

**CONCORDANCIA ENTRE LABORATORIOS SEROLOGICOS Y
ULTRASONOGRAFIA HEPATOBILIAR COMO PRUEBAS
DIAGNOSTICAS EN COLEDOCOLITIASIS**

Natan Hormaza Arteaga

**COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SAMARITANA
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA
BOGOTA OCTUBRE DE 2010**

**COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SAMARITANA
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA**

**TITULO DEL TRABAJO: CONCORDANCIA ENTRE LABORATORIOS
SEROLOGICOS Y ULTRASONOGRAFIA HEPATOBILIAR COMO PRUEBAS
DIAGNOSTICAS EN COLEDOCOLOTIASIS**

Instituciones participantes. Hospital Universitario de la Samaritana.

Trabajo de grado para posgrado en Gastroenterología.

Investigador principal: Natan Hormaza Arteaga.

Asesor Temático: Martín Alonso Garzón Olarte.

Asesor metodológico: Alexandra Porras.

Fecha de terminación del trabajo: Octubre de 2010.

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

BOGOTA OCTUBRE DE 2010

Guía De Contenido

Abreviaturas	Pág.	6
1. Título	Pág.	7
2. Resumen	Pág.	8
3. Introducción	Pág.	9
4. Justificación científica	Pág.	10
5. Planteamiento del problema	Pág.	11
6. Marco Teórico	Pág.	12
7. Objetivos	Pág.	16
a. Objetivo general	Pág.	16
b. objetivos específicos	Pág.	16
8. Metodología	Pág.	17
a. tipo y diseño general del estudio	Pág.	17
b. muestreo y población	Pág.	17
c. criterios de inclusión y exclusión	Pág.	17
d. definiciones de las variables	Pág.	17
e. materiales y método	Pág.	19
9. Plan de análisis de resultados	Pág.	19
10. aspectos éticos	Pág.	20
11. Organigrama	Pág.	20
12. Cronograma	Pág.	21
13. Presupuesto	Pág.	21
14. Resultados	Pág.	22
15. Discusión	Pág.	26
16. Conclusiones	Pág.	27
17. Referencias	Pág.	28

Guía de tablas y graficas

1. Cuadro De Variables	Pág. 18
2. Organigrama	Pág. 20
3. Cronograma	Pág. 21
4. Presupuesto	Pág. 21
5. Grafica 1	Pág. 23
6. Tabla 1	Pág. 23
7. Tabla 2	Pág. 24
8. Tabla 3	Pág. 24
9. Tabla 4	Pág. 25
10. Tabla 5	Pág. 25

Abreviaturas

AST - TGO	Aspartato amino transferasa
ALT - TGP	Alanino amino transferasa
GGT	Gama glutamil transferasa
CPRE	Colangiografía retrograda endoscópica
BD	Bilirrubina Directa
BT	Bilirrubina Total
FA	Fosfatasa alcalina
HUS	Hospital Universitario de la Samaritana
UEE	Ultrasonografía endoscópica
CRM	Colangiografía por resonancia nuclear magnética
COLELAP	Colecistectomía laparoscópica

1. CONCORDANCIA ENTRE LABORATORIOS SEROLOGICOS Y ULTRASONOGRAFIA HEPATOBILIAR COMO PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN COLEDOCOLOTIASIS

La coledocolitiasis es una patología que requiere una aproximación adecuada para determinar su manejo dadas las posibles complicaciones por omisión en su diagnóstico o la realización de procedimientos terapéuticos. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una opción en su manejo, pero es un procedimiento invasivo con riesgos de morbilidad y mortalidad considerables.

El objetivo del estudio es determinar la correlación existente entre los resultados de pruebas serológicas, el diámetro hallado de la vía biliar por ecografía, así como el diagnóstico radiológico de coledocolitiasis y las CPRE realizadas en el Hospital Universitario de la Samaritana (HUS) entre el 01/05/2009 y 31/08/2010.

Materiales y Método: Estudio de concordancia de pruebas diagnósticas. Donde a través de la recolección de la información a través de un cuestionario sobre identificación de pacientes con diagnóstico presuntivo de coledocolitiasis, resultados serológicos, hallazgos ecográficos de la vía biliar y el reporte de CPRE se realizó un análisis descriptivo de la población, se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidades, además de determinar el grado de concordancia entre las pruebas utilizando los paquetes estadísticos Stata v. 11 (StataCorp; Tx, USA) y SPSS v. 18 (SPSS Inc.; Ill, USA)

Resultados: Se realizaron 392 CPRE en el periodo de estudio obteniendo 314 procedimientos cumplieron criterios inclusión.

El 62,6% fueron de sexo femenino, con promedio de edad de 58,1 años. La CPRE clasificó como diagnóstico final de coledocolitiasis al 68,7%. La prevalencia de coledocolitiasis fue de 83%. La bilirrubina directa mayor a 1.9mg/dL tuvo una S de 51,2% y una E de 83,3% un VPP de 80,8% y un VPN de 55,6%, Para las transaminasas elevadas en 2 veces su control se encontró sensibilidad de 69,72% y especificidad de 13,3% , con VPP de 51,2% y VPN de 26%.

La sensibilidad de la ecografía de vías biliares es de 80,4% (IC 95% 75,4 – 85,4) con especificidad de 7,5% (IC 95% 0 – 15), VPP de 81,0% (IC 95% 76,1 – 86,0), VPN 7,2% El índice Kappa para la concordancia hallada fue muy baja.

Dada la evidencia actual ningún indicador utilizado de forma única (historia clínica, ecografía, marcadores serológicos) es capaz de determinar el diagnóstico de coledocolitiasis con suficiente precisión, sin embargo en pacientes mayores cuya clínica sugiere patología biliar obstructiva, existen algunos puntos de corte que hacen parte de algoritmos en la literatura, los cuales son una guía para determinar la necesidad de CPRE y se pueden utilizar en nuestra institución.

Términos MESH: choledocholithiasis, common bile duct gallstone, common bile duct calculi, liver function test, and liver enzymes

2. Abstract

Choledocholithiasis is a disease that requires a suitable approach to determine their management given the possible complications of omission in his diagnosis or therapeutic procedures. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an option in their management, but is an invasive procedure with risks of significant morbidity and mortality. The aim of this study is to determine the correlation between the results of serological tests, found the diameter of the bile duct by ultrasound, and radiological diagnosis of choledocholithiasis and procedures performed in the University Hospital of the Samaritan woman (HUS) from 01 / 05/2009 and 31/08/2010.

Materials and Methods: concordance of diagnostic tests. Where through the collection of information through a questionnaire to identify patients with a presumptive diagnosis of choledocholithiasis, serological results, sonographic findings of the bile duct and reporting of ERCP was performed a descriptive analysis of the population, were calculated sensitivity, specificity and likelihood ratios, and to determine the degree of concordance between the tests using the statistical software Stata v. 11 (StataCorp, TX, USA) and SPSS v. 18 (SPSS Inc., Ill., USA)

Results: We performed 392 ERCP in the study period 314 procedures met obtaining inclusion criteria.

