



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**Valor de la Ultrasonografía Endoscópica y
de la Colangiografía Magnética en el
diagnóstico de la Coledocolitiasis**

TESIS DOCTORAL

Autor

MARY ALEXANDRA ALBARRACÍN CASTILLO

Directores

MANUEL GÓMEZ FLEITAS

JUAN CARLOS RODRÍGUEZ SANJUÁN

Santander, Enero de 2016



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**Valor de la Ultrasonografía Endoscópica y de la
Colangiografía Magnética en el diagnóstico de
la Coledocolitiasis**

**Diagnostic value of endoscopic ultrasonography
and magnetic resonance
cholangiopancreatography in choledocholithiasis**

TESIS DOCTORAL

Presentada por **Mary Alexandra Albarracín Castillo** para optar al Grado de
Doctor por la Universidad de Cantabria

Directores de Tesis :

Dr. D. Manuel Gómez Fleitas

Catedrático del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

Dr. D. Juan Carlos Rodríguez Sanjuán

Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

Santander, Enero de 2016



Manuel Gómez Fleitas, Catedrático del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas y **Juan Carlos Rodríguez Sanjuán**, Profesor asociado del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “**VALOR DE LA ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA Y DE LA COLANGIORESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA COLEDOCOLITIASIS**” para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo su dirección.

Y para que conste y surta los efectos oportunos se expide el presente certificado en Santander, a 20 de enero de 2016.

a Federico y Esteban

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores Manuel Gómez Fleitas y Juan Carlos Rodríguez Sanjuán por su labor de dirección, tutela y asesoramiento en la realización de este trabajo.

Especial mención a la Doctora Mónica González Noriega, sin su dedicación, esfuerzo y trabajo, nada de este estudio hubiera sido posible.

Al Doctor Gonzalo de las Heras, pilar principal ya que gestó este proyecto.

Al Doctor Francisco Manuel Antolin Juarez por su apoyo metodológico y su inestimable colaboración en el análisis estadístico.

A los facultativos de los servicios de cirugía general, endoscopias de digestivo y radiología digestiva del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander por su colaboración en la realización de las pruebas, informes y atención de los pacientes.

A mi familia, en especial a mis padres, a mi hermana Andrea, a mis tíos Jairo y Yolanda; siempre apoyándome y animándome a ser cada día mejor.

A mis amigos, siempre dispuestos a ayudar.

Con todo mi corazón a Federico, por su amor, entrega y ayuda.

Alexandra Albarracín Castillo

En Santander, a 18 de enero de 2016

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introducción y Marco teórico | 3 |
| 1.1. Aspectos históricos de la patología biliar | 3 |
| 1.2 Anatomía y embriología de la vía biliar | 8 |
| 1.3 Epidemiología | 12 |
| 1.4 Etiopatogenia de la litiasis de la vía biliar | 13 |
| 1.5 Manifestaciones clínicas | 16 |
| 1.6 Métodos diagnósticos en la coledocolitiasis | 19 |
| 1.6.1. Criterios clínicos y analíticos | 19 |
| 1.6.2. Criterios radiológicos..... | 23 |
| 1.6.2.1. Ultrasonografía transcutánea (UST)..... | 24 |
| 1.6.2.2. Tomografía axial computarizada (TAC) | 25 |
| 1.6.2.3. Colangiopancreatografía por resonancia magnética (CRMN)..... | 26 |
| 1.6.2.4. Ultrasonografía endoscópica (USE)..... | 28 |
| 1.6.2.5. Colangiopancreatografía endoscópica (CPRE) | 30 |
| 1.6.2.6. Colangiografía intraoperatoria (CIO)..... | 31 |
| 1.7 Opciones terapéuticas | 32 |
| 1.7.1. Esfinterotomía endoscópica (EE) | 32 |
| 1.7.2. Endoprótesis biliar (EB) | 34 |
| 1.7.3. Dilatación endoscópica papilar con balón (DEPB) | 35 |
| 1.7.4. Fragmentación de los cálculos con litotricia | 36 |
| 1.7.4.1. Litotricia mecánica (LM) | 36 |
| 1.7.4.2. Litotricia electrohidráulica (LEH) | 36 |
| 1.7.4.3. Litotricia extracorpórea con ondas de choque | 37 |
| 1.7.4.4. Litotricia con láser | 37 |
| 1.7.5. Colangioscopia | 38 |

| | |
|---|----|
| 1.7.6. Cirugía opciones terapéuticas..... | 39 |
| 1.7.6.1. Exploración laparoscópica de la vía biliar (ELVB) | 39 |
| 1.7.6.2. Técnica transcística..... | 40 |
| 1.7.6.3. Técnica transcolecística | 41 |
| 1.7.6.4. Exploración laparoscópica mediante coledocotomía (ELMC)..... | 41 |
| 1.7.6.5. Exploración de la vía biliar por cirugía abierta | 42 |
| 1.7.7. Drenaje biliar transparieto hepático percutáneo | 43 |
| 2. Planteamiento del problema..... | 47 |
| 3. Hipótesis | 53 |
| 4. Objetivos del estudio..... | 57 |
| 4.1 Objetivo principal..... | 57 |
| 4.2 Objetivos secundarios..... | 57 |
| 5. Material y métodos | 61 |
| 5.1 Diseño marco del estudio | 61 |
| 5.2 Tipo de estudio | 61 |
| 5.3 Ámbito de estudio..... | 62 |
| 5.4 Grupo de estudio | 62 |
| 5.5 Criterios de inclusión | 63 |
| 5.6 Criterios de exclusión..... | 63 |
| 5.7 Gold Estándar..... | 64 |
| 5. 8 Variables..... | 64 |
| 5.9 Recogida de datos y protocolo del estudio | 66 |
| 5.10 Análisis estadístico de los datos | 66 |
| 5.11 Materiales | 69 |
| 6. Resultados | 73 |
| 6.1 Descripción de los grupos | 76 |

| | |
|---|-----|
| 6.1.1 Edad..... | 76 |
| 6.1.2 Sexo | 76 |
| 6.1.3 Características demográficas y clínicas de los pacientes | 77 |
| 6.2 Frecuencia de Coledocolitiasis..... | 80 |
| 6.3. Resultado de la realización de las pruebas en el total de los pacientes analizados | 80 |
| 6.3.1. Resultado de la USE..... | 80 |
| 6.3.2. Resultado de la CRMN..... | 82 |
| 6.3.3. Combinación de la USE y CRMN..... | 83 |
| 6.4. Grupo 1: Enfermos con pancreatitis aguda de origen biliar..... | 85 |
| 6.4.1. Resultados al realizar la USE en los pacientes del grupo 1 | 86 |
| 6.4.2. Resultados al realizar la CRMN en los pacientes del grupo 1 | 87 |
| 6.4.3. Resultados al realizar USE+CRMN en los pacientes del grupo 1 | 89 |
| 6.5. Grupo 2: Enfermos diagnosticados de litiasis biliar sintomática..... | 90 |
| 6.5.1. Resultados al realizar la USE en los pacientes del grupo 2 | 91 |
| 6.5.2. Resultados al realizar la CRMN en los pacientes del grupo 2 | 92 |
| 6.5.3. Resultados al realizar USE+CRMN en los pacientes del grupo 2 | 94 |
| 6.6. Comparación de resultados de las pruebas..... | 95 |
| 6.6.1. Comparaciones estadísticas de la sensibilidad, especificidad y valor global | 101 |
| 6.6.2. Valor global de las pruebas | 105 |
| 6.6.3. Índice de Youden de las pruebas | 105 |
| 7. Discusión..... | 109 |
| 7.1 Limitaciones del estudio | 113 |
| 8. Conclusiones..... | 117 |
| 9. Bibliografía..... | 121 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------|--|
| AV | Ampolla de Vater |
| PRE | Pancreatografía Retrógrada Endoscópica |
| CPRE | Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica |
| US | Ultrasonido |
| RM | Resonancia magnética |
| VB | Vesícula biliar |
| VBP | Vía Biliar Principal |
| EO | Esfínter de Oddi |
| CA | Colecistitis aguda |
| CDLT | Coledocolitiasis |
| LR | Litiasis residual |
| CIO | Colangiografía Intraoperatoria |
| UST | Ultrasonografía transabdominal |
| CRMN | Colangiopancreatografía por resonancia magnética |
| USE | Ultrasonografía endoscópica |
| BI | Bilirrubina |
| FA | Fosfatasa alcalina |
| GGT | G-glutamil transpeptidasa |
| GOT | Glutámico-oxalacética transaminasa |
| GPT | Glutámico pirúvica transaminasa |
| LDH | Lactato deshidrogenasa |
| PFH | Pruebas de función hepática |

| | |
|------|---|
| TP | Tiempo de protrombina |
| ASGE | Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal |
| CL | Colecistectomía laparoscópica |
| VPP | Valor Predictivo Positivo |
| VPN | Valor Predictivo Negativo |
| CPP | Cociente de probabilidad positiva |
| CPN | Cociente de probabilidad negativa |
| TAC | Tomografía axial computarizada |
| TC | Tomografía computarizada |
| CHC | Conducto hepático común |
| EE | Esfinterotomía Endoscópica |
| EB | Endoprótesis Biliar |
| DEPB | Dilatación endoscópica papilar con balón |
| LM | Litotricia mecánica |
| LEH | Litotricia electrohidráulica |
| ELVB | Exploración Laparoscópica de Vía Biliar |
| ELMC | Exploración laparoscópica mediante coledocotomía |
| VG | Valor global |

1

Introducción y Marco teórico

1. Introducción y Marco teórico

1.1. Aspectos históricos de la patología biliar

La litiasis biliar es tan antigua como la humanidad, encontrándose las primeras menciones en el papiro de Ebers, que data cerca del año 1500 antes de nuestra era, descubierto entre las piernas de una momia en la tumba de Assasif, en Luxor, y vendido a Edwin Smith por un comerciante egipcio en 1862. Posteriormente fue adquirido por el egiptólogo alemán George Moritz Ebers, a quien debe su nombre y traducción. Se conserva actualmente en la biblioteca de la universidad de Leipzig (Joachim, H. 1890).

Se han descubierto cálculos biliares en momias egipcias que datan de más de 3000 años, a. de C. En el museo del Royal College of Surgeons de Londres, estuvo la momia de la princesa Amenón de la 21 dinastía (1,500 a. de C.) que conservaba el hígado y una gran vesícula con 30 cálculos en ella, lamentablemente fue destruida durante un bombardeo en la Segunda Guerra Mundial.

Unos 2000 años, a. de C. los babilonios en la baja Mesopotamia describieron la vesícula biliar, el conducto cístico y el colédoco, como se deduce de un modelo de barro de un hígado de oveja de ese periodo que se encuentra en el Museo Británico de Londres (Glenn F, et al. 1966).

Los conocimientos clínicos y los progresos terapéuticos han tenido lugar durante los últimos 600 años; La primera descripción de cálculos en el colédoco posiblemente se deba al anatomista de Padua, Realdo Colombo de Cremona (1516 -1559), quien hizo la autopsia a San Ignacio de Loyola, muerto en 1556; tras lo que seguramente fue un

cuadro de sepsis biliar. Encontró cálculos en la vesícula biliar, en el colédoco, e incluso uno que ya había erosionado la vena porta (Praderi R. 1990).

En 1881, William Stewart Halsted (1852-1922), realizó la primera operación sobre la vía biliar en su casa en Albany, Nueva York, a su anciana madre; quien se encontraba icterica, séptica y se le palpaba una masa abdominal; incidió la masa liberando pus y cálculos de la vesícula biliar. La paciente mejoró de sus síntomas, pero dos años más tarde falleció de litiasis coledociana residual.

La primera colecistostomía fue practicada por John Stough Bobbs (1809-1870), el 15 de julio de 1867. Carl Johann August Langenbuch (1846-1901), a sus 27 años había sido nombrado director del Hospital San Lázaro de Berlín; desarrolló la técnica de la colecistectomía después de varios años de disección en cadáveres. El 15 de julio de 1882, 15 años después de la primera colecistostomía; realizaba la primera colecistectomía en un hombre de 43 años que sufrió durante 16 años de cólico biliar (Glenn F, et al. 1966; Morgenstern L. 1992). Langenbuch señalaba “ellos están ocupados con el producto de la enfermedad, no con la enfermedad misma” y también creía que la vesícula biliar había que extirparla no porque tuviera cálculos sino porque estaba enferma.

La publicación del libro “Sobre la fiebre hepática sintomática” por parte de Jean-Martin Charcot (1825–1893), en 1877 supone la primera referencia histórica publicada sobre la infección biliar aguda (Kimura Y, et al. 2007).

El 9 de mayo de 1889, el cirujano escocés John Knowsley Thornton (1845-1904), en Londres, eliminó el antiguo temor de lesionar las vías biliares con su manipulación. En cierta ocasión encontró dos cálculos en el colédoco que trituró con unas pinzas suaves cubiertas con caucho que generalmente se utilizaban en los casos de pólipos nasales y para esto no tuvo que abrir la vía biliar; el paciente permaneció icterico durante una semana, remitiendo el cuadro cuando los fragmentos fueron expulsados al intestino. Dos meses después, Thornton se animó a abrir la vía biliar y extraer los cálculos, siendo ésta la primera coledocolitotomía. Apparentemente el mismo procedimiento fue hecho

más o menos al mismo tiempo en Norteamérica por Robert Abbe (1851-1928). También por Ludwig Georg Courvoisier (1843-1918) en Riehen (Suiza); que un año más tarde extrajo con éxito un cálculo de la vía biliar, el 21 enero de 1890. A su vez, Hans Kehr (1862-1916) en Alemania realizó el mismo procedimiento. Kehr en los primeros años del siglo XX diseñó el tubo en T de caucho, para la descompresión de la vía biliar después de la coledocotomía (Glenn F, et al. 1966; De la Garza-Villaseñor L. 2001; Cervantes J. 2002).

La primera esfinterotomía transduodenal fue efectuada por Charles Heber McBurney (1845-1913) en 1891 y publicada en 1898; tuvo como propósito la extracción de cálculos (Martínez Mier G, et al. 2007); para ser prontamente olvidada y ser de nuevo utilizada en 1947 por Colp y Doubilet (Hess W. 1980).

En los siguientes años ocurrió un rápido avance en la cirugía de las vías biliares, destacando la coledoscopia con espejos y dilatadores de la ampolla de Vater (AV), introducidos por Bakes en 1923 y el importantísimo uso del método intraoperatorio de la inyección de contraste para la colangiografía por el cirujano de Córdoba (Argentina), Pablo Luis Mirizzi (1893-1964) en 1931; así como en 1941 Monroe A. McIver de New York introdujo un endoscopio rígido angulado en el colédoco (McIver M A. 1941).

El uso del catéter con balón para la extracción de cálculos de las vías biliares diseñado por Thomas J. Fogarty (1934-) para uso en cirugía vascular, después tuvo aplicación en las vías biliares junto con las canastillas de Dormia, popularizadas por Buhenne en Norteamérica y por Mazzariello en Argentina, para la extracción percutánea de cálculos a través del trayecto del tubo de Kehr (Cervantes J, et al. 1999).

En 1968, William S. McCune informa de la primera pancreatografía retrógrada endoscópica (PRE) al insertar un catéter en la AV bajo visión endoscópica utilizando un fibroendoscopio y opacificando el conducto pancreático, se considera el precursor de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (McCune WS, et al. 1968).

Fue en 1974 cuando tenemos los primeros informes de la CPRE con esfinterotomía, que ocurrió de forma simultánea por M. Classen y L. Demling en Alemania (Classen M, et al 1974) y por Kawai y colaboradores en Japón (Kawai K, et al. 1974).

Para el drenaje urgente de la vía biliar se introduce en 1978, por Classen y Wurbs, el drenaje nasobiliar. Posteriormente comienza el uso de prótesis plásticas en 1979, y en la década del 90 se comienzan a utilizar las prótesis auto expandibles.

El 12 de septiembre de 1985, Erich Mühe, cirujano general de la ciudad de Böblingen, próxima a Stuttgart (Alemania), ejecutó la primera colecistectomía por laparoscopia. Llegar a esto fue fruto del entusiasmo por las publicaciones de Kurt Semm y Lukichev. Ideó la técnica y la instrumentación para extraer la vesícula por el abordaje laparoscópico.

Después de pruebas en cadáveres y animales de experimentación se decidió a efectuar el procedimiento en una paciente de 41 años con colecistitis litiásica sintomática. Se usaron tres orificios: uno umbilical y dos suprapúbicos, a través de ellos se introdujeron el “galloscope”; que consistía en un sistema óptico de visión lateral con varias lentes y un prisma, así como conductos para la insuflación del gas para el neumoperitoneo y para la introducción de los instrumentos quirúrgicos; los dos trocares se hicieron utilizando tubos de aluminio usados en la estructura de las bicicletas.

Al hacerse público el procedimiento su licencia fue revocada, pero esto fue por poco tiempo y para marzo de 1987 había operado con éxito a 94 pacientes.

Entre 1987 y 1988 Phillipe Mouret en Lyon, François Dubois en París y Jacques Perissat en Bourdeaux efectúan colecistectomías laparoscópicas con las limitaciones propias de los equipos iniciales. A partir de finales de 1989 se inició la difusión masiva del procedimiento, debido al interés de las casas comerciales que producían tanto los instrumentos de óptica como el instrumental quirúrgico. En 1991, J. B. Petelin y E. Phillips efectúan la primera coledocotomía laparoscópica (De la Garza-Villaseñor L. 2001).

En cuanto al desarrollo del ultrasonido (US), es a partir del siglo XVIII cuando se destaca el US como un fenómeno de la naturaleza gracias a las observaciones del biólogo italiano Lazzaro Spallanzani (1729-1799), que en el año 1794 demostró la capacidad de los murciélagos para volar con precisión en la oscuridad a través de eco reflexiones de sonido de alta frecuencia inaudibles o US.

Posteriormente el físico y matemático austriaco Christian Andreas Doppler (1803–1853), presenta su trabajo sobre el "Efecto Doppler" observando ciertas propiedades de la luz en movimiento, que eran aplicables a las ondas del US. Sobre la base de este estudio los japoneses cien años más tarde desarrollarían lo que hoy conocemos como la aplicación del "Efecto Doppler" en US.

En la segunda mitad del siglo XIX los hermanos Pierre y Jacques Curie descubren el potencial eléctrico producido cuando la presión mecánica es ejercida sobre un cristal de cuarzo, conocido como "Efecto piezoeléctrico", que sirve de base para las diversas utilidades de las ondas de US.

A comienzos del siglo XX, se realiza una de las primeras aplicaciones en el área de la marina, después de que el físico francés Paul Langevin (1872-1946) inventara el Sonar; en el cual se basó el posterior desarrollo de los equipos usados en la aviación y luego en medicina terapéutica y diagnóstica.

Terminada la segunda Guerra Mundial comienza el desarrollo de equipos diagnósticos en medicina, cuando grupos de investigadores japoneses, americanos y de algunos países europeos trabajan paralelamente para fabricar los primeros prototipos de equipos para diagnóstico médico en modo A (Analogue) y posteriormente en modo B (Bright) con imagen analógica (Ortega D, et al 2004).

La resonancia magnética (RM) se sustenta en los descubrimientos de grandes investigadores: matemáticos, físicos, químicos, ingenieros y médicos. El avance fundamental para la medicina se produjo cuando el químico estadounidense Paul Lauterbur, en la Universidad de New York; tuvo la idea de codificar espacialmente la señal mediante la aplicación de gradientes magnéticos y después reconstruir la imagen en forma similar a la tomografía computada (Lauterbur PC. 1973). Peter Mansfield,

físico inglés, en el mismo año 1973; descubrió en forma independiente que el uso de gradientes de campo magnético producía señales que podrían ser analizadas directamente.

P. Mansfield y P. Lauterbur fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología y Medicina del 2003 (Leach M. 2003).

1.2 Anatomía y embriología de la vía biliar

Tanto el hígado como la vía biliar se originan a partir de una evaginación sólida en forma de un rudimento situado en la pared ventral del intestino anterior primitivo, próximo a la entrada en el tallo vitelino. El esbozo hepático (pars hepatis) aparece en la cuarta semana de gestación como un divertículo duodenal. La porción craneal sólida del divertículo hepático acaba desarrollando el tejido hepático glandular y conductos hepáticos intrahepáticos. El árbol biliar extrahepático se desarrolla en estrecha relación con la arteria hepática. La porción caudal (pars cystica) se convierte en la vesícula biliar, conducto cístico y el colédoco (Ahrendt SA, et al. 2005).

Algunas anomalías son considerablemente raras como el conducto hepático llegando a la vesícula, lo cual se puede acompañar de aumento en la lesión iatrogénica de los conductos biliares (Hashmonai M, et al. 1995). Un trabajo japonés encontró alguna variación anatómica de la vía biliar entre el 3,13% y 4,35% en una serie de colecistectomías laparoscópicas con colangiografía intraoperatoria en disección de cadáveres (Kurumi Y, et al 2000).

El sistema biliar extrahepático nace de pequeños ductos, que convergen en la placa hiliar. El conducto hepático derecho resulta de la confluencia de la bifurcación en una rama anterior y otra posterior (sectores anterior y posterior derechos). El conducto hepático izquierdo es un poco más largo que el derecho y presenta una mayor tendencia a la dilatación; la unión de ambos origina el conducto hepático común, el cual tiene una longitud entre 3- 4 cm, hasta recibir el conducto cístico, que se continua con el colédoco (ver Figura 1).

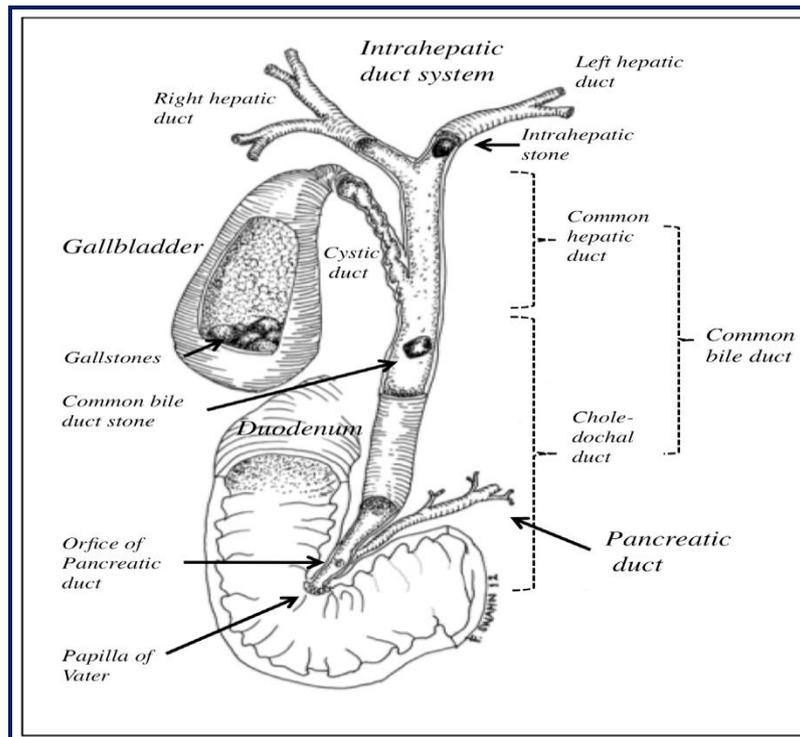


Figura 1. Anatomía del sistema biliar. En: Swahn Fredrik. Aspects of interventional endoscopic treatment of common bile duct stones. Stockholm, 2012:9.

La vesícula biliar (VB) es un órgano piriforme o en forma de gorro frigio de aproximadamente 7-10 cm de largo por 3 cm de ancho, pudiendo contener volúmenes muy superiores en condiciones patológicas; situada entre el hígado derecho e izquierdo (segmentos IV y V de Couinaud), donde queda cubierta por peritoneo en casi el 70% de su superficie, el resto queda apoyada directamente sobre el hígado. La vascularización de la VB depende de la arteria cística, rama de la hepática derecha. Se aprecian cuatro porciones anatómicas: fondo, cuerpo, cuello e infundíbulo conocido como “bolsa de Hartmann”. Finalmente, el conducto cístico en cuyo interior encontramos las válvulas en espiral de Heister (responsables de la posible dificultad para la introducción de catéteres de colangiografía).

El “Triángulo de Calot”, en honor a Jean-François Calot (1861-1944) quien en su tesis doctoral "De la colecystectomie" (París, 1890); describió ésta zona anatómica como un triángulo isósceles, dado por la arteria y conducto cístico en sus límites superior e inferior respectivamente y en su cara medial por el conducto hepático (Haubrich WS. 2002; Algieri RD, et al. 2014). También está definido el “Triángulo de Buddlé”, descrito en 1906; está comprendido entre el conducto cístico, el conducto hepático y el hígado.

La terminología anatómica internacional contempla la existencia de éste triángulo bajo el término “Trígono Cistohepático” (ver figura 2) (Algieri RD, et al. 2014).

El colédoco mide entre 8-11.5 cm, cuyo diámetro varía entre los 6-10 mm. Se reconocen 4 porciones bien definidas:

- 1) *Porción Supraduodenal*: Desciende en el ligamento hepatoduodenal frente al Hiato de Winslow. Se sitúa por delante y a la derecha de la vena porta. La arteria hepática y su rama gastroduodenal se sitúan a su izquierda.
- 2) *Porción Retroduodenal*: Se relaciona íntimamente con la primera porción del duodeno, ubicándose lateralmente respecto a la vena porta y frente a la cava.
- 3) *Porción Pancreática*: Se extiende desde el borde inferior de la primera porción del duodeno hasta un punto en la pared posteromedial de la segunda porción del duodeno.
- 4) *Porción intramural duodenal*: Corre en sentido oblicuo hacia abajo y lateralmente dentro de la pared del duodeno en una extensión de más o menos 2 cm. El colédoco suele unirse al conducto pancreático justo al interior de la pared duodenal en el 89% de los casos.

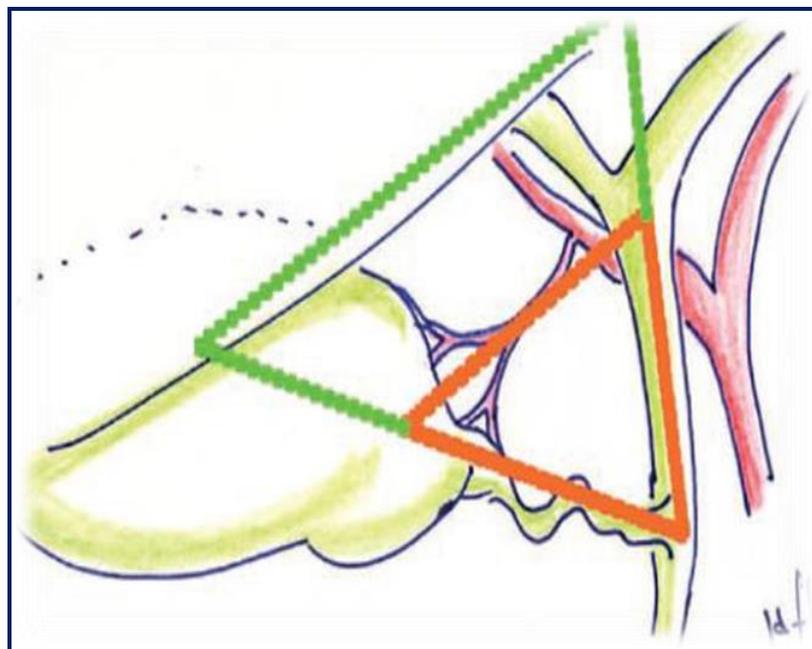


Figura 2. Triángulos de Calot y de Buddle. En: Fernández Hernández JA; Parrilla Paricio P. Guías clínicas de cirugía biliopancreática, Madrid: Arán, 2015: 23.

La papila mayor duodenal comúnmente llamada papila o ampolla de Vater (AV), fue descrita por primera vez en 1720 por el anatomista de Wittemberg (Alemania), Abraham Vater (1684-1751); quien la definió como una prominencia de la mucosa situada en la confluencia del conducto biliar, el pancreático y el duodeno (Modlin I.M, et al. 1994); es una pequeña protusión o elevación de la mucosa duodenal que se localiza en el borde pancreático del duodeno, habitualmente entre la segunda y tercera porción del mismo, en situación posteromedial; aunque se han descrito otras situaciones poco habituales en cualquier punto entre el píloro y el ángulo de Treitz (Venu RP, et al. 1986).

