculos vesiculares se encuentran en estrecha relación con los cálculos encontrados en el conducto biliar común.

Los litos localizados en el conducto biliar común pueden alcanzar el duodeno siguiendo el flujo biliar; si esto no sucede, por el menor diámetro distal del conducto biliar común cerca del ámpula de Vater, pueden mantenerse en el colédoco y ocluir en diferentes grados el lumen<sup>11</sup> (dependiendo de su tamaño y del diámetro del conducto), y así generar mayor o menor estasis y por ende acumulación de la bilis, elevaciones de los niveles séricos de bilirrubina, y eventualmente el desarrollo de ictericia, una de las principales manifestaciones de la enfermedad.

Esta obstrucción del conducto biliar aumenta la presión proximalmente y genera dilatación del conducto. La presión normal en el conducto biliar es de 10 a 15

cm H<sub>2</sub>O y aumenta a 25-40 cm H<sub>2</sub>O con una obstrucción completa. Cuando la presión excede los 15 cm H<sub>2</sub>O el flujo biliar disminuye y a los 40 cm H<sub>2</sub>O se detiene.<sup>12</sup>

En aquellos pacientes que han presentado varios episodios recurrentes de colangitis el conducto biliar puede tornarse fibrótico e incapaz de dilatarse. Además, la dilatación del conducto biliar algunas veces se encuentra ausente en pacientes con coledocolitiasis porque la obstrucción es de bajo grado o intermitente.<sup>12</sup>

### ***Manifestaciones clínicas***

El grado de obstrucción, su extensión, y la cantidad de contaminación bacteriana de la bilis son los mayores factores que determinan los síntomas resultantes.<sup>12</sup>

La presentación clínica más común de coledocolitiasis sintomática es dolor biliar agudo, causado por la distensión del conducto biliar común luego de su obstrucción aguda parcial o completa. El dolor es localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen o en el epigastrio, dura más de 30 minutos y hasta varias horas, y no depende de la posición del cuerpo. Este se puede acompañar de náuseas y vómitos<sup>17</sup>. Puede ser difícil de diferenciar del dolor causado por la colelitiasis sintomática<sup>16</sup>. El paso espontáneo de los litos al duodeno, en el caso de aquellos de menor tamaño<sup>18</sup>, o hacia atrás al conducto biliar dilatado puede aliviar el dolor. Además, cálculos pequeños impactados en el esfínter de Oddi pueden causar obstrucción distal y desencadenar una pancreatitis aguda. Litos de mayor tamaño causan obstrucción más proximal.<sup>16</sup>

Los hallazgos al examen físico son usualmente normales si la obstrucción del conducto biliar común es intermitente. Ictericia leve a moderada se puede presentar cuando esta obstrucción ha estado presente de varios días hasta algunas semanas<sup>12</sup>.

Asociado a esto se puede encontrar hipocolia y coluria, mientras que el prurito es menos frecuente<sup>11</sup>.

### ***Alteraciones en laboratorios***

En la evaluación inicial del paciente con sospecha de coledocolitiasis se deben de incluir pruebas bioquímicas séricas de funcionamiento hepático (por ejemplo, alanino aminotransferasas, aspartato amino transferasas, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa y bilirrubina total y fraccionada) <sup>19</sup>. Estas pruebas pueden ser utilizadas para predecir la presencia de coledocolitiasis<sup>20</sup>. A continuación, se describen las características principales de estas pruebas bioquímicas y su relación con la enfermedad hepatobiliar.

#### ***Transaminasas***

Las transaminasas, alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) son los marcadores más sensibles de daño hepatocelular agudo. Estas enzimas se encargan de catalizar la transferencia de los grupos  $\alpha$ -amino de alanina y ácido l-aspartico, respectivamente, al grupo  $\alpha$ -ceto del ácido cetoglutámico. La AST, que se encuentra en el citosol y las mitocondrias, está ampliamente distribuida en todo el cuerpo; se encuentra, en orden de concentración decreciente, en hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñón, cerebro, páncreas, pulmón, leucocitos y eritrocitos. ALT, una enzima citosólica que también se encuentra en muchos órganos, está presente en mayor concentración en el hígado por mucho y, por lo tanto, es un indicador más específico que la AST de la lesión hepática. Los aumentos en los valores

séricos de las aminotransferasas reflejan daño a los tejidos ricos en estas enzimas o cambios en la permeabilidad de la membrana celular que permiten que ALT y AST se filtren en el suero; la necrosis de hepatocitos no es necesaria para la liberación de aminotransferasas, y el grado de elevación de las aminotransferasas no se correlaciona con la extensión de la lesión hepática.<sup>21</sup> Los valores normales de AST y ALT se encuentran usualmente entre 0-35 U/L, sin embargo pueden variar levemente según el laboratorio.<sup>22</sup>

Sin embargo, la elevación de transaminasas no siempre se origina de un daño hepatocelular y se puede presentar en patología aislada de la vía biliar.<sup>23</sup> La causa de estas elevaciones no es claramente conocida. Los mecanismos propuestos incluyen, aumento de las presiones biliares debido a la piedra, que provoca el reflujo de enzimas hepáticas hacia los sinusoides hepáticos; aumento de la producción de transaminasas; aumento de la permeabilidad de los hepatocitos para liberar enzimas en el torrente sanguíneo; y radicales de ácidos biliares que tienen un efecto tóxico directo que conduce a la apoptosis y eventual necrosis hepática.<sup>23,24</sup>

### *Fosfatasa Alcalina*

El término fosfatasa alcalina (FA) se aplica generalmente a un grupo de isoenzimas distribuidas ampliamente por todo el cuerpo. Las isoenzimas de mayor importancia clínica en adultos se encuentran en el hígado y el hueso, porque estos órganos son las principales fuentes de FA sérica. Otras isoenzimas se originan en la placenta, el intestino delgado y los riñones. En el hígado, la FA se encuentra en la membrana canalicular de los hepatocitos; su función precisa no está definida. La fosfatasa alcalina tiene una vida media en suero de aproximadamente 7 días, y aunque los sitios de degradación son desconocidos, el aclaramiento de la FA del suero es

independiente de la permeabilidad del tracto biliar o de la capacidad funcional del hígado.<sup>21</sup>

El rango usual de FA es de 41 a 133U/L<sup>22</sup>, sin embargo, los valores séricos varían con la edad. Los adolescentes masculinos y femeninos tienen niveles séricos de FA dos veces superiores al nivel observado en adultos; el nivel se correlaciona con el crecimiento óseo, y el aumento en el suero se encuentra dado por FA de origen óseo. Aunque el nivel de FA en suero aumenta después de los 30 años tanto en hombres como en mujeres, el aumento es más pronunciado en mujeres que en hombres; una mujer sana de 65 años tiene un nivel sérico de ALP 50% más alto que el de una mujer sana de 30 años. La razón de esta diferencia se desconoce.<sup>21</sup>

La enfermedad hepatobiliar, principalmente la colestasis, conduce a un aumento de los niveles séricos de FA a través de la síntesis inducida de la enzima y la filtración al suero, un proceso mediado por ácidos biliares.<sup>25</sup>

### *Gamma glutamil transferasa*

La gamma glutamil transferasa (GGT) se encuentra en las membranas celulares de una amplia distribución de tejidos, incluidos el hígado (hepatocitos y colangiocitos), riñón, páncreas, bazo, corazón, cerebro y vesículas seminales. Está presente en el suero de personas sanas. Los valores normales de GGT usualmente se encuentran en el rango de 9 a 85 U/L.<sup>22</sup> Los niveles séricos no son diferentes entre hombres y mujeres, y no aumentan durante el embarazo. Aunque un nivel elevado de GGT sérico tiene una alta sensibilidad para la enfermedad hepatobiliar, su falta de especificidad limita su utilidad clínica. El uso principal de los niveles séricos de GGT es identificar la fuente de una elevación aislada en el nivel sérico de FA; GGT no está elevado en la enfermedad ósea.<sup>21</sup>

## *Bilirrubina*

La bilirrubina es un producto de degradación del heme (ferroprotoporfirina IX). Aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal de bilirrubina se producen cada día, casi 80% de la descomposición de la hemoglobina de glóbulos rojos senescentes y células eritroides destruidas prematuramente en la médula ósea, y el resto del recambio de hemoproteínas como mioglobina y citocromos distribuidos en todo el cuerpo.<sup>21</sup>

Los pasos iniciales del metabolismo de la bilirrubina ocurren en las células reticuloendoteliales, predominantemente en el bazo. El heme se convierte en biliverdina por la enzima microsomal heme-oxigenasa. La biliverdina luego se convierte en bilirrubina por la enzima citosólica biliverdina-reductasa. La bilirrubina formada en el sistema reticuloendotelial es liposoluble y prácticamente insoluble en agua. Para ser transportado en sangre, la bilirrubina no conjugada debe ser solubilizada. El proceso se inicia mediante la unión reversible y no covalente de la bilirrubina no conjugada a la albúmina. El complejo bilirrubina no conjugada-albúmina pasa fácilmente a través de las fenestraciones en el endotelio que recubre los sinusoides hepáticos al espacio de Disse, donde la bilirrubina se disocia de la albúmina y es absorbida por los hepatocitos a través de un proceso facilitado por proteínas, posiblemente mediado por una proteína de transporte de aniones orgánicos específica del hígado. Después de entrar en el hepatocito, la bilirrubina no conjugada se une en el citosol a varias proteínas, incluidas proteínas de la superfamilia glutatión S-transferasa. Estas proteínas sirven para reducir el flujo de bilirrubina hacia el suero y presentar la bilirrubina para la conjugación. La enzima uridina-5'-difosfato glucoronil transferasa (UDP) que se encuentra en el retículo endoplasmático solubiliza la bilirrubina al conjugarla al ácido glucurónico para producir monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina. La bilirrubina ahora hidrofílica se difunde a la membrana canalicular para su excreción en los canalículos biliares.<sup>21</sup>

Una vez en la bilis, la bilirrubina conjugada pasa inalterada hasta alcanzar el íleon distal y el colon, donde las bacterias que contienen  $\beta$ -glucuronidasas hidrolizan la bilirrubina conjugada a bilirrubina no conjugada, que las bacterias reducen aún más a urobilinógeno incoloro. El urobilinógeno se excreta sin cambios, se oxida y se excreta como urobilina (que tiene un color anaranjado), o se absorbe pasivamente por el intestino en el sistema portal. La mayoría del urobilinógeno absorbido se excreta por el hígado. Un pequeño porcentaje se filtra a través del glomérulo renal y se excreta en la orina. La bilirrubina no conjugada nunca se encuentra en la orina porque en el suero está unida a la albúmina y no es filtrada por el glomérulo. La presencia de bilirrubina en la orina indica hiperbilirrubinemia conjugada y enfermedad hepatobiliar.<sup>21</sup>

Los términos bilirrubina directa e indirecta, que corresponden aproximadamente a la bilirrubina conjugada y no conjugada, respectivamente, derivan de la reacción original de van den Bergh. La bilirrubina sérica todavía se mide en los laboratorios clínicos mediante alguna modificación de este método. En este ensayo, la bilirrubina se expone al ácido sulfanílico diazotizado. La fracción conjugada de bilirrubina reacciona rápidamente, o "directamente", con el reactivo diazo sin la necesidad de un acelerante y, por lo tanto, permite la medición de la fracción de bilirrubina conjugada mediante análisis fotométrico en 30 a 60 segundos. La bilirrubina total se mide de 30 a 60 minutos después de la adición de un acelerante como el alcohol o la cafeína. La fracción no conjugada o indirecta se determina restando el componente directo de la bilirrubina total.<sup>21</sup>

Los valores séricos normales de bilirrubina total, directa e indirecta son entre 0.1 y 1.2 mg/dl, menos de 0.4 mg/dl y menos de 0.7 mg/dl, respectivamente.<sup>22</sup> La hiperbilirrubinemia puede ser el resultado de la sobreproducción de bilirrubina a través de la descomposición excesiva de la hemoglobina; alteración de la captación hepatocelular, conjugación o excreción de bilirrubina; o regurgitación de bilirrubina

conjugada y no conjugada de hepatocitos dañados o conductos biliares lesionados u obstruidos.<sup>21</sup>

La presencia de ictericia conjuntival sugiere un nivel de bilirrubina sérica total de al menos 3,0 mg/dl, pero no permite la diferenciación entre la hiperbilirrubinemia conjugada y no conjugada. La orina de color té o cola puede indicar la presencia de bilirrubinuria y, por lo tanto, hiperbilirrubinemia conjugada.<sup>21</sup>

#### *Utilidad de la bioquímica hepática en pacientes con sospecha de coledocolitiasis*

La bioquímica hepática normal presenta la mayor utilidad para descartar la presencia de litos en el conducto biliar común; el valor predictivo negativo (VPN) de unas pruebas de bioquímica hepática normales excede el 97%, mientras que por otro lado el valor predictivo positivo (VPP) de cualquier anormalidad en estas es de sólo un 15%.<sup>26</sup> Sin embargo, un estudio reciente, realizado en 2014 por un grupo de investigadores de la Universidad de Alabama en Birmingham, que valoró 1184 pacientes con coledocolitiasis concluyó que, aunque es raro, una bioquímica hepática normal puede ser vista en pacientes con coledocolitiasis (5.4% de su población en estudio); siendo más probable en pacientes de mayor edad (>55 años) y en aquellos con dolor abdominal<sup>27</sup>. Pruebas específicas anormales como bilirrubina, fosfatasa alcalina o gamma glutamil transferasa utilizadas en algunas poblaciones han brindado mejores VPP, aunque con valores relativamente bajos (25-50%)<sup>26,28</sup>. Por otro lado, picos transitorios en las aminotransferasas séricas o en los niveles de amilasa sugieren el paso espontáneo del lito al duodeno<sup>12</sup>

En un análisis multivariable de 1002 pacientes que fueron llevados a colecistectomía laparoscópica por colelitiasis, los predictores independientes de

coledocolitiasis fueron GGT (odds ratio [OR], 3.2), fosfatasa alcalina (OR, 2.03), y bilirrubina total (OR, 1.41)<sup>26</sup>.