62.6% were female, with an average age of 58.1 years. ERCP classified as final diagnosis of choledocholithiasis to 68.7%. The prevalence of choledocholithiasis was 83%. Direct

bilirubin greater than 1.9mg/dL had an S of 51.2% and 83.3% E 80.8% PPV and NPV of 55.6% to transaminase 2 times higher in control found 69.72% sensitivity and specificity of 13.3% and 51.2% PPV and NPV of 26%. The sensitivity of ultrasound in bile duct is 80.4% (95% CI 75.4 to 85.4) and specificity of 7.5% (95% 0 - 15), PPV of 81.0% (CI 95% 76.1 to 86.0), 7.2% VPN Kappa index for agreement was found very low.

Given the current evidence is any indicator used only (medical history, ultrasound, serum markers) is able to determine the diagnosis of choledocholithiasis with sufficient precision, but in older patients whose clinical picture suggests obstructive biliary disease, there are some cut-off points are of algorithms in the literature, which are a guide to determine the need for ERCP and can be used at our institution.

Mesh Terms: choledocholithiasis, gallstone common bile duct, common bile duct calculi, liver function test, and liver enzymes.

3. Introducción

El síndrome biliar obstructivo reúne a una gama de patologías diversas que se manifiestan a través de sintomatología común de dolor abdominal, ictericia directa, y colestasis. Dentro de los diagnósticos usuales se encuentra el de coledocolitiasis, patología asociada con la formación de cálculos en la vía biliar común y en la vesícula biliar y que se presenta como complicación de esta hasta en un 5-10% (1) de los pacientes. La evolución clínica de la coledocolitiasis esta relacionada con el desarrollo de complicaciones como cólico biliar, colangitis y pancreatitis, todas ellas patologías que requieren manejo especializado y son potencialmente mortales.

El diagnostico de coledocolitiasis se relaciona con la presentación clínica, la realización de una ecografía de hígado y vías biliares que puede presentar alguna alteración como colelitiasis con cálculos menores de 5 mm (1), dilatación de vía biliar o coledocolitiasis y la alteración de algunos marcadores serológicos relacionados con colestasis en el perfil hepático.

El manejo definitivo de la coledocolitiasis se logra a través de exploración quirúrgica o de CPRE con un porcentaje alto de resolución mayor del 90% en centros especializados (2) Presentando por su naturaleza un índice de complicaciones no despreciable que van hasta el 10% de los procedimientos con una mortalidad relacionada hasta del 2.5%. Por tal motivo este procedimiento se considera actualmente como procedimiento terapéutico mas no diagnostico.

Se han presentado diferentes aproximaciones con el fin de predecir la posibilidad diagnostica de coledocolitiasis sin embargo sus resultados han sido variables y conflictivos (3) (4), (5)

En nuestro medio existen datos escasos sobre este tópico con alguna representación en trabajos publicados previamente (6), (7) Sin embargo no han resuelto esta inquietud plenamente.

Entonces se plantea la realización de un estudio de concordancia entre pruebas diagnosticas con el fin de Determinar la correlación entre niveles séricos de pruebas de función hepática disponibles, reportes ecográficos y los hallazgos en colangiografía retrograda endoscópica (CPRE) en pacientes con sospecha clínica de coledocolitiasis que asisten al hospital Universitario de la Samaritana al servicio de Gastroenterología, para la realización de CPRE

4. Justificación Científica

El síndrome icterico es un diagnostico que reúne distintos signos y síntomas clínicos. Se correlaciona con la acumulación de bilirrubina en el organismo, siendo la naturaleza de la misma (directa o indirecta) la que determinara la realización de la aproximación diagnóstica y terapéutica en cada paciente.

Si existe predominio de acumulación de la bilirrubina directa (mayor del 30%) se considerara inicialmente descartar compromiso colestásico, el cual puede corresponder según el compromiso anatómico a obstrucción de las vías intrahepáticas o extrahepáticas. (8,9)

Las características del cólico biliar asociado con obstrucción extrahepática son conocidas y

referidas desde tiempo atrás como dolor en hipocondrio derecho y mesogastrio con duración mayor de 1 hora, que empeora con la ingesta y puede cursar con ictericia, coluria y acolia. La posibilidad de litiasis biliar determinada como la presencia de cálculos en la vesícula biliar o en cualquier parte de los conductos biliares constituye una patología frecuente de manejo quirúrgico. Se estima que entre un 20 – 25% de la población sufre de colelitiasis. (9,10) y de ellos entre el 3 – 33% cursan con coledocolitiasis. (9,10)

Con el advenimiento del manejo quirúrgico laparoscópico se hace necesario investigar la necesidad de estudiar la permeabilidad de la vía biliar extrahepática en pacientes que cursan con clínica que sugieran obstrucción de esta. Es entonces necesario aproximarse al diagnóstico de coledocolitiasis para así definir el requerimiento de permeabilización de la vía biliar a través de colangiografía retrograda endoscópica (CPRE) (10).

Así los marcadores serológicos son la opción inicial para orientar la etiología del síndrome icterico (4) que aunados al estudio con ecografía determinaran la posibilidad de obstrucción del conducto colédoco (11,12).

Sin embargo hay que tener en cuenta que la ultrasonografía hepatobiliar tiene una sensibilidad para hacer el diagnóstico de coledocolitiasis de solo el 25% con una especificidad del 68%. Además, cuando existe coledocolitiasis puede tener una posibilidad de hasta el 73% de ser pasada inadvertida (3, 7,13)

En la actualidad la CPRE tiene fines terapéuticos en la mayoría de centros de referencia en el mundo, dada la posibilidad de realizar en aquellos paciente con sospecha de coledocolitiasis no confirmada por los hallazgos clínicos, paraclínicos y de imágenes usuales, otros medios diagnósticos como la colangiografía o la ecoendoscopia de vías biliares las cuales tienen una muy alta sensibilidad y especificidad para realizar el diagnóstico de coledocolitiasis. (14) Sin exponer al paciente a las posibles complicaciones asociadas con la realización de CPRE como son: hemorragia, perforación de viscera hueca, infección o pancreatitis que pueden ocurrir entre el 0.4 – 10% de los pacientes sometidos a dicho procedimiento e incluso la muerte en un uno por ciento del total de los procedimientos realizados. (15,16)

5. Planteamiento del Problema

La ictericia obstructiva es una causa frecuente de consulta en el servicio de urgencias del hospital universitario de la samaritana, convirtiéndose en una de las 10 primeras causas de manejo en el servicio de cirugía general. La posibilidad de que un paciente curse con obstrucción del conducto biliar común depende del cuadro clínico, de los hallazgos ecográficos y de las pruebas serológicas. Dado el creciente manejo de esta patología por laparoscopia se hace necesario determinar en que pacientes la exploración de la vía biliar es prioritaria previa a la cirugía. (17,18)

Pese a que existen en el mundo posibilidades diagnosticas mejores para determinar coledocolitiasis; en nuestro medio son escasas, haciendo que la CPRE se convierta en un procedimiento diagnóstico en cierto grupo de pacientes, que dicho grupo de pacientes se detecte coledocolitiasis en menos del 50% de los procedimientos (18), logrando que esta conducta aumente el costo de la atención en un medio con recursos limitados, así como también existe un mayor riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento por su naturaleza invasiva, que dado el aumento en la frecuencia se observan más, por el simple hecho de su realización.