La forma de la terminación en el duodeno de los conductos biliar y pancreático varía según los sujetos, pero se han descrito tres tipos habituales de disposición. En el 70% de los sujetos, ambos conductos confluyen antes de su terminación en el duodeno, fundiéndose en un corto conducto común hasta la desembocadura (configuración en Y). En el 20% de los sujetos se evidencia una confluencia común justo en la terminación en el duodeno (configuración en V). El 10% restante presentan una terminación independiente para cada conducto (configuración en U), (Allescher H.D. 1989).

El esfínter pancreático-biliar fue descrito por el italiano Ruggero Oddi (1864-1913) quien lo estudió en profundidad a finales del siglo XIX, describiéndolo en 1887 por lo que habitualmente es conocido como esfínter de Oddi (Oddi R. 1887). Está formado por un grupo de fibras musculares lisas, funcionalmente independientes de la musculatura duodenal. Anatómicamente, el esfínter presenta una estructura compleja y una longitud no mayor de 10 mm. Como la vía biliar principal (VBP) desciende posteriormente a la primera porción del duodeno, ésta se une en su porción final con el conducto pancreático. El segmento común final pasa oblicuamente a través de la pared duodenal y termina en la papila de Vater (ver Figura 1).

Boyden contribuyó de forma importante al conocimiento anatómico de la AV y del EO, describiendo las diferentes partes del esfínter, tanto en el hombre como en diferentes especies de animales. Según Boyden, el esfínter se divide en cuatro partes diferenciadas: el esfínter coledociano, el esfínter pancreático, el esfínter ampular y las

fibras intermedias. Tanto las fibras intermedias como el esfínter coledociano se observan en todos los individuos, mientras que los esfínteres pancreático y ampular se presentan solamente en 1/3 y 1/6 de los casos respectivamente (Boyden E.A. 1937).

1.3 Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad por cálculos biliares varía a nivel mundial entre las diferentes etnias, poblaciones, edades y géneros. En La sociedad occidental, la enfermedad litiásica biliar está presente en aproximadamente el 5-25% de los adultos (Halldestam I, et al. 2004; Bates T, et al. 1992).

Las poblaciones con una baja prevalencia de enfermedad por cálculos biliares se encuentran en Asia y África donde es menor a un 5% (Walker AR, et al. 1989; Kratzer W, et al. 1999). En contraste, una prevalencia muy alta se puede encontrar en la población nativa americana, como los indios Pima en Arizona; que tienen una prevalencia global del 46% (Sampliner RE, et al. 1970).

La prevalencia de la litiasis biliar en Europa es del 5-20% con unas cifras tres veces más altas en las mujeres que en los varones, y con un aumento a medida que avanza la edad con independencia del sexo. La colecistitis aguda (CA) se da en un 15-20% de los pacientes que presentan síntomas y su frecuencia es independiente de la edad. La ictericia obstructiva tiene una incidencia de alrededor del 8% en los pacientes con litiasis biliar sintomática, y esta frecuencia aumenta con la edad. La presencia de coledocolitiasis (CDLT) en los pacientes a los que se les practica una colecistectomía oscila entre un 7-20% hasta los 60 años. De igual forma, dicha incidencia aumenta con el tiempo de evolución de los síntomas producidos por la litiasis vesicular (Perissat J, et al. 1994). Cuando se trata de CA la incidencia de litiasis de la VBP asciende del 15-20% (Vayre P. 1989). La incidencia de litiasis residual (LR) varía según los autores; desde el 24% de algunos, al 10-14% de otros; cifras que probablemente dependan de la técnica practicada y del rigor en la búsqueda de la LR (Cainzos M, et al. 1989).

La presencia de litiasis vesicular asintomática no debe suponer indicación de cirugía (Ransohoff DF, et al. 1993; Friedman GD, et al. 1989). Entre el 10-25% de los pacientes

con colelitiasis asintomática desarrollará síntomas en un plazo de 10 años; un 4% desarrollará complicaciones como colecistitis, ictericia obstructiva, pancreatitis o cáncer de vesícula. Cuando la colelitiasis es sintomática el riesgo de recurrencia de los síntomas o la aparición de complicaciones es del 70% en los dos años siguientes (Thistle JL, et al. 1984); teniendo en cuenta que el 95% de las colecistitis agudas se desarrolla sobre vesículas litiásicas. Otros factores de riesgo de desarrollar CA son el SIDA, algunos medicamentos o la infección por áscaris (Kimura Y, et al. 2007).

En cuanto a la CDLT; se estima que más de 20 millones de estadounidenses van a tener enfermedad de la vesícula biliar (que se define como la presencia de cálculos biliares en la ecografía transabdominal o antecedente de colecistectomía) (Everhart JE, et al. 1999). Entre aquellos con enfermedad de la vesícula biliar, la incidencia y prevalencia de CDLT no se conoce exactamente, pero se ha estimado que del 3,4 al 18,8% de los pacientes tienen CDLT en el momento de la colecistectomía, observando que la incidencia aumenta con la edad (Collins C, et al. 2004; Petelin JB. 2003; Neuhaus H, et al. 1992; O'Neill CJ, et al. 2008; Prat F, et al. 1999).

1.4 Etiopatogenia de la litiasis de la vía biliar

La bilis facilita la absorción intestinal de lípidos y vitaminas liposolubles, representa la vía de excreción de ciertos solutos orgánicos, tales como la bilirrubina y el colesterol. Los principales solutos orgánicos en la bilis son la bilirrubina, sales biliares, fosfolípidos y colesterol. La bilirrubina es el producto de la descomposición de los glóbulos rojos desgastados, antes de ser excretada se conjuga con ácido glucurónico. Las sales biliares solubilizan los lípidos para así facilitar su absorción. Los fosfolípidos se sintetizan en el hígado en conjunción con la síntesis de sales biliares. El soluto principal final de la bilis es el colesterol, que también se produce principalmente en el hígado con poco aporte de fuentes dietéticas. El colesterol es altamente no polar e insoluble en agua y por lo tanto en la bilis. El colesterol de la bilis normal es soluble en forma de micelas mixtas, con una concentración óptima de sales biliares y fosfolípidos. El

volumen normal de la bilis secretada por el hígado diariamente es de 500 a 1000 ml (Ahrendt SA, et al. 2005).

Los cálculos biliares representan un fallo en la solubilización de algunos compuestos de la bilis, precipitando el exceso de colesterol en forma de cristales monohidratados.

La formación de los cálculos de colesterol requiere de tres etapas que son:

- *Saturación*: debido al incremento en la concentración de colesterol en relación con las sales biliares y la lecitina como resultado de la secreción alterada de cualquiera de estos lípidos biliares.
- *Nucleación*: es el proceso por el cual los cristales de colesterol monohidrato se forman y aglomeran para convertirse en cálculos macroscópicos.
- *Crecimiento*: se da por la precipitación y aglomeración de colesterol.

Los cálculos biliares se clasifican por su contenido de colesterol, ya sea como cálculos de colesterol o como cálculos de pigmento. Los cálculos de pigmentos se clasifican como negro o marrón. Los cálculos de pigmento marrón se forman principalmente en el colédoco. Estos se deben a una infección bacteriana que libera b-glucuronidasa que hidroliza el ácido glucurónico de la bilirrubina.

Los cálculos puros de colesterol son poco frecuentes (10%); la mayoría contienen sales de calcio en su centro, o nido. En la mayoría de las poblaciones de América, los cálculos biliares son de colesterol (70-80%); los cálculos de pigmento negro representan el 20-30% restante (Diehl AK. 1991).

Un precipitado biliar importante en la patogénesis de los cálculos biliares es el “barro” biliar, el cual se refiere a una mezcla de cristales de colesterol, gránulos de bilirrubinato de calcio y una matriz de gel de mucina.

Existen diversos factores de riesgo (ver tabla 1) para la formación de cálculos biliares (Attasaranya S, et al. 2008); de los cuales se ha observado que los ambientales y genéticos podrían desempeñar un papel importante en la patogenia de la colelitiasis; ya que según el área geográfica donde se habita o la etnia a la que se pertenece la

prevalencia aumenta (Shaffer EA, 2006). La respuesta inmunitaria puede contribuir a la vulnerabilidad del paciente frente a la formación de cálculos de colesterol (Lyons MA, et al, 2006).

Tabla 1. Factores de riesgo para los cálculos biliares.

| |
|---|
| <p>Factores no modificables:</p> <ul style="list-style-type: none">• Edad avanzada• Sexo femenino• Etnia• Genética, antecedentes familiares <p>Factores modificables:</p> <ul style="list-style-type: none">• Multiparidad• Obesidad• Dieta pobre en fibra y rica en calorías• Ayuno prolongado• Fármacos: Clofibrato, Ceftriaxona, Anticonceptivos orales• Sedentarismo• Adelgazamiento rápido (mayor a 1,5 kg/semana)• Hipertrigliceridemia/lipoproteínas de baja densidad• Síndrome metabólico• Estasis de la vesícula• Enfermedades específicas (cirrosis, enfermedad de Crohn con afectación ileal) |
|---|

Coledocolitiasis. Cálculos primarios o secundarios del colédoco

En Occidente, la mayoría de los cálculos del colédoco han migrado de la vesícula biliar. La presencia simultánea de cálculos en la vesícula y en el colédoco es más común entre los ancianos, asiáticos, enfermos con inflamación crónica del colédoco (colangitis esclerosante, infección parasitaria) y probablemente en pacientes con hipotiroidismo (Ko CW, et al. 2002; Attasaranya S, et al. 2008). El EO se comporta como obstáculo que dificulta el paso de los cálculos que migran desde la VB, quedando atrapados en la vía biliar. Los cálculos primarios del colédoco se forman en los conductos biliares intra o extrahepáticos y son más prevalentes en las poblaciones asiáticas. En general, se trata de cálculos de pigmento marrón. La colonización bacteriana de la bilis y la estasis biliar contribuyen de manera importante a la patogenia (Kaufman HS, et al 1989; Cetta FM. 1986).

1.5 Manifestaciones clínicas

La vía biliar se puede considerar como un sistema de drenaje hidráulico biliar de modo que la patología que encontramos a este nivel, y sus manifestaciones clínicas, dependen de la localización, grado y forma de instauración de la obstrucción. Más de un tercio de los pacientes expulsa espontáneamente los cálculos del colédoco, al evidenciar su desaparición 6 semanas después del diagnóstico, según se estableció en un estudio irlandés realizando colangiografías por catéter después de la cirugía (Collins C, et al. 2004).

El **cólico biliar** se presenta como un intenso malestar sordo, en el cuadrante superior derecho, epigastrio, o (con menos frecuencia) en el área retroesternal que puede irradiarse a la espalda (en particular ala escápula derecha). A menudo se asocia con diaforesis, náuseas y vómitos. No se agrava con el movimiento y no se alivia con posición en cuclillas, movimientos intestinales, o con la expulsión de flatos. En general un cólico biliar suele durar menos de seis horas con un pico máximo de entre 30 minutos a 1 hora.

El cólico biliar es generalmente causado por la contracción de la vesícula biliar en respuesta a la estimulación hormonal y neuronal, que produce un cálculo al obstruir intermitentemente el drenaje biliar lo que lleva a un aumento de la presión intra-vesicular que se traduce en dolor. En muchos pacientes, el dolor no es intenso, por lo que la mayoría ha tenido varios episodios de cólico biliar antes de buscar atención médica.

Así mismo, los pacientes pueden presentar síntomas atípicos como dolor torácico, malestar abdominal inespecífico, flatulencia, sensación de plenitud postprandial, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor epigástrico o ardor retroesternal. Una vez que el paciente desarrolla síntomas estos tienden a repetirse con lo cual existe mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones.

Cuando se considera la presencia de enfermedad litiasica biliar, se puede clasificar a los pacientes en los siguientes grupos clínicos (Warttig S, et al. 2014):

- Categoría 1: cálculos biliares objetivados en estudios de imagen realizados por otros motivos, pero sin síntomas (cálculos biliares incidentales).
- Categoría 2: paciente con síntomas típicos de cólico biliar y cálculos biliares en los estudios de imagen sin evidencia de complicaciones (coledocolitiasis no complicada).
- Categoría 3: pacientes con síntomas atípicos y evidencia de cálculos biliares en los estudios de imagen.
- Categoría 4: pacientes con síntomas biliares típicos, pero sin evidencia de cálculos biliares en la ecografía.

La coledocolitiasis no complicada, suele cursar sin fiebre y con hemograma y enzimas pancreáticas dentro de la normalidad. En estos pacientes, el diagnóstico puede sospecharse por alteración en las enzimas de colestasis, y por alteración en pruebas de imagen obtenidas por otros motivos o cuando una CIO sugiere la presencia de un cálculo en la vía biliar.

Por el contrario, los pacientes con una **coledocolitiasis sintomática** corren riesgo de presentar nuevos síntomas y complicaciones si no se tratan. Más de la mitad de los pacientes con cálculos en el colédoco manifestaron síntomas recidivantes durante un periodo de seguimiento de 6 meses a 13 años (Johnson AG, et al. 1987), y el 25% sufrieron complicaciones graves (Caddy GR, et al. 2006). El dolor en la CDLT se resuelve cuando el cálculo pasa espontáneamente o se extrae. Algunos pacientes presentan dolor intermitente debido a la obstrucción transitoria del conducto biliar común por el efecto de "válvula" de la litiasis.

En el caso de desarrollar una colangitis aguda, definida como una infección supurativa severa que afecta a los conductos biliares, a partir de bacterias que ascienden desde el duodeno, y que se asocia con obstrucción biliar; los síntomas y signos clínicos más frecuentes consisten en dolor en hipocondrio derecho (más prolongado que el de un cólico biliar), fiebre e ictericia (Triada de Charcot). En casos severos, la bacteriemia y la

sepsis pueden provocar un estado confusional e hipotensión (pentada de Reynolds). Otros síntomas son las náuseas y los vómitos. La colangitis aguda debe ser considerada una situación de emergencia que podría suponer una amenaza para el paciente si no se trata con una descompresión biliar.

Los cálculos del colédoco son, con mucho, la causa más común de la pancreatitis aguda en la sociedad occidental y representan alrededor del 30-60% de todos los casos (Lowenfels AB, et al. 2009). Los microcálculos, al ser atrapados en la ampolla o múltiples cálculos que producen obstrucciones repetitivas son factores de riesgo típicos asociados con pancreatitis aguda biliar (Diehl AK, et al. 1997). La severidad de la pancreatitis aguda parece ser proporcional a la duración de la obstrucción del conducto pancreático, y persistencia de la oclusión bilio-pancreática.

En resumen, la colangitis ascendente aguda y la pancreatitis aguda representan dos complicaciones graves y potencialmente mortales.

Una obstrucción crónica del conducto biliar, puede resultar en una cirrosis biliar secundaria, aunque es poco frecuente en el contexto de la litiasis biliar. La cirrosis biliar secundaria puede eventualmente resultar en las mismas complicaciones relacionadas con cirrosis que se producen por otras etiologías (Everhart JE, et al. 1999; Collins C, et al. 2004). La desobstrucción biliar resulta en regresión de la fibrosis hepática en pacientes con cirrosis biliar secundaria, en pancreatitis crónica y quistes de colédoco (Petelin JB. 2003; Hunter JG. 1992).

En el examen físico, los pacientes con CDLT generalmente no presentan mal aspecto, no hay fiebre ni taquicardia; puede o no aparecer ictericia. La exploración abdominal suele ser normal, o presentar dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho y/o en epigástrico; no hay reacción peritoneal porque la vesícula biliar no está inflamada. Sin embargo, puede haber defensa voluntaria dependiendo de la severidad del dolor. Rara vez, el paciente acude con ictericia indolora y adelgazamiento que remedan una neoplasia maligna pancreatobiliar. El signo de Courvoisier (vesícula biliar palpable) se puede presentar cuando la vía biliar distal esta obstruida ocasionando dilatación de la vesícula biliar, sin embargo, no es frecuente encontrar este signo en

casos de colecistocolocolitiasis debido a que los episodios repetidos de infección, inflamación y posterior fibrosis de la vesícula impiden su dilatación progresiva (Fitzgerald JE, et al. 2009).

1.6 Métodos diagnósticos en la coledocolitiasis

El objetivo de la evaluación diagnóstica es confirmar o descartar la presencia de cálculos en el colédoco utilizando los métodos menos invasivos y más precisos posibles. A pesar de la mayor difusión de técnicas avanzadas, el enfoque clínico sigue resultando esencial. Las nuevas tecnologías de imagen biliar han simplificado el diagnóstico. Los métodos no invasivos comportan un riesgo menor, mientras que los invasivos poseen mayor precisión. La orientación específica se determina por el nivel de sospecha clínica, la disponibilidad de pruebas de imagen, y los factores inherentes al paciente (como puede ser las contraindicaciones para la realización de alguna prueba en particular).

Los pacientes con sospecha de CDLT se diagnostican con una combinación de pruebas de laboratorio y estudios de imagen. El primer estudio de imagen es típicamente la ultrasonografía transabdominal (UST). Las pruebas adicionales pueden incluir la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CRMN), la ultrasonografía endoscópica (USE) y/o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

1.6.1. Criterios clínicos y analíticos

La analítica sanguínea que se obtiene habitualmente para evaluar el estado del hígado, incluye: los niveles de enzimas hepáticas, pruebas de la función de síntesis hepática, y el nivel de bilirrubina sérica. Las elevaciones de las enzimas hepáticas a menudo reflejan el daño hepático u obstrucción biliar, mientras que una albúmina sérica o tiempo de protrombina anormal puede ser visto en el contexto de deterioro de la función de síntesis hepática. La bilirrubina sérica, en parte, mide la capacidad del hígado para desintoxicar metabolitos y transportar aniones orgánicos en la bilis. Los

criterios analíticos, se basan fundamentalmente en la elevación de las cifras de bilirrubina (BI) directa e indirecta, fosfatasa alcalina (FA), g-glutamyl transpeptidasa (GGT), transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), deshidrogenasa láctica (LDH) y Amilasa.

Las pruebas de función hepática (PFH) revelan un patrón colestásico (es decir, niveles elevados de bilirrubina y fosfatasa alcalina) con hemograma y pruebas de función pancreática dentro de la normalidad. La bilirrubina sérica (que sugiere patrón de ictericia obstructiva) en pacientes con CDLT no suele superar valores mayores a 15 mg/100 ml (Attasaranya S, et al 2008); debido a que la mayoría de los cálculos del colédoco ocasionan una obstrucción intermitente e incompleta de la vía biliar. En cuanto a las transaminasas; en raras ocasiones se elevan de forma acusada (hasta 2.000 UI/L), simulando una hepatitis aguda. Sin embargo, en el caso de la litiasis biliar, estas cifras tienden a disminuir rápidamente en cuestión de días, a diferencia de lo que ocurre con los síndromes virales, donde la disminución es progresiva en cuestión de semanas (Attasaranya, et al. 2008).

Es importante enfatizar que los valores analíticos en estos pacientes tienen una alta tendencia a la variabilidad espontánea. La FA y GGT son los indicadores de laboratorio más sensibles y pueden elevarse aun cuando la bilirrubina total esté en el límite normal. Los pacientes con obstrucción completa muestran elevaciones tanto de la FA, GGT, como de la BI (Tompkins RK. 2002). A menudo, los niveles de GOT y GPT están ligeramente elevados cuando la obstrucción es de más larga duración. Estos dos últimos valores se hallan más elevados en pacientes que tienen una colangitis asociada. El tiempo de protrombina (TP) casi siempre está prolongado debido a la disminución en la absorción de vitamina K, que depende del ciclo enterohepático de la bilis. Generalmente habrá leucocitosis, sobre todo en presencia de colangitis, pero la cuenta total de leucocitos podrá ser normal en ausencia de una infección activa. Se debe determinar la amilasa sérica, que sirve para descartar una pancreatitis de origen biliar.

La correcta evaluación de los criterios clínicos, analíticos y de los datos ultrasonográficos tiene valor para determinar la presencia de CDLT. Diferentes autores

han publicado scores predictivos de CDLT; en 2010, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) propuso el enfoque que se resume en (ver tabla 2); para estratificar a los pacientes en función de su probabilidad de tener CLDT (Maple JT, et al. 2010).

Tabla 2. Estimación del riesgo de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis sintomática basado en predictores clínicos. ASGE. (Adaptado de Maple JT, et al. 2010).

| | |
|---|------------|
| <u>Predictores de coledocolitiasis:</u> | |
| “Muy fuertes” | |
| Presencia de cálculos en el colédoco en la UST | |
| Colangitis clínica ascendente | |
| Bilirrubina > 4mg/dl. | |
| “Fuertes” | |
| Colédoco dilatado en UST >6mm | |
| Bilirrubina entre 1.8-4mg/dl | |
| “Moderados” | |
| Pruebas de función hepática alteradas diferentes a bilirrubina | |
| Mayores de 55 años | |
| Clínica compatible con pancreatitis de origen biliar | |
| <u>Asignación de probabilidad de coledocolitiasis basado en predictores clínicos</u> | |
| Presencia de un predictor muy fuerte | Alta |
| Presencia de dos predictores fuertes | Alta |
| Ausencia de predictores | Baja |
| Demás pacientes | Intermedia |

De esta manera se clasifico el riesgo de CLDT como alto, intermedio o bajo como se describe a continuación (Maple JT, et al. 2011); de los cuales posteriormente se propone un algoritmo de manejo (ver figura 3).

- **Alto riesgo:** ante la presencia de alguno de los muy fuertes predictores y/o ambos predictores fuertes; en este caso los pacientes tienen una probabilidad estimada de tener un cálculo en el colédoco mayor al 50%. En estos pacientes, el primer paso en el tratamiento es la CPRE, seguida de colecistectomía electiva.
- **Riesgo intermedio:** presencia de un predictor fuerte y/o al menos un predictor moderado; en este caso los pacientes tienen un 10-50% de probabilidad de tener un cálculo en el colédoco. Estos pacientes requieren ser evaluados para descartar la presencia de CDLT, pero el riesgo no es lo suficientemente alto como para justificar la CPRE. Las opciones menos invasivas para detectar CDLT

incluyen la USE y CRMN. Decidir qué prueba se debe realizar primero depende de varios factores como la disponibilidad de las pruebas, los costos, los factores relacionados con el paciente, o la sospecha de cálculos pequeños.

- **Bajo riesgo:** en los pacientes sin la presencia de ningún predictor, se estima que tiene menos del 10% de probabilidad de tener un cálculo en el colédoco. Si los cálculos o el barro biliar están dentro de la VB en la UST y el paciente es un buen candidato para la cirugía, se debe proceder a la colecistectomía sin la realización preoperatoria ni intraoperatoria de pruebas de imagen. En los pacientes que no son candidatos a colecistectomía se pueden considerar terapias alternativas, como la disolución médica de cálculos biliares.

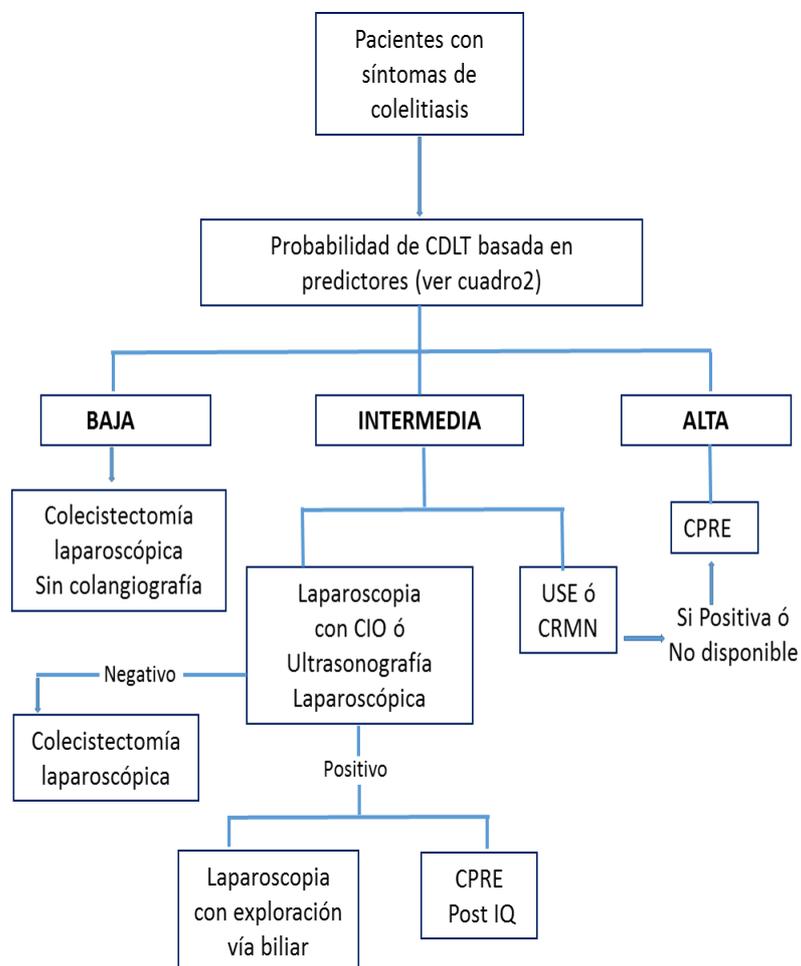


Figura 3. Algoritmo propuesto por la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) para el manejo de pacientes con colelitiasis sintomática basado en el grado de probabilidad de CDLT (Adaptado de Maple JT, et al. 2010).

En 2014; Bueno J, et al; describieron en un análisis multivariante las puntuaciones de un score que puede predecir el riesgo preoperatorio de presentar o no CDLT y así minimizar pruebas innecesarias permitiendo al paciente beneficiarse directamente de

la colecistectomía laparoscópica (CL) o de la realización previa de CPRE. Los factores predictivos en este caso para CDLT fueron la existencia de síntomas biliares previos (cólicos biliares, colecistitis, CDLT o pancreatitis aguda biliar), BI al ingreso superiores a 4 mg/dl, FA al ingreso mayor a 150 mg/dl, GGT superiores a 100, y el hallazgo ecográfico de dilatación de la vía biliar. Un score superior a 5 conlleva una especificidad y un valor predictivo positivo (VPP) del 100% para detectar CDLT; un score inferior a 3, presenta una sensibilidad y un valor predictivo negativo (VPN) del 100% para descartarla (Bueno J, et al. 2014) (ver tabla 3).

Tabla 3. Variables significativas resultantes del análisis multivariante, puntuaciones del score, significado y actitud a seguir según los intervalos encontrados (Bueno J, et al. 2014).

| Variable independiente | Puntuación | | |
|--|--------------|------------------|--------------------|
| <u>Antecedentes biliares</u> | | | |
| No | 0 | | |
| Sí | 1 | | |
| <u>Bilirrubina total</u> | | | |
| <2 | 0 | | |
| >4 | 2 | | |
| <u>Diámetro ecográfico vía biliar</u> | | | |
| ≤8mms | 0 | | |
| >8mms | 2 | | |
| <u>Fosfatasa alcalina</u> | | | |
| <150 | 0 | | |
| ≥150 | 1 | | |
| <u>GGT</u> | | | |
| <100 | 0 | | |
| ≥100 | 1 | | |
| Intervalo | Puntuaciones | Coledocolitiasis | Actitud |
| Score<3 | 0, 1, 2 | No | CL |
| Score 3-5 | 3, 4, 5 | Dudosa | CRMN |
| Score ≥6 | 6, 7 | Sí | 1ºCPRE/EE 2º CL |
| CL: colecistectomía laparoscópica; CPRE/EE: pancreatografía retrógrada endoscópica/esfinterotomía endoscópica; CRMN: colangiografía magnética. | | | |

1.6.2. Criterios radiológicos

En la evaluación de los pacientes con sospecha de CLDT se pueden utilizar varias modalidades de pruebas de imagen tales como:

1.6.2.1. Ultrasonografía transcutánea (UST)

La prueba de imagen inicial en pacientes con sospecha de CDLT es la UST. Si hay presencia de cálculos en la vesícula, se visualizan bien si la vesícula se distiende suficientemente y no queda enmascarada por el gas intestinal o por la obesidad pudiendo evaluar la presencia de colelitiasis, CDLT y de dilatación del colédoco (ver figura 4). Sus principales ventajas radican en ser no invasiva, de fácil acceso, bajo costo y no exponer a los efectos de la radiación. La sensibilidad de la UST para CDLT oscila entre un 20-90% (Maple JT, et al. 2010). En un metaanálisis de cinco estudios, la sensibilidad combinada de la UST para detectar CDLT fue del 73%, con una especificidad del 91% (Gurusamy KS, et al. 2015). La UST tiene poca sensibilidad para los cálculos en el colédoco distal debido a que a menudo no muestran sombra acústica y son oscurecidos por el gas intestinal (Einstein DM, et al. 1984). En esos casos, el diagnóstico se basa en signos indirectos de obstrucción, tales como la dilatación del colédoco; que a su vez genera debate, ya que los "límites normales" pueden variar ampliamente, oscilando desde los 5 a 11 mm (Sarli L, et al. 2000; Majeed AW, et al. 1999; Lacaine F, et al. 1980). En general, se suele usar como punto de corte 6 mm (Maple JT, et al. 2010); teniendo en cuenta que la probabilidad de cálculos en el colédoco aumentó con el aumento de diámetro del mismo; en parte porque el diámetro del colédoco puede aumentar con la edad y tras la colecistectomía.