Un nivel elevado de GGT se ha sugerido como el indicador más sensible y específico de coledocolitiasis, con un valor mayor a 90 U/L como de alto riesgo de coledocolitiasis. Esto según Peng et al<sup>29</sup> quienes observó que este punto de corte de GGT tenía una sensibilidad del 86%, especificidad del 74.5 %, y un VPP y VPN de 33% y 97% respectivamente, lo que representaría un posibilidad de 1 en 3 de coledocolitiasis cuando la GGT se encontraba arriba de 90 U/l y de 1 en 30 cuando era menor a este corte. Sin embargo, esto fue valorado en 216 pacientes admitidos por colecistitis aguda, crónica o complicada<sup>29</sup>, lo que limita su aplicación fuera de este contexto clínico.

Por su parte, la bilirrubina, se acumula en el suero debido a la obstrucción de la excreción, mientras que los niveles de fosfatasa alcalina se elevan por un aumento en la síntesis de la enzima por el epitelio canalicular. La elevación en los niveles de la FA es más rápida y precede a la elevación de los niveles de bilirrubina. El valor absoluto de la elevación del nivel de bilirrubina es proporcional a la extensión de la obstrucción, pero el de la fosfatasa alcalina no tiene ninguna relación con esta extensión ni con su causa.<sup>12</sup> En casos de coledocolitiasis, el nivel sérico de bilirrubina se encuentra típicamente en el rango de 2 a 5 mg/dL<sup>30</sup> y rara vez excede 12 mg/dL. Por ejemplo, un estudio indicó que una concentración sérica de bilirrubina de al menos 1.7 mg/dL presenta una especificidad de 60% para litos en colédoco, mientras que esta especificidad aumentaba a un 75% con un corte de 4 mg/dL; sin embargo, sólo un tercio o menos de los pacientes con coledocolitiasis demuestran tan marcada hiperbilirrubinemia.<sup>31,32</sup>

Patología del tracto biliar sin afección hepática alguna, como en los casos de coledocolitiasis, se puede presentar con una marcada elevación de los niveles de AST y ALT, superando en algunas ocasiones valores de 1000 unidades/L. Estos niveles suelen caer rápidamente luego de que la patología biliar es manejada y los conductos

biliares son liberados de la obstrucción con métodos como la CPRE.<sup>23</sup> Los niveles de transaminasas de alrededor de 500 unidades/L tanto en la coledocolitiasis como en la coledocolitiasis había sido notificados ya desde 1985; Fortson et al<sup>33</sup> examinaron a 9 pacientes con enfermedad del tracto biliar extrahepático con enzimas hepáticas superiores a 600 unidades/L. Anciaux et al<sup>34</sup> encontraron que la incidencia y los niveles de enzimas eran más altos en aquellos con patología vesicular y cálculos en el conducto biliar común; y hubo una disminución en los niveles de enzimas a niveles casi normales de 2 a 4 semanas después de la colecistectomía.

#### *Otras alteraciones de laboratorio*

El “International Normalized Ratio” (INR) puede también encontrarse elevado como resultado de una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles, incluyendo la vitamina K, debido a la disminución de la excreción de ácidos biliares al lumen intestinal<sup>17</sup>.

#### ***Estudios radiológicos***

##### *Ultrasonido transabdominal*

El ultrasonido transabdominal (USTA) es la modalidad de tamizaje más comúnmente utilizada en la práctica clínica para la detección de coledocolitiasis<sup>20</sup>. En algunos pacientes que se presentan con síntomas sugestivos de patología biliar, el USTA puede ser el único estudio radiológico solicitado. Tiene la ventaja de ser

ampliamente accesible, no invasivo y económico. La ultrasonografía, sin embargo, es altamente operador-dependiente, pero puede proveer información útil en manos experimentadas<sup>20</sup>.

El USTA cuenta con una pobre sensibilidad para la detección de coledocolitiasis, que a pesar de las mejorías tecnológicas de los últimos años sigue siendo baja en manos inexpertas<sup>35</sup>; pero ésta sensibilidad mejora en la detección de dilatación de la vía biliar, un hallazgo frecuentemente asociado a la coledocolitiasis<sup>36</sup>.

En general, el diámetro de los ductos biliares intrahepáticos de mayor tamaño debe de ser < 2 mm; el conducto hepático común <4 mm; y el conducto biliar común, <6 mm. Sin embargo, en un estudio de 85 paciente con coledocolitiasis, cerca de la mitad de los pacientes con litos en el conducto biliar común presentaban un ducto sin dilatación. Por lo tanto, un CBC no dilatado no necesariamente significa ausencia de coledocolitiasis.<sup>17</sup> Por otro lado, ha sido reportada la dilatación del conducto biliar común después de la colecistectomía, por lo que el uso de un límite de 6 mm para la normalidad probablemente no sea apropiado en esta población.<sup>19</sup>

Otro hallazgo ultrasonográfico con alto valor predictivo positivo es la evidencia de un lito en el colédoco. Cuando esto se presenta, la probabilidad general de encontrar un lito en la CPRE oscila de 58 a 94% dependiendo de la presencia o ausencia de otros criterios (hiperbilirrubinemia, edad >55 años, dilatación del colédoco)<sup>28</sup>. En el metaanálisis realizado por Abboud et al en 1996, que incluyó 22 estudios, se evidenció índices de probabilidad de más de 10 en únicamente 3 de los 10 indicadores analizados, siendo uno de estos tres la evidencia sonográfica de un lito en el colédoco (índice de probabilidad positivo del 13.6)<sup>37</sup>, lo que lo colocó junto con la colangitis y la ictericia preoperatoria como uno de los predictores de coledocolitiasis más usados desde entonces e inclusive incluido en las guías más recientes<sup>19</sup>.

La sensibilidad general del USTA demostrada en un reciente estudio de revisión de Cochrane fue de un 0.73 (95% IC 0.44 to 0.90) y la especificidad fue de un 0.91 (95%

IC 0.84 to 0.95).<sup>38</sup> Los autores llegaron a la conclusión que muchas personas pueden tener coledocolitiasis a pesar de tener un ultrasonido negativo. Estos pacientes tendrían que ser investigados con otras modalidades si la sospecha clínica de coledocolitiasis es muy alta debido a sus síntomas.<sup>38</sup>

### *Ultrasonido Endoscópico*

El ultrasonido endoscópico (USE) combina la visualización endoscópica con US bidimensional y es muy adecuado para la valoración imagenológica biliar debido a la proximidad del ducto biliar extrahepático con el duodeno. Ecoendoscopios radiales permiten más frecuentemente una vista alargada del ducto biliar y son por lo tanto preferidos por muchos endosonografistas; sin embargo, el desempeño de los endoscopios de visión lineal para coledocolitiasis es también excelente, con series que reportan una sensibilidad del 93 al 97%.<sup>39</sup> Dos metaanálisis, cada uno compuesto por más de 25 estudios y más de 2500 pacientes, reportaron una sensibilidad de 89% a 94% y especificidad de 94-95% del USE para detección de coledocolitiasis, con CPRE, colangiografía intraoperatoria o exploración quirúrgica de vías biliares como criterios estándar.<sup>40,41</sup> El USE permanece altamente sensible para litos menores a 5 mm, y su desempeño no se ve afectado adversamente por la disminución del tamaño de los litos. Excluyendo a los estudios para estadiaje de cáncer de esófago, las complicaciones con USE diagnóstico son raras (0.1-0.3%).<sup>19</sup>

### *Tomografía Computarizada*

La tomografía computarizada (TC) convencional ha demostrado históricamente una mejor sensibilidad para coledocolitiasis que el USTA cuando se usan criterios diagnósticos compuestos (por ejemplo, la inclusión de signos indirectos como la dilatación ductal), aunque la visualización directa de cálculos no ha excedido el 75%.<sup>42</sup> TC helicoidal mostró una mejoría del rendimiento con respecto a la TC convencional para la coledocolitiasis, con una sensibilidad del 65% al 88% y una especificidad del 73% al 97%. Los gastos y la exposición a radiación han limitado el uso de la tomografía computarizada como prueba de diagnóstico de coledocolitiasis, pero en muchas instancias, las tomografías computarizadas abdominales se ordenan en el departamento de emergencias para evaluar y excluir otros posibles diagnósticos que pueden tener presentaciones similares.<sup>19</sup>

### *Colangiopancreatografía por resonancia Magnética*

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o colangiorensonancia magnética (CRM) tiene una sensibilidad del 85% al 92% y una especificidad del 93% al 97% para la detección de coledocolitiasis, según se evaluó en 2 revisiones sistemáticas recientes<sup>43,44</sup>. Sin embargo, la sensibilidad de CRM parece disminuir en el contexto de cálculos pequeños (<6 mm) y ha sido reportado como 33% a 71% en este subconjunto clínico<sup>19,45</sup>.

### *Colangiografía por Tomografía Computarizada*

La colangiografía por TC se realiza mediante TC helicoidal junto con un agente de contraste yodado específico que se absorbe en el hígado y se excreta en la bilis. Aunque sus características de rendimiento para la detección de coledocolitiasis son similares a las de CRM, las preocupaciones con respecto a la toxicidad de los agentes de contraste disponibles y la dosis de radiación significativa han limitado la adopción clínica de esta modalidad de imagen<sup>19</sup>.

### ***Historia natural***

Existe poca información disponible en la historia natural de los pacientes asintomáticos con coledocolitiasis. En muchos pacientes, estas piedras se mantienen asintomáticas por meses o años, pero la evidencia disponible sugiere que la historia natural de los litos asintomáticos en el conducto biliar común es menos benigna que aquellos pacientes únicamente con colelitiasis pero mejor que para aquellos en los que la coledocolitiasis se torna sintomática.<sup>12,16</sup>

La migración espontánea de los litos del conducto biliar común al duodeno se ha demostrado en estudios de pacientes llevados a colecistectomía laparoscópica. En uno de estos estudios, aproximadamente una tercera parte de los pacientes con coledocolitiasis documentada en el colangiograma transcístico al momento de la colecistectomía laparoscópica, presentaron migración espontánea del lito 6 semanas después de la cirugía, determinado por un nuevo colangiograma realizado a través de el catéter colocado en el conducto cístico en la misma intervención quirúrgica.<sup>8</sup> El determinante principal de la posible migración espontánea es el tamaño del lito, documentando en algunos estudios un VPN de 95% para la migración de litos de 8 mm

o más.<sup>18</sup> Otro factor que se ha asociado a mayor probabilidad de migración espontánea es la presencia de vesícula, lo que se ha planteado puede estar en relación al aumento de presión intraductal aportado por las contracciones vesiculares que permiten la expulsión del lito con mayor frecuencia.<sup>18</sup>

### ***Complicaciones***

#### *Colangitis*

La colangitis bacteriana aguda, también llamada colangitis ascendente, es una emergencia gastrointestinal en el espectro de infecciones agudas del sistema biliar con altas tasas de mortalidad, y por lo tanto, necesita de una evaluación diagnóstica expedita y un inicio inmediato del tratamiento.<sup>46</sup> Esta complicación está presente en un 2 a 9% de los pacientes admitidos por enfermedad por cálculos biliares y alcanza una mortalidad reportada de hasta 24%.<sup>38</sup>

La bilioestasis es un factor predisponente, pero insuficiente por sí solo, para el desarrollo de la colangitis ascendente. Como muestra de esto, se ha visto que ésta complicación es frecuente en pacientes con coledocolitiasis, pero se presenta en sólo un 15% de los pacientes con obstrucciones neoplásicas del ducto biliar, quienes presentan obstrucciones completas con mayor frecuencia, lo que permite menos comúnmente el reflujo de bacterias desde duodeno.<sup>12</sup> La sobreinfección es dada por bacterias principalmente provenientes del lumen duodenal o que colonizaban el conducto biliar común antes de la obstrucción (bacterobilia<sup>46</sup>); las más frecuentemente aisladas son *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* y enterococos, acompañados en algunos casos de anaerobios.<sup>12</sup>

Los cálculos de colesterol (mayoría de coledocolitiasis secundarias) se colonizan por un “biofilm” bacteriano y la virulencia de este es potenciado por la producción de citoquinas inflamatorias inducidas por la obstrucción. En contraste con esto, la infección biliar es la causante de la formación de cálculos biliares en el colédoco (coledocolitiasis primaria).<sup>46</sup>

La combinación de bilioestasis y bacterobilia desencadena un proceso infeccioso e inflamatorio del sistema de conductos biliares. El aumento de la presión dentro del colédoco, proporcional al grado de obstrucción causado por el lito, propicia regurgitación de la bilis infectada, translocación de bacterias y endotoxinas hacia el drenaje vascular y linfático (conceptos de reflujo conlangiovenoso y colangiolímfático, respectivamente)<sup>12,46</sup> resultando en septicemia. Por esta razón, la descompresión sola con frecuencia trata efectivamente la enfermedad. El umbral crítico de presión intrabiliar arriba del cual ocurre ésta translocación bacteriana biliar hacia la circulación sistémica ha sido determinado en  $>20$  cm H<sub>2</sub>O.<sup>47</sup>

Adicionalmente, existen varios factores de riesgo asociados a infección biliar como una infección reciente en algún otro sitio del organismo, edad avanzada ( $>70$  años) y la presencia de diabetes mellitus.<sup>48</sup>

Los hallazgos bioquímicos en la colangitis aguda son leucocitosis con desviación a la izquierda y una elevación de la concentración sérica de la proteína C reactiva (PCR). La actividad de aminotransferasas y parámetros colestásicos frecuentemente aumentan en las primeras horas después del inicio del dolor. El USTA es frecuente que demuestre dilatación del conducto biliar común, aunque es menos sensible para identificar litos en el colédoco, y la visualización de la porción distal del conducto biliar es aún más difícil en el contexto de inflamación aguda.<sup>16</sup>

La colangitis aguda puede ser diagnosticada por la presencia de la triada de Charcot, dada por dolor en la cuadrante superior derecho, picos febriles elevados e ictericia. La triada de Charcot tiene alta especificidad, pero baja sensibilidad. El dolor

puede ser el único síntoma en una minoría de los pacientes, y puede encontrarse ausente, especialmente en los adultos mayores. La ictericia está presente en un 60-70% y la fiebre en 90% de los pacientes con colangitis aguda.<sup>16</sup> Debido a esta baja sensibilidad observada en el uso de colangitis ascendente se desarrollaron los criterios diagnósticos para colangitis aguda de las guías de Tokyo.