Entonces lo que buscamos con este trabajo es determinar la correlación existente entre las pruebas serológicas, los hallazgos ecográficos de la vía biliar – colédoco - y los de la CPRE en pacientes con clínica sugestiva de coledocolitiasis, realizadas en el Hospital Universitario de la Samaritana (HUS) que maneja pacientes de Cundinamarca como centro de referencia, durante el periodo del estudio. Con el fin de determinar la posibilidad de obtener unos criterios en las pruebas serológicas y ecográficas que nos ayuden a determinar obstrucción de la vía biliar – colédoco – en este grupo de pacientes y así definir quienes se beneficiaran de CPRE previa a la realización de colecistectomía, disminuyendo costos en la atención así como los riesgos inherentes al procedimiento.

6. Marco Teórico

La atención clínica de los pacientes con enfermedad hepática ha avanzado considerablemente durante las últimas décadas gracias al conocimiento sobre la fisiopatología hepática, determinada por los avances técnicos en el diagnóstico, procedimientos terapéuticos y preventivos.

La presencia de hiperbilirrubinemia genera distintos signos y síntomas que asociados con el uso de marcadores serológicos como fosfatasa alcalina, aminotransferasas y gama glutamil transferasa, sirven como guía para determinar si la ictericia esta asociada con el diagnóstico de colestasis, la cual a su vez puede ser intra o extrahepática y para la cual una cuidadosa historia clínica y el examen físico detallado son esenciales también.

Algunos trastornos colestásicos se observan también en condiciones clínicas especiales como por ejemplo el embarazo, la infancia, el trasplante hepático y la infección por VIH.

La colestasis intrahepática puede ser consecuencia de defectos de la función hepatocelular o de lesiones obstructivas de vía biliar distal o en los canalículos biliares, entonces las enzimas hepáticas, tales como la aspartato aminotransferasa (AST) que no se encuentran sólo en el hígado y que también puede derivar de músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, y eritrocitos, se puede elevar pero no es la única causa pues también puede suceder esto si existe rabdomiolisis, actividad física reciente intensa o enfermedad inflamatoria muscular. (8)

La primera impresión realizada luego de valorar los laboratorios es la de si el patrón es más característico de hepatitis o si existe un patrón colestásico asociado con el valor de alanino aminotransferasa (ALT) y la elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) que están fuera de su proporción usual aunado con fosfatasa alcalina elevada y que se presentan como hallazgos característicos en la inflamación hepática producida por infección viral.

Una elevación de la AST mucho mayor que la ALT es sugestiva de hígado de choque, así como un rápido aumento de la protrombina del suero, la cual vuelve a la normalidad en un período de algunos días.

La fosfatasa alcalina (FA) no sólo puede indicar un origen hepatobiliar también con frecuencia se encuentra a nivel óseo o intestinal (en particular en pacientes con tipo de sangre O o B, después de la ingestión de una comida grasa).

La elevación de la fosfatasa alcalina aislada se observa en enfermedades colestásicas incluyendo raros diagnósticos como por ejemplo: colestasis intrahepática familiar y algunos defectos de la síntesis de ácidos biliares pero también puede ser consecuencia del crecimiento óseo en niños o en patológicas óseas como enfermedad de Paget o incluso en el embarazo.

La Elevación aislada de Suero GGT (gama-glutamyl transpeptidasa) tiene poca especificidad para colestasis, y puede elevarse también por la ingesta de alcohol o medicamentos.

El punto de corte de los valores séricos de los laboratorios de función hepática, así como su uso diagnóstico es tema de debate: niveles de fosfatasa alcalina superiores a 1,5 veces, aminotransferasa elevadas (AST 45 U/L Y ALT45 U/L), bilirrubina elevadas (entre 1.5 – 1.9 mg/dL y raramente mayores de 4 mg/dL) y los niveles de CGT mayor tres (60 U/L) han sido propuestos como determinantes de situaciones patológicas sin lograr claro consenso. (3, 19,34)

La colestasis extrahepática de origen biliar obstructivo se presenta con dolor abdominal tipo cólico en hipocondrio derecho, irradiado a dorso, de duración mayor a 1 hora que empeora con la ingesta y según lo referido por la Sociedad Europea de Hígado los marcadores serológicos incluyen: elevación de fosfatasa alcalina, aminotransferasas, gama-glutamyl transpeptidasa, seguido por hiperbilirrubinemia conjugada en etapas mas avanzadas de la enfermedad. Una vez hecha la impresión diagnóstica la ecografía de hígado y vías biliares es el primer paso para determinar la presencia de dilatación de las vías intra y extrahepáticas, así como de lesiones que produzcan obstrucción de la misma; esto asociado a que la ecografía es un método no invasivo específico, sencillo y económico. Sin embargo posee ciertos problemas asociados inicialmente a la experiencia de la persona que la realiza, las condiciones propias del paciente y al equipo. Por esto se ha determinado como un procedimiento específico poco sensible. Con puntos de corte como normales entre 3 y 6 mm, con dilatación ligera que aumenta con la edad. Dilatación biliar con diámetro mayor de 8 mm con vesícula in

situ. Así se describe con pobres sensibilidad (22-55%) para detectar coledocolitiasis pero una alta sensibilidad para detectar dilatación de vía biliar (77-87%) hallazgos sugestivo en el contexto indicado. (1)

La tomografía computarizada de abdomen es menos dependiente del operador, pero se asocia con la exposición a la radiación y puede no ser tan buena como la ecografía para valorar la vía biliar en manos expertas.

Si hay evidencia de anomalía en las vías biliares pero que no son sugestivas de litiasis, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o la ecoendoscopia de vías biliares son la opción adecuada para explorar las mismas con una muy buena sensibilidad y especificidad para realizar el diagnóstico de litiasis. (3)

La precisión para la detección de obstrucción del tracto biliar de la CPRE es muy alta cuando es realizada por personas entrenadas en centros de referencia, sin embargo la posibilidad de complicaciones asociadas con un método invasivo han limitado su uso más aun teniendo a la ecoendoscopia y la CPRM que son equivalentes en la detección de lesiones que causan obstrucción extrahepática. (1)

La obstrucción biliar extrahepática puede ser causada por litiasis, tumores, quistes o estenosis de la misma. El estándar de oro para acceder a la vía biliar extrahepática y determinar el tratamiento de la obstrucción biliar es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), pero la tasa de complicaciones está determinada por diferentes factores y se encuentra entre el 3-5% de los casos cuando se realiza esfinterotomía, con presencia de sangrado en el 2% y colangitis en el 1%. La mortalidad se encuentra referida como menor del uno por ciento (33). Por ello la CPRE se considera un procedimiento terapéutico más no diagnóstico. Dada la posibilidad de presentar complicaciones inherentes al procedimiento.