Figura 4. UST mostrando cálculos del colédoco. Se aprecia en un corte transversal en la región de la porta del hígado múltiples cálculos, sombreado (flechas) dentro de un colédoco distal dilatado.

1.6.2.2. Tomografía axial computarizada (TAC)

La tomografía axial computarizada (TAC) se considera como prueba de imagen de "segunda elección" para muchas enfermedades abdominales, en parte debido a la exposición de los pacientes a los rayos X y a los costos más altos en comparación con la UST. La TAC abdominal sin contraste no es sensible ni específica para el diagnóstico de CLDT. La posibilidad de obtener imágenes de alta resolución, con reconstrucciones axiales y tridimensionales que aportan a la tomografía computarizada (TC) helicoidal con multidetector en combinación de contrastes colangiográficos oral o intravenoso, hacen con frecuencia, replantear los protocolos diagnósticos, con una sensibilidad del 85 al 97% y especificidad del 84 al 100% (Machi J, et al. 2009; Soto JA, et al. 1999; Soto JA, et al. 2000; Ishikawa M, et al. 2000; Polkowski M, et al.1999; Jiménez Cuenca I, et al. 2001; Attasaranya S, et al 2008). Si se visualiza un cálculo en el colédoco en la TAC, el hallazgo es altamente específico (ver figura 5). Existe preocupación con respecto a la tolerancia y toxicidad de los agentes colangiográficos disponibles y la dosis significativa de radiación, que limita la adopción clínica de esta modalidad de imagen.

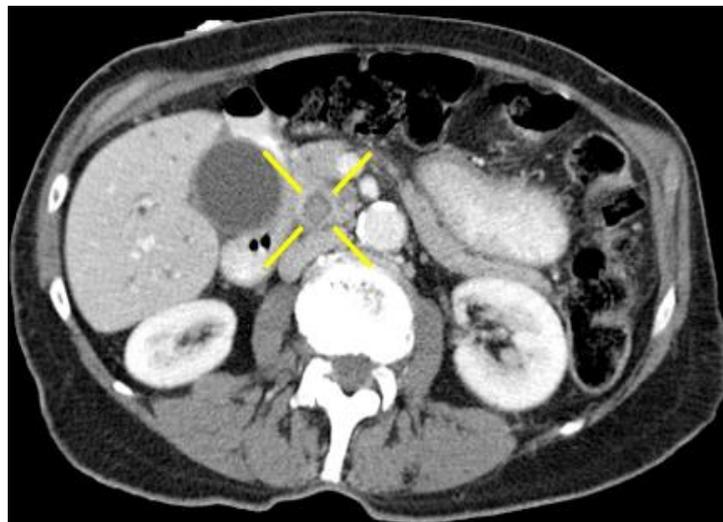


Figura 5. Cálculo en la vía biliar distal visualizado en la TAC (Arain AM, et al. 2015).

1.6.2.3. Colangiopancreatografía por resonancia magnética (CRMN)

Descrita inicialmente por Wallner BK, et al. 1991; en este tiempo, la técnica ha evolucionado considerablemente, ayudada por las mejoras en la resolución espacial y la velocidad de adquisición. La CRMN es una técnica de imagen versátil, hace uso de secuencias en T2, explotando así las diferencias inherentes en el contraste entre estructuras llenas de líquido estacionario en el abdomen y el tejido blando adyacente. Fluidos en movimiento lento, estático dentro de la vía biliar y el conducto pancreático parecen de alta intensidad de señal en la CRMN, mientras que el tejido circundante es de intensidad de señal reducida.

En la actualidad se considera el procedimiento más preciso no invasivo para la detección de cálculos en el colédoco, con una sensibilidad del 81-100% y una especificidad del 73-100%, VPP del 63-97%, VPN del 84-100%, y una precisión del 82-92% (Sugiyama M, et al. 1998; Verma D, et al. 2006; Reitz S, et al. 2011).

La sensibilidad de la CRMN disminuye a aproximadamente el 70% en cálculos de menos de 5 mm de diámetro (Sugiyama M, et al 1998). Puede reproducir imágenes colangiográficas en cortes gruesos y en una sola adquisición, además se puede hacer estudios con cortes finos y dinámicos a nivel de la papila, requiere menos tiempo de trabajo para el radiólogo, obteniendo similares resultados que la CPRE.

Como ventajas, independientemente de la eficacia global, cabe señalar que la CRMN es una técnica no invasiva, tiene una excelente resolución de contraste entre el hígado y la lesión y no requiere de radiación ionizante (ver figuras 6 y 7). El uso de agentes de contraste de hepatocitos y las imágenes de difusión ponderada ha mejorado aún más la sensibilidad y especificidad (Frydrychowicz A, et al 2012). Puede permitir una resolución espacial superior a la USE, pero es probablemente menos sensible que la USE para detectar cálculos en el colédoco menores a 6 mm (Romagnuolo J, et al. 2003); artefactos de flujo, gas intra-ductal y compresión vascular pulsátil adyacente se

puede interpretar como falsos positivos (Shanbhogue AK, et al 2011), otras desventajas de la CRMN son el elevado coste, el no permitir realizar intervenciones, tales como la extracción de cálculos, la introducción de prótesis (stent), o la realización de una biopsia en caso de que fuese necesario; la imposibilidad de su uso en situaciones específicas (obesidad mórbida, pacientes claustrofóbicos, con material o dispositivos en su cuerpo que la contraindican) o la falta de disponibilidad en los centros sanitarios.

A pesar de los buenos resultados, la CRMN no puede ser recomendada como una investigación de rutina para la detección CDLT en pacientes no seleccionados debido a su alto costo y a las limitaciones de recursos. Sin embargo, la CRMN debe tener prioridad sobre la CPRE en casos de baja probabilidad de CDLT o cuando se esperaría dificultad técnica en la realización de la endoscopia (Holzknecht N, et al. 1998).

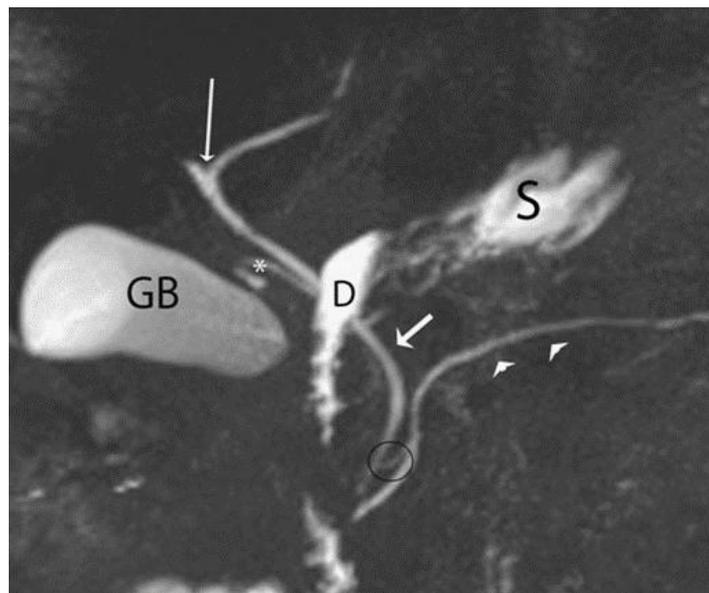


Figura 6. Anatomía normal, confluencia de conductos hepáticos (flecha larga), vesícula biliar (GB), estómago (S), duodeno (D), conducto cístico (*), colédoco (flecha corta), papila menor (círculo), conducto pancreático (cabeza de flecha). En: Griffin N., Charles-Edwards G., and Grant L.A. Magnetic resonance cholangiopancreatography: the ABC or MRCP. Insights Imaging 2012; 3: pp. 11-21.



Figura 7. Colecistocolocolitiasis (flechas), Cortesía del Dr. Crespo del Pozo, J. Radiólogo. HUMV.

1.6.2.4. Ultrasonografía endoscópica (USE)

La USE combina el uso de una sonda de alta frecuencia radial (360° permite mejor interpretación) o lineal (150 a 180° con posibilidad de Doppler color) en un endoscopio digestivo alto para facilitar la proximidad de la US de formación de imágenes al páncreas, conducto biliar distal, ganglios linfáticos locales, y los vasos (Reitz S, et al. 2011). La USE es una prueba precisa para la detección de CDLT, con una sensibilidad del 84-97%, una especificidad del 86-100%, un VPP del 98-100%, un VPN del 88-97%, y una precisión del 91 al 99% (Sgouros SN, et al. 2006; Garrow D, et al. 2007; Reitz S, et al. 2011); también puede ser útil en la detección de colecistitis, colelitiasis, microlitiasis, barro biliar y en la identificación de cálculos en el colédoco próximos a la papila de hasta 2 mm (ver figura 8) en la fase temprana de la pancreatitis aguda biliar (Tandon M, et al. 2001; De Lisi S, et al. 2011). Una ventaja importante de la USE en comparación con la UST es que permite el posicionamiento del transductor de ultrasonidos en el bulbo hasta la segunda porción del duodeno, permitiendo así la visualización de todo el árbol biliar extrahepático sin la interferencia de gas del tracto digestivo o la grasa abdominal.

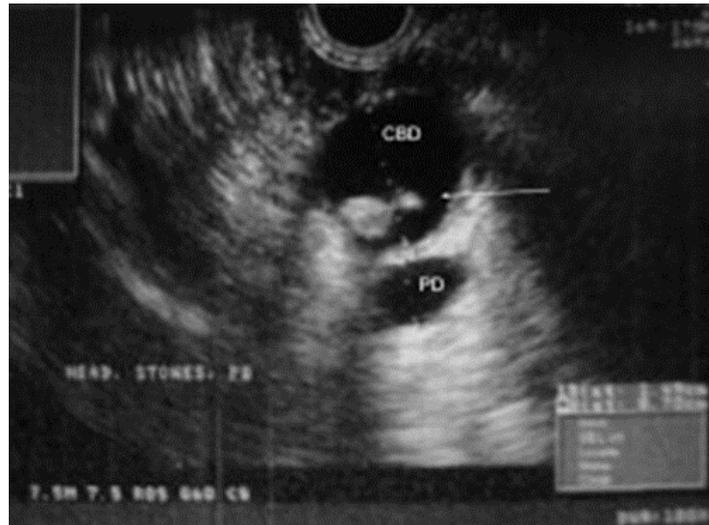


Figura 8. Coledocolitiasis en USE. Cálculo (flecha) dentro del conducto biliar común (CDB) con el conducto pancreático adyacente (PD). En: Reitz S, Slam K, Chambers LW. Biliary, pancreatic, and hepatic imaging for the general surgeon. *Surg Clin North Am.* 2011 Feb; 91(1):59-92.

La USE presenta menos riesgos de complicaciones con una sensibilidad y especificidad potencialmente superiores a la CPRE por lo que se debe considerar como una alternativa de bajo riesgo frente a la CPRE, especialmente en los casos con baja a moderada probabilidad de CDLT. Además, proporciona información útil en el diagnóstico de la anatomía biliar, ofrece la oportunidad de tomar biopsia, proporcionando así un diagnóstico histológico; a su vez, ayuda a determinar la invasión y la estadificación local de cualquier lesión maligna en caso de encontrarla (Godfrey EM, et al. 2010); no requiere de radiación ionizante o de contraste yodado.

Sin embargo, las limitaciones de la USE incluyen, los riesgos inherentes a la endoscopia digestiva alta y a la sedación consciente, la mala visualización del sistema biliar proximal al hilio hepático, la dependencia del operador, la disponibilidad limitada, y las limitaciones anatómicas en algunos pacientes que han sido sometidos previamente a intervenciones del tracto gastrointestinal superior; así como el coste elevado del equipo (Gupta N, et al. 2008; Reitz S, et al. 2011), y el no permitir la extracción de cálculos como en la CPRE.

Una revisión sistemática que compara la USE y la CRMN encontró un rendimiento diagnóstico global similar que sugiere que la elección entre ellas debe basarse en la disponibilidad de recursos, la experiencia y los costos (Verma D, et al. 2006). Para

presentaciones complicadas, la CRMN y la USE pueden ser complementarias; con la CRMN se tiene una buena evaluación biliar proximal e intrahepática, mientras que la USE puede mostrar mejor los cálculos más pequeños y en la región periampular. También existe la posibilidad de ecoendoscopia mediante minisondas introduciendo por el canal de trabajo del duodenoscopio una sonda de pequeño calibre y alta frecuencia (12-30 MHz) que puede pasar al colédoco para diferenciar estenosis malignas del conducto.

1.6.2.5. Colangiopancreatografía endoscópica (CPRE)

La CPRE es una intervención mixta endoscópica y radiológica, utilizada clásicamente para el estudio y tratamiento de las enfermedades de los conductos biliares, páncreas y principalmente para los pacientes con sospecha de CDLT. Se estima que la sensibilidad de la CPRE para la CDLT es del 80-97%, con una especificidad del 99-100%, un VPP del 79-100%, un VPN del 93-96% y una precisión del 89-97% (Prat F, et al. 1996; Reitz S, et al. 2011; Gurusamy KS, et al. 2015). Dentro de sus ventajas cabe destacar que proporciona una imagen de excelente calidad, facilitando su interpretación, permite la extracción de cálculos y drenaje de la vía biliar en un mismo tiempo.

Sin embargo, la CPRE es un procedimiento invasivo, requiere anestesia y personal adecuadamente entrenado para su realización, con potencial riesgo de fracaso y desarrollo de complicaciones como pancreatitis, hemorragias, infecciones y perforación. Por tanto, la CPRE se recomienda en caso de pacientes que presenten alto riesgo para CDLT, presencia de colangitis, o presencia de cálculos objetivados por otro método de imagen.

La CPRE y sus indicaciones terapéuticas están bien definidas, hasta la fecha, no ha podido ser superada por otras técnicas (Bustamante M, et al. 1988; Perissat J, et al. 1994); en tanto que su vigencia en el futuro, dependerá de la habilidad de los gastroenterólogos en demostrar sus ventajas en costos y resultados (Neoptolemos JP, et al. 1987).

1.6.2.6. Colangiografía intraoperatoria (CIO)

Descrita por Mirizzi en 1932 (Mirizzi PL. 1932), se introdujo en el arsenal de laparoscopia en los años noventa (Phillips E, et al, 1990). Es el método de elección para el diagnóstico intraoperatorio, pudiéndose efectuar en el 90% de los casos. Cuando se ha tomado la decisión de realizar la exploración de VB o en caso de duda, la CIO se puede realizar para confirmar el diagnóstico y definir la anatomía biliar. Algunos centros realizan CIO de rutina durante la colecistectomía, otros la realizan selectivamente si las PFH están alteradas, la vía biliar esta dilatada (> 6 mm), o existe el antecedente de pancreatitis. Los pacientes que se presentan con ictericia (alto riesgo de CDLT) se pueden evaluar mejor en el preoperatorio mediante CPRE. En la CIO se utilizan los instrumentos laparoscópicos, el catéter de CIO y un equipo de rayos X portátil (fluoroscopia). La CIO consiste en la canalización del conducto cístico para inyectar medio de contraste en la vía biliar. Puede convertirse en un procedimiento difícil en el caso de intensa inflamación, fibrosis o adherencias (colecistitis aguda, vesícula escleroatrófica, cirugía previa), o variación anatómica, un conducto cístico corto o las válvulas de Heister que impiden el avance del catéter. Además de la imposibilidad de realizar la CIO, estas dificultades pueden favorecer las complicaciones específicas de esta técnica, tales como perforación de la vía y fuga biliar. Una reciente revisión sistemática de ocho ensayos randomizados con 1715 pacientes, evaluó la CIO en la colecistectomía. Concluye que no hay evidencia sólida para apoyar o abandonar el uso de la CIO para prevenir los cálculos retenidos en la vía biliar o la lesión de la vía biliar (Ford JA, et al. 2012). Otra extensa revisión evaluó la asociación entre la colecistectomía con o sin CIO y el riesgo de lesión de la vía biliar en 92932 pacientes sometidos a colecistectomía; 37533 (40,4%) fueron sometidos a CIO y 280 (0,30%) presentaron una lesión de la vía biliar. La tasa de lesiones de la vía biliar fue del 0,21% en los pacientes con CIO frente al 0,36% entre los pacientes sin ella. Concluyen, que no hay asociación estadísticamente significativa entre la CIO y la lesión de la vía biliar. Por tanto, la CIO no es eficaz como estrategia preventiva contra la lesión de la vía biliar durante la colecistectomía (Sheffield KM, et al. 2013).

1.7 Opciones terapéuticas

El pilar fundamental en el tratamiento de la CDLT es la extracción del cálculo de la vía biliar, ya sea por vía endoscópica o quirúrgica. También es importante identificar y tratar complicaciones como la pancreatitis y colangitis agudas.

La aproximación al tratamiento de los cálculos depende de cuando se identificó. Si se detecta antes o después de la colecistectomía, debería ser manejado mediante CPRE.

El tratamiento para los pacientes con CDLT identificada antes o durante la cirugía se puede realizar con CPRE intraoperatoria, exploración del conducto biliar (laparoscópica o abierta) y CPRE postoperatoria, dependiendo de la experiencia, recursos del centro y de las preferencias del cirujano.

La exploración del conducto biliar común abierta es más accesible que la exploración laparoscópica, pero se asocia con un número significativamente mayor de complicaciones (Grubnik VV, et al. 2012). En algunos centros se realiza de forma rutinaria exploración laparoscópica de la vía biliar y eliminación de los cálculos. Las indicaciones para la exploración abierta de la vía han ido disminuyendo, pero se sigue utilizando en la colecistectomía en pacientes con la anatomía alterada, inflamación y fibrosis, cirugía supramesocólica previa (por ejemplo, el bypass gástrico en Y de Roux) o por conversión de la técnica laparoscópica.

1.7.1. Esfinterotomía endoscópica (EE)

El término esfinterotomía se refiere al corte de las capas musculares profundas del EO. En contraste, la papilotomía se refiere al corte del esfínter superficial de la papila mayor. Sin embargo, en la práctica, estos términos se utilizan indistintamente.

Como ya se indicó previamente desde la introducción en 1974 de la CPRE mas la EE, ha ido reemplazado a la cirugía como tratamiento indicado en la CDLT. La esfinterotomía es la terapia más comúnmente utilizada para el tratamiento de la CDLT. El objetivo de la esfinterotomía es cortar mediante una incisión a través de la musculatura de la

parte biliar del EO por diferentes dispositivos que varían en diseño, para facilitar el procedimiento, aplicando electrocauterio de manera que elimina la barrera que impide el paso de la piedra y facilitar su extracción. En manos expertas, una esfinterotomía es posible en el 95-100% de los pacientes.

Se estima que entre el 85-90% de los cálculos del colédoco se pueden extraer mediante una técnica endoscópica estándar con un balón o con una canastilla helicoidal (cesta de Dormia) después de la EE (McHenry L, et al. 2006; Thomas M, et al. 2007; Attasaranya S, et al. 2008; Easler JJ, et al. 2015).

La complicación más común asociada con la EE es la pancreatitis, que también puede ocurrir durante la CPRE sin esfinterotomía. Otros riesgos de la esfinterotomía incluyen las relacionadas con la endoscopia como ya se describió anteriormente. La seguridad de la EE depende de una serie de variables incluyendo enfermedades subyacentes, las indicaciones para EE y la experiencia del endoscopista.

Una serie de eventos se han asociado con el desarrollo de pancreatitis post CPRE, incluyendo la dilatación con balón biliar, un alto número de intentos de canulación, producen daños mecánicos en la papila y el esfínter de páncreas, el pre-corte con cuchillo y esfinterotomía pueden desarrollar edema papilar. La inyección de medio de contraste en el conducto pancreático principal debido a la alta presión de inyección puede causar lesión intracelular en los acinos pancreáticos.

En un ensayo multicéntrico realizado entre 2.347 pacientes, la tasa de complicaciones alcanzó el 9,8%; de ellas la pancreatitis representó el 5,4%, el sangrado el 2%, la colangitis asociada a la intervención el 1%, la colecistitis el 0,5% y la perforación el 0,3%. La tasa total de complicaciones en el subgrupo de 1.600 pacientes con cálculos en el colédoco resultó del 8% (Freeman ML, et al 1996).

Los factores de riesgo para una extracción del cálculo técnicamente difícil en el momento de la CPRE se han identificado en el contexto del estudio prospectivo de Kim HJ, et al. del 2007; estos incluyen la edad mayor de 65 años, antecedente de gastroeyunostomía, cálculo en el conducto biliar común con un diámetro superior a

15 mm, la necesidad de litotricia mecánica, longitud del colédoco distal por debajo del cálculo de menos de 36 mm, angulación del conducto biliar común de menos de 135°. En el análisis multivariable; la edad, diámetro del colédoco y la angulación del colédoco distal fueron significativas (Kim HJ, et al. 2007). Múltiples cálculos (> 10), litos en forma de barril, cálculos en el colédoco proximal, la extracción de cálculo en el síndrome de Mirrizi y la presencia de estenosis biliar distal o colangitis esclerosante primaria también elevan la dificultad técnica de la extracción (Trikudanathan G, et al. 2013, Stefanidis G, et al. 2012) (Ver tabla 4).

La CDLT "compleja" puede requerir técnicas auxiliares para la extracción de la litiasis. Alrededor del 10 al 15% de los pacientes presentan cálculos en el colédoco que no se pueden extraer con la EE convencional y las técnicas de balón/cesta. En general, estos cálculos miden más de 15 mm, se encuentran impactados o se sitúan proximales a una estenosis (McHenry L, et al 2006). Se han empleado tratamientos alternativos frente a estos cálculos difíciles como:

Tabla 4. Factores de riesgo para la extracción de cálculos mediante CPRE técnicamente compleja (adaptado de Kim HJ, et al.2007).

| CATEGORIA | FACTORES DE RIESGO |
|-----------------------------|---|
| Clínicos | <ul style="list-style-type: none"> - Edad > 65 años - Alteración anatómica por cirugía previa: Gastroenterostomía (Duodenopancreatectomía, Bypass gástrico en Y de Roux, Coledocoyeyunostomía en Y de Roux) |
| Atribuidos a los Cálculos | <ul style="list-style-type: none"> - Cálculos >14mm - Cálculos en forma de barril, alargados - Localización periampular con o sin impactación (<36mm) - Cálculos intrahepáticos - Múltiples cálculos |
| Morfología de la vía biliar | <ul style="list-style-type: none"> - Angulación distal del colédoco (<135°) - Colédoco redundante, de gran capacidad - Estenosis distal/colangitis esclerosante primaria - Síndrome de Mirrizi concomitante |

1.7.2. Endoprótesis biliar (EB)

La colocación de un stent biliar con la presencia de cálculos múltiples, grandes y complejos puede proporcionar un drenaje biliar, prevenir y drenar colangitis, evitar la

impactación de los cálculos además de permitir un intervalo para usar otras técnicas complementarias en sesiones de CPRE posteriores donde se intenta alterar el tamaño de los cálculos para facilitar la extracción subsiguiente. Varios estudios informan de la disminución significativa en el tamaño del cálculo y su número, y el aumento de éxito técnico en CPRE posteriores con tasas de eliminación de la litiasis que en general se acercan al 60-90% para cálculos complejos (Chan AC, et al. 1998, Horiuchi A, et al. 2010, Hong WD, et al 2011, Di Giorgio P, et al. 2013). La EB debe considerarse una intervención temporal en la gran mayoría de los pacientes. Debido a tasas importantes de morbilidad y mortalidad; como una intervención definitiva debe considerarse sólo en pacientes no aptos para cirugía electiva, endoscópica o tratamientos percutáneos y con una esperanza de vida corta (Easler JJ, et al. 2015).

1.7.3. Dilatación endoscópica papilar con balón (DEPB)

La DEPB fue descrita inicialmente por Staritz M, et al en 1982; como una alternativa a la esfinterotomía biliar para eliminar los cálculos del colédoco. Se ha asociado a una tasa de éxito comparable a la de la EE. En los últimos años, se ha aumentado el entusiasmo por esta técnica como alternativa a la EE en pacientes más jóvenes, debido a que la DEPB puede preservar la continuidad del esfínter biliar. Hay preocupación por la colonización bacteriana retrógrada del colédoco después de EE que puede dar lugar a bilis litogénica, "citotoxicidad" biliar e inflamación crónica, así como estenosis tardía papilar que requiere, más intervenciones posteriores. Sin embargo, este índice de respuesta requiere, al parecer, más sesiones de CPRE, un uso más frecuente de la litotricia mecánica y, en ocasiones, una EE de rescate. Aún más importante; en dos metaanálisis se ha comprobado que la tasa de pancreatitis con la DEPB es significativamente mayor que con la EE (Baron TH, et al. 2004, Weinberg BM, et al. 2006).

El empleo de un balón dilatador de gran diámetro (12–20mm) como complemento para ensanchar un orificio insuficiente de EE puede facilitar la eliminación de cálculos coledocianos grandes o difíciles. En un estudio multicéntrico sobre 103 pacientes, esta

técnica permito una tasa de éxito del 92% y una tasa de complicaciones del 7,6%, con una incidencia notablemente baja de pancreatitis del 2,2% (Attasaranya S, et al. 2008). Esta incidencia reducida de pancreatitis se atribuye a los orificios pancreático y biliar separados que siguen a la EE. La literatura sugiere que la DEPB después de EE tiene un valor añadido para la extracción de cálculos de tamaño superior a 10 mm en términos de necesidad de litotricia mecánica, gastos procedimiento y complicaciones (Easler JJ, et al. 2015).

1.7.4. Fragmentación de los cálculos con litotricia

1.7.4.1. Litotricia mecánica (LM)

Es la técnica más sencilla utilizada para fragmentar los cálculos, descrita hace más de 30 años. El diseño de litotriptor mecánico biliar incluye universalmente una cesta para capturar los cálculos, una vaina de metal que avanza sobre los cables de tracción que conectan la cesta, y finalmente un mango que permite al operador retraer los alambres de la cesta, impactando la piedra contra la funda metálica causando la fragmentación. En dos estudios, la LM extrajo el 85-90% de los cálculos «difíciles» situados en el colédoco (Shaw MJ, et al 1993, Hintze RE, et al 1996). El motivo más habitual del fracaso de la LM es la imposibilidad para aferrar el cálculo (por ejemplo, espacio insuficiente para abrir el cestillo).

1.7.4.2. Litotricia electrohidráulica (LEH)

Para su realización se precisa de un electrocauterio y de un generador de cargas bipolar. Cuando se prende la chispa, se produce una expansión del líquido circundante que genera ondas de choque que fragmentan los cálculos. La LEH puede operar bajo guía radioscópica o colangioscópica directa. Se prefiere la visualización directa para desplegar la sonda en la superficie del cálculo y obtener la máxima eficacia, aparte de

evitar una lesión ductal. Esta técnica parece útil cuando el paciente presenta al mismo tiempo cálculos en la vía intrahepática o estenosis biliares (Piraka C, et al 2007). En general, LEH ha ganado aceptación como una técnica para la litotricia intracorpórea, logrando una alta tasa de éxito para la extracción de cálculos grandes y complejos del colédoco. LEH demuestra un perfil de seguridad favorable y ofrece menores tasas de complicaciones en comparación con los enfoques alternativos tales como la prótesis biliar. En este contexto, puede ser una intervención preferida para paciente frágil y anciano (Easler JJ, et al. 2015).