Los criterios de Tokyo se publicaron por primera vez en 2007, para luego ser modificados en 2013<sup>49</sup> y recientemente, en noviembre del 2017, fueron publicadas en línea las guías de Tokyo del 2018<sup>50</sup>, en las cuales se confirmó la utilidad de los criterios diagnósticos propuestos en 2013 en múltiples validaciones y se recomienda continuar con su uso. Estos criterios se componen de 3 grupos (A, B y C); en el primer grupo (A), se incluyen datos de respuesta inflamatoria sistémica, como fiebre/escalofríos y evidencia de respuesta inflamatoria en los datos de laboratorio (Leucocitosis/leucopenia y PCR elevada); el segundo grupo (B) lo componen datos de colestasis, como ictericia o bilirrubina total  $\geq 2$  mg/dl y una bioquímica hepática anormal (elevación de FA, GGT, AST o ALT  $>1.5$  veces el límite superior normal); y por último el grupo C incluye hallazgos de estudios de imagen, como dilatación de la vía biliar y evidencia de la etiología de la dilatación (estrecheces, litos, stent biliar, etc). La asignación de un “Diagnóstico sospechoso” y “Diagnóstico definitivo” se realiza con la presencia de un ítem del grupo A + un ítem del grupo B o C y la presencia de un ítem del grupo A + un ítem del grupo B + un ítem del grupo C, respectivamente (Anexo 1). Se ha documentado una tasa de diagnóstico del 90% con estos criterios, aumentando la sensibilidad dada únicamente por la tríada de Charcot.<sup>50</sup>

Estos criterios a su vez permiten clasificar a los pacientes con diagnóstico de colangitis aguda por severidad. A los pacientes con presencia de disfunción orgánica se les clasifica como grado III (Severa), mientras que a los pacientes con riesgo de mayor gravedad en ausencia de drenaje temprano (dado por dos cualesquiera de los siguientes criterios: conteo leucocitario anormal, fiebre  $\geq 39$  °C, edad  $\geq 75$  años,

hiperbilirrubinemia con bilirrubina total  $\geq 5$  mg/dl o hipoalbuminemia) se les clasifica como grado II (Moderada), y por último los grado I (Leve) son aquellos que no presentan criterios que los clasifiquen en alguno de los otros dos grupos. Estas guías indican el drenaje inmediato de la vía biliar en los pacientes con colangitis aguda grado II y III, y en aquellos pacientes con colangitis aguda leve si no tienen respuesta luego de 24 h del inicio de tratamiento inicial con antibióticos, analgésicos y fluidoterapia con corrección de los trastornos hidroelectrolíticos.<sup>51</sup>

### *Pancreatitis Biliar aguda*

En los pacientes con coledocolitiasis, la impactación de un cálculo biliar en la confluencia del conducto biliar común y el conducto pancreático principal (Wirsung) puede generar obstrucción al flujo de los jugos pancreáticos, lo que se presume que potencialmente impedirá la exocitosis de gránulos zimógenos de las células acinares<sup>11</sup>. Estos gránulos coalescen con lisosomas intracelulares los cuales contiene enzimas capaces de activar el tripsinógeno y resulta en la acumulación de tripsina activa dentro de las vacuolas, lo que puede producir la activación de una cascada de enzimas digestivas llevando a “lesión autodigestiva” de la glándula.<sup>52</sup> La migración, aún de litos pequeños, está comúnmente precedida por un período de obstrucción biliar.

La coledocolitiasis causa el 33 a 50% de todas las pancreatitis agudas. Usualmente se trata de una enfermedad autolimitada suficientemente tratada con medidas conservadoras en sus formas leves. Sin embargo, una pancreatitis más severa se puede desarrollar en aproximadamente un 27-37% de los pacientes con pancreatitis biliar, con mortalidad alrededor del 6 al 9%.<sup>38</sup>

De acuerdo con la clasificación de Atlanta revisada del 2012, el diagnóstico de pancreatitis aguda se puede realizar con dos de los siguientes tres criterios: dolor

abdominal (inicio agudo y persistente de dolor epigástrico, frecuentemente irradiado a la espalda); actividad de lipasa sérica (o amilasa) al menos tres veces el límite superior; o hallazgos característicos de pancreatitis aguda en TC con contraste o, menos frecuente, RMN o USTA.<sup>53</sup>

En la bioquímica además podemos encontrar una actividad elevada de aminotransferasas, patrón colestásico en la bioquímica hepática, leucocitosis y elevación de PCR.<sup>16</sup> En la ausencia de abuso de la ingesta de alcohol o una alteración preexistente de la bioquímica hepática, una ALT >150 U/ml es indicativa de causa biliar de la pancreatitis con un valor predictivo positivo mayor al 85%.<sup>54</sup>

El USTA es usualmente el primer estudio realizado. Los pacientes con pancreatitis biliar aguda (PBA) tienen litos de menor tamaño que los pacientes únicamente con colelitiasis o colecistitis aguda. El USTA frecuentemente visualiza la dilatación del colédoco, pero es menos preciso en la detección de los litos en pancreatitis aguda. El USE o la CRM pueden ser realizados en este contexto, cuando la etiología biliar no es clara o cuando se considera realizar una CPRE.<sup>16</sup> El USE es superior a todos los otros métodos en la detección de litos menores a 5 mm, por ejemplo aquellos que frecuentemente causan la pancreatitis biliar aguda. Su sensibilidad alcanza el 100% y la especificidad es de un 95%, resultando en una exactitud diagnóstica del 97% para coledocolitiasis.<sup>55</sup>

Estudios clínicos han demostrado una correlación entre la presencia de coledocolitiasis persistente y la severidad de la PBA, particularmente cuando la obstrucción bilio-pancreática está presente. No obstante, identificar a los pacientes más probablemente beneficiados de la detección y tratamiento temprano de los litos retenidos en el colédoco en PBA ha sido un área de controversia.<sup>19</sup> Inclusive, se ha visto en algunos estudios que una historia de pancreatitis e hiperamilasemia se asocia con la ausencia de coledocolitiasis en el momento de la CPRE.<sup>56</sup>

En la ausencia de clara evidencia de un lito retenido, no parece existir ningún rol para una CPRE temprana en la evaluación o manejo de los pacientes con PBA leve. Al contrario, en paciente con PBA y colangitis concomitante, la CPRE temprana (entre 24 a 72 horas de la presentación<sup>57,58</sup>) es muy recomendada dado los beneficios observados en morbilidad y mortalidad. La evidencia es conflictiva con respecto al beneficio de una CPRE temprana en paciente con PBA severa o en PBA con evidencia clínica de obstrucción biliar en ausencia de colangitis aguda.<sup>19</sup>

### ***Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica***

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica endoscópica en la que un endoscopio de visión lateral especializado se avanza hacia el duodeno, permitiendo que se pasen instrumentos dentro de los conductos biliar y pancreático. Estos se opacifican mediante la inyección de un medio de contraste, lo que permite su visualización radiológica y permite una variedad de intervenciones terapéuticas. Es un procedimiento endoscópico relativamente complejo, ya que requiere un equipo especializado y tiene una larga curva de aprendizaje para desarrollar competencia. Sus beneficios en el manejo mínimamente invasivo de los trastornos biliares y pancreáticos se enfrentan a un mayor potencial de complicaciones graves que cualquier otra técnica endoscópica estándar.<sup>59</sup> El primer uso terapéutico de la CPRE fue en pacientes con cálculos del conducto biliar común.<sup>60</sup>

La sensibilidad de la CPRE, para la detección de coledocolitiasis, con colangiografía solamente se ha reportado como del 89% al 93%, con una especificidad del 100%, en estudios que utilizaron esfinterotomía biliar posterior y barrido de conductos con globos/canastas como criterio estándar. Hallazgos falsos negativos para coledocolitiasis típicamente ocurren en el contexto de pequeñas piedras en un

conducto dilatado.<sup>19</sup> Sin embargo, para el diagnóstico de cálculos de conducto biliar común, la CPRE se ha reemplazado por modalidades menos invasivas, como la ecografía abdominal, la tomografía computarizada, la ecografía endoscópica (USE) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). En la mayoría de los casos, estas modalidades identificarán la presencia de coledocolitiasis.<sup>60</sup>

Hay escenarios clínicos en los que una CPRE es requerida a pesar de la falta de imágenes definitivas previas al procedimiento. Esto a menudo está relacionado con las presentaciones clínicas de los pacientes y la probabilidad de beneficiarse de intervención urgente para la terapia definitiva (por ejemplo, pacientes que se sospecha tienen colangitis ascendente, o aquellos con un alto riesgo de coledocolitiasis).<sup>60,19</sup> La CPRE permite el drenaje biliar y la eliminación de cálculos del CBC con excelentes resultados en estos pacientes.<sup>60</sup> Esto fue mostrado por primera vez en un ensayo histórico por Lai et al. que comparó el drenaje quirúrgico versus el drenaje endoscópico y encontró que la CPRE se asoció con una tasa de mortalidad significativamente menor.<sup>61</sup> Un estudio posterior demostró que el retraso de la CPRE en pacientes con colangitis ascendente severa resultó en una tasa de mortalidad y morbilidad significativamente más alta.<sup>62</sup> Como tal, se recomienda que la CPRE se realice dentro de las 24 a 48 horas en pacientes que responden a antibióticos, y con urgencia en pacientes con colangitis severa.<sup>63</sup>

Las complicaciones específicas de la CPRE incluyen pancreatitis (1.3% -6.7%), infección (0.6% -5.0%), hemorragia (0.3% -2.0%) y perforación (0.1% -1.1%) en series prospectivas de pacientes no seleccionados. Sin embargo, se han identificado varias variables de pacientes (por ej., edad joven, sexo femenino) que sirven como factores de riesgo para la pancreatitis; de manera similar, la coagulopatía aumenta el riesgo de hemorragia y la inmunosupresión aumenta el riesgo de infección en CPRE. Por lo tanto, las estimaciones de riesgo deben individualizarse para el paciente.<sup>19</sup>

Complicaciones específicas (p. Ej., Pancreatitis, hemorragia, sepsis y perforación) en un resumen de 21 estudios que incluyeron 16.855 pacientes entre 1987 y 2003, totalizaron 1154 (6,9%), con 55 muertes (0,33%).<sup>64</sup> Se informaron tasas similares de complicaciones específicas (5,3%) y muertes (0,34%) en dos estudios prospectivos posteriores que incluyeron un total de 7252 pacientes.<sup>65,66</sup>

Las complicaciones inespecíficas (que ocurre en órganos no intervenidos o manipulados, como problemas cardiopulmonares asociados a la sedación), entre los 12.973 pacientes incluidos en 14 estudios prospectivos, ascendieron a 173 (1.3%), con nueve muertes (0.07%).<sup>64</sup> Se observó una tasa similar de complicaciones inespecíficas (0,87%) en dos estudios prospectivos posteriores que incluyeron un total de 7252 pacientes.<sup>65,66</sup>

La pancreatitis post-CPRE (PEP, de sus siglas en inglés) es el evento adverso grave más común atribuido a este procedimiento. Existe controversia sobre cómo la PEP debe ser definida. Los niveles elevados de enzimas pancreáticas séricas solos no constituyen PEP, ya que pueden producirse aumentos transitorios en los niveles de enzimas pancreáticas en suero en hasta 75% de los individuos después del procedimiento, independientemente de los síntomas. Por el contrario, los individuos con niveles bajos de amilasa sérica menos de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, obtenido de 2 a 4 horas después de la CPRE, es poco probable que tengan o desarrollen PEP.<sup>59</sup> La mayoría de los estudios que investigan PEP usan la definición y clasificación de consenso propuesta por Cotton et al en 1991, que se compone de clínica de pancreatitis y elevación de la amilasa sérica al menos 3 veces el límite superior de normalidad luego de pasadas 24 horas del procedimiento. Además, se asigna la severidad dependiendo de la necesidad y duración del internamiento requerido para manejo de la PEP. Un metaanálisis reciente de 108 ensayos aleatorizados y controlados con 13,296 pacientes informó una incidencia general del 9,7% de PEP (intervalo de confianza [IC] del 95%, 8,6% -10,7%), con una incidencia

aumentada de 14,7 (IC 95%, 11.8% -17.7%) en pacientes de alto riesgo de pancreatitis. La mayoría de los casos de PEP fueron leves, con una tasa de mortalidad de 0.7% (95% CI, 0% -0.4%).<sup>67</sup>

A pesar del progreso tecnológico y las recomendaciones de las sociedades científicas, la incidencia de complicaciones y la mortalidad relacionada con el procedimiento no parece haber disminuido con el tiempo. Una posible razón es que la CPRE se ha convertido en un procedimiento principalmente terapéutico. Sin embargo, sin importar la relativa seguridad de la CPRE diagnóstica en comparación con la CPRE terapéutica, las complicaciones asociadas con la CPRE de diagnóstico no son insignificantes. Pueden ocurrir complicaciones graves que incluyen pancreatitis, colangitis, perforación duodenal abdominal libre y otros eventos adversos inespecíficos.<sup>68</sup>

### ***¿Cuál es la importancia de un diagnóstico certero?***

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) fue considerada el “*gold standard*” para el diagnóstico y el tratamiento en la literatura para aquellos pacientes que presentan un riesgo alto de coledocolitiasis, así como para los pacientes de riesgo intermedio, en quienes se ha confirmado la presencia de un lito en el conducto biliar común con algún otro método diagnóstico (por ejemplo, ultrasonido endoscópico o colangiorresonancia magnética), donde estas opciones se encuentran disponibles<sup>19</sup>. Sin embargo, este procedimiento expone al paciente a un considerable riesgo de complicaciones a corto plazo, como pancreatitis post-CPRE, sangrado por esfinterotomía, colangitis, perforación entre otras<sup>69</sup>, sumando entre ellos una incidencia de aproximadamente 10%<sup>70</sup>. Por este motivo, y adjunto al advenimiento de nuevas y más precisas técnicas de imagen, como el ultrasonido endoscópico y la

colangiorresonancia magnética, el rol de la CPRE se ha limitado cada vez más al tratamiento de esta patología y no a su diagnóstico.