La coledocolitiasis se puede presentar en diferentes situaciones las cuales se pueden resumir en tres escenarios: la que esta determinada por la migración de un cálculo desde la vesícula, coledocolitiasis secundaria, la que se origina por la exploración quirúrgica incompleta o la que se determina por la formación de un cálculo en la vía biliar de forma primaria.

La coledocolitiasis secundaria es la más frecuente y dado la ampliación en el uso de técnicas de laparoscopia para colecistectomía, este diagnóstico se ha convertido en un problema para el paciente y el cirujano pues aumenta de forma significativa la morbilidad aproximadamente desde menos del cinco por ciento a más del veinte y la mortalidad que es menor del uno por ciento a más del 30%.

Esta condición ha determinado en el mundo la necesidad de aproximación a la patología a través de diferentes algoritmos diagnósticos que buscan determinar la mejor oportunidad terapéutica para el paciente con la menor morbilidad, no mortalidad y con un costo razonable.

Así la aproximación se ve asociada con un cuadro clínico usual para el cual se realizan una serie de laboratorios paraclínicos, unas imágenes iniciales y así determinar la necesidad o no de CPRE terapéutica.

Se ha clasificado la probabilidad de obstrucción de la vía biliar en riesgo bajo (<10%), intermedio (10-50%) o alto (>50%) según diferentes variables incluyendo la edad del paciente, los parámetros paraclínicos y de imágenes, haciendo claro que para aquellos pacientes con alta probabilidad la necesidad de permeabilización a través de CPRE no genere duda, así como para aquellos pacientes con probabilidad baja la necesidad de la misma no existe. (1)

Sin embargo dado que la clínica del paciente es sugestiva más no diagnóstica, la ecografía es específica pero poco sensible hay un grupo no despreciable de pacientes donde el diagnóstico no es claro y es allí donde las imágenes avanzadas determinadas como ecoendoscopia de vías biliares y colangiografía son necesarias, ya que son altamente sensibles y específicas con valores equiparables entre los procedimientos y determinan la resolución del problema. Sin embargo en nuestro medio la posibilidad de su realización está limitada por la no disponibilidad del recurso físico, haciendo de la CPRE un procedimiento aun diagnóstico con todas las implicaciones que esto tiene. (1,3)

En el mundo existen diferentes aproximaciones para el mismo problema y se han expresado en diferentes artículos donde por los costos y las complicaciones asociadas al diagnóstico y procedimientos terapéuticos se han presentado algoritmos de manejo que se basan inicialmente en el desarrollo de pruebas serológicas para así determinar la necesidad de

CPRE, disminuyendo los costos económicos así como los riesgos del procedimiento. (1)

7. Objetivos

7.1 Objetivo General

Determinar la correlación entre niveles séricos de pruebas de función hepática disponibles, reportes ecográficos y los hallazgos en Colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) en pacientes con sospecha clínica de coledocolitiasis que asisten al hospital Universitario de la Samaritana al servicio de Gastroenterología, para la realización de CPRE en el periodo de estudio.

7.2 Objetivos Específicos

1. Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidades de las pruebas serológicas de función hepática (fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa y aminotransferasas) en el diagnóstico de coledocolitiasis.
2. Evaluar la concordancia entre las pruebas serológicas, ecografía de vía biliar y el resultado de colangiografía retrógrada endoscópica en el diagnóstico de Coledocolitiasis
3. Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidades de la ecografía en el diagnóstico de coledocolitiasis.
4. Determinar el grado de concordancia estadística entre las pruebas.
5. Realizar la descripción de los hallazgos principales en la CPRE realizadas.

8. Metodología

8.1 Tipo y diseño general del estudio

Estudio de pruebas diagnósticas, sin intervención, observacional de concordancia entre pruebas.

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados serológicos de pruebas de función hepática y hallazgos ecográficos a nivel del colédoco en personas con sospecha clínica de coledocolitiasis a quienes se les realizó CPRE en el HUS. Posteriormente, se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad para cada uno de ellos y se determinó el grado de correlación con los hallazgos en CPRE.

8.2 Muestreo Y Población

La población de estudio será la de pacientes mayores de 18 años a quienes se les realizó CPRE bajo sospecha de coledocolitiasis en el servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de la Samaritana, durante el periodo comprendido entre mayo de 2009 y agosto de 2010.

8.3 Criterios De Inclusión Y Exclusión.

Mayores de 18 años.

Diagnóstico probable de coledocolitiasis.

Acepten realización de CPRE en el Hospital Universitario de la Samaritana.

Se excluirá la información de pacientes que no posea al momento de recolección los datos necesarios para la realización del cuestionario y las de CPRE reportadas como fallidas.

8.4 Definiciones De Las Variables

Se realizará un análisis estadístico teniendo en cuenta las siguientes variables:

Edad, género, tamaño de la vía biliar en ecografía, diagnóstico ecográficos de coledocolitiasis, valores de los marcadores séricos de función hepática (AST, ALT, FA Y Bilirrubinas), diagnóstico de Coledocolitiasis por CPRE y diámetro del colédoco en CPRE, así como el diagnóstico definitivo postCPRE.

Número Variable	Nombre Variable	Definición operacional	Clase Variable	Unidad Medición	Codificación	Códigos excepción	Número caracteres	Nivel Medición
1	Genero	El referido por el observador.	Cualitativa		1. Femenino 2. Masculino	0. sin datos.	1	<i>Nominal</i>
2	Edad	Años cumplidos	Cuantitativa discreta.	<i>Años</i>	Numérica	0. sin datos	2	Razón
3	AST	Reporte de laboratorio en U/L	Cuantitativa	U/L	Numérica.	0. sin datos	2	Razón
4	ALT	Reporte de laboratorio en U/L	Cuantitativa	U/L	Numérica.	0. sin datos	2	Razón
5	Fosfatasa alcalina	Reporte de laboratorio en U/L	Cuantitativa	U/L	Numérica.	0. sin datos	2	Razón
6	Bilirrubina total	Reporte de laboratorio en mg/dl	Cuantitativa	mg/dl	Numérica.	0. sin datos	2	Razón
7	Bilirrubina directa.	Reporte de laboratorio en mg/dl	Cuantitativa	mg/dl	Numérica.	0. sin datos	2	Razón
8	Tamaño del colédoco en ecografía.	Reporte en centímetros en el lugar de mayor dilatación.	Cuantitativa	cm.	Numérica.	0. sin datos	2	Razón
9	Diagnostico de coledocolitiasis por ecografía	Presencia de cálculos en vía biliar como diagnostico ecográfico	Cualitativa		1. si 2. no	0. sin datos	1	Nominal
10	Tamaño Dilatación de colédoco por CPRE	Reporte en centímetros en el lugar de mayor dilatación del colédoco	Cuantitativa	cm	Numérica.	0. sin datos	2	Razón
11	Diagnostico de coledocolitiasis por CPRE	Presencia de cálculos en vía biliar como diagnostico definitivo en reporte de CPRE	Cualitativa		1. si 2. no	0. sin datos	1	Nominal
12	Diagnostico definitivo de CPRE	Descripción del diagnostico definitivo por CPRE	Cualitativa		1. Barro biliar 1. Colangitis 2. Colecistitis 3. Coledocolitiasis 4. Dilatación Vía Biliar 5. Colelitiasis 6. Estenosis del colédoco 7. Masa en páncreas 8. Normal 9. Obstrucción de vía biliar 10. Odditis 11. Pancreatitis crónica	0. sin datos	20	nominal