1.7.4.3. Litotricia extracorpórea con ondas de choque

Esta técnica genera ondas de choque fuera del cuerpo basadas en sistemas piezoeléctricos, electrohidráulicos o electromagnéticos. Se necesita un medio líquido o tisular para evitar la atenuación de la energía. Como produce dolor, precisa anestesia general o sedación. La mayoría de los cálculos del colédoco no son radiopacos ni se visualizan con radioscopia antes de inyectar el contraste en la CPRE, por lo que hay que insertar de previamente una sonda nasobiliar para irrigación con solución salina normal y la inyección de contraste para la visualización de los cálculos bajo fluoroscopia. Se ha descrito la tasa de fragmentación de los cálculos en un 95% y las tasas de eliminación completa de los cálculos del 83-90% (Sackmann M, et al. 2001, Ellis RD, et al. 2000, Neuhaus H, et al. 1998). En la mayoría de los casos se requieren 2 o 3 sesiones endoscópicas para eliminar los cálculos fragmentados. Una CPRE final se lleva a cabo a menudo para eliminar todos los fragmentos. Los eventos adversos incluyen hemobilia, colangitis, pancreatitis y hematuria en hasta el 35% de los pacientes.

1.7.4.4. Litotricia con láser

Se describe el uso de holmio o neodimio: itrio aluminio-garnet (YAG) fibra que se concentra en un láser de alta energía, sobre la superficie de un cálculo para fragmentarlo. Se crea un plasma oscilante, formado por una colección gaseosa de

iones y electrones libres, que induce una fragmentación de los cálculos mediada por ondas. La litotricia con láser se realiza bajo visualización directa con el colangioscopio o con guía radioscópica. Los dispositivos de última generación discriminan entre los patrones de reflexión de la luz en el tejido y los de los cálculos. El haz láser se detiene de inmediato si establece contacto con el colédoco, para evitar una lesión del conducto.

Estudios de series de casos han evaluado la eficacia de la litotricia con láser intraductal, demostrando tasas de eliminación de cálculos biliares de más del 90% y tasas de complicaciones menores al 10%. Los estudios prospectivos han demostrado superioridad sobre la litotricia extracorpórea por ondas de choque para la eliminación de cálculos en la primera sesión, de la necesidad de sesiones de tratamiento posteriores y la menor duración del procedimiento además del menor coste para el paciente (Jakobs R, et al. 1997; Neuhaus H, et al. 1998; Schreiber F, et al. 1995; Hochberger J, et al. 1998). Sin embargo, la complejidad de los equipos láser, el entrenamiento médico y del personal, los equipos de protección la calibración del dispositivo antes de cada procedimiento: Además, un costo inicial importante ha limitado la amplia difusión de esta técnica, especialmente con alternativas menos complejas como la LEH y LM, que ofrecen tasas similares de eficacia (DiSario J, et al 2007).

1.7.5. Colangioscopia

Informada por primera vez en 1977 por Urakami se ha popularizado como técnica para el tratamiento de la litiasis biliar complicada que requiere la visualización directa del conducto biliar (Urakami Y, et al. 1977, Easler JJ, et al. 2015). Los primeros sistemas incluían un diseño “madre-bebé”, por lo que un pequeño colangioscopio se introduce a través de la papila por un canal de un duodenoscopio. La plataforma más reciente y ampliamente utilizada (Spyglass, 2006, Boston Scientific, MA) es un sistema de operador único con 4 vías, 4 canales separados (2 para irrigación, 1 para una sonda óptica, y un canal accesorio de 1.2mm) que mejora las limitaciones de los primeros sistemas diseñados (Gabbert C, et al. 2013). La colangioscopia asociada con litotricia

ofrece tasas mayores a un 80% de remoción de cálculos en los pacientes con litiasis complicada (piedras proximales, estenosis del conducto biliar común). Las tasas de recurrencia de la enfermedad litiásica de la vía biliar en una serie de casos ya mencionada fue del 18% (Piraka C, et al. 2007). Debido al desarrollo posterior al procedimiento de colangitis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, embolia gaseosa catastrófica; se recomienda realizar profilaxis antibiótica e insuflación con CO₂ al utilizar sistemas madre-bebé, y una irrigación continua con solución fisiológica con Spyglass (Weigt J, et al. 2015; Gabbert C, et al. 2013).

1.7.6. Cirugía opciones terapéuticas

El objetivo del tratamiento de la CDLT consiste en la extracción de los cálculos y en lograr un buen drenaje biliar de la VBP al duodeno, además de una colecistectomía asociada para tratar la litiasis vesicular concomitante. Si bien no existen datos concluyentes de cuál es la secuencia más adecuada para el diagnóstico y tratamiento de la litiasis de la VBP, existen varias opciones terapéuticas aceptadas como la CPRE mas EE antes durante o después de la CL, la exploración laparoscópica o abierta de la VBP más colecistectomía en pacientes con sospecha o evidencia de cálculos en la VBP (Saccomani G, et al. 2005).

1.7.6.1. Exploración laparoscópica de la vía biliar (ELVB)

Desde el advenimiento de la laparoscopia, la técnica y los dispositivos han evolucionado más que en la técnica abierta. Aunque la CL y abierta difieren significativamente en los pasos del procedimiento, la ELVB utiliza prácticamente los mismos pasos que el abordaje abierto. Los accesos a la vía biliar son: transcístico, transcolecística y transcoledocal. Independientemente de la ruta de entrada, la disección de la VB se debe realizar de manera estándar con una clara visualización del conducto cístico y de la vía biliar. El tiempo del procedimiento es mayor y todo el

equipo debe estar preparado (Kroh M, et al 2008). La operación laparoscópica en una sola etapa puede conseguir una tasa de eliminación de cálculos comparable a la de la CPRE. Se puede optar por el acceso transcístico (para los cálculos <8-10mm) o por la coledocotomía directa con coledocoscopia (para los cálculos más grandes o múltiples). Esta intervención resulta técnicamente compleja y, por este motivo, solo los cirujanos con experiencia deberían realizarla. Las tasas notificadas de respuesta oscilan entre el 80-98%, y las complicaciones como lesión del colédoco, infecciones, pancreatitis y estenosis aparecen entre el 4 y el 16% de los casos (Hungness ES, et al. 2006).

1.7.6.2. Técnica transcística

El beneficio de este manejo es que el acceso ya se ha logrado a partir de la colangiografía inicial, y así se evita la coledocotomía, eliminando la necesidad de suturar el colédoco de manera que se reducen las posibles complicaciones de la manipulación de la vía biliar como fuga o estenosis. Pero está en desventaja en caso de cálculos proximales (hepático común), múltiples o mayores de 5-7mm, además de conductos largos y tortuosos. Sus potenciales complicaciones son la desinserción del cístico, lesiones de la confluencia cístico-colédoco o el atrapamiento de la canastilla de Dormia, si se emplea sin coledocoscopia. Las maniobras iniciales se deberían realizar con fluoroscopia con el fin de monitorizar el paso de la guía y evaluar el progreso de la extracción del cálculo (Orenstein SB, et al. 2014). El abordaje incluye el lavado del árbol biliar, el uso de catéteres-balón (Fogarty) y de sondas o cesta de Dormia. La dilatación controlada del conducto cístico permite la endoscopia del árbol biliar, la esfinterotomía anterógrada, la colocación de catéteres o guías y la extracción mediante cestas. En ocasiones, la simple irrigación transcística a través del catéter de colangiografía puede lograr que pequeños litos pasen al duodeno; la administración intravenosa de glucagón puede facilitar esta maniobra. La utilización de un coledocoscopio mejora los resultados de este abordaje; sin embargo, el conducto cístico será demasiado pequeño para permitir el paso del coledocoscopio con canal de trabajo (3,2 mm) en el 50% de los pacientes. La dilatación del cístico mediante un catéter-balón bajo control manométrico permitirá la utilización del coledocoscopio

flexible para el paso de la cesta e incluso de dispositivos de LEH; aunque escasos centros han adquirido suficiente experiencia con esta técnica. (Topal B, et al. 2007).

1.7.6.3. Técnica transcolecística

Este enfoque puede estar justificado si el conducto cístico no está claramente identificado o la anatomía está distorsionada. Se realiza una pequeña incisión en el cuerpo fondo o cuello de la VB. Se utiliza un endoloop alrededor del catéter de colangiografía para limitar la extravasación de bilis alrededor del catéter. A través de la colecistostomía, la exploración de la VB se podría llevar a cabo de la manera descrita para el enfoque transcístico (Orenstein SB, et al. 2014).

1.7.6.4. Exploración laparoscópica mediante coledocotomía (ELMC)

Si no tiene éxito el procedimiento transcístico, se debe decidir si se realiza coledocotomía o CPRE. La ELMC sólo se debe iniciar si el cirujano tiene experiencia en el manejo de la vía biliar y la sutura laparoscópica, además de tener el equipo necesario. Se debe proceder si hay anatomía favorable y mínima inflamación de la vía biliar. Se requiere un conducto dilatado de al menos 8 a 10 mm, los conductos más pequeños tienen mayor riesgo de lesión iatrogénica incluyendo ruptura y hay más probabilidad de estenosis en la coledocotomía (Kroh M, et al. 2008, Verbese JE, et al. 2008). Las principales diferencias con el abordaje transcístico radican en la apertura y cierre del colédoco. No hay consenso acerca de la colocación de un tubo de Kehr, ahora se realiza de forma más selectiva en caso de litiasis múltiples y con paredes de la vía biliar inflamadas. Los estudios muestran resultados comparables entre la colocación de rutina y selectiva de un tubo en T, pero con tiempos operatorios más largos y duración de la estancia cuando se deja un tubo de Kehr (Gurusamy KS, et al. 2013, Yin Z, et al. 2013).

1.7.6.5. Exploración de la vía biliar por cirugía abierta

La cirugía a través de una laparotomía media o subcostal derecha (Incisión de Kocher) se ha considerado durante muchos años el tratamiento de elección para la litiasis de la vía biliar, tanto si se conocía el diagnóstico en el preoperatorio como si se establecía durante la intervención. Tras diseccionar el colédoco y movilizar el duodeno (maniobra de Kocher) se puede practicar una coledocotomía y extraer los cálculos mediante irrigación con sonda de Nélaton, arrastrando con un catéter de Fogarty, con una canastilla de Dormia o con las clásicas pinzas de Randall del set de exploración de la vía biliar.

La exploración abierta del colédoco se emplea cuando las técnicas endoscópica y laparoscópica no son exitosas o están contraindicadas; actualmente es aceptable convertir una laparoscopia a laparotomía ante el diagnóstico intraoperatorio de una CDLT, si no se dispone de suficiente experiencia en cirugía laparoscópica o el material del que se dispone no es adecuado para una ELVB o por otras causas ya mencionadas, como anatomía distorsionada (cirugía previa) o inflamación de la zona (Paul A, et al. 1998; Saccomani G. 2005; Orenstein SB. 2014).

Además, de la coledocotomía y extracción de los cálculos de la vía biliar se puede escoger como método de drenaje de la vía biliar una coledocoenterostomía o una esfinteroplastia transduodenal. Se prefiere la primera operación si el cálculo es mayor de 2 cm. El síndrome del sumidero, que ocurre cuando los detritos o las partículas alimentarias entran en una colédoco duodenostomía laterolateral y taponan la porción distal del colédoco, se da en el 1% de estos casos y se trata mediante EE. La elección y realización de las distintas derivaciones bilio-entéricas, colédoco duodenostomía, colédoco-hepático-duodenostomía, colédoco-hepático-yeyunostomía en "Y de Roux", deben ser dependiente de la experiencia con la que cuente el cirujano y la facilidad técnica del caso particular (Csendes A, et al.1998) (ver tabla 5).

En una revisión de Cochrane del 2013 que compara el tratamiento quirúrgico versus endoscópico de los cálculos de la vía biliar, la cirugía biliar abierta parece superior a la

CPRE para lograr eliminar los cálculos de la vía biliar. Sin embargo, creen que se necesitan más ensayos clínicos randomizados sin riesgos de errores sistemáticos y aleatorios para confirmar estos hallazgos (Dasari BV, et al. 2013).

Tabla 5. Comparación del manejo disponible en la litiasis concomitante de la vesícula biliar y la vía biliar (Adaptado de: Bencini L, et al. 2014).

| | Ventajas | Desventajas | Riesgos | Disponibilidad |
|--|--------------------|--------------------------|--|---------------------------------|
| Un procedimiento: | | | | |
| Colecistectomía abierta y exploración de la vía biliar. | Altamente efectiva | Altamente invasiva | Complicaciones quirúrgicas | Todos los hospitales |
| Colecistectomía y exploración de la vía biliar LPS. | Muy efectiva | Altamente menos invasiva | Posicionamiento del Kehr | Pocos Hospitales |
| CL y CPRE intraoperatoria. | Muy efectiva | Menos invasiva | Complicaciones de la endoscopia | Pocos Hospitales |
| Dos procedimientos: | | | | |
| Tratamiento endoscópico preoperatorio: CPRE y CL sucesiva. | Muy efectiva | Menos invasiva | CPRE innecesarias. Complicaciones endoscópicas | En la mayoría de los hospitales |
| CL y sucesivo tratamiento endoscópico: CPRE. | Efectiva | Menos invasiva | Complicaciones endoscópicas. Procedimientos adicionales. | En la mayoría de los hospitales |

CL: colecistectomía laparoscópica, LPS: laparoscópica, CPRE: colangiopancreatografía endoscópica retrograda.

1.7.7. Drenaje biliar transparieto hepático percutáneo

Para este drenaje biliar se introduce un catéter de drenaje biliar bajo guía ecográfica o radioscópica en un conducto intrahepático, la punta se coloca en el duodeno. En los centros con experiencia, la tasa total de éxito del drenaje percutáneo varía entre el 95 y el 98% si el paciente presenta una dilatación ductal y entre el 70 y el 80% en caso contrario. Las complicaciones potenciales abarcan sepsis, hemorragia intraperitoneal, peritonitis biliar y pancreatitis (Burke DR, et al. 2003).

En general, el drenaje biliar transhepático percutáneo se reserva para pacientes que no responden al drenaje biliar endoscópico o que tienen alteraciones anatómicas como consecuencia, por ejemplo, de una cirugía previa de derivación gástrica.

2

Planteamiento del problema

2. Planteamiento del problema

De acuerdo con el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), se estima que más de 20 millones de estadounidenses padecen enfermedad de la vesícula (que definen como la presencia de cálculos biliares en la UST o antecedente de colecistectomía) (Everhart JE, et al. 1999). En estos pacientes se ha estimado que un 5-20% tienen CDLT en el momento de la colecistectomía; pero no se conoce exactamente la incidencia y prevalencia de la CDLT, observando que la incidencia aumenta con la edad (Collins C, et al. 2004, Neuhaus H, et al. 1992, Houdart R, et al. 1995, O'Neill CJ, et al. 2008, Prat F, et al. 1999). Se ha observado que la incidencia de cálculos en el colédoco de origen primario varía geográficamente a diferencia de los cálculos del colédoco secundarios que son comunes en todo el mundo, afectando un 15-20% de los pacientes con litiasis biliar (Hermann RE. 1989).

La presencia de cálculos en el conducto biliar común como hemos mencionado condiciona una serie de complicaciones; dentro de las cuales por su gravedad y potencial riesgo de mortalidad cabe destacar la pancreatitis que afecta el 33-50% de los pacientes con CDLT (Corfield, et al. 1985; Toh SKC, et al. 2000) con una mortalidad del 6-9% en estos pacientes (Mann DV, et al. 1994; Toh 2000) y la colangitis aguda que se presenta en un 2-9% de los pacientes ingresados por enfermedad de cálculos biliares, con una mortalidad en torno al 24% (Salek J, et al. 2009). Por lo tanto, con el fin de tratar a los pacientes con sospecha de CDLT y prevenir el desarrollo de complicaciones es de vital importancia realizar un enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado.

En cuanto al diagnóstico de las enfermedades que afectan la vía biliar nos enfrentamos a un problema habitual en la práctica clínica ya que, demostrar la presencia de cálculos en la vía biliar puede ser difícil, en especial cuando esta no está dilatada (Guibaud L, et al. 1995).

Es importante diferenciar las causas de la ictericia obstructiva con el fin de iniciar el tratamiento apropiado debido a las diversas condiciones benignas y malignas que se pueden presentar de una manera similar a la de los cálculos en el conducto biliar común. Se ha encontrado que aproximadamente la mitad de los pacientes con ictericia, PFH anormales y dilatación del colédoco en la UST no tiene cálculos en el conducto biliar común (Hoyuela C, et al. 1999) y, por lo tanto, estos pacientes con cierta frecuencia se someten a procedimientos invasivos innecesariamente. El diagnóstico preciso de la CDLT puede evitar pruebas innecesarias y las complicaciones asociadas con estos procedimientos.

En la actualidad se considera la CPRE como el método de referencia para el estudio y tratamiento de la CDLT; siendo la técnica clásicamente realizada; teniendo como principal inconveniente el potencial riesgo de complicaciones.

En las últimas décadas se han desarrollado técnicas de imagen seguras y precisas en el diagnóstico de la CDLT, tales como, la USE y la CRMN; se presume que estas pruebas de imagen tienen una mejor sensibilidad para determinar la presencia de cálculos en el colédoco con respecto a la UST o la TAC, y a su vez son menos invasivas que la CPRE. Las principales limitaciones de la USE derivan de ser un procedimiento invasivo; sus resultados son altamente dependientes del operador y el procedimiento no está ampliamente disponible en la práctica clínica. En manos expertas, se ha encontrado que la USE es más sensible que la CPRE para la CDLT (Prat F, et al. 1996).

A pesar de que diversos autores han comparado la CRMN y la USE en la detección de CDLT, los estudios mostraban baja calidad metodológica (Giljaca V, et al. 2015).

La USE muestra una rentabilidad y precisión mayor en la detección de cálculos pequeños en los conductos distales no dilatadas (Kondo S, et al. 2005, Scheiman JM, et al. 2001, De Lédinghen V, et al. 1999).

De Lédinghen, et al, informaron un 100% de valor predictivo negativo (VPN) para la USE en el diagnóstico de CDLT, excluyendo así la necesidad de más pruebas y de

cirugía innecesaria. Scheiman JM, et al, mostraron la USE como la prueba más útil para confirmar normalidad en la vía biliar, siendo mayor coste-utilidad, evitando CPRE innecesarias y sus complicaciones (Anderson MA, et al. 2012).

La CRMN ha surgido como una alternativa no invasiva para evaluar el sistema pancreatobiliar (Soto JA, et al. 1996). La claustrofobia sigue siendo el principal obstáculo para la realización del estudio. Una comparación entre la CRMN y la CPRE para la detección de CDLT dan resultados variables que sugieren que, al igual que con la USE, la exactitud de la CRMN depende de la experiencia en la interpretación de imágenes, así como en la técnica debido al uso de contraste biliar y equipos más sofisticados (Soto JA, et al. 1996, Zidi SH, et al. 1999).

Ledro-Cano D, concluye que la sensibilidad, especificidad y la precisión diagnóstica de la CRMN y la USE son similares. La CRMN al ser un procedimiento no invasivo se considera el primer paso para evaluar a los pacientes con sospecha de CDLT seguido por la USE cuando la CRMN es negativa (Ledro-Cano D. 2007).

En la revisión de Cochrane (Giljaca V, et al. 2015), se realizó una revisión sistemática para determinar y comparar la exactitud de la USE y CRMN en el diagnóstico de CDLT. Se incluyeron un total de 18 estudios con 2366 participantes (976 participantes con cálculos del conducto biliar común y 1390 participantes sin cálculos del conducto biliar común). Once estudios evaluaron la USE, cinco estudios evaluaron la CRMN por separado; dos evaluaron ambas pruebas. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes que con sospecha de tener cálculos del conducto biliar común basados en PFH y UST con resultados alterados, presencia de ictericia obstructiva, colangitis o pancreatitis; o una combinación de los anteriores. Determinaron para la USE, una sensibilidad entre el 75-100% y una especificidad entre el 85-100%. De los 13 estudios que evaluaron la USE (1537 participantes, 686 casos y 851 participantes sin cálculos del conducto biliar común) la sensibilidad fue del 95% (IC del 95%: 91-97%) y la especificidad del 97% (IC del 95%: 94-99%). Para la CRMN, la sensibilidad determinada vario en un rango del 77-100% y la especificidad entre el 73-99%. De los 7 estudios que evaluaron la CRMN (996 participantes; 361 casos y 635 participantes sin cálculos del

conducto biliar común) la sensibilidad fue del 93% (IC del 95%: 87-96%) y la especificidad del 96% (IC del 95%: 90-98%). No hubo diferencia significativa en la sensibilidad y especificidad entre la USE y CRMN (valor de $p=0,5$).

A partir de los estudios incluidos, la mediana de probabilidad pre-test de CDLT fue del 41% y las probabilidades post-test (con IC del 95%) asociadas con los resultados positivos y negativos de la USE fueron del 96% (IC del 95%: 92-98%) y 3% (IC del 95%: 2-6%) respectivamente. A su vez, la probabilidad pre-test y post-test asociados con resultados positivos y negativos de la CRMN fueron del 94% (IC 95%: 87-97%) y del 5% (IC del 95%: 3-9%).

Existe en la actualidad una falta de consenso sobre la estrategia a seguir en el diagnóstico de los pacientes con sospecha de CDLT tras obtener un resultado negativo en la UST o en la TAC; sin estar claro cuál es la elección en el siguiente paso diagnóstico; por lo que nos planteamos comparar la USE y CRMN en nuestro hospital.

3

Hipótesis

3. Hipótesis

La Colangiorenancia Magnética (CRMN) es un método más sensible y específico que la Ultrasonografía Endoscópica (USE) en el diagnóstico de la Coledocolitiasis (CDLT).

4

Objetivos

4. Objetivos del estudio

4.1 Objetivo principal

Determinar y comparar el valor diagnóstico de la USE y la CRMN en el estudio de la CDLT, en los casos de pacientes que presentan pancreatitis aguda de causa biliar y en los pacientes con sospecha clínica de CDLT. Calculando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y valor global de ambas pruebas.

4.2 Objetivos secundarios

Como **objetivos secundarios** se plantean:

- Valorar si existen diferencias entre los subgrupos de pacientes con pancreatitis de causa litiásica y sospecha de CDLT.
- Evaluar los efectos adversos de cada una de las pruebas, así como los casos en los que cada prueba no se pudo realizar. Comparar los resultados entre ambas.

5

Material y Métodos

5. Material y métodos

5.1 Diseño marco del estudio

Estudio prospectivo, observacional, ciego para los exploradores (en cuanto a conocimiento de la otra prueba diagnóstica) en el que se comparó la USE frente a la CRMN en la detección de CDLT en: pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar (grupo 1) y en pacientes con sintomatología de patología biliar y sospecha de CDLT (grupo 2); atendidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, reclutados durante 18 meses consecutivos en el periodo de tiempo comprendido entre Febrero de 2007 y Septiembre de 2008.

En caso de detectarse CDLT, se realizó CPRE+EE o exploración quirúrgica de la vía biliar principal con Colangiografía mediante vía laparoscópica o abierta. La comparación se efectuó con la CIO (Gold standard) realizada durante la colecistectomía o imagen colangiográfica durante la CPRE.

Para evitar, en lo posible, falsos negativos FN por expulsión espontánea de cálculos, el tiempo máximo transcurrido entre la realización de la USE y de la CRMN no fue en ningún caso superior a las 48 horas; así mismo el tiempo transcurrido entre la realización de las pruebas de imagen y la CPRE o de la CL no fue superior a cinco días.

Para conocer los resultados, los datos generados en el estudio se incorporaron a una base de datos.

5.2 Tipo de estudio

Se trata de un estudio de validación de pruebas diagnósticas en el que se analiza la capacidad diagnóstica de dos pruebas de imagen (USE y CRMN) con respecto a la prueba de referencia o patrón de oro, es decir, todos los resultados positivos y

negativos se confirmaron mediante dicha prueba de referencia (CPRE, CIO, seguimiento a 6 meses).

Este estudio se ha realizado de forma prospectiva en una muestra representativa de sujetos en los que se ha de descartar CDLT.

5.3 Ámbito de estudio

Pacientes con episodio de pancreatitis aguda litiásica y colelitiasis sintomática atendidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, reclutados durante 18 meses consecutivos en el periodo de tiempo comprendido entre febrero de 2007 y septiembre de 2008.

La pancreatitis aguda se reclutó a través de la hoja de ingreso que diariamente publica el Servicio de Admisión.

Los pacientes con colelitiasis sintomática se reclutaron en los Servicios de Aparato Digestivo y en el de Cirugía General y del Aparato Digestivo.

5.4 Grupo de estudio

Se estudiaron dos grupos de pacientes:

Grupo 1: Enfermos con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar. Los criterios usados para definir este grupo son: dolor en el tercio superior del abdomen, aumento de la amilasa sérica al menos tres veces por encima de la normalidad y/o evidencia radiológica de pancreatitis, historia de colelitiasis (basada en UST, TAC o colecistectomía).

Grupo 2: Enfermos diagnosticados de litiasis biliar sintomática que iban a ser sometidos a colecistectomía. Los criterios usados para definir este grupo son: dolor en tercio superior del abdomen y colelitiasis evidenciada en UST; que presentaban

criterios de probabilidad intermedia o alta para CDLT como se expuso en el apartado de diagnóstico (elevación de PFH, bilirrubina, ictericia o coluria, dilatación de la vía biliar) o enfermos con episodios previos o actuales de colangitis.

5.5 Criterios de inclusión

Pacientes consecutivos atendidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander en el servicio de urgencias, e ingresados con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar y pacientes con colelitiasis sintomática atendidos en los Servicios de Aparato Digestivo y Cirugía General del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander; que cumplieran las condiciones especificadas en el apartado anterior a quienes se les explico el estudio; los que aceptaron la participación firmaron el consentimiento informado.

5.6 Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de:

- Pancreatitis no litiásica
- Hepatopatías
- Pancreatitis crónicas
- Dolor abdominal de origen no biliar
- Pancreatitis aguda grave, definida como fallo orgánico persistente durante más de 48 horas (Banks PA, et al. 2012).

Pacientes con antecedente de:

Cirugía abdominal previa que impide la realización de la USE (Gastrectomía, Bypass gástricos, Bypass biliopancreático, Duodenopancreatectomía)

- Pacientes con material en el organismo que impide la realización de Resonancia Nuclear magnética (Marcapasos, válvulas cardíacas metálicas, virutas metálicas intraoculares, prótesis articulares).
- Claustrofobia.
- Miedo o rechazo a realizar las pruebas.

Motivos logísticos; tales como, avería de aparatos o retrasos en la programación quirúrgica dentro de los plazos establecidos en el cronograma del estudio; lo que impide realizar el protocolo en los plazos previstos.

5.7 Gold Estándar

El Gold Standard usado fue la CPRE y la CIO. En los pacientes en los que no fue posible realizar CIO y no fue necesario realizar CPRE, ya sea por desaparición de los síntomas o normalidad en la USE y CRMN; se consideró como prueba de referencia la ausencia de: síntomas, alteraciones analíticas y normalidad en le UST en los seis meses siguientes a la realización de las pruebas objeto de estudio.

5.8 Variables

En los pacientes objeto del estudio se analizaron las siguientes variables:

- a) Datos demográficos del paciente: sexo, edad.
- b) Datos clínicos: dolor, fiebre, ictericia, coluria. Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.
- c) Datos bioquímicos: valores analíticos al ingreso.
 - En los pacientes del Grupo 1: Amilasa, Hemograma (Hto/Hb, leucocitos y fórmula), GOT, GPT, FA, GGT, BI, LDH, Glucemia.

- En los pacientes del Grupo 2: BI, GOT, GPT, y GGT, FA.

- d) Criterios de probabilidad de coledocolitiasis.

- e) Datos de exploraciones por imagen: UST en todos los casos, TAC con contraste (en los pacientes del Grupo 1).

- f) Hallazgos de la USE recogidos como positiva o negativa para CDLT y fecha de realización. Los criterios de diagnóstico para CDLT fue la visualización de una o más imágenes hipoeoicas en el interior del conducto biliar común con o sin sombra acústica; el barro biliar se diagnostica como la presencia de pequeños ecos no asociados con el sombreado que se observaron en el lumen del conducto biliar.