La tasa de complicaciones luego de una esfinterotomía biliar endoscópica puede variar ampliamente en diferentes circunstancias y se encuentra principalmente relacionado a la indicación para el procedimiento y a la técnica endoscópica. Freeman et al. en un estudio de 2347 pacientes encontró que la tasa de complicaciones era mayor cuando la indicación para el procedimiento era sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, la cual es una indicación con diagnóstico usualmente dudoso.<sup>70</sup> Esto implica que si la indicación es correcta y clara como un alto riesgo de coledocolitiasis las complicaciones podrían ser menos frecuentes.

El adecuado abordaje de los pacientes con sospecha de coledocolitiasis requiere una cuidadosa consideración, ya que el fallo en evidenciar un lito en el colédoco propone un riesgo de síntomas recurrentes, pancreatitis y colangitis. Sin embargo, la morbilidad de la evaluación invasiva indiscriminada de la vía biliar también debe de ser minimizada<sup>19</sup>, y así no exponer al paciente a un riesgo innecesario.

Además, ha sido demostrado que la CPRE es favorablemente costo-efectiva sólo cuando se realiza en pacientes con alta probabilidad de coledocolitiasis.<sup>71</sup> El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, de sus siglas en inglés) determinó en 2014, que el costo promedio ponderado de una CPRE para limpiar el conducto biliar previo a la realización de una colecistectomía laparoscópica, y considerando la estancia hospitalaria, era de 1,607 libras esterlinas (aproximadamente €1.194.230), mientras que si esta se realizaba en el mismo tiempo de la cirugía mencionada era de £3,950 (casi €3.000.000).<sup>72</sup> Se desconoce el costo exacto de este procedimiento el sistema de salud pública costarricense, sin embargo a nivel privado este se encuentra alrededor de los \$4000 – \$5000 (alrededor de los €2.500.000). Esto recalca la importancia de una selección adecuada de los pacientes para evitar incurrir en altos gastos innecesarios.

De este complejo escenario donde tanto el sub-tratamiento como el tratamiento sin una adecuada indicación plantean un riesgo nada despreciable para el paciente, nace la propuesta del uso de mecanismos para la estratificación del riesgo de cada individuo, y así brindar un abordaje conveniente.

### ***Estratificación del riesgo de coledocolitiasis según la ASGE***

El advenimiento, ya hace algunos años, de la colecistectomía laparoscópica reavivó el debate del manejo óptimo de los pacientes con sospecha de coledocolitiasis que son llevados a colecistectomía. Una razón ha sido el deseo de mantener los beneficios de una cirugía mínimamente invasiva<sup>28</sup>. Desde entonces se han propuesto múltiples estrategias para la predicción de coledocolitiasis y su manejo según el riesgo.

Con la intención de predecir la probabilidad de la persistencia de un cálculo biliar en el colédoco en los pacientes con sospecha de coledocolitiasis, la Asociación Americana de Endoscopia Digestiva (ASGE, de sus siglas en inglés), publicó sus guías en el 2010 para la predicción de coledocolitiasis, con el objetivo de identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de una CPRE<sup>19</sup>, siendo estas las más recientes en el tema. En los últimos años, estos criterios han logrado su difusión dentro de los grupos de trabajo empleados en CPRE alrededor del mundo, con variadas opiniones al respecto de su utilidad y exactitud<sup>73,9,74</sup>.

### ***Factores predictores***

Estos criterios se basan en predictores previamente descritos, la mayoría de ellos en análisis de estudios retrospectivos de grupos grandes de pacientes que fueron llevados a colecistectomía laparoscópica por colelitiasis sintomática<sup>28,7531</sup>. Los

predictores pueden ser muy fuertes, fuertes o moderados. Los primeros son la presencia de un lito en el colédoco evidenciado por ultrasonido transabdominal, bilirrubina total mayor a 4 mg/dL y diagnóstico clínico de colangitis ascendente<sup>37</sup>. Los predictores fuertes por su lado son la dilatación del colédoco en ultrasonido mayor a 6 mm, en paciente no colecistectomizado y un nivel de bilirrubina entre 1.8 y 4 mg/dL. Por último los predictores moderados son alteraciones de la bioquímica hepática aparte del nivel de bilirrubina (AST, ALT, GGT o FA), edad mayor de 55 años y diagnóstico clínico de pancreatitis biliar<sup>19,37</sup>.

#### *Asignación del riesgo de coledocolitiasis*

La ASGE divide a los pacientes en 3 grupos; alto, moderado y bajo riesgo para coledocolitiasis, estableciendo probabilidades de tener un lito evidenciado en CPRE de >50%, 10-50% y <10% respectivamente para cada grupo. El alto riesgo se establece si el paciente posee al menos uno de los predictores “muy fuertes” o los dos predictores “fuertes”. El bajo riesgo se le asigna a los pacientes que no presentan ninguno de todos los predictores mencionados; y finalmente el riesgo intermedio es para el resto de los pacientes, o sea aquellos que presentan sólo uno de los predictores fuertes o cualquiera de los moderados<sup>19</sup>. Estos predictores y asignaciones de riesgo se resumen en la siguiente figura.

**Figura 1.** Predictores de coledocolitiasis y asignación de riesgo propuestas por la ASGE.

<b>PREDICTORES DE COLEDOCOLITIASIS SEGÚN LA SOCIEDAD AMERICANA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (ASGE)</b>	
<b>Muy fuertes</b>	
Lito de colédoco en US abdomen	<input type="checkbox"/>
Colangitis ascendente	<input type="checkbox"/>
BbT > 4 mg/dL	<input type="checkbox"/>
<b>Fuertes</b>	
Colédoco dilatado (> 6 mm con vesícula biliar in situ)	<input type="checkbox"/>
BbT 1.8 – 4 mg/dL	<input type="checkbox"/>
<b>Moderados</b>	
Otras pruebas bioquímicas hepáticas anormales	<input type="checkbox"/>
Edad > 55 años	<input type="checkbox"/>
Pancreatitis biliar	<input type="checkbox"/>
<b>Asignación de riesgo:</b>	
Presencia de cualquier predictor muy fuerte	<input type="checkbox"/> ALTO
Presencia de ambos predictores fuertes	<input type="checkbox"/> ALTO
No predictores presentes	<input type="checkbox"/> BAJO
Todos los otros pacientes	<input type="checkbox"/> INTERMEDIO
<small>Maple JT, Tamir BM, Anderson MA, et al. Guideline: The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. <i>Gastrointest Endosc</i> 2010;71:1-8.</small>	

### Abordaje según riesgo

En estas guías la ASGE sugiere un flujograma de manejo basándose en el riesgo asignado a cada paciente; todos los pacientes de bajo riesgo se refieren para colecistectomía sin necesidad de más estudios en búsqueda de la presencia de

coledocolitiasis y a los pacientes con alto riesgo directamente a CPRE preoperatoria. Además, se propone que los pacientes con riesgo intermedio sean sometidos a algún otro estudio diagnóstico para establecer o descartar la presencia de coledocolitiasis, ya sea ultrasonido endoscópico o colangiografía magnética, previo a la CPRE, dependiendo de la disponibilidad y experiencia local.

### ***Experiencia mundial con escala de riesgo de la ASGE***

Distintos grupos de trabajo alrededor del mundo han realizado validaciones retrospectivas y prospectivas de estos criterios, con distintos resultados y conclusiones.<sup>76,73,77,74,78,9,79,80</sup>

Rubin et al realizó la primera validación de estos criterios en 2012 en un estudio retrospectivo en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, donde reportó una probabilidad de coledocolitiasis del 79% en el grupo de alto riesgo y un 41% en el de riesgo intermedio<sup>76</sup>; siendo este reporte un resultado muy prometedor.

Luego de esto, resultados similares fueron reportados en otros estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, con porcentajes de coledocolitiasis en el grupo de alto riesgo superiores al 70%<sup>78,79</sup>.

Además, en 2016 Singhvi et al. en un estudio retrospectivo de un pequeño grupo de pacientes, reportó que la aplicación de estos criterios podía minimizar investigaciones redundantes y resultar en una reducción de costos en el manejo de los pacientes con coledocolitiasis. En este estudio se encontró que de haberse aplicado las guías propuestas por la ASGE en 2010 para la asignación de riesgo de coledocolitiasis y su abordaje respectivo, sólo en estudios de imagen (CRM y TC) se hubiesen ahorrado \$22,236 en 38 pacientes.<sup>74</sup>

Sin embargo, en 2015 y 2016 surgieron reportes de estudios retrospectivos de distintos grupos de trabajo, donde se mencionaba que el rendimiento de estos criterios, y en especial de los pacientes con alto riesgo de coledocolitiasis, presentaba una exactitud diagnóstica baja (aprox. 60%) y resultaba en un sobreuso de la CPRE.<sup>77,79</sup> Esto se observó tanto en poblaciones occidentales<sup>77,79</sup> como orientales, como recientemente reportado por He et al., en el estudio retrospectivo de validación de mayor tamaño hasta el momento, con 2724 pacientes<sup>9</sup>.

Narváez et al. en 2016 publican un estudio prospectivo con la intención de validar los criterios de la ASGE en una población mexicana, donde reporta una exactitud diagnóstica de 59% y 41%, para los pacientes con alto y moderado riesgo de coledocolitiasis según los criterios de la ASGE y hace énfasis en que la aplicación de estas guías en esa población llevó a la realización innecesaria de una CPRE en casi la mitad de los casos<sup>73</sup>, generando gran controversia en torno a la utilidad de las mismas.

En los pacientes asignados con riesgo intermedio, se ha observado que únicamente la presencia de alguno de los predictores fuertes muestra predictibilidad para coledocolitiasis, a diferencia de cuando se les es asignado este riesgo por presentar cualquiera de los predictores moderados (22.25 vs 3.5%).<sup>81</sup>

Dentro de los predictores individuales, aquellos que han presentado mejor desempeño son, la evidencia de un lito en el colédoco en el USTA y la presencia de colangitis ascendente, siendo ligeramente mejores que un nivel de bilirrubina mayor a 4 mg/dL.<sup>73,78,79</sup> Esto con adecuada correlación con lo planteado por la ASGE.<sup>19</sup>

Un hallazgo interesante en uno de los primeros estudios prospectivos ya mencionados, el del grupo de Narváez et al, fue que la presencia o diagnóstico de pancreatitis biliar aguda no se encontró asociado con un aumento en el riesgo de coledocolitiasis en la CPRE. En su cohorte la sensibilidad y especificidad de la PBA para coledocolitiasis fue de 22 y 67%, respectivamente<sup>73</sup>. Esta observación fue confirmada por He et al. en su estudio retrospectivo de 2724 paciente, donde se vio que la PBA

disminuía la probabilidad para coledocolitiasis<sup>9</sup>, por lo que la presencia de este elemento se podría interpretar como un factor protector para la presencia de coledocolitiasis en el momento de la CPRE.<sup>73</sup>

Se han planteado algunas alternativas para mejorar la exactitud diagnóstica y el desempeño general de las guías de la ASGE, como agregar una segunda valoración bioquímica, u optar por criterios más estrictos para establecer un alto riesgo utilizando diferentes combinaciones de los mismos criterios propuestos por la ASGE. Por ejemplo, He et al. evidenciaron que la presencia de un lito en colédoco documentado en el USTA y/o bilirrubina mayor a 4 mg/dL sumado a la dilatación del colédoco en USTA tenía una especificidad del 94% (95% CI, 93%-95%) y un VPP de 85% (95% CI, 82%-88%) para coledocolitiasis<sup>9</sup>. Por su parte, Benites et al. del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en Perú, en un estudio retrospectivo de 118 pacientes vieron una mejoría del desempeño en el grupo de alto riesgo de 75.82% a 85.90% utilizando un segundo set de marcadores bioquímicos.<sup>82</sup> Sin embargo, esta mejoría atribuida a las tendencias en los exámenes de laboratorio no ha podido ser confirmada en otros estudios retrospectivos.<sup>77,83</sup>

### ***Experiencia nacional y local***

En nuestro país no existe evidencia clara que permita realizar una correlación entre la aplicación de la estratificación de riesgo y los hallazgos durante el procedimiento, que permitan validar o no estos criterios propuestos por la ASGE. La implementación de estos criterios en la mayoría de los hospitales de tercer nivel en Costa Rica, donde se concentran la mayor parte de las CPRE del país, no se realiza de forma consistente y sistemática.

Sin embargo, en el trabajo de graduación del Dr. Álvaro Villalobos, actual asistente del servicio de gastroenterología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, se valoró la correlación clínica, radiológica y endoscópica en CPRE en el

diagnóstico de coledocolitiasis en el centro de salud mencionado durante el año 2010. Aunque no era la finalidad de esa tesis validar los criterios de la ASGE para la predicción de coledocolitiasis, sino describir las características de la población en estudio, se aplicó esta estratificación de riesgo a los 82 pacientes del estudio y se encontró que la mayoría de los pacientes llevados a CPRE presentaban un alto riesgo (91%) y de estos un 66% presentaron un estudio positivo, para una sensibilidad del 98% y una especificidad del 18.75%. Sin embargo, el diseño del estudio impide considerar estos resultados como una adecuada validación de los criterios mencionados.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Población y período de estudio**

Todos los pacientes presentados en la sesión de CPRE del servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia por sospecha de coledocolitiasis desde noviembre del 2016 hasta junio del 2017 y que fueron sometidos a una CPRE en este periodo, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

### **Tipo de estudio**

Se propone un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de revisión de expedientes.

### **VARIABLES DEL ESTUDIO**

#### **VARIABLES DEPENDIENTES**

Asignación del riesgo: intermedio o alto.

Presencia o ausencia de evidencia de coledocolitiasis o barro biliar en la CPRE

#### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

-Edad en años.

-Sexo: masculino o femenino

-Colangitis ascendente: Ausente o presente

-Dilatación del colédoco mayor a 6 mm

-Lito evidenciado en colédoco

-Bilirrubina total:

- mayor a 4 mg/dl

- entre 1.8 y 4 mg/dl

-Bilirrubina directa: especificar mg/dL

-Bioquímica hepática alterada

a) Fosfatasa alcalina elevada: No o Si.

b) Gamma glutamil-transferasa elevada: No o Si

c) Aspartato aminotransferasa elevada: No o Si.

d) Alanino aminotransferasa elevada: No o Si.