8.5 Materiales Y Métodos

Se realizo un muestreo por conveniencia de todos los pacientes que sean remitidos al

servicio de gastroenterología – hospitalizados y ambulatorios – en el HUS para la realización de CPRE en el periodo de estudio, con diagnóstico de coledocolitiasis. Se realizó la recolección de datos por el investigador principal, según cuestionario realizado para tal fin, de todos los pacientes en quienes se completo el procedimiento y posean criterios de inclusión.

Con los valores del cuestionario se creó una base de datos la cual sirvió para el análisis estadístico.

El patrón de oro para la realización del diagnóstico de coledocolitiasis fue el de CPRE, procedimiento de alta sensibilidad y especificidad, mayores de 90% (1), en centros de referencia y realizado por profesionales con experiencia.

Con el fin de lograr calidad en los datos se consideró que la información fuese obtenida por un solo observador, el investigador principal, existiendo las siguientes limitaciones: la realización de la CPRE por diferentes gastroenterólogos en el servicio, así como reportes de ecografías realizadas por diferentes profesionales en los sitios de remisión – sesgo de medición - el cual se intenta mitigar teniendo en cuenta que los datos obtenidos fueron de procedimientos realizados por profesionales con experiencia suficiente (mayor de 200 procedimientos de CPRE) con revisión de las imágenes de radiología por un par de existir dudas en el diagnóstico y los datos obtenidos de ecografía vía biliar fueron obtenidos de los reportes de ecografías realizados por radiólogos certificados en sitio de remisión.

Adicionalmente la selección estuvo limitada a los pacientes que ingresaron al servicio de gastroenterología para la realización del procedimiento CPRE – sesgo de selección considerando mayor compromiso sistémico y mayor posibilidad de hallazgos positivos que no afectara la sensibilidad y especificidad de los test no siendo así con el valor predictivo positivo el cual se vea elevada consideración tenida en cuenta en el análisis.

9. Plan De Análisis De Resultados

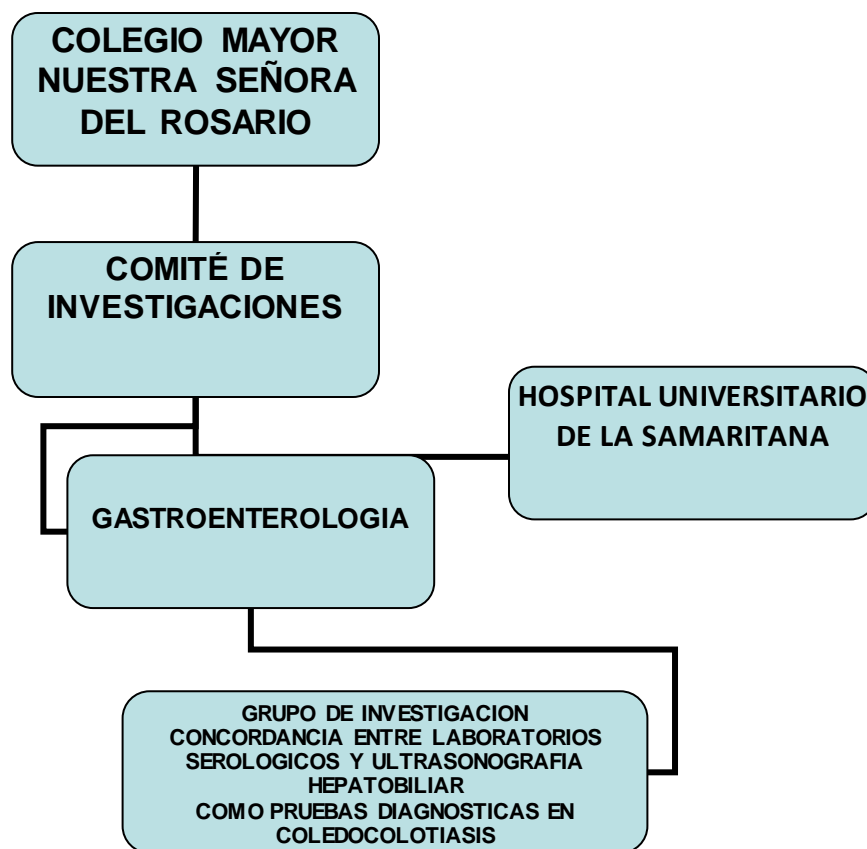
La base de datos del estudio se realizó y completo en el paquete de Microsoft Office Excel© 2007. Los paquetes estadísticos utilizados fueron Stata v. 11 (StataCorp; Tx, USA) y SPSS v. 18 (SPSS Inc.; Ill, USA). Se calculó el tamaño de la muestra con relación al trabajo previamente realizado (6, 7) así la prevalencia estimada de la patología fue del 20% en la población con una sensibilidad y especificidad estimadas para ecografía hepatobiliar del (25%- 68%), bilirrubinas (67.8%-85%), f alcalina (77% -80%) con sus intervalos de confianza

del 95% (OR) y un error tipo I <5%. Siendo la mayor de ellas de 256 pacientes.

10. Procedimientos Para Garantizar Aspectos Eticos

Se considero un estudio de tipo no intervencionista, considerado como riesgo menor del mínimo ya que no existe contacto directo entre el paciente y el investigador. Se tomaron los datos de la historia clínica y se almacenaron con el número de identificación en la base de datos haciendo difícil su correlación con el paciente con el fin de mantener el anonimato. Se utilizo solamente para el análisis pertinente de este estudio, con los datos necesarios para alimentar el programa estadístico, eliminando los posibles datos de identificación personal.

11. Organigrama



12. Cronograma

MESES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Revisión bibliografía	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Desarrollo de protocolo	X	X	X	X	X	X	X											
Aprobación proyecto								X	X									
Inclusión de pacientes								X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Diligenciamiento base datos								X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Análisis de resultados																X	X	
Publicación																	X	X

13. Presupuesto

Presupuesto general del proyecto.

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	CONTRAPARTIDA	POR FINANCIAR	
PERSONAL	3.200.000	1.000.000	4.200.000
EQUIPO	1.500.000		1.500.000
MATERIALES		1.000.000	1.000.000
BIBLIOGRAFIA		200.000	200.000
SOFTWARE	350.000		350.000
PUBLICACIONES		200.000	200.000
TOTAL	5.050.000	2.400.000	7.450.000

Descripción De Gastos Utilizados En Personal.