- g) Hallazgos de la CRMN recogidos como positiva o negativa para CDLT y fecha de realización. Los cálculos en colédoco fueron diagnosticados en la CRMN cuando se aprecia una imagen redonda, ovalada, o un área multifacética de vacío de señal (hipointensa) en el interior del lumen del conducto biliar hiperintensa. El barro biliar se consideró presente si se observaron los sedimentos de baja intensidad sin vacíos de señal igual o mayor de 2 mm.

- h) Informe de la CPRE/EE y fecha de realización.

- i) Datos de la Colangiografía intraoperatoria.

- j) Informe de la colecistectomía laparoscópica y fecha de realización.

- k) Seguimiento a seis meses de todos los pacientes incluidos en el estudio con control clínico y analítico cada dos meses, y exploración por técnicas de imagen, a juicio del médico responsable, en aquellos casos que tengan sintomatología compatible con patología biliar. Se recogieron los datos del seguimiento.

5.9 Recogida de datos y protocolo del estudio

En los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda; si eran de origen litiásico se le explicaba el estudio, se le invitaba a participar en él y se solicitaba su consentimiento.

En el caso de los pacientes con coledocitis sintomática se procedía de igual manera.

- Al ingreso o inicio del estudio se recogieron las variables demográficas, clínicas, analíticas y de imagen.
- Durante dieciocho meses se realizó el reclutamiento de los enfermos. Una vez el paciente otorgaba el consentimiento informado para participar en el estudio, se realizó la CRMN y la USE con un intervalo no superior en ningún caso a 48 horas. Los médicos encargados de realizar la CRMN y la USE no conocían los hallazgos de la otra exploración.
- En el caso de que alguna de las dos exploraciones fuera positiva para CDLT se efectuó CPRE+EE y extracción de los cálculos o cirugía con CIO.
- Durante la CL se realizó CIO en todos los pacientes. En los casos en los que se había realizado CPRE previa y esta haya demostrado extracción de los cálculos, se consideró positiva la prueba de referencia, aunque la CIO fuese negativa.
- Se controló la evolución clínica de los pacientes que entraron en el estudio durante los siguientes seis meses.

5.10 Análisis estadístico de los datos

Una vez seleccionados los pacientes se crea una base de datos realizada en Microsoft Office 2013.

Se crea un formulario para la recogida de datos prospectiva y sistemática. Los datos se guardan en una tabla y se crean las consultas precisas según los datos a analizar que

posteriormente se exportan a una tabla de Microsoft Office Excel 2013 desde donde se analizan con el sistema SPSS® versión 20.

Se describieron las características de la muestra mediante medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar, o mediana y amplitud intercuartílica, según las características de la variable) en el caso de las variables cuantitativas, y mediante números absolutos y porcentajes las variables categóricas.

Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Mantel y Haenszel y la corrección de Yates cuando fue necesaria y para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó un test no paramétrico U-Mann Whitney.

Se calculó de la **sensibilidad** (proporción de test positivos entre los pacientes con enfermedad), **especificidad** (proporción de test negativos entre los pacientes sin enfermedad), **valor predictivo positivo** (proporción de pacientes con enfermedad entre los que tuvieron el test positivo), **valor predictivo negativo** (proporción de pacientes sin enfermedad entre los que tuvieron el test negativo), **cociente de probabilidad positiva (CPP) o razón de verosimilitud positiva** [es la probabilidad de un test positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos, es decir, el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad)], **cociente de probabilidad negativa (CPN) o razón de verosimilitud negativa** [es la probabilidad de un resultado de un test negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma, es decir, el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad)], y el **valor global o exactitud** de las pruebas a estudio (proporción de sujetos bien clasificados por la prueba diagnóstica).

Para cada uno de estos resultados se obtuvo el intervalo de confianza (IC) del 95 % por medio del **método de Wilson** (Altman DG, et al. 2000). El cálculo de los intervalos de

confianza de los coeficientes de probabilidad fue realizado por medio del **método de Taylor** (Blair RC, et al. 2007).

Para analizar la capacidad del método de diagnóstico en base a la combinación de la sensibilidad y especificidad, se calculó el **Índice de Youden**; cuyos valores varían entre (-1) y (+1). Lo que significa que, para valores inferiores o cercanos a cero (0) se considerará que la prueba tiene escaso valor diagnóstico, por el contrario, la prueba tendrá mayor valor cuanto más se acerca a 1.

Para comparar la sensibilidad, especificidad y el valor global de las diferentes pruebas diagnósticas y sus combinaciones, es decir, determinar la asociación entre los resultados de las pruebas diagnósticas, se utilizó el **test de McNemar**. El test de McNemar es una prueba no paramétrica usada para la comparación de proporciones de datos dependientes o apareados. Cuando existe un diseño en el que se aplican diferentes pruebas diagnósticas en diferentes momentos, pero en el mismo paciente, los datos resultantes son considerados dependientes o apareados. Por esta razón, no es adecuada la utilización del test de Chi cuadrado. Con el contraste de hipótesis de este test determinamos que las diferencias entre sensibilidad, especificidad, valor global, no son atribuibles al azar.

Para las comparaciones de los resultados de las pruebas correspondientes se aplican los siguientes conceptos:

- En la comparación de las sensibilidades: Se selecciona a la población de enfermos confirmados por el estándar de oro. Se compara la proporción de verdaderos positivos de ambas pruebas respecto al total de enfermos (verdaderos positivo + falsos negativos).
- En la comparación de las especificidades: Se selecciona a la población sin enfermedad confirmada por el estándar de oro. Se compara la proporción de verdaderos negativos de ambas pruebas respecto al total de no enfermos (verdaderos negativos + falsos positivos).

- En la comparación del Valor Global. Con la población total del estudio. Se compara la proporción de verdaderos positivos más verdaderos negativos respecto a los falsos positivos más falsos negativos, es decir, la proporción de aciertos entre los que la prueba es fallida.

La comparación de las diferentes pruebas por sus Cocientes de Probabilidad fue realizada por medio de su representación gráfica y su diferenciación en cuatro sectores de comparación (siempre mejor, siempre peor, mejor para la confirmación de enfermedad y mejor para la confirmación de ausencia de enfermedad).

5.11 Materiales

- La USE se realizó con un Endoscopio Radial Olympus EU-M30. Realizada por dos endoscopistas que se dedican en especial a la ecoendoscopia y tienen una experiencia en la misma que supera la curva de aprendizaje para dicha prueba, según la bibliografía. Los endoscopistas no conocían en ningún caso el resultado de la CRMN, si se ha hecho previamente. Si se les aportaba la información de que es un paciente del estudio y a que grupo pertenecía. Para la realización de esta prueba el paciente era medicado para tener una sedación consciente.
- La CRMN se realizó con un Sistema RNM Sigma LX-Versión 9 sin contraste. Los exploradores eran tres Radiólogos especializados en el análisis de las imágenes de aparato digestivo y con experiencia en la misma que supera la curva de aprendizaje para dicha prueba, según la bibliografía.
- La CPRE fue realizada por otros dos endoscopistas con amplia experiencia en su realización.

- El equipo quirúrgico está formado por la unidad de Hepato-Bilio-Pancreática del servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.

6

Resultados

6. Resultados

Tras el período de reclutamiento y una vez aplicados los criterios de inclusión se obtuvieron como candidatos para el estudio un total de 292 pacientes. De los cuales el 40% pertenecían al grupo 1 y el 60% al grupo 2.

De los 292 pacientes iniciales como candidatos se excluyeron del estudio 123 por las siguientes causas (Ver figura 9 y 10):

- 18 pacientes con Pancreatitis agudas graves con más de tres criterios de Ranson, un APACHE-II mayor a 8, criterios de sepsis grave o necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
- 18 pacientes con antecedente de cirugía abdominal previa que impide la realización de USE. De los cuales; 10 pacientes con Bypass biliopancreático (4 de ellos con diagnóstico de pancreatitis aguda y 6 con diagnóstico de colelitiasis sintomática); 5 pacientes con Gastrectomías totales o parciales, 1 paciente con Estenosis esofágica y 2 pacientes con Duodenopancreatectomía cefálica que ingresaron por colangitis.
- 14 pacientes con material en el organismo que impide la realización de Resonancia Nuclear Magnética (RMN). De los cuales; 11 pacientes portadores de Marcapasos, 2 con válvulas cardíacas metálicas, 1 con virutas metálicas intraoculares.
- 21 pacientes que referían claustrofobia, lo que contraindica la CRMN.
- 44 pacientes rechazaron entrar en el estudio por miedo a realizarse una endoscopia.
- 8 pacientes que rechazaron la inclusión en el estudio sin manifestar su causa.

Del total de enfermos restantes, que cumplían los criterios, no se incluyeron en el estudio por motivos logísticos, un total de 74 pacientes.

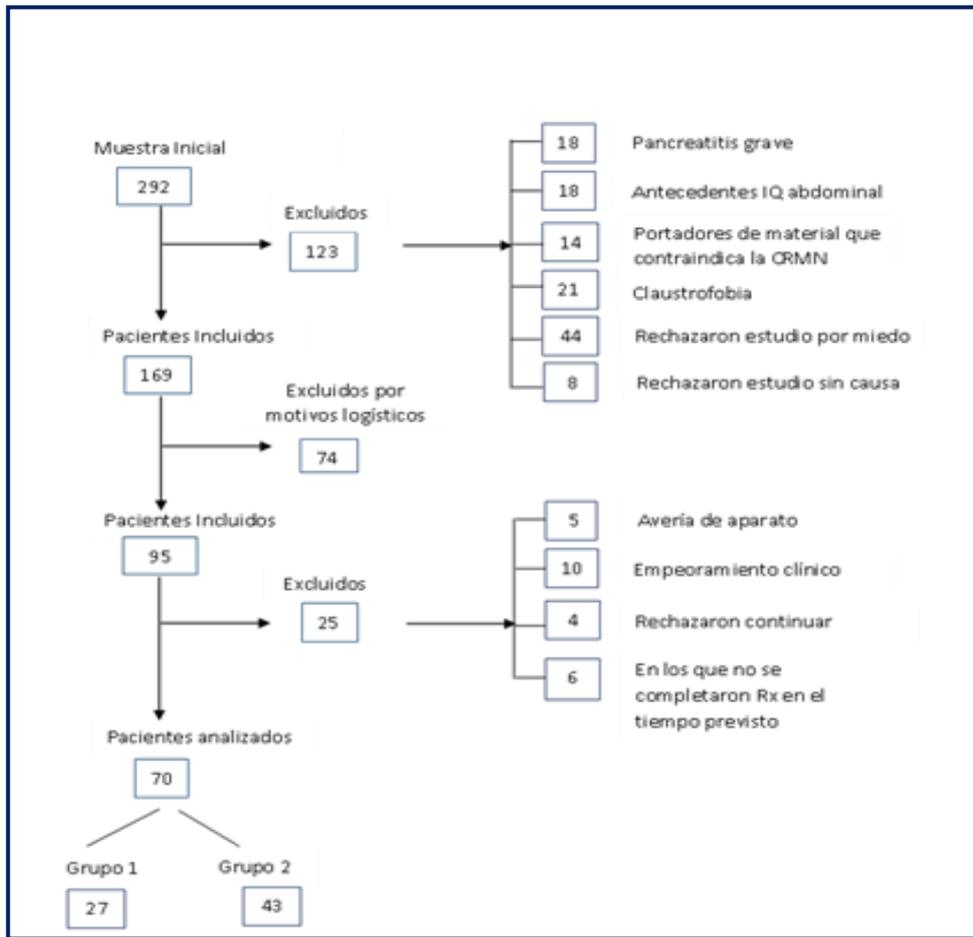


Figura 9. Diagrama de flujo del estudio.

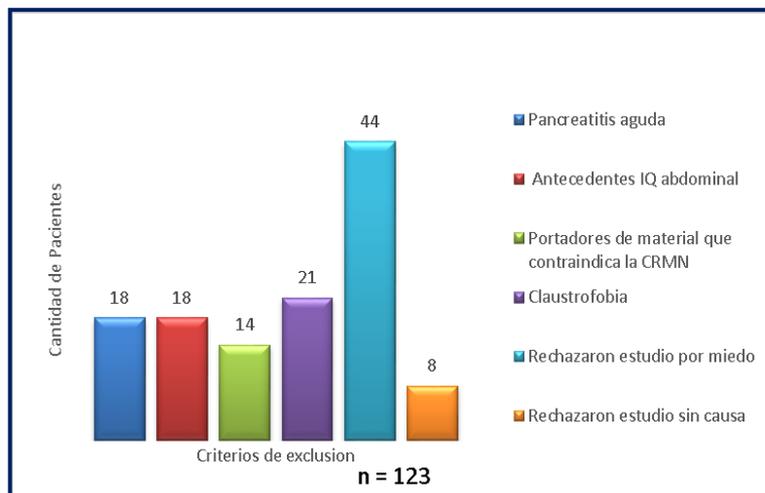


Figura 10. Pacientes excluidos según criterios establecidos de la muestra inicial.

Se han incluido en el estudio un total de 95 pacientes, que aceptan entrar previa explicación del mismo, firman el correspondiente consentimiento informado, validado por el comité de ética del hospital.

De estos 95 pacientes son excluidos 25 debido a:

- Avería de aparatos, retrasos en una de las pruebas o en la cirugía que han provocado que no podamos cumplir el protocolo en 5 pacientes.
- Empeoramiento clínico; por lo que se debió realizar procedimientos terapéuticos previos a la conclusión del estudio en 10 pacientes.
- Rechazo por parte de 4 pacientes para continuar con las pruebas.
- 6 pacientes en los que los diagnósticos de las pruebas de imagen no permiten completar el estudio en el tiempo previsto debido a la detección de neoplasias bilio-pancreáticas durante las mismas; lo que obliga a retrasar la cirugía debido a la necesidad de completar el estudio de extensión; por tanto, sobrepasa los plazos previstos en nuestro protocolo de estudio.

Finalmente quedan como objeto de nuestro estudio un total de 70 pacientes, que cumplen criterios siendo incluidos en la base de datos para el análisis de resultados.

Se incluyeron un total de 27 pacientes dentro del grupo 1 (pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar) y 43 pacientes en el grupo 2 (pacientes con diagnóstico de litiasis biliar sintomática) (ver figura 11).

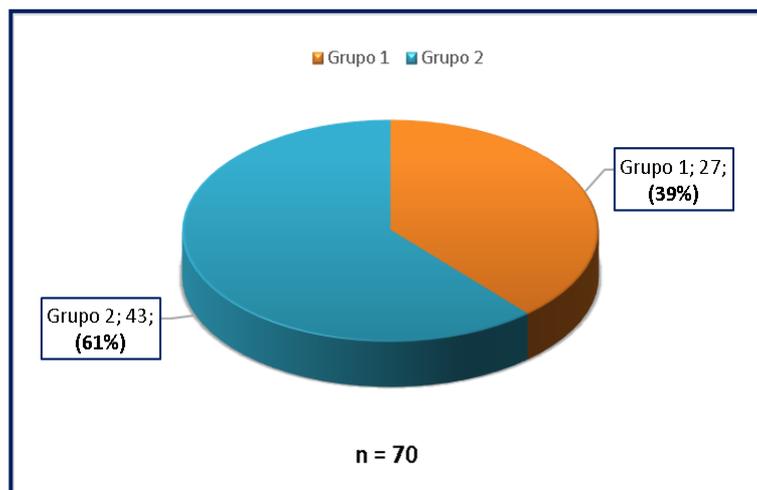


Figura 11. Distribución de la muestra en grupos de estudio del total de pacientes analizados.

6.1 Descripción de los grupos

La descripción de los grupos se realiza mediante el análisis de las variables edad, sexo, características demográficas y clínicas.

6.1.1 Edad

La edad media de los pacientes analizados fue de 66.65 años con una desviación estándar (DS) de 16,96 y un rango comprendido entre 17 y 90 años. La mediana de edad fue de 70 años (Ver figura 12).

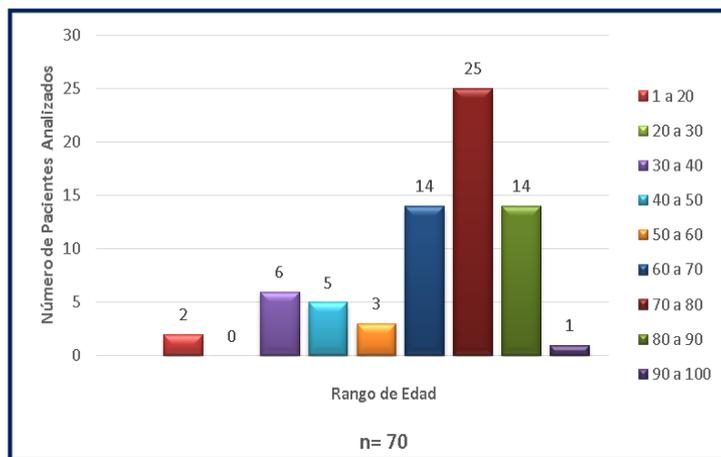


Figura 12. Distribución por edades de los pacientes analizados.

6.1.2 Sexo

La distribución por sexos en los sujetos objeto de estudio fueron 32 mujeres (46%) y 38 hombres (54%). (Ver gráfico 4).

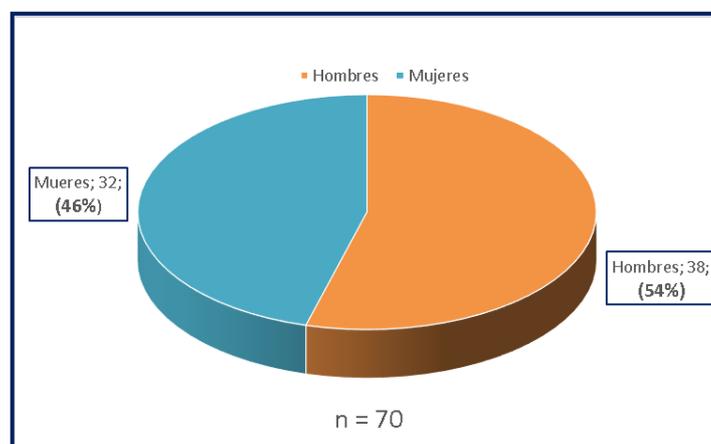


Figura 13. Distribución por sexo de los pacientes analizados.

6.1.3 Características demográficas y clínicas de los pacientes

Las principales características clínicas y demográficas de los pacientes analizados se exponen en la tabla 6; en los que en conjunto no se aprecia la presencia de antecedentes patológicos como ingesta de alcohol, tabaquismo, diabetes mellitus (DM); clínicamente las manifestaciones más frecuentes fueron la ictericia y la coluria de forma significativa.

En la UST se aprecia colelitiasis en 53 pacientes, colecistitis en 6, CDTL en 5, presencia de dilatación de la vía biliar en 14 y CDLT residual en 1 paciente.

En la serie total mediante CRMN se diagnostica CDTL en 27 pacientes ($p=0,023$) y mediante USE a 28 ($p=0,014$), siendo significativo.

La CPRE confirmó la presencia de CDLT en 17 pacientes con un diagnóstico final de CDLT en 26 pacientes.

Al analizar los dos grupos por separado no se aprecian diferencias significativas; salvo en los valores analíticos de BI ($p=0,010$) y amilasa ($p<0,001$) de forma significativa. El porcentaje de los pacientes con ictericia ($p=0,018$) y coluria ($p=0,007$) es mayor en el grupo 2 que en el 1 significativamente. El porcentaje de los pacientes con pancreatitis es mayor en el grupo 1 que en el 2 de forma significativa ($p=0,001$).

También se observan diferencias en los resultados de la ecografía biliar, en ambos grupos se aprecia un mayor porcentaje de pacientes con normalidad de la vía biliar (92,3%/55% respectivamente); salvo en el grupo 2 donde además hay un mayor porcentaje de pacientes con vía biliar dilatada (35%) (Ver tabla 7 y 8).

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de los pacientes.

| | N | Media | Desv. típ. |
|---|----------|------------------------|-------------------|
| EDAD (media, desviación estándar) | 70 | 66,653 | 16,96 |
| BILIRRUBINA (media, desviación estándar) | 70 | 4,33 | 7,08 |
| GPT (media, desviación estándar) | 70 | 232,89 | 246,30 |
| GOT (media, desviación estándar) | 70 | 175,61 | 176,16 |
| GGT (media, desviación estándar) | 70 | 491,77 | 608,10 |
| FA (media, desviación estándar) | 71 | 241,90 | 281,05 |
| AMILASA (media, desviación estándar) | 61 | 480,69 | 682,70 |
| | N | N en cada caso | |
| Género (Varones / Mujeres) | 70 | 38 / 32 | |
| Grupo (1/ 2) | 70 | 27 / 43 | |
| Fumador (No/Moderado/Leve/Exfumador) | 69 | 64 / 3 / 1 / 1 | |
| Bebedor (No/Leve/Moderado/Severo) | 70 | 65 / 1 / 3 / 1 | |
| Alergias (N/S) | 69 | 65 / 4 | |
| HTA (N/S) | 70 | 49 / 21 | |
| DM (N/S) | 70 | 65 / 5 | |
| HIPERLIPEMIAS (N/leve/Moderado) | 70 | 64 / 5 / 1 | |
| FIEBRE (N/S) | 70 | 63 / 7 | |
| ICTERICIA (N/S) | 68 | 50 / 18 | |
| ACOLIA (N/S) | 68 | 65 / 3 | |
| COLURIA (N/S) | 68 | 55 / 13 | |
| PRURITO (N/S) | 68 | 67 / 1 | |
| COLECISTITIS (N/S) | 68 | 62 / 6 | |
| PANCREATITIS (N/S) | 67 | 46 / 21 | |
| ABDOMEN (Normal/Hepatomegalia/Dolor defensa HD/Dolor HD/PFANNESTYL/Cicatriz umbilical) | 69 | 57 / 1 / 6 / 2 / 1 / 2 | |
| ECO VESICULAR (Normal/Colelitiasis/colecistitis/colecistectomía/no cálculos/escleroatrófica) | 66 | 2 / 53 / 6 / 3 / 1 / 1 | |
| ECO BILIAR (NORMAL/CDTL/DILATADA/CALCULOS RESIDUAL) | 66 | 46 / 5 / 14 / 1 | |
| CRMN (No CDTL/CDTL) | 70 | 43 / 27 | |
| USE (No CDTL/CDTL) | 70 | 42 / 28 | |
| CPRE (No CDLT/Si CDLT) | 68 | 51 / 17 | |
| CDLT (N/S) | 70 | 44 / 26 | |
| SALIDA CALCULOS (N/S/BARRO BILIAR) | 33 | 24 / 8 / 1 | |
| SALIDA BILIS (N/S) | 31 | 15 / 16 | |
| CLTD RESIDUAL (N/S) | 69 | 64 / 5 | |

Las variables continuas, no se ajustan a una normal, por lo que hay que aplicar test no paramétricos, en este caso la U-Mann Whitney; mientras que las variables discretas se compararon utilizando la Chi-cuadrado.

Tabla 7. Comparación de los parámetros demográficos y clínicos en los grupos 1 y 2, variables continuas.

| N | Grupo 1 | | | Grupo 2 | | | P valor |
|--|---------|---------|-----------------------|---------|---------|-----------------------|----------------------|
| | N | Mediana | RANGO INTERCUARTÍLICO | N | Mediana | RANGO INTERCUARTÍLICO | |
| EDAD | 27 | 70 | 53 – 80 | 43 | 71,0 | 63 – 78 | PNS ^a |
| BILIRRUBINA (mediana, rango intercuartílico) | 27 | 1,2 | 0,8 – 2,4 | 43 | 3,2 | 1,2 – 6,50 | p=0,010 ^a |
| GPT (mediana, rango intercuartílico) | 27 | 126 | 52 – 260 | 43 | 204 | 59 – 401 | PNS ^a |
| GOT (mediana, rango intercuartílico) | 27 | 92 | 46 – 299 | 43 | 118 | 46 – 252 | PNS ^a |
| GGT (mediana, rango intercuartílico) | 27 | 200 | 80 – 481 | 43 | 343 | 56 – 1068 | PNS ^a |
| FA (mediana, rango intercuartílico) | 27 | 129 | 68 – 198 | 44 | 188 | 82 – 375,25 | p=0,049 ^a |
| AMILASA (mediana, rango intercuartílico) | 27 | 768 | 106 – 1453 | 34 | 56 | 27 – 88,5 | p<0,001 ^a |

^a El test estadístico utilizado fue U-Mann Whitney, PNS^a (p no significativa)

Tabla 8. Comparación de los parámetros demográficos y clínicos en los grupos 1 y 2, variables discretas.

| | Grupo 1 | | | Grupo 2 | | | P valor |
|---|---------|----------------|----------------------|---------|-----------------|------------------------|----------------------|
| | N | Porcentaje | | N | Porcentaje | | |
| Género (Varón / Mujer) | 27 | 12 / 15 | 44,4 / 55,6 | 42 | 25 / 17 | 60,4 / 39,6 | PNS ^b |
| Fumador (N/Moderado/Leve/Exfumador) | 27 | 26 / 1 / 0 / 0 | 96,3 / 3,7 / 0 / 0 | 42 | 38 / 2 / 1 / 1 | 90,5 / 4,8 / 2,4 / 2,4 | PNS ^b |
| Bebedor (N/Leve/Moderado/Severo) | 27 | 24 / 0 / 2 / 1 | 88,9 / 0 / 7,4 / 3,7 | 43 | 41 / 1 / 1 / 0 | 95,3 / 2,3 / 2,3 / 0 | PNS ^b |
| HTA (N/S) | 27 | 18 / 9 | 66,7 / 33,3 | 43 | 31 / 12 | 72,1 / 27,9 | PNS ^b |
| DM (N/S) | 27 | 25 / 2 | 92,6 / 7,4 | 43 | 40 / 3 | 93 / 7 | PNS ^b |
| HIPERLIPEMIAS (N/leve/Moderado) | 27 | 23 / 3 / 1 | 85,2 / 11,1 / 3,7 | 43 | 41 / 2 / 0 | 95,3 / 4,7 / 0 | PNS ^b |
| FIEBRE (N/S) | 27 | 26 / 1 | 96,3 / 3,7 | 43 | 37 / 6 | 86 / 14 | PNS ^b |
| ICTERICIA | 27 | 24 / 3 | 88,9 / 11,1 | 41 | 26 / 15 | 63,4 / 36,6 | p=0,018 ^b |
| ACOLIA (N/S) | 27 | 27 / 0 | 100 / 0 | 41 | 38 / 3 | 92,7 / 7,3 | PNS ^b |
| COLURIA (N/S) | 27 | 26 / 1 | 96,3 / 3,7 | 41 | 29 / 12 | 70,7 / 29,3 | p=0,007 ^b |
| PRURITO (N/S) | 27 | 27 / 0 | 100 / 0 | 41 | 40 / 1 | 97,6 / 2,4 | PNS ^b |
| COLECISTITIS (N/S) | 27 | 24 / 3 | 88,9 / 11,1 | 42 | 38 / 3 | 92,7 / 7,3 | PNS ^b |
| PANCREATITIS (N/S) | 27 | 12 / 15 | 44,4 / 55,6 | 40 | 34 / 6 | 85 / 15 | p=0,001 ^b |
| ECO BILIAR (normal/CDLT/dilatada/CDLT residual) | 26 | 24 / 2 / 0 / 0 | 92,3 / 7,7 / 0 / 0 | 40 | 22 / 3 / 14 / 1 | 55 / 7,5 / 35 / 2,5 | p=0,005 ^b |
| CRMN (No CLDT, CLDT) | 27 | 21 / 6 | 77,8 / 22,2 | 43 | 22 / 21 | 51,2 / 48,8 | p=0,023 ^b |
| USE (No CLDT, CLDT) | 27 | 21 / 6 | 77,8 / 22,2 | 43 | 21 / 22 | 48,8 / 51,2 | p=0,014 ^b |
| CPRE (N/S) | 27 | 22 / 5 | 81,5 / 18,5 | 42 | 30 / 12 | 71,4 / 28,6 | PNS ^b |
| CLDT (N/S) | 27 | 20 / 7 | 74,1 / 25,9 | 43 | 24 / 19 | 55,81 / 44,18 | PNS ^b |
| CLTD RESIDUAL (N/S) | 27 | 25 / 2 | 92,6 / 7,4 | 42 | 39 / 3 | 92,9 / 7,1 | PNS ^b |

^b El test estadístico utilizado fue Chi-cuadrado, PNS^b (p no significativa)

^b El test estadístico utilizado fue Chi-cuadrado, PNS^b (*p* no significativa)

6.2 Frecuencia de Coledocolitiasis

Cuando analizamos el total de pacientes incluidos en el estudio encontramos una frecuencia global de CDLT del 37,14%, con 26 casos diagnosticados de un total de 70 pacientes estudiados (ver figura 14).