-Pancreatitis biliar:

### **Criterios de inclusión**

Todos los pacientes presentados en la sesión de CPRE del servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia por sospecha de coledocolitiasis desde noviembre del 2016 hasta junio del 2017 y que fueron sometidos a una CPRE en este periodo.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes colecistectomizados.
- Pacientes con CPRE previa con esfinterotomía.
- Pacientes con estrecheces benignas o malignas de la vía biliar.
- Pacientes con hepatopatías y/o colangiopatía conocidas con pruebas de bioquímica hepática previamente alteradas.
- Pacientes con antecedente de cirugías pancreatobiliares.

### **Método de recolección de información y de medición**

Se realizó la revisión manual de los expedientes de aquellos pacientes presentados en la sesión de CPRE del servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia sometidos a una CPRE desde noviembre del 2016 y hasta junio del 2017, de los cuales se incluyeron aquellos con sospecha inicial de coledocolitiasis como indicación del estudio y se les aplicaron los criterios de exclusión. Los pacientes restantes fueron incluidos en el estudio y se recolectó la información necesaria con la hoja de recolección de datos presente en el Anexo 2, omitiendo la información personal del paciente con asignación de un código alfanumérico a cada sujeto de estudio. Se consideró una CPRE positiva cuando se describía en el reporte del estudio la presencia de litos o barro biliar en el colédoco o en el duodeno al realizarse la instrumentación de la vía biliar.

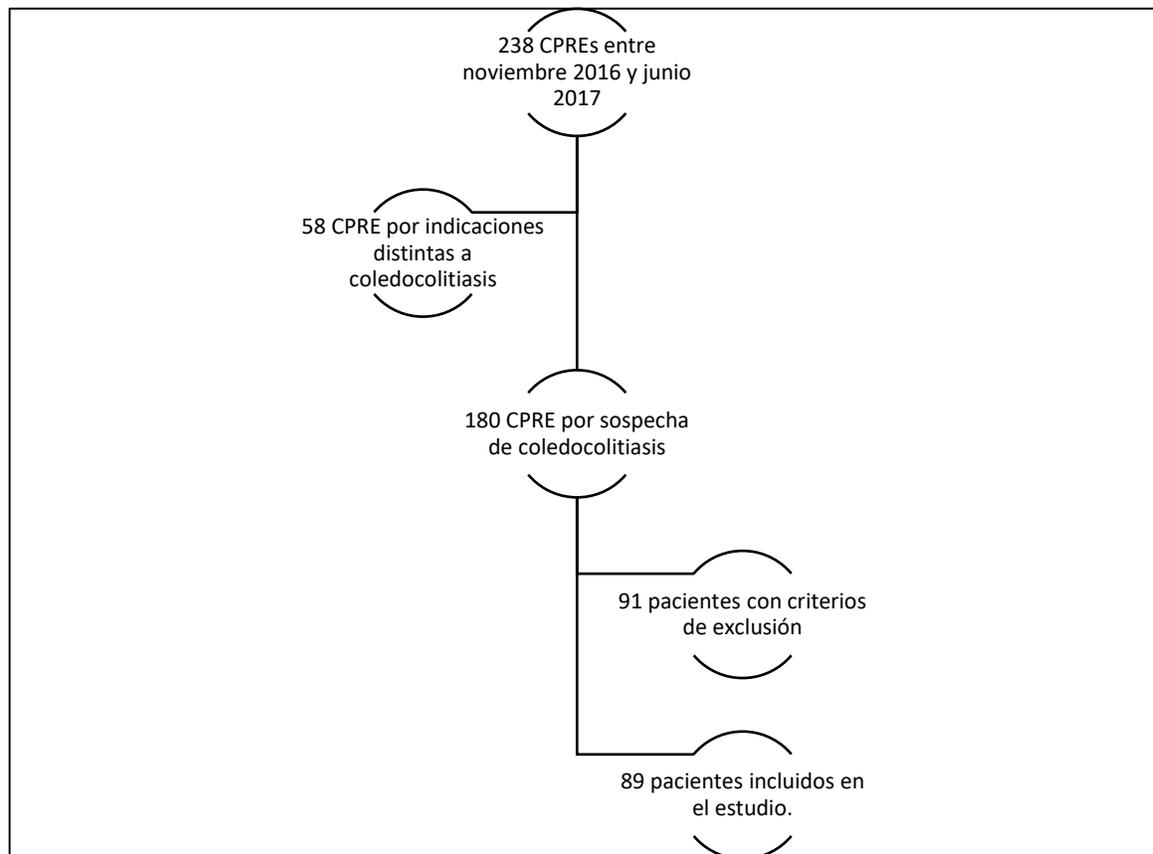
### **Plan de análisis estadístico**

Se efectuó una descripción de las variables por medio de distribuciones de frecuencias absolutas y relativas, se compararon las variables utilizando la prueba de Chi cuadrado, para establecer si existía diferencia en las variables de acuerdo al resultado de la CPRE. Se estimó la sensibilidad, especificidad, exactitud y valores predictivos positivos y negativos de las variables con relación al resultado de la CPRE. Se calculó la significancia y la fuerza de asociación de las variables del estudio con el resultado de la CPRE, utilizando para esto odds ratio y sus respectivos intervalos de confianza al 95%, tanto de forma univariada como de forma multivariada (esto último por medio de un modelo de regresión logística). El nivel de significancia establecido en el presente trabajo fue de 0,05. Los programas utilizados para el desarrollo de este análisis fueron Microsoft Excel 2016 y SPSS versión 23.

## RESULTADOS

En el servicio de Gastroenterología del Hospital Calderón Guardia, entre noviembre del 2016 y junio del 2017, se realizaron en total 238 CPRE, la distribución de las mismas se describe en el siguiente organigrama (Figura 2).

**Figura 2.** Distribución de los pacientes valorados para su inclusión en el estudio.



La mayor parte de los pacientes excluidos fue por la presencia del antecedente de colecistectomía (40 pacientes). Además, se presentaron 28 casos donde no se logró acceder a la información completa del paciente, la mayoría de estos (17 casos,

específicamente) debido a que en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia se realizan las CPRE de los hospitales pertenecientes al área de atracción de este centro médico, principalmente Limón y Guápiles, y estos pacientes que no mantienen un expediente con información suficiente en el HCG.

De los 89 pacientes incluidos en el estudio, 58 presentaron una CPRE positiva por coledocolitiasis/barro biliar (65%), siendo más de dos terceras partes de la población en estudio del sexo femenino, al igual que aquellos menores de 55 años; sin embargo, en los pacientes que presentaron CPRE positiva el porcentaje de pacientes mayores de 55 años es cercano al 50% (Tabla 1).

Dentro de los predictores estudiados se vio que más del 60% de los pacientes presentó bilirrubina mayor de 4 mg/dl; misma observación que fue válida para aquellos con un lito documentado en el colédoco por ultrasonido transabdominal. Únicamente un 12% de los pacientes incluidos en el estudio no presentaba dilatación del colédoco y sólo un 3% no presentaba alteración en la bioquímica hepática, siendo este último el predictor más frecuente en los pacientes incluidos en el estudio. Por su parte la pancreatitis biliar fue el criterio predictor más infrecuente del estudio.

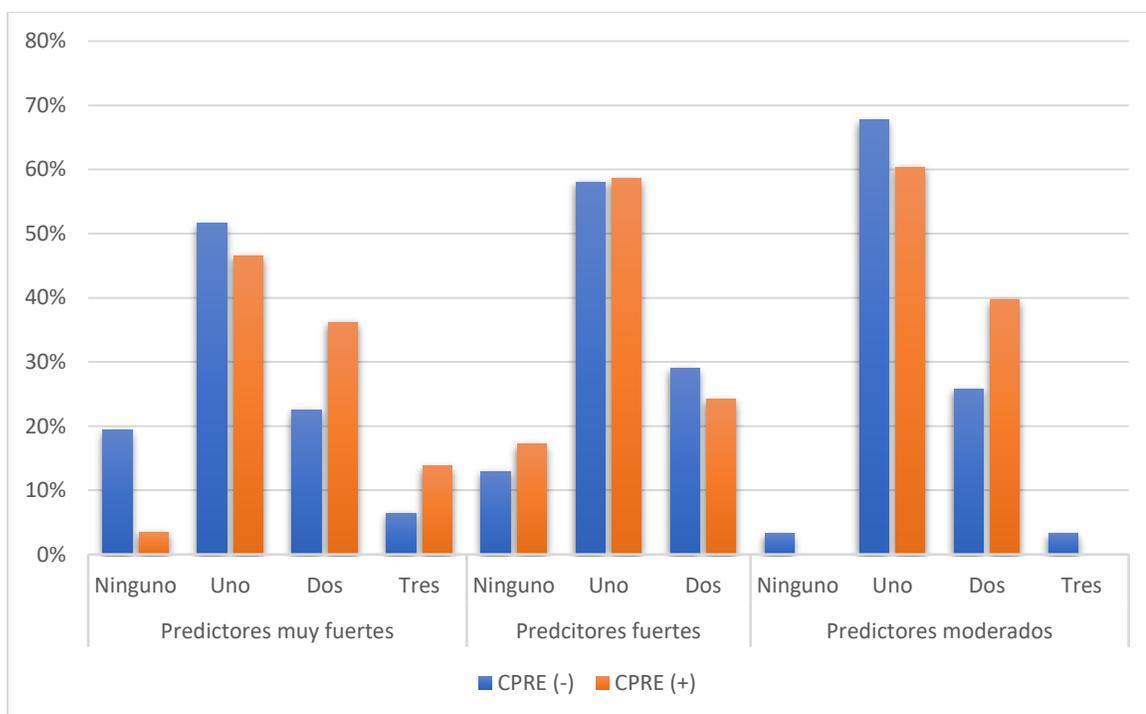
Del total de pacientes estudiados un 94% presentaron una asignación de riesgo alto, dejando sólo 5 pacientes con características compatibles con un riesgo intermedio para coledocolitiasis. Sin embargo, cerca de una tercera parte de los pacientes con alto riesgo presentaron una CPRE negativa (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.

Variable	CPRE negativa (n=31)		CPRE positiva (n=58)		Total general (n=89)		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>							
Masculino	10	32%	15	26%	25	28%	
Femenino	21	68%	43	74%	64	72%	0,525
<b>Predictores muy fuertes</b>							
Bilirrubina total > 4 mg/dL	16	52%	41	71%	57	64%	0,076
Lito evidenciado en colédoco	15	48%	40	69%	55	62%	0,058
Colangitis ascendente	5	16%	12	21%	17	19%	0,604
<b>Predictores fuertes</b>							
Bilirrubina total entre 1,8 y 4 mg/dL	13	42%	16	28%	29	33%	0,478
Dilatación del colédoco >6 mm	23	74%	46	79%	69	78%	0,584
<b>Predictores moderados</b>							
Pancreatitis biliar	3	10%	0	0%	3	3%	-
Bioquímica hepática alterada	30	97%	56	97%	86	97%	0,096
Edad > 55 años	7	23%	25	43%	32	36%	0,056
<b>Predictores muy fuertes</b>							
Ninguno	6	19%	2	3%	8	9%	
Uno	16	52%	27	47%	43	48%	
Dos	7	23%	21	36%	28	31%	0,021
Tres	2	6%	8	14%	10	11%	
<b>Predictores fuertes</b>							
Ninguno	4	13%	10	17%	14	16%	
Uno	18	58%	34	59%	52	58%	0,411
Dos	9	29%	14	24%	23	26%	
<b>Predictores moderados</b>							
Ninguno	1	3%	0	0%	1	1%	
Uno	21	68%	35	60%	56	63%	
Dos	8	26%	23	40%	31	35%	-
Tres	1	3%	0	0%	1	1%	
<b>Clasificación del riesgo</b>							
Intermedio	4	13%	1	2%	5	6%	
Alto	27	87%	57	98%	84	94%	0,096

En los resultados obtenidos se observó que en los pacientes con presencia de predictores muy fuertes, el porcentaje de CPRE positivas fue mayor que el porcentaje de CPRE negativas sólo en aquellos con dos o tres de estos criterios predictores, y no así en quienes sólo presentaron uno de estos (Figura 3).

**Figura 3.** Distribución de número de predictores por paciente, en pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.



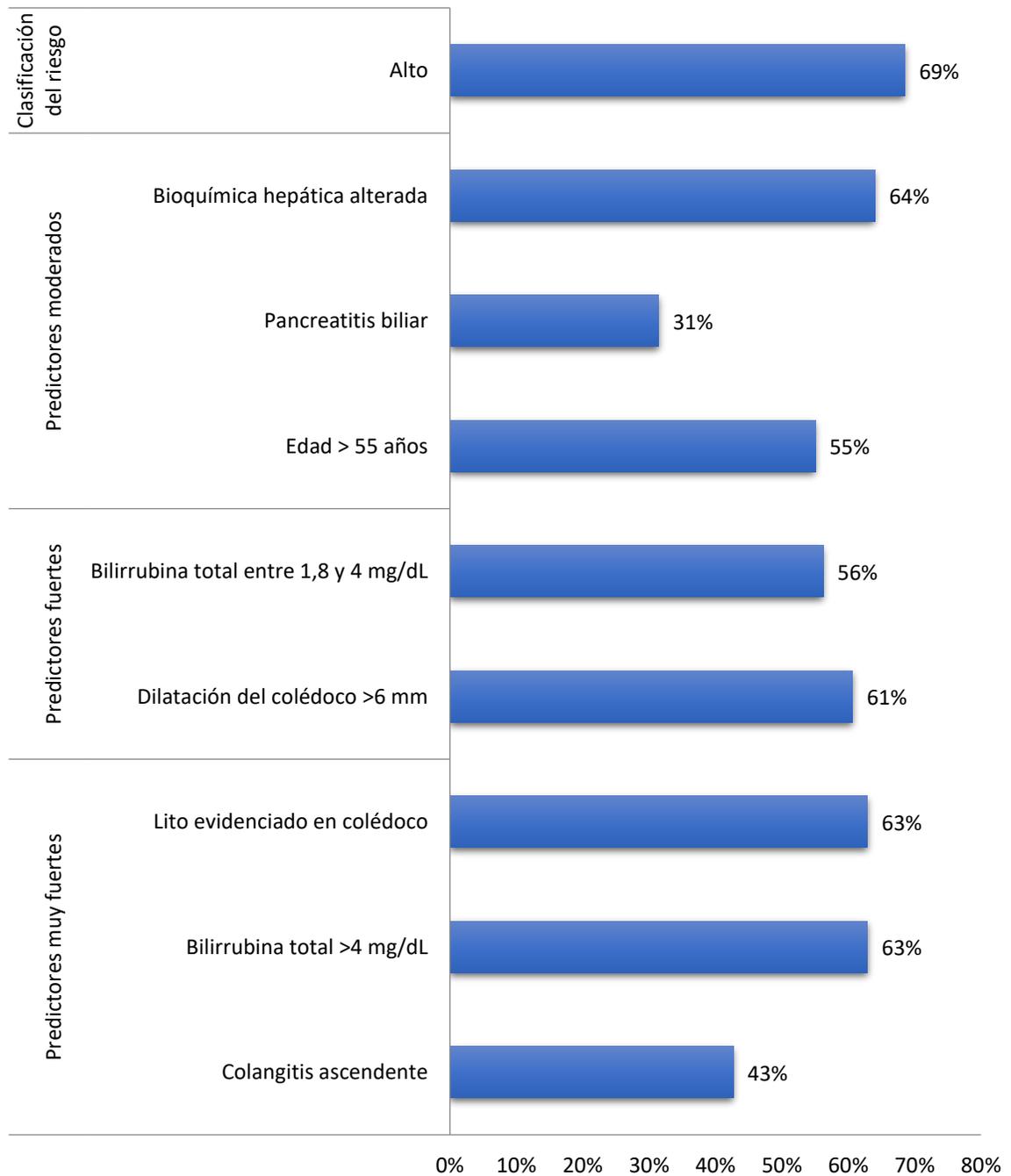
Los pacientes clasificados como alto riesgo presentaron una exactitud para la predicción de coledocolitiasis del 69%, con un VPN del 80%. No obstante, la exactitud diagnóstica baja a un 40% si sólo se consideran los pacientes a quienes se les asignó este riesgo por la presencia de los dos factores fuertes. Todos los factores predictores muy fuertes tuvieron VPP mayores del 70%, sin embargo, la presencia de colangitis