INVESTIGADOR /AUXILIAR	FORMACION	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS		TOTAL
				Por financiero	Contrapartida	
DR GARZON	MEDICO INTERNISTA GASTROENTEROLOGO	DIRECTOR	PARCIAL		\$ 1.700.000	1.700.000
DRA PORRAS	MEDICO EPIDEMIOLOGA	ASESOR	PARCIAL		\$ 800.000	800.000
DR HORMAZA	MEDICO INTERNISTA FELLOW GASTROENTEROLOGIA	DESARROLLO	PARCIAL		\$ 1.700.000	1.700.000
TOTAL				1.000.000	\$ 4.200.000	3.200.000

Descripción De Los Recursos Propios Utilizados.

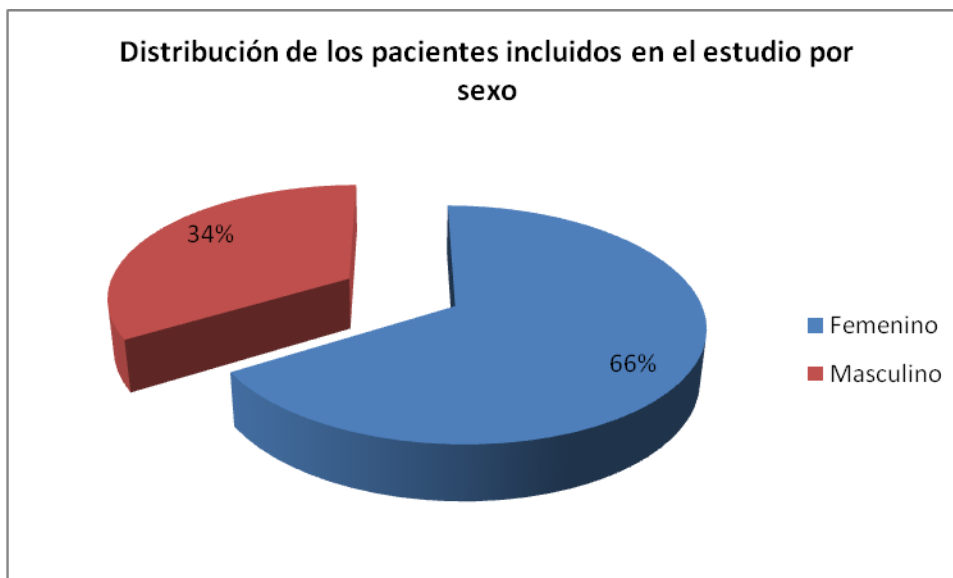
EQUIPO	VALOR (CONTRAPARTIDA)
COMPUTADOR GENÉRICO	1.500.000
TOTAL	1.500.000

14. Resultados

En el servicio de gastroenterología durante el periodo de estudio se realizaron 392 procedimientos (CPRE) de los cuales se excluyeron 78 ante diagnósticos diferentes al propósito del estudio y procedimientos fallidos. La muestra tomada fue de 314 procedimientos de cuyos pacientes se pudieron verificar las pruebas diagnosticas para coledocolitiasis: laboratorios y ultrasonografía hepatobiliar.

En la distribución por genero se encontró que el 62,6% (208) fueron de sexo femenino Grafica 1. El 62,4% (196) correspondió a pacientes hospitalizados y el 37,4% (118) fueron ambulatorios; El promedio de edad de los pacientes fue 58,1 años (desviación estándar = 19,3 años) con un mínimo de 18 años y un máximo de 93 años.

Grafica 1. Distribución de los pacientes con CPRE en el HUS por Género 2009-2010



Fuente: Análisis base de datos de concordancia entre laboratorios serológicos y ultrasonografía hepatobiliar como pruebas diagnósticas en coledocolitiasis.

Se encontró que el tamaño del colédoco por ecografía fue de 10 mm con un 11,1% (31), de 11 mm 8,6% (24), el promedio del tamaño del colédoco fue de 11,6 mm (desviación estándar = 4,3) con un tamaño mínimo de 5 mm y un máximo de 25 mm.

Se diagnosticaron por ecografía 138 pacientes con coledocolitiasis equivalente al 43,9% del total. El diagnóstico de ingreso más frecuente fue coledocolitiasis en un 85,6% (269), Obstrucción biliar 10,5% (33) y Colangitis 3,1% (9) pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico de Ingreso de los pacientes con CPRE en el HUS 2009-2010

Diagnóstico de ingreso para procedimiento	Frecuencia	%
Colangitis	9	2,9
Coledocolitiasis	269	85,7
Infestación biliar	1	0,3
Lesión vía Biliar	1	0,3
Obstrucción Biliar	33	10,5
CIO Coledocolitiasis	1	0,3
Total	314	100,0

Fuente: Análisis base de datos de concordancia entre laboratorios serológicos y ultrasonografía hepatobiliar como pruebas diagnósticas en coledocolitiasis.

La Colangiografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) clasificó como diagnóstico final de coledocolitiasis al 68,7% (216) de los pacientes examinados, seguido de vía biliar dilatada sin diagnóstico etiológico evidente con el 14,6% equivalente a 46 casos y obstrucción de vía

biliar con 5,1% 16 pacientes (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnostico Final de los pacientes con CPRE en el HUS 2009 - 2010

Diagnóstico final por CPRE	Frecuencia	%
Barro biliar	12	3,82%
Colangitis	1	0,32%
Colecistitis	7	2,23%
Coledocolitiasis	216	68,79%
Dilatación Vía Biliar	46	14,65%
Colelitiasis	2	0,64%
Estenosis del colédoco	5	1,59%
Masa en páncreas	1	0,32%
Normal	4	1,27%
Obstrucción de vía biliar	16	5,10%
Odditis	3	0,96%
Pancreatitis crónica	1	0,32%
Total	314	100%

Fuente: Análisis base de datos de concordancia entre laboratorios serológicos y ultrasonografía hepatobiliar como pruebas diagnósticas en coledocolitiasis.

Al efectuar el análisis bivariado en el total de los pacientes se encontró que la edad de más de 45 años, bilirrubina directa aumentada y dilatación del colédoco de más de 8 mm estuvo asociada con la presencia de coledocolitiasis (Tabla 3).

Tabla 3. Modelo logístico para diagnostico de coledocolitiasis en el HUS 2009– 2010

Análisis bivariado	OR	IC 95%	Valor de p
Edad (años)	2,5	1,29-2,86	0,03
Bilirrubina directa mayor de 1,9 mg/dl	1,2	1,06-2,63	0,04
Diámetro de colédoco más de 8 mm	1,1	1,05-2,45	0,04

Estas mismas variables se introdujeron en un modelo logístico en el cual continuaron siendo estadísticamente significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Modelo logístico para diagnóstico de coledocolitiasis en el HUS 2009 – 2010

Modelo logístico	Exp (B)	OR	Valor de p
Edad Más de 45 años	1,00	1	1,00
Bilirrubina directa mayor de 1,9 mg/Dl.	219,7	1,3	0,041
Diámetro de colédoco más de 8 mm	1654,9	1,2	0,045

Fuente: Análisis base de datos de concordancia entre laboratorios serológicos y ultrasonografía hepatobiliar como pruebas diagnósticas en coledocolitiasis.