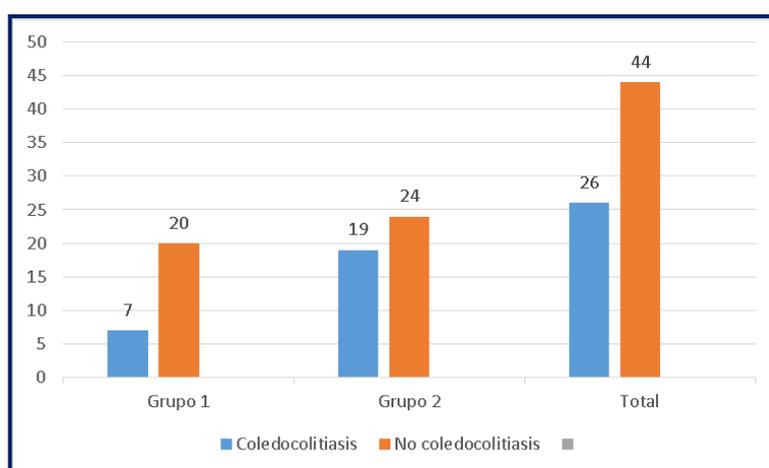


Figura 14. Frecuencia de Coledocolitiasis en los pacientes analizados.

6.3. Resultado de la realización de las pruebas en el total de los pacientes analizados

6.3.1. Resultado de la USE

Se realiza USE a todos los pacientes incluidos en el estudio sin que se presentara ninguna complicación inmediata ni diferida. Diagnosticando CDLT a un total de 26 pacientes, lo que representa un 37,14% del total de la muestra. De estos se confirma con el Gold estándar en 19 pacientes [Verdaderos Positivos (VP_{USE})]. No se confirma en 7 pacientes [Falsos Positivos (FP_{USE})]. Existe CDLT no diagnosticada por USE en 7 pacientes [Falso Negativo (FN_{USE})]; y 37 pacientes en los que se descarta [Verdaderos Negativos (VN_{USE})] (Ver figura 15).

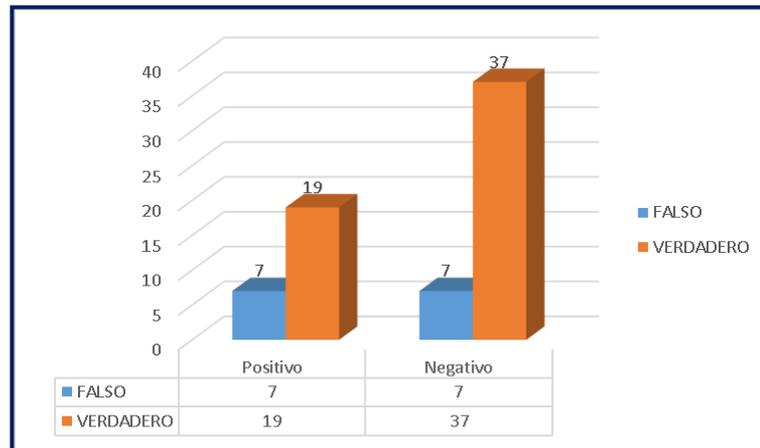


Figura 15. Distribución de resultados al realizar USE en el total de pacientes analizados.

Con estos datos se obtiene una Sensibilidad en esta prueba del 73,08%, una Especificidad del 84,09%, un VPP del 73,08%, un VPN del 84,09%, con sus correspondientes CPP de 4,59 y CPN de 0,32; como se describe en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados de la USE en el total de pacientes analizados.

| | | Gold Standard | | |
|---------------------|----------|---------------|-----------|-----------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado de la USE | Positivo | 19 | 7 | 26 |
| | Negativo | 7 | 37 | 44 |
| Total | | 26 | 44 | 70 |

| | | 95 % I.C. | |
|-------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior |
| Prevalencia de la CDLT | 37,14% | 26,14% | 49,57% |
| Valor global de la USE | 80,00% | 68,39% | 88,26% |
| Sensibilidad | 73,08% | 51,95% | 87,65% |
| Especificidad | 84,09% | 69,33% | 92,84% |
| Valor predictivo positivo | 73,08% | 51,95% | 87,65% |
| Valor predictivo negativo | 84,09% | 69,33% | 92,84% |
| Cociente de probabilidades positivo | 4,59 | 2,24 | 9,42 |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,32 | 0,17 | 0,61 |
| Índice de Youden | 0.52 | | |

6.3.2. Resultado de la CRMN

Se realiza CRMN en la totalidad de los pacientes incluidos. No se produce ninguna complicación inmediata ni diferida como resultado de la realización de la misma.

Mediante CRMN se diagnostica CDLT a un total de 26 pacientes; lo que representa un 37,14% del total de los pacientes seleccionados. De estos se confirma con el Gold estándar en 23 pacientes [Verdaderos Positivos (**VP_{CRMN}**)]. No se confirma en 3 pacientes [Falsos Positivos (**FP_{CRMN}**)]; existe CDLT no diagnosticada por la CRMN en 3 pacientes [Falso Negativo (**FN_{CRMN}**)]; y se descarta en 41 pacientes [Verdaderos Negativos (**VN_{CRMN}**)] (Ver figura 16).

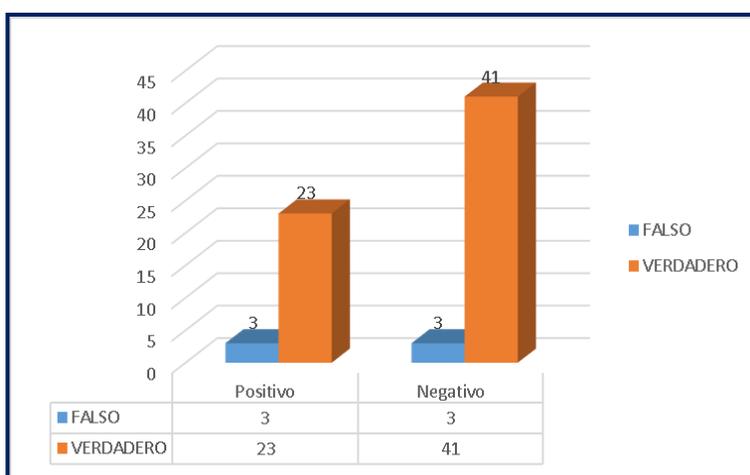


Figura 16. Distribución de resultados al realizar CRMN en el total de pacientes analizados.

Con estos datos se obtiene una Sensibilidad de esta prueba del 88,46%, una Especificidad del 93,18%, un VPP del 88,46% y un VPN del 93,18%, con sus correspondientes CPP de 12,97 y CPN de 0,12; como se describe en la tabla 10 (Ver tabla 10).

Tabla 10. Resultados de la CRMN en el total de pacientes analizados.

| | | Gold Standard | | |
|----------------------|----------|---------------|-----------|-----------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado de la CRMN | Positivo | 23 | 3 | 26 |
| | Negativo | 3 | 41 | 44 |
| Total | | 26 | 44 | 70 |

| | | | | 95 % I.C. | |
|-------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------|--|
| | | Límite inferior | Límite superior | | |
| Prevalencia de la CDLT | 37,14% | 26,14% | 49,57% | | |
| Valor global de la CRMN | 91,43% | 81,65% | 96,47% | | |
| Sensibilidad | 88,46% | 68,72% | 96,97% | | |
| Especificidad | 93,18% | 80,29% | 98,22% | | |
| Valor predictivo positivo | 88,46% | 68,72% | 96,97% | | |
| Valor predictivo negativo | 93,18% | 80,29% | 98,22% | | |
| Cociente de probabilidades positivo | 12,97 | 4,31 | 39,02 | | |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,12 | 0,04 | 0,36 | | |
| Índice de Youden | 0.82 | | | | |

6.3.3. Combinación de la USE y CRMN

Se realizan ambas pruebas (USE+CRMN) en la totalidad de los pacientes seleccionados. Si sumamos los resultados de ambas pruebas, es decir, consideramos la prueba positiva si una de las dos o las dos son positivas; y consideramos la prueba negativa si ambas son negativas, diagnosticando CDLT a un total de 33 pacientes lo que representa un 47,14% del total de los pacientes seleccionados.

De estos se confirma con el Gold estándar en 25 pacientes [Verdaderos Positivos (**VP_{USE+CRMN}**)]. No se confirma en 8 pacientes [Falsos Positivos (**FP_{USE+CRMN}**)]; existe CDLT no diagnosticada por ninguna de las dos pruebas en 1 paciente [Falso Negativo (**FN_{USE+CRMN}**)]; siendo Verdaderos Negativos 36 pacientes (**VN_{USE+CRMN}**) (Ver figura 17).

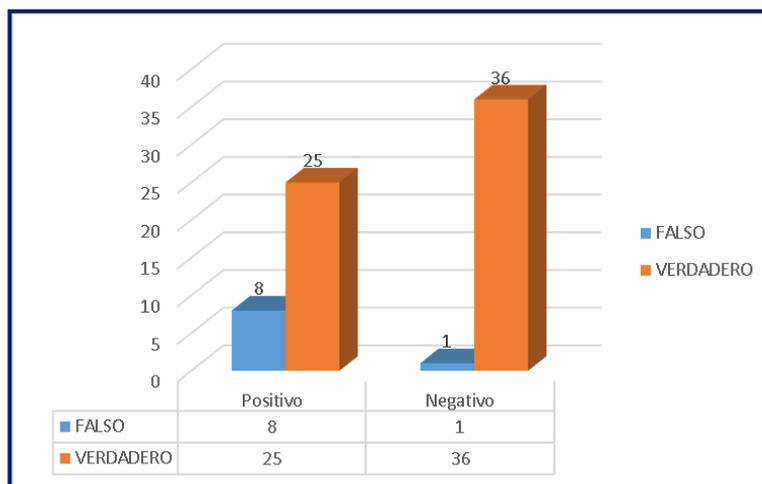


Figura 17. Distribución de resultados al realizar USE+CRMN en el total de pacientes analizados.

Con estos datos se obtiene una Sensibilidad del 96,15%, una Especificidad del 81,82%, un VPP del 75,76% y un VPN del 97,30%; con sus correspondientes CPP de 5,29 y CPN de 0,05 (Ver tabla 11).

Tabla 11. Resultados de la USE+CRMN en el total de pacientes analizados.

| | | Gold Standard | | |
|----------------------------|----------|---------------|-----------|-----------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado de la USE + CRMN | Positivo | 25 | 8 | 33 |
| | Negativo | 1 | 36 | 37 |
| Total | | 26 | 44 | 70 |

| | | 95 % I.C. | |
|-------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior |
| Prevalencia de la CDLT | 37,14% | 26,14% | 49,57% |
| Valor global de la USE+CRMN | 87,14% | 76,50% | 93,59% |
| Sensibilidad | 96,15% | 78,42% | 99,80% |
| Especificidad | 81,82% | 66,76% | 91,29% |
| Valor predictivo positivo | 75,76% | 57,37% | 88,26% |
| Valor predictivo negativo | 97,30% | 84,19% | 99,86% |
| Cociente de probabilidades positivo | 5,29 | 2,81 | 9,94 |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,05 | 0,01 | 0,32 |
| Índice de Youden | 0.78 | | |

6.4. Grupo 1: Enfermos con pancreatitis aguda de origen biliar

Se han incluido un total de 27 pacientes. La edad media de estos pacientes fue de 65.37 años con un rango de (20-88) como se aprecia en la figura 18.

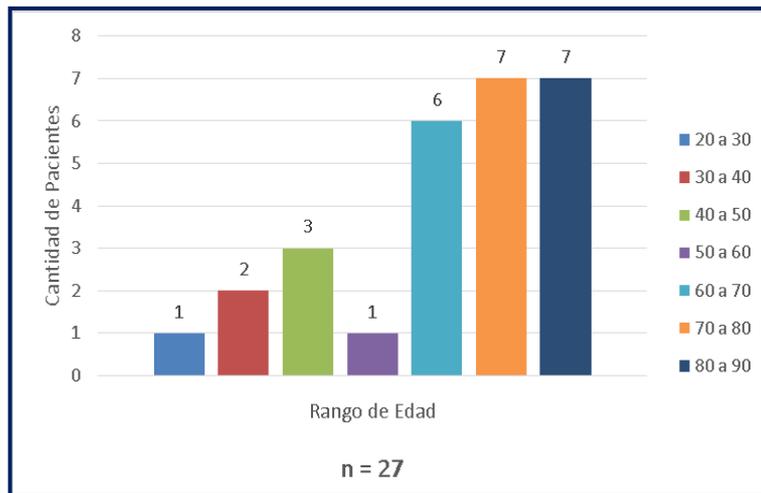


Figura 18. Distribución de edad en el grupo 1.

La distribución por sexos se expresa en la figura 19.

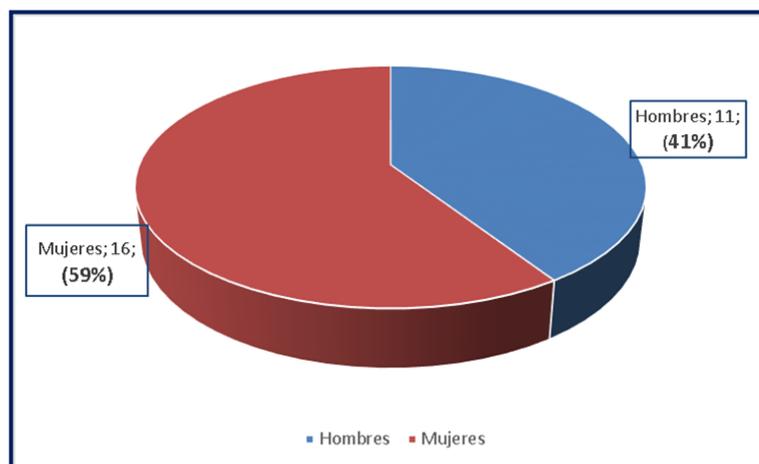


Figura 19. Distribución de sexo en el grupo 1.

Todas las pancreatitis fueron moderadas o leves, excluyendo del estudio las graves, como ya se reseña previamente.

Las pruebas consideradas como Gold estándar, nos arrojan una frecuencia de CDLT del 25,93%, con 7 casos diagnosticados de los 27 pacientes pertenecientes a este grupo. No se ha observado CDLT, no diagnosticados por las pruebas consideradas como Gold estándar, en el seguimiento a 6 meses.

6.4.1. Resultados al realizar la USE en los pacientes del grupo 1

Tras realizar la prueba no se produce ninguna complicación inmediata ni diferida como resultado de la misma. Mediante USE se diagnostica CDLT a 6 pacientes, lo que representa un 22,22%.

De estos se confirma con el Gold estándar en 4 pacientes [Verdaderos Positivos (**VP_{USE}**)]; no se confirma en 2 pacientes [Falsos Positivos (**FP_{USE}**)]; existe CDLT no diagnosticada por USE en 3 pacientes [Falso Negativo (**FN_{USE}**)]; descartando la enfermedad en 18 pacientes [Verdaderos Negativos (**VN_{USE}**) como se expresa en la figura 20.

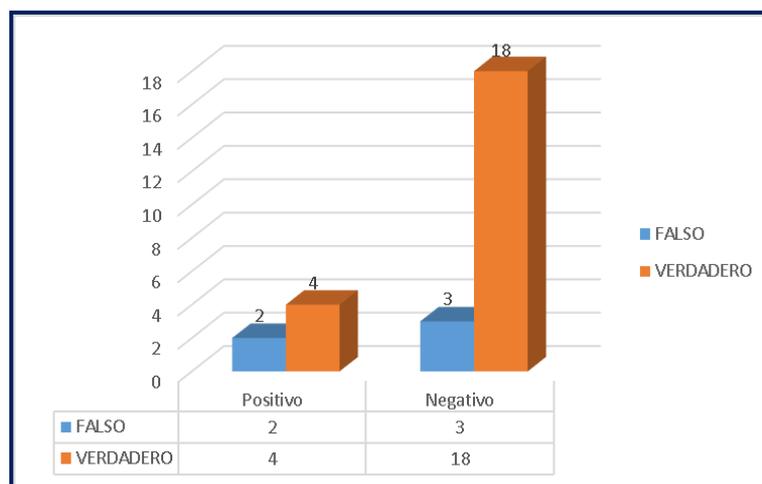


Figura 20. Distribución de resultados al realizar USE en los pacientes del grupo 1.

Con estos datos se obtiene una Sensibilidad de esta prueba del 57,14%, una Especificidad del 90,00%, un VPP del 66,67% y un VPN del 85,71%. Los CPP de 5,71 y CPN de 0,48 (ver tabla 12).

Tabla 12. Resultados de la USE en pacientes analizados del grupo 1.

| | | Gold Standard | | Total |
|---------------------|----------|---------------|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| Resultado de la USE | Positivo | 4 | 2 | 6 |
| | Negativo | 3 | 18 | 21 |
| | Total | 7 | 20 | 27 |

95 % I.C.

| | | Límite inferior | Límite superior |
|-------------------------------------|--------|-----------------|-----------------|
| Prevalencia de la CDLT | 25,93% | 11,87% | 46,59% |
| Valor global de la USE | 81,48% | 61,25% | 92,97% |
| Sensibilidad | 57,14% | 20,24% | 88,19% |
| Especificidad | 90,00% | 66,87% | 98,25% |
| Valor predictivo positivo | 66,67% | 24,11% | 94,00% |
| Valor predictivo negativo | 85,71% | 62,64% | 96,24% |
| Cociente de probabilidades positivo | 5,71 | 1,32 | 24,68 |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,48 | 0,20 | 1,13 |
| Índice de Youden | 0,43 | | |

6.4.2. Resultados al realizar la CRMN en los pacientes del grupo 1

Tras realizar la prueba no se produce ninguna complicación inmediata ni diferida como resultado de la misma.

Mediante CRMN se diagnostica de CDLT en 6 pacientes, lo que representa un 22.22%. De estos se confirma con el Gold estándar en 6 pacientes [Verdaderos Positivos(**VP_{CRMN}**)], no se confirma en 0 pacientes, lo que supone que no hay Falsos Positivos (**FP_{CRMN}**); existe CDLT no diagnosticada por la CRMN en 1 paciente [Falso Negativo(**FN_{CRMN}**)]; descartándola en 20 pacientes [Verdaderos Negativos (**VN_{CRMN}**)]; como se expresa en la figura 21.

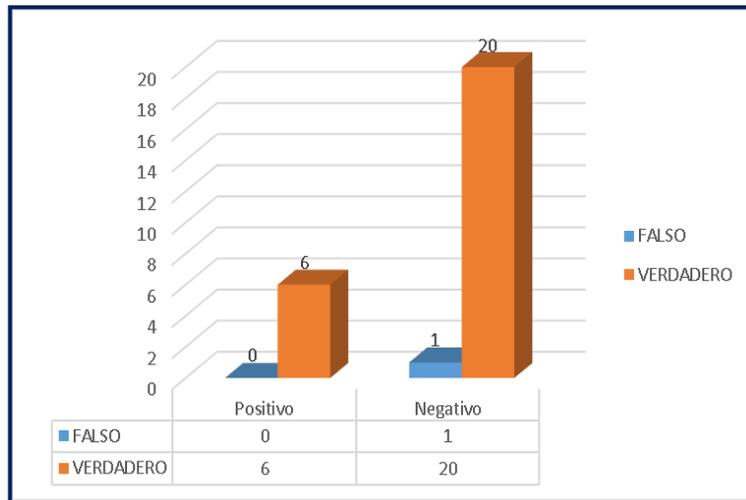


Figura 21. Distribución de resultados al realizar CRMN en los pacientes del grupo 1.

Con estos datos se obtiene una Sensibilidad de esta prueba del 85,71%, una Especificidad del 100%; VPP del 100% y VPN del 95,24% (ver tabla 13).

Tabla 13. Resultados de la CRMN en pacientes analizados del grupo 1.

| | | Gold Standard | | |
|----------------------|----------|---------------|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado de la CRMN | Positivo | 6 | 0 | 6 |
| | Negativo | 1 | 20 | 21 |
| Total | | 7 | 20 | 27 |

| | | 95 % I.C. | |
|-------------------------------------|---------|-----------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior |
| Prevalencia de COLEDOLITIASIS | 25,93% | 11,87% | 46,59% |
| Valor global de la CRMN | 96,30% | 79,11% | 99,81% |
| Sensibilidad | 85,71% | 42,01% | 99,25% |
| Especificidad | 100,00% | 79,95% | 99,54% |
| Valor predictivo positivo | 100,00% | 51,68% | 98,45% |
| Valor predictivo negativo | 95,24% | 74,13% | 99,75% |
| Cociente de probabilidades positivo | --- | --- | --- |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,14 | 0,02 | 0,88 |
| Índice de Youden | 0.86 | | |

6.4.3. Resultados al realizar USE+CRMN en los pacientes del grupo 1

Se realizan ambas pruebas (USE+CRMN) en todos los pacientes. Si sumamos los resultados de ambas pruebas; consideramos la prueba positiva si una de las dos o las dos son positivas; y negativa si ambas son negativas.

Se diagnóstica CDLT a 8 pacientes, lo que representa un 29,63%. De estos se confirma con el Gold estándar en 6 pacientes [Verdaderos Positivos (**VP**_{USE+CRMN})]; no se confirma en 2 pacientes [Falsos Positivos (**FP**_{USE+CRMN})]; existe CDLT no diagnosticada por ninguna de las dos pruebas en 1 paciente [Falso Negativo (**FN**_{USE+CRMN})]; se descarta en 18 pacientes [Verdaderos Negativos (**VN**_{USE+CRMN})] (Ver figura 22).

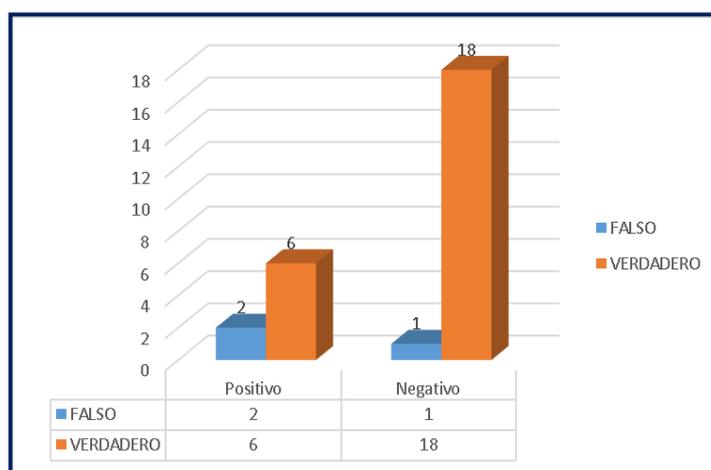


Figura 22. Distribución de resultados al realizar USE+CRMN en los pacientes del grupo 1.

Con estos datos se obtiene una Sensibilidad de esta prueba del 85,71%; una Especificidad del 90,00%; un VPP del 75% y un del 94,74%; como se describe en la tabla 14. Los cocientes de probabilidad positiva y negativa son 8,57 y 0,16, respectivamente.

Tabla 14. Resultados de la prueba USE+CRMN en pacientes analizados del grupo 1.

| | | Gold Standard | | |
|--------------------------|----------|---------------|-----------|-----------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado de la USE+CRMN | Positivo | 6 | 2 | 8 |
| | Negativo | 1 | 18 | 19 |
| Total | | 7 | 20 | 27 |

95 % I.C.

| | | Límite inferior | Límite superior |
|-------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Prevalencia de CDLT | 25,93% | 11,87% | 46,59% |
| Valor global de la USE+CRMN | 88,89% | 69,70% | 97,09% |
| Sensibilidad | 85,71% | 42,01% | 99,25% |
| Especificidad | 90,00% | 66,87% | 98,25% |
| Valor predictivo positivo | 75,00% | 35,58% | 95,55% |
| Valor predictivo negativo | 94,74% | 71,89% | 99,72% |
| Cociente de probabilidades positivo | 8,57 | 2,22 | 33,04 |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,16 | 0,03 | 0,98 |
| Índice de Youden | 0.76 | | |

6.5. Grupo 2: Enfermos diagnosticados de litiasis biliar sintomática

Se han incluido un total de 43 pacientes en este grupo. La edad media de estos pacientes fue de 67,25 años con un rango de (17-90) y una mediana de 71 (Ver figura23).

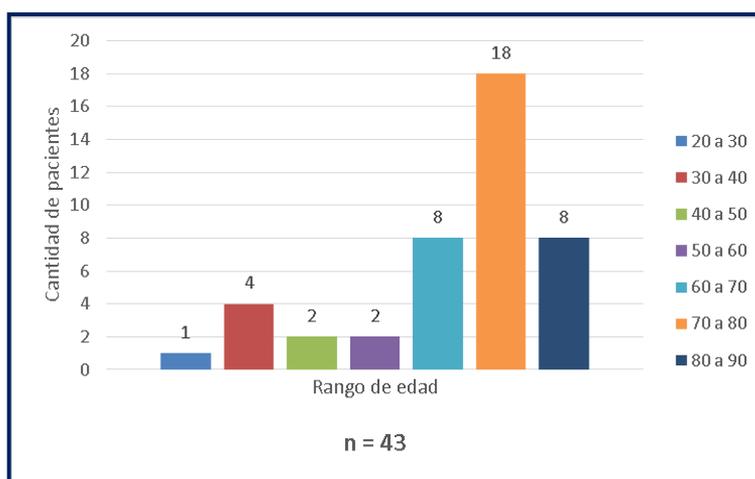


Figura 23. Distribución de edad en el grupo 2.

La distribución por sexos se expresa en la figura 24.

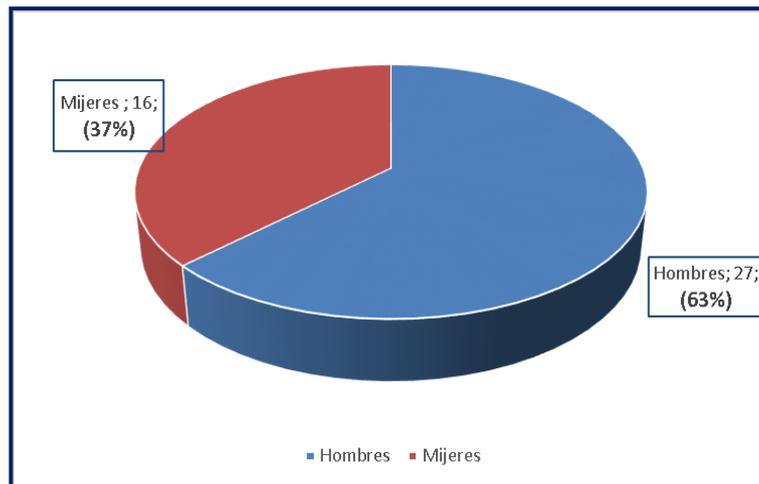


Figura 24. Distribución de sexo en el grupo 2.

Las pruebas consideradas como Gold estándar, nos arrojan una frecuencia de CDLT del 44,19%, con 19 casos diagnosticados de 43 pacientes del grupo 2. No se ha observado CDLT no diagnosticada por las pruebas consideradas como Gold estándar, en el seguimiento a 6 meses.

6.5.1. Resultados al realizar la USE en los pacientes del grupo 2

Tras su realización no se produce ninguna complicación inmediata ni diferida como resultado de la misma. Mediante USE se diagnostica CDLT a un total de 20 pacientes, lo que representa un 46,51% del total de pacientes seleccionados en este grupo.

De estos se confirma con el Gold estándar en 15 pacientes [Verdaderos Positivos (**VP_{USE}**)]; no se confirma en 5 pacientes [Falsos Positivos (**FP_{USE}**)]; existe CDLT no diagnosticada por la USE en 4 pacientes [Falso negativo (**FN_{USE}**)] y se descarta en 19 pacientes [Verdaderos Negativos (**VN_{USE}**)] (Ver figura 25).