ascendente, aunque tuvo una especificidad superior al resto de predictores de este grupo, presentó una exactitud para la predicción de coledocolitiasis por debajo del 50%. La pancreatitis biliar, limitada por la escasa cantidad de pacientes con esta característica en el estudio, presentó un VPP del 0%, siendo el predictor con la exactitud diagnóstica más baja (Tabla 2).

**Tabla 2.** Sensibilidad, especificidad, exactitud, valor predictivo positivo y negativo de los predictores de coledocolitiasis en los pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.

Predictores	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Exactitud
<b><i>Predictores muy fuertes</i></b>					
Colangitis ascendente	21%	84%	71%	36%	43%
Bilirrubina total >4 mg/dL	71%	48%	72%	47%	63%
Lito evidenciado en colédoco	69%	52%	73%	47%	63%
<b><i>Predictores fuertes</i></b>					
Dilatación del colédoco >6 mm	79%	26%	67%	40%	61%
Bilirrubina total entre 1,8 y 4 mg/dL	94%	13%	55%	67%	56%
<b><i>Predictores moderados</i></b>					
Edad > 55 años	43%	77%	78%	42%	55%
Pancreatitis biliar	0%	90%	0%	33%	31%
Bioquímica hepática alterada	97%	3%	65%	33%	64%
<b>Clasificación del riesgo</b>					
Alto	98%	13%	68%	80%	69%
1 o más predictores muy fuertes	97%	19%	69%	75%	70%
2 predictores fuertes	24%	71%	61%	33%	40%

**Figura 4.** Exactitud de los predictores de coledocolitiasis en los pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.



La mayoría de los pacientes que presentan CPRE positiva por coledocolitiasis/barro biliar se catalogaron como riesgo alto. La edad, el lito evidenciado en colédoco y la bilirrubina mayor de 4 mg/dl fueron los predictores que presentaron con mayor frecuencia una CPRE positiva (Tabla 3).

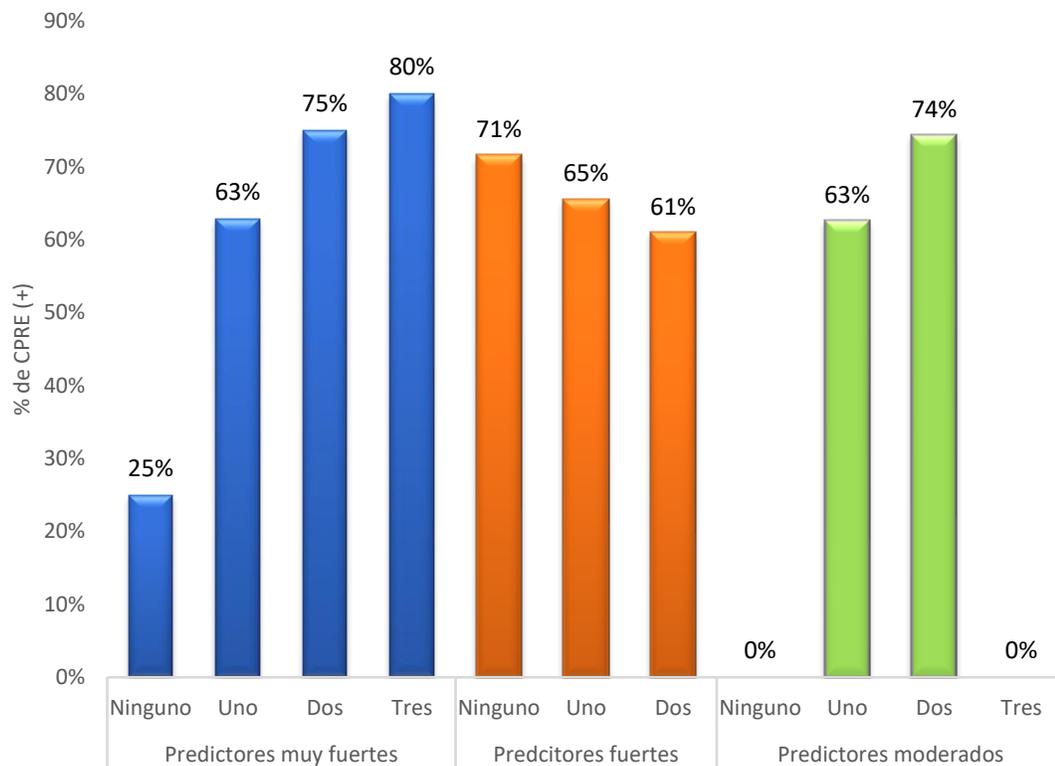
**Tabla 3.** Frecuencia del hallazgo de coledocolitiasis o barro biliar en la CPRE de los pacientes sometidos a este procedimiento por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.

<b>Predictores</b>	<b>No de casos</b>	<b>CPRE positiva</b>	<b>Porcentaje</b>
<b><i>Predictores muy fuertes</i></b>			
Bilirrubina total > 4 mg/dL	57	41	72%
Lito evidenciado en colédoco	55	40	73%
Colangitis ascendente	17	12	71%
<b><i>Predictores fuertes</i></b>			
Bilirrubina total entre 1,8 y 4 mg/dL	29	16	55%
Dilatación del colédoco >6 mm	69	46	67%
<b><i>Predictores moderados</i></b>			
Pancreatitis biliar	3	0	0%
Bioquímica hepática alterada	86	56	65%
Edad > 55 años	32	25	78%
<b>Clasificación del riesgo</b>			
Intermedio	5	1	20%
Alto	84	57	68%

En la distribución porcentual del número de pacientes con CPRE positiva se puede observar un aumento paralelo del porcentaje de estudios positivos con el aumento del número de predictores muy fuertes presentados por los pacientes, pasando de un 63% con un solo predictor hasta 80% cuando se cumplen los 3 criterios (Figura 5).

Fenómeno que se confirma, con significancia estadística, en el análisis multivariado (Tabla 4).

**Figura 5.** Distribución porcentual del número de pacientes con CPRE con coledocolitiasis o barro biliar según número de predictores por paciente, en pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis, en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.



En el análisis multivariado se vio que la presencia de dos o tres predictores muy fuertes presentó un OR de 9,79 y 13,94 respectivamente, logrando significancia estadística. Además, la bilirrubina total mayor a 4 mg/dL y la evidencia de un lito en el colédoco en el USTA fueron los únicos predictores estadísticamente significativos para la predicción de coledocolitiasis (Tabla 4).

**Tabla 4.** Análisis univariado y multivariado de los predictores de coledocolitiasis en los pacientes sometidos a una CPRE por sospecha de coledocolitiasis en el servicio de Gastroenterología del HRACG, entre noviembre del 2016 y junio del 2017.

Variable	OR	IC95%		Valor de p
		Lim Inf	Lim Sup	
<b>Análisis univariado</b>				
<i>Predictores muy fuertes</i>				
Colangitis ascendente	1,35	0,39	5,46	0,826
Bilirrubina total >4 mg/dL	2,24	0,83	6,13	0,121
Lito evidenciado en colédoco	2,35	0,88	6,39	0,095
<i>Predictores fuertes</i>				
Dilatación del colédoco >6 mm	1,33	0,41	4,14	0,766
Bilirrubina total entre 1,8 y 4 mg/dL	2,46	0,15	77,77	0,478
<i>Predictores moderados</i>				
Edad > 55 años	2,57	0,89	8,23	0,088
Bioquímica hepática alterada	0,93	0,03	13,99	0,956
Pancreatitis biliar	-	-	-	-
<i>Clasificación del riesgo</i>				
Alto	8,24	0,77	422,95	0,096
<b>Análisis multivariado</b>				
<i>Predictores muy fuertes</i>				
Bilirrubina total >4 mg/dL	2,86	1,09	7,55	0,034*
Lito evidenciado en colédoco	2,97	1,13	7,76	0,027*
Cantidad de predictores				
Uno	4,55	0,79	26,11	0,089
Dos	9,79	1,49	64,41	0,018*
Tres	13,94	1,41	137,93	0,024*
<i>Predictores fuertes</i>				
Cantidad de predictores				
Uno	0,67	0,17	2,69	0,568
Dos	0,97	0,22	4,36	0,971

\* Valor de p estadísticamente significativo

## DISCUSIÓN

La predicción de la presencia de coledocolitiasis es un reto diario en la práctica clínica del gastroenterólogo. Se han asociado características clínicas, radiológicas y bioquímicas con la presencia de esta patología, y estas se han utilizado para estratificar los pacientes en distintos grupos de riesgo y así realizar un abordaje adecuado.

En el presente estudio se pretendía validar la exactitud diagnóstica de los criterios propuestos por la Sociedad Americana de Endoscopía Digestiva en el 2010 para predecir la presencia o ausencia de coledocolitiasis<sup>19</sup>, aplicándolos en la población del Hospital Calderón Guardia en un período de 8 meses, y así valorar el comportamiento de los predictores y estimar la utilidad de cada uno de estos en la práctica clínica.

Debido a que las guías mencionadas excluían a los pacientes con colecistectomía previa de los candidatos para hacer uso de la estratificación de riesgo propuesta por este grupo de trabajo, estos pacientes también fueron retirados de la muestra de este estudio. El motivo de exclusión es debido a que el diámetro del colédoco luego de la colecistectomía puede aumentar, por lo que el límite de 6 mm podría no resultar adecuado para estos pacientes.<sup>19</sup> Esto influyó de forma importante en el tamaño de la muestra, y a su vez evidenció que estos pacientes son un grupo relevante en los pacientes llevados a CPRE por sospecha de coledocolitiasis en el Hospital Calderón Guardia, por lo que la utilidad de unos criterios que excluyan a estos pacientes como herramienta principal de estratificación de riesgo puede resultar insuficiente.

La gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres, con un 72%. Este hallazgo no es acorde a la distribución entre hombres y mujeres descrita en la literatura con respecto a la coledocolitiasis, la cual es de 1:0.89, sin embargo, este predominio femenino si se encuentra descrito para la colelitiasis.<sup>14</sup> Esto podría

explicarse por el hecho de que en este estudio únicamente se incluyeron pacientes que tuvieran vesícula *in situ*, y que no tuvieran antecedentes de estrecheces benignas o malignas de la vía biliar (que propiciarían la formación de coledocolitiasis primarias). En estos pacientes se espera que la coledocolitiasis secundaria (migración del lito desde la vesícula) sea el mecanismo predominante, por lo que la mayor incidencia en el grupo femenino se pudo ver magnificada por la mayor incidencia de colelitiasis en las mujeres.

Según las guías de las ASGE en la estratificación del riesgo de coledocolitiasis, se espera que los pacientes con un alto riesgo presenten una probabilidad de más del 50% de encontrar este hallazgo en la CPRE, mientras que aquellos con riesgo intermedio tendrían una probabilidad entre 10 y 50% y los de bajo riesgo <10%<sup>19</sup>. En este estudio se obtuvo una exactitud del 69% para la predicción de coledocolitiasis en los pacientes de alto riesgo, lo que estaría en concordancia con lo predicho por estas guías y cercano a los valores encontrados en otras validaciones de estos criterios,<sup>19,78,79</sup> aunque esto no alcanzó la significancia estadística. La sensibilidad fue alta con un 98% y con un VPN del 80%, pero la especificidad fue baja con un 13% y un VPP del 68%, hallazgo similar a otras validaciones.<sup>73</sup> Esto implica que se realizan aproximadamente un 30% de CPRE innecesarias, lo cual no deja de ser un porcentaje importante.

En este estudio, de los 89 pacientes incluidos sólo 5 de ellos presentaban un riesgo intermedio y de estos sólo uno (20%) presentó un estudio positivo. Lo que también se encontraría en concordancia con la probabilidad propuesta por la ASGE para este grupo de riesgo. Además, la escasa cantidad de pacientes con riesgo intermedio se pudo haber presentado debido a que, aunque no formalmente normado, ya existe un conocimiento de estas guías por los gastroenterólogos del servicio y se prefiere realizar estudios complementarios como CRM y USE, previo a la realización de una CPRE en pacientes con riesgo intermedio, como propuesto en dichas

guías. Este bajo número de pacientes limitó el análisis del desempeño de los predictores en este grupo de pacientes.