La sensibilidad para el presente estudio se define como la capacidad de la prueba para detectar los verdaderos positivos, la especificidad se define como la capacidad de la prueba de detectar los verdaderos negativos. El Valor predictivo Positivo (VPP) se interpretará como la proporción de pacientes con resultado positivo en la prueba que realmente tenían coledocolitiasis. El Valor Predictivo Negativo (VPN) será la proporción de pacientes con resultado negativo que realmente eran sanos.

La prevalencia de coledocolitiasis encontrada en este estudio fue de 83%, también se calcularon las medidas de concordancia para las pruebas de laboratorio relacionadas con coledocolitiasis encontrando que bilirrubina directa tuvo una sensibilidad de 51,2% y una especificidad de 83,3% un VPP de 80,8% lo que significa que este porcentaje de los pacientes con bilirrubina elevada con punto de corte mayor a 1.9mg/dL. tenían coledocolitiasis y un VPN de 55,6%, lo que significa que este porcentaje de los pacientes sanos tenían bilirrubinas normales. Para las transaminasas elevadas se encontró una sensibilidad de 69,72% y una especificidad de 13,3% un VPP de 51,2% y un VPN de 26% (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis de concordancia para pruebas de laboratorio vs. CPRE en diagnóstico de coledocolitiasis en el HUS 2005-2010.

Prueba de laboratorio	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Bilirrubina directa	51,2%	83,3%	80,8%	55,6%
Transaminasas mayores de 80mg/Dl.	69,7%	13,3%	51,2%	26,0%
Diámetro de colédoco mayor de 8 mm	76,0%	66,7%	72,6%	68,0%

Fuente: Análisis base de datos de concordancia entre laboratorios serológicos y ultrasonografía hepatobiliar como pruebas diagnósticas en coledocolitiasis.

Se busco establecer la concordancia entre laboratorios serológicos y ultrasonografía

hepatobiliar como pruebas diagnosticas en coledocolitiasis para ello se calcularon las medidas de concordancia y las pruebas de significancia para los métodos diagnósticos encontrando que la sensibilidad de la ecografía de vías biliares es de 80,4% con un (IC 95% 75,4 – 85,4) con una especificidad de 7,5% (IC 95% 0 – 15) y un Valor Predictivo Positivo VPP de 81,0% (IC 95% 76,1 – 86,0) y un Valor predictivo negativo de 7,2% (IC 95% 0 – 15, Razón de verosimilitud positiva de 0,87% (IC 95% 0,79 – 0,96) y una razón de verosimilitud negativa de 2,5% (IC 95% 0,9 – 6,8). El índice Kappa para la concordancia hallada fue muy baja (0,10).

En ecografía el diámetro del colédoco de más de 8 mm tuvo una sensibilidad de 76% con una especificidad de 66,7% y un VPP de 72,6% y un VPN 68%

15. Discusión

El uso de métodos diagnósticos como aproximación al paciente con coledocolitiasis ha sido abordado por diferentes publicaciones, esto asociado con que aunque la CPRE reduce la necesidad de Colecistectomía abierta y colangiografía intraoperatoria, no está indicada de forma rutinaria debido a sus potenciales riesgos, con una tasa de morbilidad y mortalidad no despreciables, (hasta 10% y 2.5% respectivamente), incrementándose cuando se efectúa esfinterotomía (1,23) y además asociado que hasta en el 50% de los pacientes no se encuentra coledocolitiasis (3) dado el curso natural de esta patología. Teniendo en cuenta esta anotación, el porcentaje de procedimientos en este trabajo que presento indicios clínicos y/o paraclínicos sugestivos de coledocolitiasis pero donde esta no fue confirmada por CPRE fue de aproximadamente el 19% (vía biliar dilatada y obstrucción sin etiología clara)

La realización de CPRE temprana (primeras 72 horas) y eventualmente con fines diagnósticos esta indicada para los casos de colangitis, pancreatitis biliar severa con obstrucción persistente o que curse con colangitis asociada durante el proceso y para pacientes ancianos con litiasis vesicular y significativas comorbilidades médicas que contraindiquen el manejo quirúrgico. (25). En los demás escenarios la aproximación al diagnostico se relaciona con el uso de parámetros clínicos y paraclínicos agrupados para determinar el riesgo de coledocolitiasis.

En este estudio los resultados son similares a los reportados por diferentes autores (6,7,23,26) y mas recientemente por las guías clínicas de coledocolitiasis de la ASGE (1) quienes determinan como mejores predictores a la bilirrubina total elevada por más de 3 días

(26) mayor de 1.9 y 4 mg/dL (1,26) y el diámetro del colédoco \geq 8mm, de coledocolitiasis. (1,7, 26)

Los diferentes autores (27) encuentran como factores asociados a coledocolitiasis: edad mayor de 55 años, sexo femenino, presencia de ictericia, colangitis, transaminasas elevadas, dilatación del colédoco y diagnóstico de coledocolitiasis por ecografía. En este estudio se encontró un valor de edad promedio mayor de 58 años, predominio femenino y con elevación de marcadores de función hepática, sin embargo las pruebas de concordancia no hace posible la correlación estadística entre pruebas y el diagnóstico.

En este estudio se encontró una débil concordancia entre el diagnóstico inicial por ecografía y por CPRE con un valor de Kappa =0,10. al igual que lo sugerido por otros autores. (7,26,28,29) siendo menos precisa que la CPRE para la visualización de coledocolitiasis.

El antecedente de pancreatitis como marcador de coledocolitiasis, como lo han sugerido algunos autores (27,31), no fue importante en este estudio debido a que solo se encontró 1 paciente con este diagnóstico.

La bilirrubina sérica ha sido consistentemente identificada como factor predictor significativo (27, 6, 32) En este estudio también se encontró relación con coledocolitiasis en el análisis bivariado y multivariado mediante el modelo logístico.

La elevación de la aspartato amino transferasa (ALT) se relacionó con la presencia de coledocolitiasis en el análisis bivariado efectuado en el grupo de pacientes con CPRE. Esto concuerda con los resultados de otros trabajos como los de (27,26) pero no fue significativo en los datos obtenidos por este estudio.

Hay que tener en cuenta que durante la realización del presente estudio se presentaron posibles sesgos de medición asociados con diferentes gastroenterólogos y radiólogos realizando procedimientos diagnósticos, tratando de corregir los mismo a través de revisión de imágenes en casos de duda de CPRE por un par y la realización únicamente por radiólogos de ecografías de hígado y vías biliares, procedimiento estandarizado en su formación, adicionalmente la posibilidad de sesgo de selección dado población de referencia a una institución de III nivel se menciona sin posibilidad de un control adicional. La recolección de la información se realizó únicamente por el investigador principal con el fin de evitar mayores sesgos.