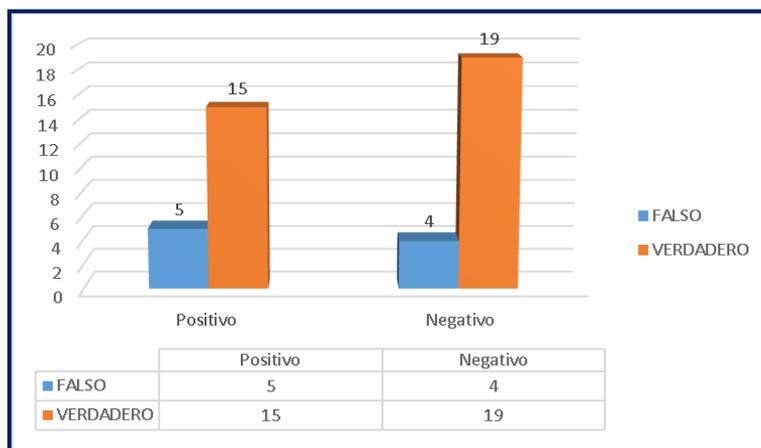


Figura 25. Distribución de resultados al realizar USE en los pacientes del grupo 2.

Con estos datos se obtiene una Sensibilidad de esta prueba del 78,95%, una Especificidad del 79,17%; un VPP del 75,00% y un VPN del 82,61% como se describe en la tabla 15.

Tabla 15. Resultados de la prueba USE en pacientes analizados del grupo 2.

| | | Gold Standard | | |
|---------------------|----------|---------------|-----------|-----------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado de la USE | Positivo | 15 | 5 | 20 |
| | Negativo | 4 | 19 | 23 |
| Total | | 19 | 24 | 43 |

| | | 95 % I.C. | |
|-------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior |
| Prevalencia de la CDLT | 44,19% | 29,41% | 59,99% |
| Valor global de la USE | 79,07% | 63,52% | 89,42% |
| Sensibilidad | 78,95% | 53,90% | 93,03% |
| Especificidad | 79,17% | 57,29% | 92,06% |
| Valor predictivo positivo | 75,00% | 50,59% | 90,41% |
| Valor predictivo negativo | 82,61% | 60,45% | 94,28% |
| Cociente de probabilidades positivo | 3,79 | 1,68 | 8,55 |
| Cociente de probabilidades negativo | 0,27 | 0,11 | 0,65 |
| Índice de Youden | 0.57 | | |

6.5.2. Resultados al realizar la CRMN en los pacientes del grupo 2

Se realiza CRMN en la totalidad de los pacientes. No se produce ninguna complicación inmediata ni diferida como resultado de la realización de la misma. Mediante CRMN se

diagnóstica CDLT a 20 sujetos lo que representa un 46,51% de los pacientes pertenecientes a este grupo. De estos se confirma con el Gold estándar en 17 pacientes [Verdaderos Positivos (**VP_{CRMN}**)]; no se confirma en 3 pacientes [Falsos Positivos (**FP_{CRMN}**)]; existe CDLT no diagnosticada por CRMN en 2 pacientes [Falso Negativo (**FN_{CRMN}**)]; 21 pacientes son [Verdaderos Negativos (**VN_{CRMN}**)] (Ver figura 26).

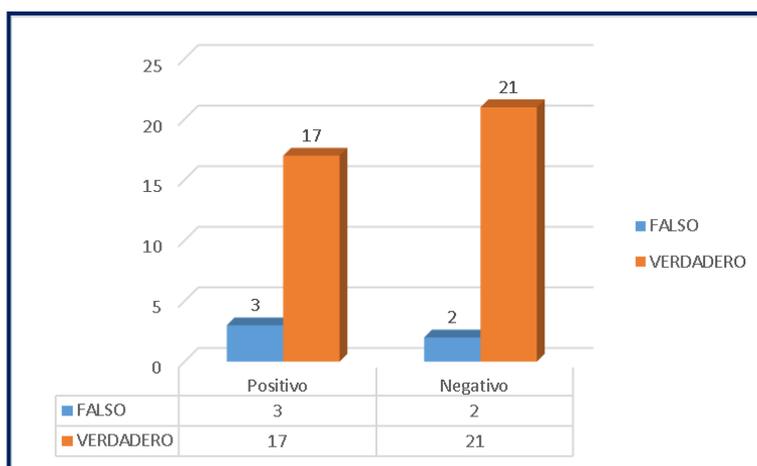


Figura 26. Distribución de resultados al realizar CRMN en los pacientes del grupo 2.

Con estos datos se obtiene una Sensibilidad de esta prueba del 89,47%, una Especificidad del 87,50%; un VPP del 85,00% y un VPN del 91,30%; como se describe en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados de la CRMN en pacientes analizados del grupo 2.

| | | Gold Standard | | |
|----------------------|----------|---------------|-----------|-----------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado de la CRMN | Positivo | 17 | 3 | 20 |
| | Negativo | 2 | 21 | 23 |
| Total | | 19 | 24 | 43 |

95 % I.C.

| | | Límite inferior | Límite superior |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Prevalencia de la CDLT | 44,19% | 29,41% | 59,99% |
| Valor global de la CRMN | 88,37% | 74,12% | 95,64% |
| Sensibilidad | 89,47% | 65,46% | 98,16% |
| Especificidad | 87,50% | 66,54% | 96,71% |
| Valor predictivo positivo | 85,00% | 61,14% | 96,04% |
| Valor predictivo negativo | 91,30% | 70,49% | 98,48% |
| Cociente de probabilidad positivo | 7,16 | 2,46 | 20,86 |
| Cociente de probabilidad negativo | 0,12 | 0,03 | 0,45 |
| Índice de Youden | 0,77 | | |

6.5.3. Resultados al realizar USE+CRMN en los pacientes del grupo 2

Se realizan ambas pruebas (USE+CRMN) en todos los pacientes. Si sumamos los resultados de ambas pruebas; consideramos la prueba positiva si una de las dos o las dos son positivas; y negativas si ambas son negativas.

Se diagnostica CDLT a un total de 25 pacientes, lo que representa un 58,14% de los pacientes pertenecientes a este grupo. De estos se confirma con el Gold estándar en 19 pacientes [Verdaderos Positivos (**VP_{USE+CRMN}**)]; no se confirma en 6 pacientes [Falsos Positivos (**FP_{USE+CRMN}**)]; no existe CDLT no diagnosticada por ninguna de las dos pruebas [Falso Negativo (**FN_{USE+CRMN}**)]; se descarta en 18 pacientes [Verdaderos Negativos (**VN_{USE+CRMN}**)] (Ver figura 27).

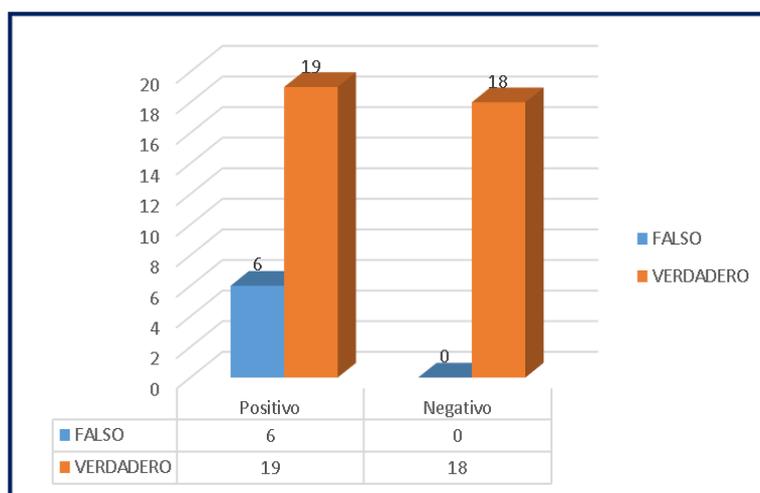


Figura 27. Distribución de resultados al realizar USE+CRMN en los pacientes del grupo 2.

Con estos datos se obtiene una Sensibilidad de las pruebas del 100%, una Especificidad del 75,00%, un VPP del 76% y VPN del 100%; el valor global del 86,05% con un CPP de 4; como se describe en la tabla 17.

Tabla 17. Resultados de la prueba USE+CRMN en pacientes analizados del grupo 2.

| | | Gold Standard | | |
|--------------------------|----------|---------------|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado de la USE+CRMN | Positivo | 19 | 6 | 25 |
| | Negativo | 0 | 18 | 18 |
| Total | | 19 | 24 | 43 |

| 95 % I.C. | | | |
|-----------------------------------|---------|-----------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior |
| Prevalencia de la CDLT | 44,19% | 29,41% | 59,99% |
| Valor global de la USE+CRMN | 86,05% | 71,37% | 94,20% |
| Sensibilidad | 100,00% | 79,08% | 99,52% |
| Especificidad | 75,00% | 52,95% | 89,40% |
| Valor predictivo positivo | 76,00% | 54,48% | 89,84% |
| Valor predictivo negativo | 100,00% | 78,12% | 99,49% |
| Cociente de probabilidad positivo | 4,00 | 2,00 | 8,00 |
| Cociente de probabilidad negativo | 0,00 | --- | --- |
| Índice de Youden | 0.75 | | |

6.6. Comparación de resultados de las pruebas

Cuando analizamos toda la serie objetivamos que la CRMN es más sensible y específica, muestra valores predictivos mayores, tanto positivos como negativos con respecto a la USE; sin que los hallazgos sean estadísticamente significativos ($p=0,289$; $p=0,219$) y como se aprecia en la figura 28.

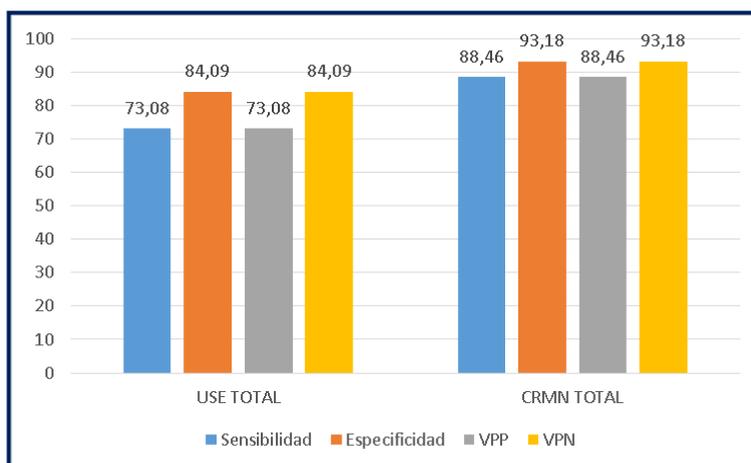


Figura 28. Descripción de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la USE y CRMN en el total de pacientes analizados.

Se detecta que los cocientes de probabilidad difieren en ambas pruebas, el CPP es menor en la USE (4,59) y especialmente elevado en la CRMN (12.97) en el total de la muestra; los correspondientes CPN para USE y CRMN son 0,32 y 0,12, respectivamente; además es especialmente bajo (0,05) cuando las pruebas se realizan de forma combinada.

En la **representación gráfica de comparación de las pruebas por su Cociente de Probabilidad** (ver figura 29), observamos que la CRMN es una prueba siempre mejor que la USE, es decir, confirma más, tanto la presencia como la ausencia de enfermedad. La combinación de las pruebas (USE+CRMN) también es mejor en todos los casos que la USE, pero sólo es mejor que la CRMN para confirmar ausencia de enfermedad.

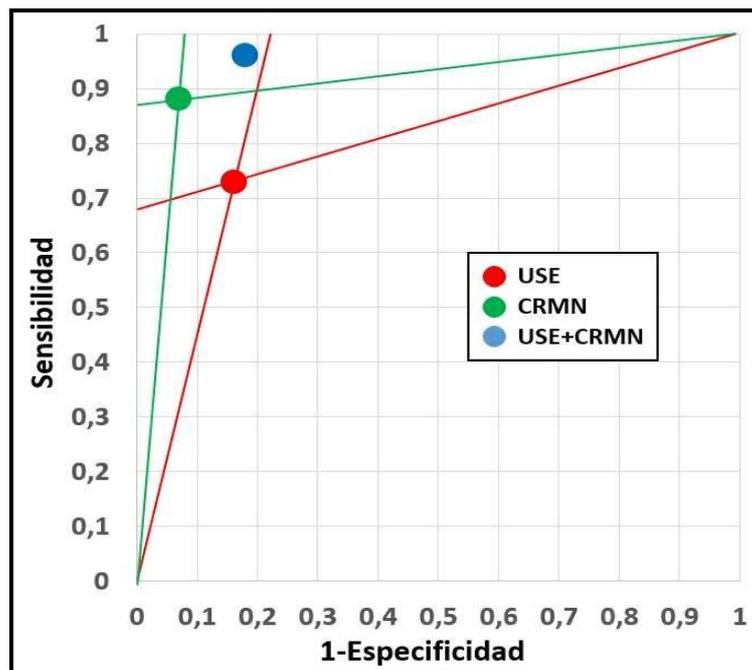


Figura 29. Gráfico de Comparación de Pruebas por Cocientes de Probabilidad en el total de pacientes analizados.

Respecto a la USE se aprecia una mayor sensibilidad en el grupo 2 y mayor especificidad en el grupo 1, objetivando un VPN elevado en todos los grupos (Ver figura 30).

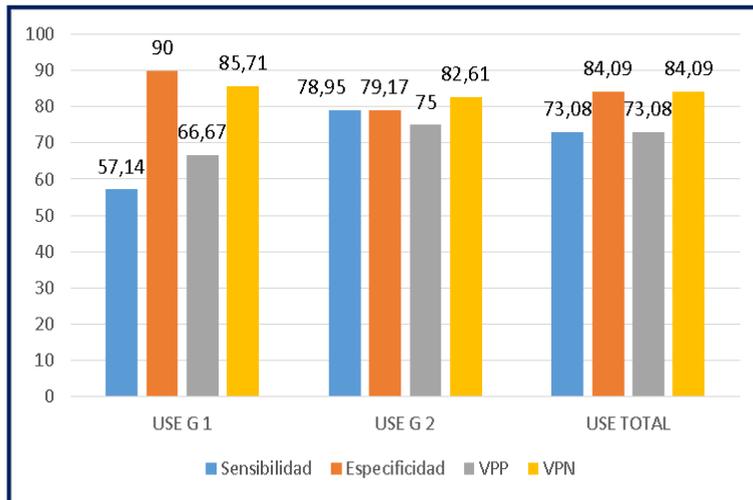


Figura 30. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la USE en la totalidad de los pacientes analizados.

De igual manera, la CRMN presenta una sensibilidad mayor en el grupo 2 (89,47%); a diferencia de la especificidad y el VPP que llegó al 100% en el grupo 1. El VPN se mantiene por encima del 90% en todos los grupos (Ver figura 31).

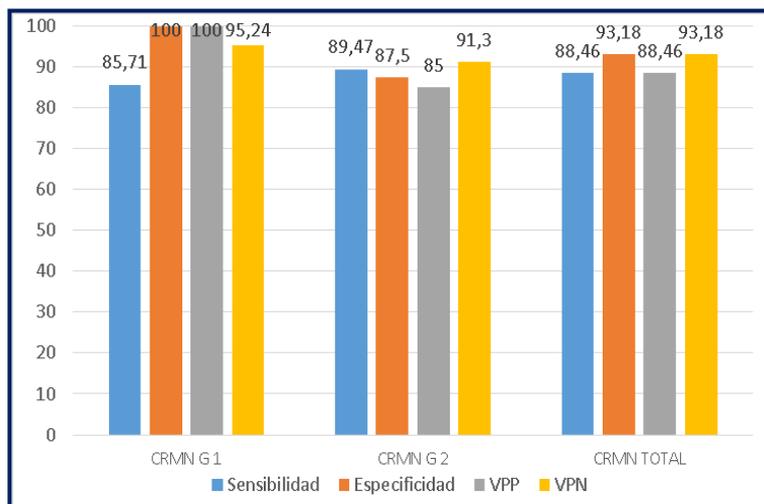


Figura 31. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la CRMN en la totalidad de los pacientes analizados.

En el grupo 1 la CRMN, también es claramente más sensible (85,71%) y específica (100%) que la USE con valores predictivos positivos y negativos mayores (Ver figura 32).

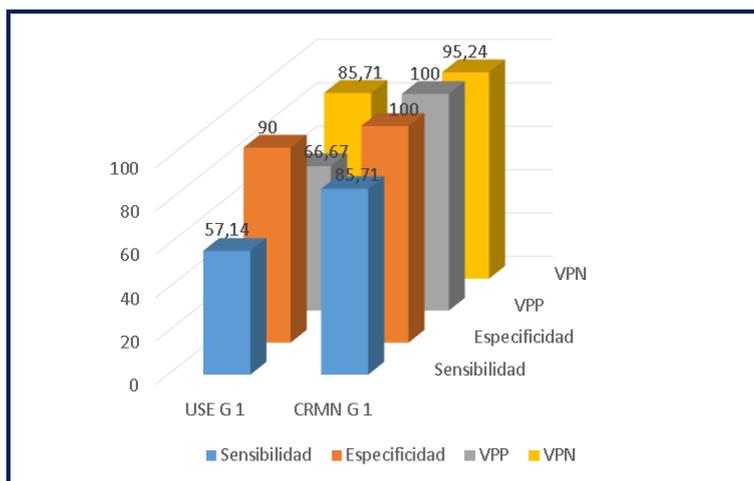


Figura 32. Descripción de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la USE y CRM en el grupo 1.

En la **representación gráfica de comparación de las pruebas por su Cociente de Probabilidad** (ver figura 33), observamos que en el Grupo 1 también la CRMN y la combinación de pruebas son siempre mejor que la USE; pero en este caso la CRMN es ligeramente mejor (CPN=0,14) que la combinación de pruebas (CPN=0,16) para confirmar ausencia de enfermedad (Ver figura 33).

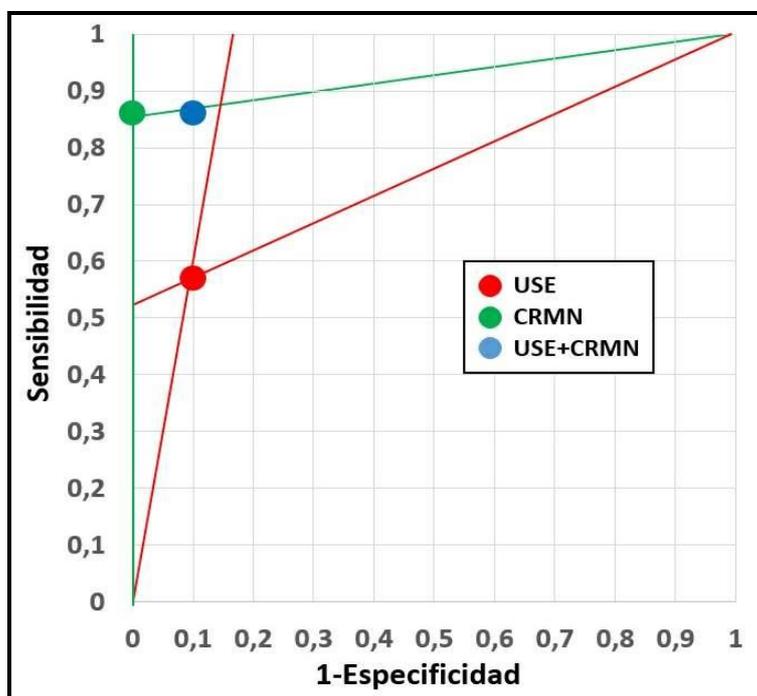


Figura33. Gráfico de Comparación de Pruebas por Cocientes de Probabilidad en el Grupo 1.

En el grupo 2 la CRMN sigue siendo la prueba más sensible y específica, con mayores valores predictivos tanto positivos como negativos (ver figura 34), un CPP de 7,16 y

CPN de 0,12. El valor global detectado fue del 88,37% siendo superior al de la USE (79,07%), así mismo el Índice de Youden se acerca a 1 (0,77), lo cual confirma mayor validez de esta prueba.

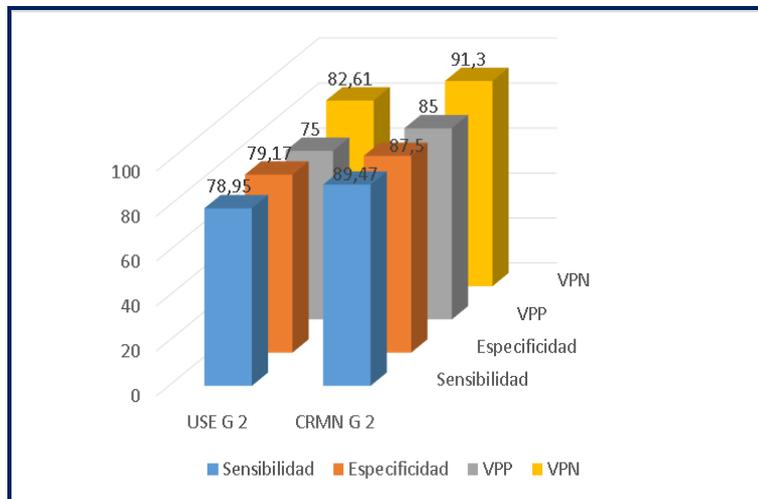


Figura 34. Descripción de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la USE y CRM en el grupo 2.

En la **representación gráfica de comparación de las pruebas por su Cociente de Probabilidad** (ver figura 35), observamos que al igual que en el total de pacientes analizados, la CRMN es una prueba siempre mejor que la USE. La combinación de pruebas (USE+CRMN) es también mejor en todos los casos que la USE, pero sólo es mejor que la CRMN para confirmar ausencia de enfermedad.

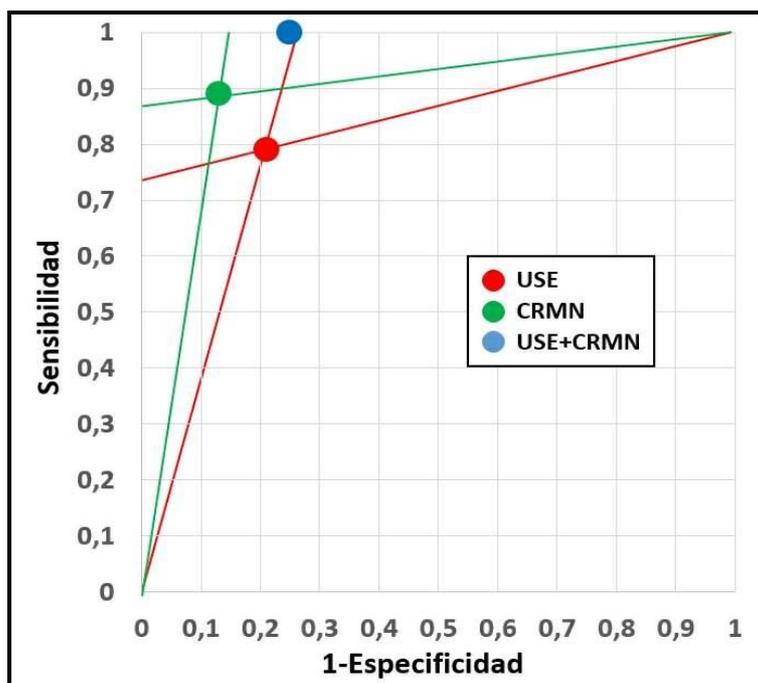


Figura 35. Gráfico de Comparación de Pruebas por Cocientes de Probabilidad en el grupo 2.

Cuando utilizamos ambas pruebas (USE+CRMN) aumenta la sensibilidad y el VPN en todos los grupos (Ver figuras 36, 37 y 38). La sensibilidad aumenta de forma significativa al comparar la USE con la combinación de las pruebas objeto de estudio ($p=0,031$), pero no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el resto de comparaciones ($p=0,125$; $p=0,500$).

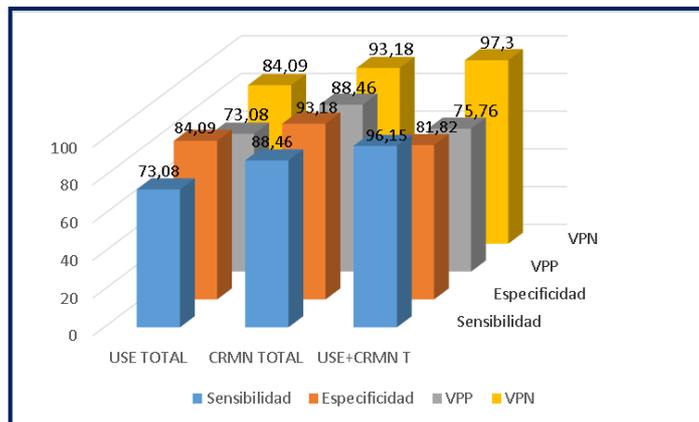


Figura 36. Descripción de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la USE y CRMN en el total de pacientes analizados con su combinación.

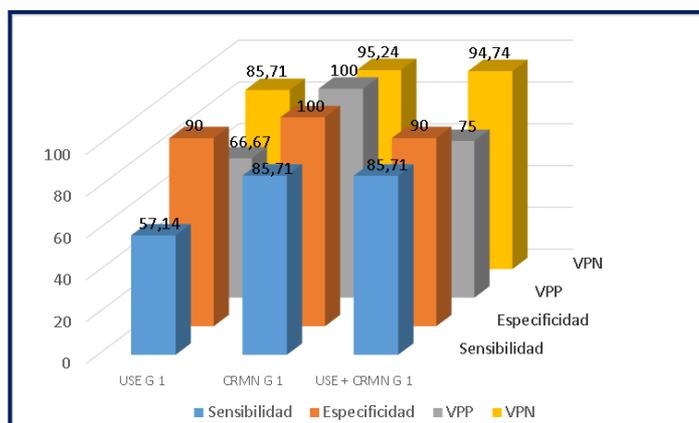


Figura 37. Descripción de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la USE y CRMN en los pacientes del grupo 1 con su combinación.

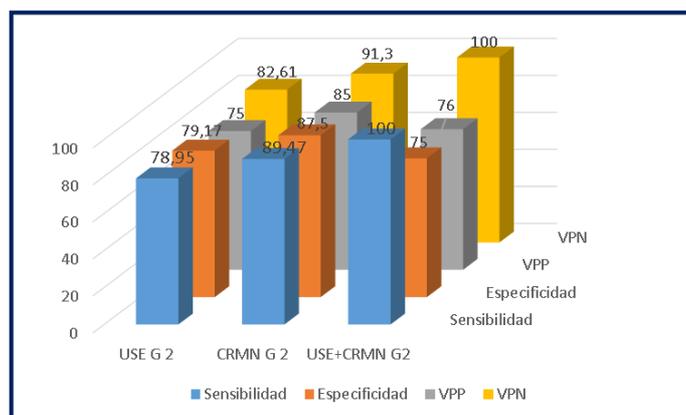


Figura 38. Descripción de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la USE y CRMN en los pacientes del grupo 2 con su combinación.

6.6.1. Comparaciones estadísticas de la sensibilidad, especificidad y valor global

Se compara la sensibilidad, especificidad y valor global de ambas pruebas y su combinación; se calcula el test de McNemar para realizar el contraste de hipótesis.

Teniendo en cuenta que la sensibilidad es la proporción de VP entre los enfermos; para comparar la sensibilidad de los dos test, se selecciona únicamente la población de enfermos valorando los VP de ambas pruebas.

En el total de enfermos ($n=26$); 17 pacientes son identificados como VP en ambas pruebas y solamente 1 paciente no fue identificado como enfermo con ambas técnicas (FN); a su vez se objetivan fallos y aciertos en ambas pruebas donde se aprecian resultados contradictorios entre ellas.

La USE detecto 2 enfermos que fueron negativos con CRMN y 6 enfermos detectados con CRMN que no lo fueron con la USE; estos datos constituyen la tabla de contingencia para determinar los estadísticos del contraste de hipótesis que en este caso en concreto son no significativos con una ($p=0.289$). Estas mismas comparaciones se realizan para el grupo 1 y 2 como se observa en la tabla 18.

A su vez, se contrastan las sensibilidades de las pruebas de manera independiente con la sensibilidad de la combinación de ambas. Se aprecia menor sensibilidad de la USE de forma significativa ($p=0.031$) en comparación con ambas; la sensibilidad para la CRMN en comparación con la combinación de ambas no muestra diferencias significativas ($p=0.500$).

Tabla 18. Comparación de la Sensibilidad.