Con respecto a los predictores muy fuertes, en el análisis multivariado se estableció que tanto la presencia de una bilirrubina total  $>4$  mg/dl, como la evidencia de un lito documentado en el colédoco en el USTA presentaban un aumento del riesgo de la presencia de coledocolitiasis en la CPRE, el cual fue estadísticamente significativo, con Odds Ratio (OR) de 2.86 (p: 0.0034, IC 95% 1.09-7.55) y 2.97 (p: 0.027, IC 95% 1.13-7.76), respectivamente. Estos resultados se encuentran en relación con lo planteado en la literatura<sup>28,37,31</sup> así como en otras validaciones realizadas, principalmente en relación al hallazgo de un lito en el colédoco en el USTA.<sup>73,78,79</sup>

De los predictores muy fuertes, únicamente la colangitis ascendente no evidenció un aumento de riesgo estadísticamente significativo en este estudio, tanto en el análisis estadístico univariado como multivariado, y demostró una exactitud diagnóstica de sólo un 43%, lo cual se encuentra muy por debajo de lo reportado en las validaciones previas de estos criterios.<sup>73,78,79</sup> No obstante, en la validación retrospectiva más grande de estos criterios hasta el momento con 2724 pacientes, en quienes encontraron un porcentaje similar de casos de colangitis al del presente estudio (17% vs 19%), y una especificidad exactamente igual a la documentada en los pacientes del HCG en el período en estudio, tampoco se logró la significancia estadística de este criterio para la predicción de coledocolitiasis.<sup>9</sup> Esto se planteó que podría encontrarse en relación a una definición y diagnóstico inadecuado de colangitis, incluyendo la posible inclusión de pacientes con colecistitis con bioquímica hepática alterada; factor que también pudo haber estado presente en el actual estudio, ya que se tomó como diagnóstico clínico de colangitis aguda el criterio de los médicos tratantes y no se valoraron aquellos datos que los llevaron a dicho diagnóstico. La falta de utilización de los criterios diagnósticos de colangitis ascendente de las guías de Tokyo<sup>50</sup> en la población estudiada en esta validación de los criterios predictores de

coledocolitiasis de la ASGE, podría explicar este potencial fallo diagnóstico y repercutir en el desempeño de este predictor muy fuerte en el presente estudio.

Sin embargo se encontró coledocolitiasis en un 71% de los casos de colangitis ascendente, porcentaje cercano al mostrado por los otros dos predictores muy fuertes (72% y 73%, para bilirrubina total mayor a 4 mg/dl y lito evidenciado en colédoco en USTA, respectivamente) y una especificidad del 84% (la más alta de este grupo de predictores) que se encuentra en relación a lo descrito en la literatura.<sup>9</sup>

El uso de los criterios de Tokyo para el diagnóstico de colangitis aguda podría mejorar el diagnóstico certero de los pacientes llevados a CPRE con esta indicación y así disminuir el número de estudios innecesarios por una mala justificación para la realización del mismo.

Al analizar las CPRE de los pacientes con ausencia de todos los criterios predictores muy fuertes, se pudo ver que el porcentaje de estudios positivos fue de sólo un 25%, mientras que este número se elevó a más del doble con la presencia de uno sólo de estos criterios (63%), y continuó aumentando al sumarse dos o los tres criterios.

Además, la presencia de dos o la totalidad de los predictores muy fuertes, presentó en el análisis multivariado un aumento del OR estadísticamente significativo de 9.79 (p: 0.018, IC 95% 1.49-64.41) y 13.94 (p: 0.024, 1.41-137.93), respectivamente. Estos intervalos de confianza tan amplios se presentan debido a que la muestra en estudio es pequeña, pero este hallazgo es concordante con lo esperado según la literatura.<sup>37</sup>

Con respecto a la presencia de los dos predictores fuertes como criterio para una asignación de alto riesgo, lo que se evidenció en sólo un 26% de los casos del estudio, 61% de estos pacientes presentaron una CPRE positiva por coledocolitiasis, sin lograrse significancia estadística. Estudios previos han demostrado valores de hasta

83,3%<sup>79</sup>, y OR de 2.36 (p:0.004, IC 95% 1.30-4.29), esto pareciera depender de un buen desempeño del hallazgo de una dilatación del colédoco en el USTA.<sup>76</sup> Sin embargo, se debe de recordar que la ausencia de dilatación del conducto biliar común se puede presentar en pacientes con coledocolitiasis porque la obstrucción es de bajo grado o intermitente<sup>12</sup>, por lo que este criterio predictor se puede encontrar limitado. Además, como se ha demostrado en la literatura, el USTA es operador dependiente<sup>35</sup>, así que el desempeño de estos criterios puede verse afectado por la experiencia de quienes realizan los estudios ultrasonográficos en el Hospital Calderón Guardia, sin embargo no contamos con estudios que nos ayuden a confirmar esta sospecha y se debe de generar evidencia al respecto.

Al valorar el subgrupo de pacientes a quienes se les asignó un alto riesgo de coledocolitiasis debido a la presencia de los dos predictores fuertes (dilatación del colédoco y bilirrubina total entre 1.8 y 4 mg/dl), se evidenció que su desempeño se encontraba por debajo del presentado por los criterios predictores muy fuertes, que completan el grupo de aquellos estratificados como de alto riesgo, con sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 24%, 71%, 61% y 33%, respectivamente, para una exactitud de tan sólo un 40%. Esto sugiere que la asignación de alto riesgo para los pacientes con los dos criterios predictores fuertes puede no ser suficiente y propiciar una mayor cantidad de CPRE diagnósticas.

Por su parte, dentro de los predictores moderados, en un estudio de validación prospectiva de los criterios en discusión realizado en una población latinoamericana, se observó que la pancreatitis biliar se comportó prácticamente como un factor protector, con una disminución del riesgo de aproximadamente un 70% con OR 0.29 (p<0.01, IC 95% 0.16-0.51)<sup>73</sup>, con hallazgos similares pero menos marcados en otras poblaciones.<sup>76</sup> Este hallazgo apoya la hipótesis de que ocurra una migración espontánea del lito al duodeno, debido a que los litos asociados con pancreatitis biliar son en su mayoría de pequeño tamaño.<sup>55</sup> En el presente estudio sólo se presentaron 3

pacientes con PBA que fueron llevados a CPRE, de los cuales ninguno presentó coledocolitiasis o barro biliar demostrables en el estudio; esto, aunque limitado por la escasa cantidad de pacientes, sugiere que las observaciones mencionadas podrían ser correctas también en la población del HCG.

La alteración de la bioquímica hepática como predictor moderado incluye cualquier elevación de AST, ALT, FA o GGT, hallazgo que se encontraba presente en el 97% de los pacientes incluidos en el estudio y a su vez en 97% de los pacientes con CPRE negativa o positiva. Esto genera una sensibilidad evidentemente alta, pero una especificidad muy baja (3%), por lo que su utilidad como predictor de coledocolitiasis, al ser utilizado de esta manera, es muy pobre.

Por otro lado, la edad mayor a 55 años estuvo presente en casi el doble de los pacientes con CPRE positiva al compararlo con aquellos del grupo con CPRE negativa sin alcanzar significancia estadística por muy poco ( $p: 0.056$ ), lo que se encuentra en relación con el incremento de la incidencia de colelitiasis y coledocolitiasis descrito con el aumento de la edad.<sup>12,21,14</sup> Sin embargo su desempeño como predictor de coledocolitiasis en el presente estudio fue mediocre, con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de 43%, 77%, 78% y 42%, respectivamente, para una exactitud de sólo 55%.

La evidencia encontrada en este estudio se encuentra de acuerdo en su mayoría con lo descrito en la literatura, sin embargo, la utilidad de estos criterios predictores en la práctica clínica se ve limitada por la necesidad de realizar un porcentaje importante de CPRE innecesarias, que alcanzó un 30% aproximadamente en el presente estudio. Esto sugiere la necesidad de desarrollar criterios predictores más estrictos para asignar un alto riesgo, lo que se podría asociar a un aumento de los pacientes con un riesgo intermedio y la subsecuente necesidad por mayor disponibilidad de estudios confirmatorios con mejores desempeños diagnósticos como la colangiografía o el ultrasonido endoscópico.

## CONCLUSIONES

Los criterios de la Sociedad Americana de Endoscopía Digestiva para la predicción de coledocolitiasis, aplicados a la población del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia sometidos a una CPRE en el período en estudio mostró resultados concordantes a lo propuesto por esta sociedad académica.

El grupo de alto riesgo de coledocolitiasis según los criterios de la Sociedad Americana de Endoscopía Digestiva presente en nuestro estudio mostró una exactitud diagnóstica en el rango sugerido en la propuesta original de estos criterios con un 69%, sin lograr establecerse significancia estadística.

La asignación de un alto riesgo de coledocolitiasis establecida por la presencia de ambos predictores fuertes presentó un peor desempeño para la predicción de coledocolitiasis al compararse el resto de los pacientes del grupo de alto riesgo con presencia de alguno o varios de los criterios predictores muy fuertes.

No fue posible valorar el desempeño de los criterios en estudio en el grupo de riesgo intermedio debido al escaso número de pacientes con esta asignación de riesgo incluidos en el estudio.

La presencia de un lito en el colédoco evidenciado en el ultrasonido transabdominal y una bilirrubina mayor a 4 mg/dl así como la combinación de ellos o su asociación con colangitis ascendente, fueron los únicos predictores que mostraron un aumento del riesgo estadísticamente significativo para la presencia de coledocolitiasis en el presente estudio.

## LIMITACIONES

La muestra del estudio fue pequeña, limitada por la gran cantidad de pacientes con criterios de exclusión, especialmente aquellos con un antecedente de colecistectomía, lo que pudo repercutir en la significancia estadística alcanzada.

El potencial sesgo de selección presente en los pacientes llevados a CPRE en el Hospital Calderón Guardia, ya que la mayoría de los pacientes con riesgo intermedio no son sometidos a este estudio.

La limitación inherente al proceso metodológico observacional y retrospectivo en el que no se tiene control del grupo de pacientes a quienes se decidió realizarle una CPRE en la sesión del servicio de gastroenterología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117(3):632-639. doi:10.1016/S0016-5085(99)70456-7.
2. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part I: Overall and Upper Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(2):376-386. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.015.
3. Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, et al. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(6):539-543. doi:10.1177/2050640614554154.
4. Wang, DQ, Afdhal N. Gallstone disease. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Vol 10th editi. Tenth Edit. Elsevier Inc.; 2016:1100-1133.
5. Diehl A. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1991;20(1):1-19.
6. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and Liver Diseases Statistics, 2004. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1448-1453. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.025.
7. O'Neill CJ, Gillies DM, Gani JS. Choledocholithiasis: Overdiagnosed endoscopically and undertreated laparoscopically. *ANZ J Surg*. 2008;78(6):487-491. doi:10.1111/j.1445-2197.2008.04540.x.
8. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A Prospective Study of Common Bile Duct Calculi in Patients Undergoing Laparoscopic

- Cholecystectomy. *Ann Surg.* 2004;239(1):28-33.  
doi:10.1097/01.sla.0000103069.00170.9c.
9. He H, Tan C, Wu J, et al. Accuracy of ASGE high-risk criteria in evaluation of patients with suspected common bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2017;1-8. doi:10.1016/j.gie.2017.01.039.
  10. Rosseland, Arne R; Glomsaker TB. Asymptomatic common bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(11):1171-1173.
  11. 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;20(37):13382-13401.  
doi:10.3748/wjg.v20.i37.13382.
  12. AFDHAL DQ-HWANH. *Gallstone Disease.* Vol 10th editi. Tenth Edit. Elsevier Inc.; 2016.
  13. Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg.* 1999;229(3):362-368. doi:10.1097/00000658-199903000-00009.
  14. Tazuma S. Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1075-1083. doi:10.1016/j.bpg.2006.05.009.
  15. Ostrow JD. The Etiology of Pigment Gallstones. *Hepatology.* 1984;4(2 S):215S-222S. doi:10.1002/hep.1840040840.
  16. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146-181. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.005.
  17. Copelan A, Kapoor BS. Choledocholithiasis: Diagnosis and Management. *Tech*

- Vasc Interv Radiol.* 2015;18(4):244-255. doi:10.1053/j.tvir.2015.07.008.
18. Frossard JL, Hadengue a, Amouyal G, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(2):175-179. doi:10.1016/S0016-5107(00)70414-7.
  19. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):1-9. doi:10.1016/j.gie.2009.09.041.
  20. Freitas ML, Bell RL, Duffy AJ. Choledocholithiasis: Evolving standards for diagnosis and management. *World J Gastroenterol.* 2006;12(20):3162-3167. doi:10.3748/wjg.v12.i20.3162.
  21. Pratt DS. *Liver Chemistry and Function Tests.* Vol 2. Tenth Edit. Elsevier Inc.; 2010. doi:10.1016/B978-1-4160-6189-2.00073-1.
  22. Gowda S, Desai PB, Hull V V, Math A a K, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J.* 2009;3(November):17. doi:10.11604/pamj.2009.3.17.125.
  23. Eula Plana T, Shah N, Hafiz Muhammad SA. Markedly Elevated Liver Enzymes in Choledocholithiasis in the absence of Hepatocellular Disease: Case Series and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Reports.* 2016;3:1-3. doi:10.1177/2324709616651092.
  24. Chang CW, Chang WH, Lin CC, Chu CH, Wang TE, Shih SC. Acute transient hepatocellular injury in cholelithiasis and cholecystitis without evidence of choledocholithiasis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(30):3788-3792. doi:10.3748/wjg.15.3788.
  25. Diseases L, Uni- T, England N. Serum Alkaline Phosphatase-Another Piece is Added to the Puzzle. 1986;6(3):526-528.

26. Yang M-H, Chen T-H, Wang S-E, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2008;22(7):1620-1624. doi:10.1007/s00464-007-9665-2.
27. Wilcox CM, Kim H, Trevino J, Ramesh J, Monkemuller K, Varadarajulu S. Prevalence of normal liver tests in patients with choledocholithiasis undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Digestion*. 2014;89(3):232-238. doi:10.1159/000358384.
28. Barkun, Alan N; Barkun JS. Useful Predictors of Bile Duct Stones in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Ann Surg*. 1994;220(1):32-39.
29. Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis. *Br J Surg*. 2005;92(10):1241-1247. doi:10.1002/bjs.4955.
30. Canto MIF, Chak A, Stellato T, Sivak J. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(6):439-448. doi:10.1016/S0016-5107(98)70242-1.
31. Onken, JE; Brazer, SR; Eisen G et al. Predicting the presence of choledocholithiasis in patients with symptomatic cholelithiasis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:762-767.
32. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, et al. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. McGill Gallstone Treatment Group. *Ann Surg*. 1994;220(1):32-39. doi:10.1097/00000658-199407000-00006.
33. Fortson, WC. Tedesco F. Marked elevation of serum transaminase activity associated with extrahepatic biliary tract disease. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7(6):502-505.