Así se considera como algoritmo probable de diagnóstico que bajo los hallazgos del estudio en una institución que no dispone del recurso de endosonografía, en un paciente con dolor abdominal de características del tipo cólico biliar luego del interrogatorio, será necesario la realización de una ecografía de hígado y vías biliares con el fin de determinar si este tiene coledocolitiasis o si el tamaño del colédoco es mayor de 8mm y este aunado con bilirrubina mayor de 1.9 mg/dL será llevado a CPRE terapéutica, teniendo en cuenta claro que bajo estas condiciones se podrá encontrar incluso hasta en un 19% vía biliar dilatada sin coledocolitiasis. Recomendaciones similares a las referidas por la última guía de manejo de coledocolitiasis de la ASGE en 2010, donde se realiza una aproximación asociada con probabilidades según hallazgos de paraclínicos .(1)

16. Conclusión.

La importancia del juicio clínico es clara y la sumatoria de parámetros paraclínicos son una ayuda para la clasificación del paciente en grupos de riesgo para coledocolitiasis y así determinar la necesidad de realización de estudios complementarios, con el fin de realizar únicamente CPRE terapéutica.

Dados los hallazgos en el estudio y las referencias en la literatura, el valor predictivo negativo de las pruebas serológicas es suficiente para determinar la ausencia de coledocolitiasis en pacientes con colecistitis y por lo tanto evitar la realización de CPRE prequirúrgica. (1,3)

Dada la evidencia actual ningún indicador utilizado de forma única (historia clínica, ecografía, marcadores serológicos) es capaz de determinar el diagnóstico de coledocolitiasis con suficiente precisión, sin embargo en pacientes mayores cuya clínica sugiere patología biliar obstructiva, existen algunos puntos de corte que hacen parte de algoritmos en la literatura, los cuales son una guía para determinar la necesidad de CPRE y se pueden utilizar en nuestra institución. (1,3,6,17).

17. Referencias

1. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the evaluation of suspected Coledocolitiasis *Gastrointest Endosc.* 2010 Jan;71(1):1-9

2. Verbesev JE, Birkett DH. Common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Surg. Clin. North Am.* 2008 Dic ;88(6):1315-1328.
3. Yang MH, Chen TH, Wang SE. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endos.* 2008; 22(7): 1620.
4. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, et al. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1994;220:32-9.
5. Coppola R, Riccioni ME, Ciletti S, et al. (2001) Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography to facilitate laparoscopic cholecystectomy without cholangiography. A review of 1139 consecutive cases. *Surg Endosc* 15: 1213–1216.
6. Bejarano M. Utilidad de los factores predictores de coledocolitiasis en Pacientes Operados en la Clínica Rafael Uribe Uribe - Cali 2000 *Rev Colomb Cir* 2003; 18
7. Piña A. Garzon M. Concordancia de la ultrasonografía hepatobiliar como prueba diagnóstica en el síndrome icterico obstructivo. Universidad del Rosario. 2009.
8. Briggs C, Peterson M. Investigation and management of obstructive jaundice. *Surgery.* 25. 2. 2574-78. 2007
9. Henao F, Segura J. Litiasis Biliar. gastroenterología y hepatología. segunda edición. pag 1195. 2006.
10. American Society For gastrointestinal endoscopy. An annotated algorithm for the evaluation of choledocholithiasis. *Gastrointestinal endoscopy.* 2001;53(7);864
11. Williams EJ, Green J. Guidelines on the management of common bile duct stones. *Gut.* 2008;57:1004.
12. Gross BH, Harter LP, Gore RM, Callen PW, Filly RA, Shapiro HA, et al. Ultrasonic evaluation of common bile duct stones: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology.* 1983;146(2):471-474.
13. European Association for the Study of the Liver* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology.* 2009; 51:237–267
14. 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.
15. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102(8):1781.
16. Jünger C, Kullak-Ublick GA, Jünger D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006 ;20(6):1053-1062

17. Parra V, Vargas G, Predictores de coledocolitiasis en Población de Alto Riesgo sometida a Pancreatocolangiografía Retrógrada Endoscópica en el Hospital Arzobispo Loayza REV. GASTROENTEROL. PERÚ 2007; 27: 161-171
18. M. S. Petrov¹ and T. J. Savides² Systematic review of endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected coledocolitiasis British Journal of Surgery 2009; 96: 967–974
19. Pereria-Lima JC, Jakoba R. The role of serum liver enzymes in the diagnosis of choledocholithiasis. Hepatogastroenterology. 2000;47(36): 1522.
20. Wang CH, Mo LR. Rapid diagnosis of choledocholithiasis using bioquimical test in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Hepatogastroenterology. 2001;48(39);619.
21. Rajendra D, Bahaman N. Common bile duct stones - their presentation, diagnosis and management. Indian J surg. 2009;71:229.
22. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006 ;20(6):981.
23. Guitroón-Cantú A, Adalid-Martinez R. Selection criteria for endoscopic cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy. Rev Gastroenterol Mex. 2002; 67(3): 166.
24. Peng Wk, Sheikh Z. Role of liver function tests in predicting common bile duct stone in acute calculous cholecystitis. Br J Surg. 2005; 92(10): 1241.
25. Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. Med. Clin. North Am. 2008 ; 92(4):925.
26. Nataly Y., Merrie A., Stewart I. Selective use of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the era of laparoscopic cholecystectomy. J Surg 2002; 72: 186-189.)
27. Menezes N., Marson L., Debeaux A., Muir I., Auld C. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. Br J Surg 2000; 87: 1176-1181)
28. Scheurs W., Juttmann J., Stuijbergen W., Oostvogel H., Van Vroonhoven T. Management of common bile duct stones. Surg Endosc 2002; 16: 1068-1072.27,
29. Williams G., Vellacott K. Selective operative cholangiography and perioperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2002; 16: 465-467),
30. Kama N., Atli M., Doganay M., Kologlu M., Reis E., Dolapci M. Practical recommendations for the prediction and management of common bile duct stones in patients with gallstones. Surg Endosc 2001; 15: 942-945

31. Roberson G., Jagger C., Johnson P., Rathbone B., Wicks A., Lloyd D. ET AL. Selection criteria for preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the laparoscopic era. Arch Surg 1996; 131: 89-94.)
32. Trondsen E., Edwin B., Reiertsen O., Faerden A., Fagertun H., Rosseland A. et al. Prediction of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a prospective validation of a discriminant analysis function. Arch Surg 1998; 133:162-166)
33. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Complications of ERCP. Gastrointest. Endosc. 2003; 57(6):633.
34. Onken JE, Brazer SR, Eisen GM, et al. Predicting the presence of choledocholithiasis in patients with symptomatic cholelithiasis. Am J Gastroenterol 1996;91:762-7
35. Abboud PAC, Malet PF, Berlin JA, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 1996;44:450-9