34. Anciaux, ML, Pelletier, G, Attali, P, Meduri, B, Liguory, C, Etienne J. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):449-453.
35. Rickes S, Treiber G, Mönkemüller K, et al. Impact of the operator's experience on value of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: a prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(7):838-843. doi:10.1080/00365520500515370.
36. Baron L, Stanley J, Lee KT, et al. A Prospective Comparison of the Evaluation of Biliary Obstruction Using Computed Tomography and Ultrasonography. *Radiology*. 1982;145:91-98.
37. Abboud P a, Malet PF, Berlin J a, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 1996;44(4):450-455. doi:10.1016/S0016-5107(96)70098-6.
38. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, et al. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2). doi:10.1002/14651858.CD011548.
39. Kohut, M, Nowakowska-Dulawa E et al. Accuracy of linear endoscopic ultrasonography in the evaluation of patients with suspected common bile duct stones. *Endoscopy*. 2002;34(4):299-303.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2002128228>.
40. Garrow D, Miller S, Sinha D, et al. Endoscopic Ultrasound: A Meta-analysis of Test Performance in Suspected Biliary Obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(5):616-623. doi:10.1016/j.cgh.2007.02.027.
41. Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test

- performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(2):235-244. doi:10.1016/j.gie.2007.09.047.
42. Miller FH, Hwang CM, Gabriel H, Goodhart LA, Omar AJ, Iii WGP. Contrast-Enhanced Helical CT of. 2003;(July):125-130.
  43. 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(7):547-557+132. doi:10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00006.
  44. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(2):248-254. doi:10.1016/j.gie.2005.12.038.
  45. Zidi SH, Prat F, Le Guen O, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut.* 1999;44(1):118-122. doi:10.1136/gut.44.1.118.
  46. Zimmer V, Lammert F. Acute Bacterial Cholangitis. *Visz Gastrointest Med Surg.* 2015;31(3):166-172. doi:10.1159/000430965.
  47. Csendes A, Sepúlveda A, Burdiles P, et al. Common bile duct pressure in patients with common bile duct stones with or without acute suppurative cholangitis. *Arch Surg.* 1988;123(6):697-699. doi:10.1001/archsurg.1988.01400300039005.
  48. Landau O, Kott I, Deutsch AA, Stelman E, Reiss R. Multifactorial analysis of septic bile and septic complications in biliary surgery. *World J Surg.* 1992;16(5):962-964. doi:10.1007/BF02067003.
  49. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*

2013;20(1):24-34. doi:10.1007/s00534-012-0561-3.

50. Kiriyaama, S., Kozaka, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gabata, T., Hata, J., Liau, K.-H., Miura, F., Horiguchi, A., Liu, K.-H., Su, C.-H., Wada, K., Jagannath, P., Itoi, T., Gouma, D. J., Mori, Y., Mukai, S., Giménez, M. E., Huang, W. S.-W., M. Diagnostic and severity grading for acute cholangitis in the Tokyo Guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;Accepted A. doi:10.1002/jhbp.512.
51. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018 management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;(2017). doi:10.1002/jhbp.519.
52. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2015;386(9988):85-96. doi:10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
53. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2015;386(9988):85-96. doi:10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
54. S., Tenner. Dubner HSW. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(10):1863-1866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7942684>.
55. Morris-Stiff G, Al-Allak A, Frost B, Lewis WG, Puntis MCA, Roberts A. Does endoscopic ultrasound have anything to offer in the diagnosis of idiopathic acute pancreatitis? *J Pancreas.* 2009;10(2):143-146. doi:v10i02a09 [pii].
56. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, et al. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. McGill Gallstone Treatment Group. *Ann Surg.* 1994;220(1):32-39. doi:10.1097/00000658-199407000-00006.
57. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ et al. Controlled trial of urgent

- endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet*. 1988;2(October):979-983.
58. Fan, ST. Lai, ECS. Mok F et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med*. 1993;328(4):228-232.
59. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):32-47. doi:10.1016/j.gie.2016.06.051.
60. Wanis KN, Haimanot S, Kanthan R. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Review of Technique and Clinical Indications. *J Gastroint Dig Syst*. 2014;4(4). doi:10.4172/2161-069X.1000208.
61. Schoendorf KC, Hogue CJR, Kleinman JC RD. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *Nejm*. 1992;326:1522-1526.
62. Boender, J. Nix, GA. de Ridder M. Endoscopic sphincterotomy and biliary drainage in patients with cholangitis due to common bile duct stones. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(2):233-238.
63. Kinney TP. Management of Ascending Cholangitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2007;17(2):289-306. doi:10.1016/j.giec.2007.03.006.
64. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: A systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1781-1788. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
65. Williams, EJ. Taylor, S. Fairclough P. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2007;39(9):793-801. doi:10.1055/s.
66. Wang P, Li ZS, Liu F, et al. Risk factors for ERCP-related complications: A

- prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):31-40.  
doi:10.1038/ajg.2008.5.
67. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: A systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(1):143-149.e9.  
doi:10.1016/j.gie.2014.06.045.
68. Tringali, A. Loperfido, S. Costamagna G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Indications, patient preparation, and complications. UpToDate.
69. Anderson MA, Fisher L, Jain R, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(3):467-473. doi:10.1016/j.gie.2011.07.010.
70. Freeman ML et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*. 1996;335(13):909-918.
71. Urbach DKYJB et al. Cost-effective management of common bile duct stones. *Surg Endosc*. 2001;15:4-13.
72. NICE. Costing statement: Gallstone Disease. Implementing NICE guideline on gallstone disease (CG188). *NICE Clin Guidel 186*. 2014;(October):3-11.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg188/resources/costing-statement-pdf-193298365%0Ahttps://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/costing-statement-pdf-193250413%5Cnwww.nice.org.uk>.
73. Narváez-Rivera RM, González-González JA, Monreal-Robles R, et al. Accuracy of ASGE criteria for the prediction of choledocholithiasis. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2016;108(6):309-314. doi:10.17235/reed.2016.4212/2016.
74. Singhvi G, Ampara R, Baum J, Gumaste V. ASGE guidelines result in cost-saving in the management of choledocholithiasis. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(1):85-

- 90.
75. Bourgouin S, Truchet X, Lamblin G, De Roulhac J, Platel J-P, Balandraud P. Dynamic analysis of commonly used biochemical parameters to predict common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2017. doi:10.1007/s00464-017-5549-2.
76. Rubin MIN, Thosani NC, Tanikella R, Wolf DS, Fallon MB, Lukens FJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: Testing the current guidelines. *Dig Liver Dis*. 2013;45(9):744-749. doi:10.1016/j.dld.2013.02.005.
77. Adams MA, Hosmer AE, Wamsteker EJ, et al. Predicting the likelihood of a persistent bile duct stone in patients with suspected choledocholithiasis: Accuracy of existing guidelines and the impact of laboratory trends. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):88-93. doi:10.1016/j.gie.2014.12.023.
78. Sethi S, Wang F, Korson AS, et al. Prospective assessment of consensus criteria for evaluation of patients with suspected choledocholithiasis. *Dig Endosc*. 2016;28(1):75-82. doi:10.1111/den.12506.
79. Magalhaes J, Rosa B, Cotter J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: From guidelines to clinical practice. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(2):128-134. doi:10.4253/wjge.v7.i2.128.
80. Kang J, Paik K, Lee J, et al. The Efficacy of Clinical Predictors for Patients with Intermediate Risk of Choledocholithiasis. *Digestion*. 2016;94(2):100-105. doi:10.1159/000448917.
81. Kang J, Paik K, Lee J, et al. The Efficacy of Clinical Predictors for Patients with Intermediate Risk of Choledocholithiasis. *Digestion*. 2016;94(2):100-105. doi:10.1159/000448917.

82. Benites Goñi, HE. Palacios Salas, SV. Asencios CusiHuallpa J. Performance of ASGE predictive criteria in diagnosis of choledocholithiasis in the Edgardo Rebagliati Martins Hospital. *Rev Gastroenterol Perú*. 2017;37(2):111-119.
83. Suarez AL, LaBarre NT, Cotton PB, Payne KM, Cote GA, Elmunzer BJ. 263 An Assessment of Existing Risk Stratification Guidelines for the Evaluation of Patients With Suspected Choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(5):AB133. doi:10.1016/j.gie.2016.03.060.

**ANEXO 1: Tabla de criterios diagnósticos de colangitis ascendente de las guías de Tokyo 2013/2018.**

**Table 1** TG13 diagnostic criteria for acute cholangitis

A. Systemic inflammation

A-1. Fever and/or shaking chills

A-2. Laboratory data: evidence of inflammatory response

B. Cholestasis

B-1. Jaundice

B-2. Laboratory data: abnormal liver function tests

C. Imaging

C-1. Biliary dilatation

C-2. Evidence of the etiology on imaging (stricture, stone, stent etc.)

Suspected diagnosis: One item in A + one item in either B or C

Definite diagnosis: One item in A, one item in B and one item in C

Note:

A-2: Abnormal white blood cell counts, increase of serum C-reactive protein levels, and other changes indicating inflammation

B-2: Increased serum ALP,  $\gamma$ GTP (GGT), AST and ALT levels.

Other factors which are helpful in diagnosis of acute cholangitis include abdominal pain [right upper quadrant (RUQ) or upper abdominal] and a history of biliary disease such as gallstones, previous biliary procedures, and placement of a biliary stent.

In acute hepatitis, marked systematic inflammatory response is observed infrequently. Virological and serological tests are required when differential diagnosis is difficult.

Thresholds

A-1	Fever		BT >38 °C
A-2	Evidence of inflammatory response	WBC ( $\times 1000/\mu\text{L}$ )	<4, or >10
		CRP (mg/dl)	$\geq 1$
B-1	Jaundice		T-Bil $\geq 2$ (mg/dL)
B-2	Abnormal liver function tests	ALP (IU)	>1.5 $\times$ STD
		$\gamma$ GTP (IU)	>1.5 $\times$ STD
		AST (IU)	>1.5 $\times$ STD
		ALT (IU)	>1.5 $\times$ STD

**ANEXO 2: Hoja de recolección de datos por ambos lados****Hoja de recolección de datos.**

Código del paciente: \_\_\_\_\_

**DATOS PERSONALES:**

1. Edad: \_\_\_\_\_ años.
2. Sexo: 0) \_\_\_\_\_ masculino. 1) \_\_\_\_\_ femenino.

**ANTECEDENTES:**

3. Colectomía previa: 0) \_\_\_\_\_ No. 1) \_\_\_\_\_ Si.
4. CPRE previa: 0) \_\_\_\_\_ No 1) \_\_\_\_\_ Si.
5. Hepatopatía previamente diagnosticada: 0) \_\_\_\_\_ No 1) \_\_\_\_\_ Si.
6. Antecedente de cirugías pancreatobiliares: 0) \_\_\_\_\_ No 1) \_\_\_\_\_ Si.
7. Antecedente de estrecheces biliares malignas o benignas: 0) \_\_\_\_\_ No. 1) \_\_\_\_\_ Si.

**COMORBILIDADES:**

8. Colangitis ascendente: 0) \_\_\_\_\_ Ausente 1) \_\_\_\_\_ Presente
9. Pancreatitis biliar: 0) \_\_\_\_\_ Ausente 1) \_\_\_\_\_ Presente

**LABORATORIOS:**

10. Bilirrubina total: 0) \_\_\_\_\_ mayor a 4 mg/dl. 1) \_\_\_\_\_ entre 1.8 y 4 mg/dl
11. Bilirrubina directa: \_\_\_\_\_ mg/dL.
12. Bioquímica hepática:
  - a) Fosfatasa alcalina elevada: 0) \_\_\_\_\_ No. 1) \_\_\_\_\_ Si.
  - b) Gamma glutamil-transferasa elevada: 0) \_\_\_\_\_ No 1) \_\_\_\_\_ Si.
  - c) Aspartato aminotransferasa elevada: 0) \_\_\_\_\_ No. 1) \_\_\_\_\_ Si.
  - d) Alanino aminotransferasa elevada: 0) \_\_\_\_\_ No 1) \_\_\_\_\_ Si.

**ESTUDIOS RADIOLÓGICOS (Ultrasonido transabdominal)****Hallazgos:**

13. Dilatación del colédoco mayor a 6 mm: 0) \_\_\_\_\_ No. 1) \_\_\_\_\_ Si.
14. Lito evidenciado en colédoco: 0) \_\_\_\_\_ No. 1) \_\_\_\_\_ Si.

**ASIGNACIÓN DEL RIESGO:**

15. 0) \_\_\_\_\_ Intermedio 1) \_\_\_\_\_ Alto.

**HALLAZGOS DE LA CPRE**

16. Presencia de coledocolitiasis: 0) \_\_\_\_\_ No. 1) \_\_\_\_\_ Si.
17. Presencia de barro biliar en colédoco: 0) \_\_\_\_\_ No. 1) \_\_\_\_\_ Si.

## PREDICTORES DE COLEDOCOLITIASIS SEGÚN LA SOCIEDAD AMERICANA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (ASGE)

### Muy fuertes

- Lito de colédoco en US abdomen
- Colangitis ascendente
- BbT > 4 mg/dL

### Fuertes

- Colédoco dilatado (> 6 mm con vesícula biliar in situ)
- BbT 1.8 – 4 mg/dL

### Moderados

- Otras pruebas bioquímicas hepáticas anormales
- Edad > 55 años
- Pancreatitis biliar

### Asignación de riesgo:

- Presencia de cualquier predictor muy fuerte  ALTO
- Presencia de ambos predictores fuertes  ALTO
- No predictores presentes  BAJO
- Todos los otros pacientes  INTERMEDIO

*Maple JT, Tamir BM, Anderson MA, et al. Guideline: The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc 2010;71:1-8.*