USE y CRMN Verdaderos Positivos

| | Nº | Ambas VP | Ambas FN | USE VP (acierto USE) CRMN FN (fallo de CRMN) | USE FN (fallo de la USE) CRMN VP (Acierto de CRMN) | Valor-p (Test de McNemar) |
|---------------|----|----------|----------|---|---|---------------------------|
| Global | 26 | 17 | 1 | 2 | 6 | 0.289 |
| Grupo 1 | 7 | 4 | 1 | 0 | 2 | 0.500 |
| Grupo 2 | 19 | 13 | 0 | 2 | 4 | 0.688 |

Test de McNemar: En todos los casos, valor-p en distribución binomial de dos colas.

VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo

USE y Combinado Verdaderos Positivos

| | Nº | Ambas VP | Ambas FN | USE VP Combinado FN | USE FN Combinado VP | Valor-p (Test de McNemar) |
|---------------|----|----------|----------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| Global | 26 | 19 | 1 | 0 | 6 | 0.031 |
| Grupo 1 | 7 | 4 | 1 | 0 | 2 | 0.500 |
| Grupo 2 | 19 | 15 | 0 | 0 | 4 | 0.125 |

Test de McNemar: En todos los casos, valor-p en distribución binomial de dos colas.

VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo

CRMN y Combinado Verdaderos Positivos

| | Nº | Ambas VP | Ambas FN | CRMN VP Combinado FN | CRMN FN Combinado VP | Valor-p (Test de McNemar) |
|---------------|----|----------|----------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| Global | 26 | 23 | 1 | 0 | 2 | 0.500 |
| Grupo 1 | 7 | 6 | 1 | 0 | 0 | --- |
| Grupo 2 | 19 | 17 | 0 | 0 | 2 | 0.500 |

Test de McNemar: En todos los casos, valor-p en distribución binomial de dos colas.

VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo

Por otra parte, teniendo en cuenta que la Especificidad es la proporción de VN entre los sanos; para comparar la especificidad de los dos test, seleccionamos únicamente la población de sanos y valoramos los VN de ambas pruebas.

En el total de sanos (n=44), donde 36 sujetos son identificados como VN en ambas pruebas y solamente 2 sujetos fueron identificados como positivos con ambas técnicas (FP), a su vez se aprecia fallos y aciertos en ambas pruebas; la USE detecta 5 sujetos como (FP), siendo negativos con CRMN, y 1 sujeto detectado como (FP) por CRMN que fue negativo con la USE; estos datos constituyen la tabla de contingencia para determinar los estadísticos del contraste de hipótesis que en este caso son no significativos con una (p= 0.219) (Tabla 19).

Estas mismas comparaciones se realizan para el grupo 1 y 2 como se observa en la tabla 19. A su vez, se contrastan las especificidades de las pruebas de manera independiente con la especificidad de la combinación de ambas. Se aprecia que la especificidad es similar con la USE ($p=1$) en comparación con ambas, a diferencia de la especificidad de la CRMN que es mayor cuando se utiliza de manera independiente a cuando se realiza de forma combinada ($p=0.063$).

Tabla 19. Comparación de la Especificidad.

USE y CRMN Verdaderos Negativos

| | Nº | Ambas VN | Ambas FP | USE VN CRMN FP | USE FP CRMN VN | Valor-p (Test de McNemar) |
|---------|----|----------|----------|----------------|----------------|---------------------------|
| Global | 44 | 36 | 2 | 1 | 5 | 0.219 |
| Grupo 1 | 20 | 18 | 0 | 0 | 2 | 0.500 |
| Grupo 2 | 24 | 18 | 2 | 1 | 3 | 0.625 |

Test de McNemar: En todos los casos, valor-p en distribución binomial de dos colas.

VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo

USE y Combinado Verdaderos Negativos

| | Nº | Ambas VN | Ambas FP | USE VN Combinado FP | USE FP Combinado VN | Valor-p (Test de McNemar) |
|---------|----|----------|----------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| Global | 44 | 36 | 7 | 1 | 0 | --- |
| Grupo 1 | 20 | 18 | 2 | 0 | 0 | --- |
| Grupo 2 | 24 | 18 | 5 | 1 | 0 | --- |

Test de McNemar: En todos los casos, valor-p en distribución binomial de dos colas.

VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo

CRMN y Combinado Verdaderos Negativos

| | Nº | Ambas VN | Ambas FP | RNM VN Combinado FP | RNM FP Combinado VN | Valor-p (Test de McNemar) |
|---------|----|----------|----------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| Global | 44 | 36 | 3 | 5 | 0 | 0.063 |
| Grupo 1 | 20 | 18 | 0 | 2 | 0 | 0.500 |
| Grupo 2 | 24 | 18 | 3 | 3 | 0 | 0.250 |

Test de McNemar: En todos los casos, valor-p en distribución binomial de dos colas.

VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo

EL valor global o eficiencia de la prueba, es la proporción de los aciertos obtenidos por las pruebas a estudio, es decir, la suma de los VP y VN obtenidos. Para la comparación del valor global de los dos test, utilizamos a todos los sujetos, tanto sanos como enfermos y valoramos los aciertos obtenidos por ambas pruebas.

En la población total (n=70), en 53 sujetos ambas pruebas han acertado y son identificados como VP o VN en ambas pruebas y solamente en 3 sujetos se ha errado por completo (FP o FN). A su vez, se aprecian fallos y aciertos en ambas pruebas en 3 y 11 sujetos. Estos datos constituyen la tabla de contingencia para determinar los estadísticos del contraste de hipótesis que en este caso son muy cercanos a la significación estadística (p= 0.057).

Estas mismas comparaciones se realizan para el grupo 1 y 2 como se observa en la tabla 20. A su vez, se contrastan los valores globales de las pruebas de manera independiente con el valor global de la combinación de ambas. En ninguna de las comparaciones existe significación estadística.

Tabla 20. Comparación del Valor Global de la Prueba.

USE y CRMN Verdaderos Positivos + Verdaderos Negativos

| | Nº | Ambas VP+VN | Ambas FP+FN | USE VP+VN CRMN FP+FN | USE FP+FN CRMN VP+VN | Valor-p (Test de McNemar) |
|---------|----|-------------|-------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| Global | 70 | 53 | 3 | 3 | 11 | 0.057 |
| Grupo 1 | 27 | 21 | 1 | 0 | 4 | 0.125 |
| Grupo 2 | 43 | 31 | 2 | 3 | 7 | 0.344 |

Test de McNemar: En todos los casos, valor-p en distribución binomial de dos colas.

VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo

USE y Combinado Verdaderos Positivos + Verdaderos Negativos

| | Nº | Ambas VP+VN | Ambas FP+FN | USE VP+VN Combinado FP+FN | USE FP+FN Combinado VP+VN | Valor-p (Test de McNemar) |
|---------|----|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Global | 70 | 55 | 8 | 1 | 6 | 0.125 |
| Grupo 1 | 27 | 22 | 3 | 0 | 2 | 0.500 |
| Grupo 2 | 43 | 33 | 5 | 1 | 4 | 0.375 |

Test de McNemar: En todos los casos, valor-p en distribución binomial de dos colas.

VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo

CRMN y Combinado Verdaderos Positivos + Verdaderos Negativos

| | Nº | Ambas VP+VN | Ambas FP+FN | CRMN VP+VN Combinado FP+FN | CRMN FP+FN Combinado VP+VN | Valor-p (Test de McNemar) |
|---------------|-----------|-------------|-------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Global | 70 | 59 | 4 | 5 | 2 | 0.453 |
| Grupo 1 | 27 | 24 | 1 | 2 | 0 | 0.500 |
| Grupo 2 | 43 | 35 | 3 | 3 | 2 | 1.000 |

Test de McNemar: En todos los casos, valor-p en distribución binomial de dos colas.

VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso Positivo, FN: Falso Negativo

6.6.2. Valor global de las pruebas

Como se ha mencionado anteriormente valor global de las pruebas (VG), se refiere a la evaluación de los aciertos de la prueba o a la probabilidad de que un individuo sea clasificado correctamente por la prueba. Observamos como se aprecia en la figura 39 que la CRMN tiene un VG elevado en todos los grupos que supera el 90% en el grupo 1 y en la combinación de ambas pruebas; sin encontrar diferencias significativas como se indicó anteriormente.

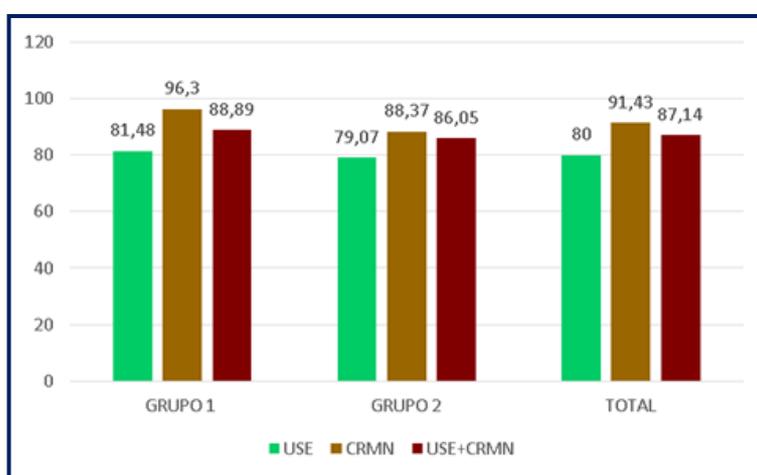


Figura 39. Valor global de las pruebas.

6.6.3. Índice de Youden de las pruebas

El Índice de Youden que representa la validez de la prueba, presenta unos valores más elevados, por encima de 0.77 para la CRMN en todos los grupos analizados en comparación con la USE cuyos valores son inferiores a 0.52. Con lo cual se podría decir, que la CRMN tiene mayor valor diagnóstico respecto a la USE tanto globalmente como en el grupo 1 y en el grupo 2.

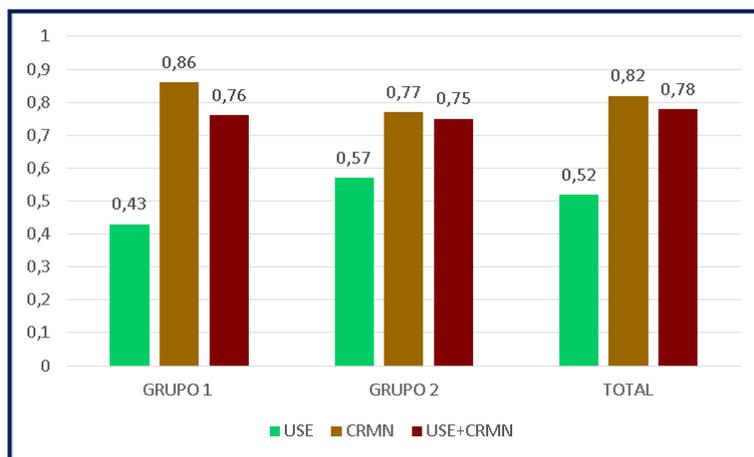


Figura 40. Índice de Youden.

Finalmente mencionar que el Gold estándar usado en nuestra serie fue la CPRE en 21 pacientes, la CIO en 27 pacientes, el seguimiento a 6 meses en 22 pacientes. Dos pacientes no completaron el seguimiento a 6 meses debido a fallecimiento antes de la finalización del estudio en los que además se detectó la presencia de colangiocarcinoma en ambos casos; uno de ellos falleció al mes y otro a los cuatro meses del inicio del estudio.

Se ha dado un caso en el que ha quedado una CDLT residual, a pesar de haberse realizado una extracción de los cálculos mediante CPRE y posteriormente con cirugía, este caso manifestó clínica en los 6 meses de seguimiento, precisando realización de CPRE nuevamente.

Tras la revisión de las historias clínicas hasta diciembre de 2015, en los pacientes a los que no se les realizó CPRE o CIO como Gold estándar, sino que se usó como patrón de oro el seguimiento a 6 meses, se ha detectado la presencia de CDLT en 1 paciente.

7

Discusión

7. Discusión

El presente estudio trata de una comparación prospectiva, observacional, ciego para los exploradores (en cuanto a conocimiento del resultado de las pruebas) de la USE y CRMN, centradas en dos poblaciones relevantes clínicamente que representan un problema diagnóstico en la práctica clínica; en nuestro caso son la sospecha de CDLT en pacientes con episodios de pancreatitis aguda de origen biliar y pacientes con sintomatología biliar que iban a ser sometidos a colecistectomía o en los que presentaban episodios previos de colangitis.

Hasta ahora, ambas técnicas han sido comparadas en poblaciones heterogéneas de pacientes con y sin una causa visualizada de obstrucción del árbol biliar, o en pacientes con y sin dilatación del conducto biliar común (De Lédinghen, et al. 1999; Scheiman JM, et al. 2001; Verma D, et al. 2006; Fernández-Esparrach, et al. 2007; Ledro-Cano D. 2007).

En la mayoría de estudios el Gold estándar utilizado fue la CPRE y la CIO, (De Lédinghen, et al. 1999; Verma D, et al. 2006; Fernández-Esparrach, et al. 2007; Ledro-Cano D. 2007; Giljaca, et al. 2015). El Gold estándar usado en nuestra serie fue la CPRE, CIO y el seguimiento a 6 meses en el caso de los pacientes en los que la cirugía o la CPRE no pudo ser realizada por desaparición de los síntomas clínicos o ausencia de anomalías en la USE y CRMN.

En cuanto a sesgos, se intentó ser riguroso. El sesgo de selección, es mínimo ya que se estudia una serie consecutiva de pacientes en los que es necesario descartar CDLT en la práctica clínica. El sesgo de referencia no parece alto ya que son enfermos que tienen que ser atendidos en el hospital y han sido reclutados tanto en urgencias como en hospitalización, abarcando casi todo el espectro de la enfermedad.

El sesgo de verificación, al influir la positividad de una de las pruebas en estudio sobre la realización de la CPRE, se neutraliza al utilizar otras pruebas de referencia (CIO y ausencia de síntomas en los siguientes seis meses). Así mismo, la realización de la USE fue practicada por dos facultativos, y otros dos diferentes en el caso de la CRMN; lo que facilitó la homogeneidad de los resultados.

No hay, en nuestra serie morbilidad ni mortalidad asociada a la realización de las pruebas; sin haber presentado reacciones adversas o complicaciones derivadas de las mismas, como se ha mencionado anteriormente. En la literatura disponible no es posible determinar estos resultados ya que no están reflejados en los estudios.

Los resultados de las revisiones publicadas que comparaban la USE y CRMN son consistentes con los de la presente investigación, aunque las poblaciones de estudio son diferentes; y en las que no hubo evidencia de una diferencia significativa en la sensibilidad y especificidad entre la USE y CRMN con un valor de $p=0,500$ (De Lédighen, et al. 1999; Fernández-Esparrach, et al. 2007).

De Lédighen; obtuvo valores de sensibilidad para la USE y CRMN del 100%, la especificidad fue del 95,4% y 72,7% respectivamente, el VPP fue del 90,9%, y 62,5% respectivamente, y el VPN fue del 100% en ambas pruebas. La precisión de la USE fue del 96,9% frente a un 82,2% de la CRMN. En el trabajo de Fernández-Esparrach, compararon las pruebas en dos grupos, uno con dilatación no explicada de la vía biliar objetivada en la UST (1) y otro en pacientes con sospecha de CLDT sin dilatación de la vía biliar (2); encontrando como diagnóstico más frecuente la CLDT en ambos grupos (49% y 42% respectivamente), hallando en el primer grupo valores de sensibilidad para USE y CRMN en el del 100% y 90%, respectivamente; especificidad del 91% y 100%, respectivamente; VPP del 91 y 100%, respectivamente; VPN del 100% y 91%, respectivamente; en el segundo grupo los valores de sensibilidad para USE y CRMN fueron del 93% y 87%, especificidad del 81 y 95%, respectivamente; VPP del 78% y 93%, respectivamente; VPN del 94% y 91%, respectivamente; con un valor de $p>0,05$ en todos los casos.

Verma en 2006; publica una revisión en la que la sensibilidad de la USE y de la CRMN para la detección de CDLT fueron 93% y 85%, respectivamente; sus especificidades fueron 96% y 93%, respectivamente. Los VPP fueron 93% y 87%, respectivamente, y los VPN 96% y 92%, respectivamente. Los CPP fueron > a 10 para ambas pruebas, los CPN se acercaron a 0,10 para ambas pruebas. No encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Giljaca, et al; en 2015; tras realizar una revisión sistemática (como se comentó en el planteamiento del problema), determinaron para la USE una sensibilidad entre el 75-100% y una especificidad entre el 85-100% y para la CRMN una sensibilidad entre el 77-100% y una especificidad del 73 al 99% ($p=0,500$).

En nuestra serie encontramos con un IC del 95%, que la sensibilidad de la USE y de la CRMN para la detección de CDLT es del 73,08% y del 88,46%, respectivamente; sus especificidades del 84,09% y 93,18%, respectivamente; con unos VPP para USE del 73,08% y 88,46% para CRMN, los VPN fueron del 84,09% para USE y del 93,18%, para la CRMN. Del mismo modo se hallaron los correspondientes cocientes de probabilidad siendo para la USE (CPP de 4,59 frente al CPN de 0,32) y para la CRMN (CPP de 12,97 y un CPN de 0,12). Sin que los resultados fueran estadísticamente significativos en ninguno de los casos (comparación de sensibilidad $p=0,289$; comparación de especificidad $p=0,219$).

Observamos que cuando se realizan las pruebas de forma combinada la sensibilidad aumenta al 96,15% y la especificidad apenas se modifica, siendo del 81,82%.

En la actualidad; la CRMN se considera el procedimiento más preciso no invasivo para la detección de cálculos en el colédoco, con una sensibilidad del 81-100%, una especificidad del 73-100%, VPP del 63-97%, VPN del 84-100%, y una precisión del 82-92% (Sugiyama M, et al. 1998; Verma D, et al. 2006; Reitz S, et al. 2011). En nuestro estudio, la CRMN al igual que en las reseñas anteriores se posiciona como la prueba diagnóstica más precisa para la detección de CDLT, con una sensibilidad 88,46%, una especificidad del 93,18%, un VPP del 88,46%, un VPN del 93,18%, y una precisión del 91,43%.

En opinión de algunos autores, la USE es una prueba precisa para la detección de CDLT, con una sensibilidad del 84-97%, una especificidad del 86-100%, un VPP del 98-100%, un VPN del 88-97%, y una precisión del 91 al 99% (Sgouros SN, et al. 2006; Garrow D, et al. 2007; Reitz S, et al. 2011); en nuestra serie la USE también se puede considerar como precisa, aunque con valores menores a los determinados para la CRMN; con una sensibilidad del 73,08%, especificidad del 84,09%, VPP del 73,08%, VPN del 84,09%, y una precisión del 80%.

Ledro-Cano D, concluye que la sensibilidad, especificidad y la precisión diagnóstica de la CRMN y la USE son similares. No obstante, la mayoría de los resultados de la USE son ligeramente mejores que los de la CRMN; pero las diferencias, no son estadísticamente significativas. La CRMN al ser un procedimiento no invasivo se considera el primer paso para evaluar a los pacientes con sospecha de CDLT seguido por la USE cuando la CRMN es negativa (Ledro-Cano D. 2007).

Según nuestros resultados ambas pruebas son válidas para la detección de cálculos en el colédoco; a diferencia de los resultados de Ledro-Cano; la CRMN presenta mayor sensibilidad y especificidad que la USE, con un índice de Youden de 0,82 respecto al 0,52 de la USE. También son mejores los valores predictivos positivo y negativo; aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

De Lédinghen, et al, confirma la USE como un procedimiento preciso y no invasivo para el diagnóstico de CDLT; reportaron un 100% de VPN para la USE, excluyendo así la necesidad de más pruebas y de cirugía innecesaria y aunque la CRMN tenía una alta sensibilidad y un alto VPN; concluyen que podría ser una técnica precisa para los pacientes con una contraindicación para la USE. En nuestro estudio la USE, reporta un VPN de 84,09%, siendo superior el de la CRMN (93,18%).

Según la mayoría de literatura la USE y CRMN tienen una alta precisión diagnóstica para la detección de CDLT. Los pacientes con resultado de USE o CRMN positivo deben ser sometidos a CPRE o a la extracción quirúrgica de los cálculos y aquellos con USE o

CRMN negativa no necesitarían la realización de más pruebas. Sin embargo, si los síntomas persisten, se debería continuar con el estudio. En cuanto a la precisión diagnóstica ambas pruebas son semejantes y su elección estará condicionada por la disponibilidad y contraindicaciones de cada una (Giljaca V, et al. 2015).

Una revisión sistemática que compara la USE y la CRMN encontró un valor global similar que sugiere que la elección entre ellas debe basarse en la disponibilidad de recursos, la experiencia y los costos (Verma D, et al. 2006). En nuestra serie el VG es alto en las dos pruebas, con valores muy cercanos a la significación estadística ($p=0.057$).

Consideramos de utilidad la realización de este trabajo ya que sus conclusiones nos pueden orientar en el manejo clínico de esta patología:

- Conociendo la sensibilidad de esta técnica en nuestro hospital para detectar la presencia de CDLT.
- Poder determinar criterios clínicos que nos permitan seleccionar aquellos pacientes que se beneficien en mayor medida de la realización de estas técnicas.
- Analizar la morbilidad y complicaciones relacionadas con la realización de estas técnicas.
- Estimar el ahorro de CPRE realizadas innecesariamente.
- Rentabilizar el uso de exploraciones diagnósticas y terapéuticas en esta patología.

7.1 Limitaciones del estudio

Ha sido especialmente difícil reclutar los pacientes, debido a lo estricto del cronograma del estudio. Esto ha impedido que el tamaño muestral sea suficiente para permitirnos

tener la suficiente potencia estadística y posiblemente obtener unos resultados significativos.

Al perder muchos sujetos de los inicialmente seleccionados, nuestra serie fue muy pequeña; lo que con mayor probabilidad ha impedido realizar conclusiones adecuadas, cuando al observar los resultados de forma global es probable que exista asociación.

Se observa que los IC-95% son muy grandes y en muchos casos muy por encima de lo aceptable, incluso superiores al 40%. Esto es claramente debido a un escaso tamaño de muestra para lo que se está estudiando.

No puede descartarse que en ambas pruebas exista cierta dependencia del operador que pueda verse influida por su experiencia.

Tampoco puede descartarse que las pruebas consideradas como Gold estándar puedan tener algún FP o FN; aunque por su baja probabilidad consideramos que están adecuadamente elegidas como Gold estándar.

8

Conclusiones

8. Conclusiones

Con el número de casos estudiado para el diagnóstico de la coledocolitiasis y una vez aplicadas las pruebas sujeto de estudio, podemos concluir que:

1. Tanto la USE como la CRMN tienen elevada sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.
2. La CRMN presenta mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo que la USE, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.
3. En pacientes con pancreatitis aguda de causa biliar, la CRMN se asocia a mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo que la USE, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.
4. En pacientes con pancreatitis aguda de causa biliar, la combinación de USE y CRMN no aumenta la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo ni el valor predictivo negativo.
5. En pacientes con sospecha clínica de coledocolitiasis, la CRMN se asocia a mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo que la USE, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.
6. En pacientes con sospecha clínica de coledocolitiasis, la combinación de USE y CRMN aumenta la sensibilidad, y el valor predictivo negativo.

7. Según las comparaciones por los cocientes de probabilidad podemos decir que la CRMN es siempre mejor que la USE para confirmar y descartar enfermedad; pero siendo la combinación de las pruebas únicamente mejor para descartar la presencia de CDLT.

8. El valor global de la CRMN con respecto a la USE es superior tanto para el grupo de pacientes con pancreatitis aguda de causa biliar, como para el grupo de pacientes con sospecha clínica de coledocolitiasis, sin ser estadísticamente significativos.

9. Con los resultados obtenidos, podemos decir, que, en nuestra serie, parece la CRMN la prueba de elección para el diagnóstico de la CDLT y que se debe complementar con la USE en los caso más complejos o más dudosos.

9

Bibliografía

9. Bibliografía

Ahrendt SA, Pitt HA. Vía biliar. En: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors). Sabiston. Tratado de cirugía. 17a ed. Vol II. Madrid: Elsevier Saunders; 2005. p. 1597-642.

Algieri, R. D, Ferrante, M. S, Ugartemendía, J. S, Bernadou, M. M, Pina, L. Álvarez, E. A. Trígono cistohepático: área crítica anatómica para la seguridad quirúrgica. *Int. J. Morphol.*, 32(3):860-865, 2014.

Allescher H.D. Papilla of Vater: structure and function. *Endoscopy* 1989, dec; 21 (suppl 1): 324-329.

Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardener MJ. *Statistics with confidence*, 2ª ed. Bristol: BMJ Books, 2000. ISBN: 978-0-7279-1375-3.

Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, BenMenachem T, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 467-473.

ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1-9.

Attasaranya S, Cheon YK, Vittal H, Howell DA, Wakelin DE, Cunningham JT, et al. Large-diameter biliary orifice balloon dilation to aid in endoscopic bile duct stone removal: a multicenter series. *Gastrointest Endosc.* 2008 Jun;67(7):1046-52.

Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. *Med Clin North Am.* 2008 Jul;92(4):925-60.

Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102-11.

Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2004 Aug;99(8):1455-60.

Bates T, Harrison M, Lowe D, et al. Longitudinal study of gall stone prevalence at necropsy. *Gut*. 1992;33.

Bencini L, Tommasi C, Manetti R, Farsi M. Modern approach to cholecysto-choledocholithiasis. *World J Gastrointest Endosc*. 2014 Feb 16;6(2):32-40.

Blair RC, Taylor RA. *Biostatistics for the Health Sciences*. Ed. Prentice Hall. 1ª edición 2007. ISBN: 0131176609.

Boyden E.A. The sphincter of Oddi in man and certain representative mammals. *Surgery* 1937; 1: 25-37.

Bueno Lledó J, Ibáñez Cirió JL, Torregrosa Gallud A, López Andújar R. Elaboración de un score predictivo preoperatorio de coledocolitiasis. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(9): 511-518.

Burke DR, Lewis CA, Cardella JF, Citron SJ, Drooz AT, Haskal ZJ, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S243–6.

Bustamante M, Cainzos M, Barreiro F, et al. La coledocoduodenostomía en la litiasis de la vía biliar principal. *Rev Esp Enferm Dig* 1988; 73: 359-63.

Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1085–101.

Cainzos M, Bustamante M, Potel J, Puente JL. Coledocolitiasis secundaria y residual. *Rev Esp Enferm Dig* 1989; 75: 127-34.

Cervantes J, Rojas G, Antón J. Conductas actuales ante la litiasis coledociana. *Cir Ciruj*. 1999; 67(2):49-53.

Cervantes J. Coledocolitiasis: evolución del diagnóstico y tratamiento. - *Rev Colomb Cir*, 2002; 17 (1) 49-56.

Cetta FM. Bile infection documented as initial event in the pathogenesis of brown pigment biliary stones. *Hepatology* 1986;6:482-9.

Chan AC, Ng EK, Chung SC, Lai CW, Lau JY, Sung JJ, et al. Common bile duct stones become smaller after endoscopic biliary stenting. *Endoscopy* 1998;30(4):356-9.

Classen M, Demling L. Endoskopische sphinkterotomie der papila vateri und steinextraktion aus dem ductus choledochus. *Dtsch Med Wochenschr*. 1974;99(11):496-7.

Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg* 2004;239:28-33.

Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985;26(7):724-9.

Csendes A, Burdiles P, Diaz JC. Present role of classic open choledochostomy in the surgical treatment of patients with common bile duct stones. *World J Surg*. 1998 Nov;22(11):1167-70.

Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 12;12:CD003327.

De la Garza-Villaseñor L. Aspectos históricos de la anatomía quirúrgica de las vías biliares y la colecistectomía. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 66, Núm. 4, 2001.

de Lédighen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, et al. Diagnosis of choledocholithiasis: ¿EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 26-31.

De Lisi S, Leandro G, Buscarini E. Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:367-374.

Di Giorgio P, Manes G, Grimaldi E, Schettino M, D'Alessandro A, Di Giorgio A, et al. Endoscopic plastic stenting for bile duct stones: stent changing on demand or every 3 months. A prospective comparison study. *Endoscopy* 2013;45(12):1014–7.

Diehl AK, Holleman DR Jr, Chapman JB, Schwesinger WH, Kurtin WE. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med.* 1997;157:1674-1678.

Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:1–19.

DiSario J, Chuttani R, Croffie J, Liu J, Mishkin D, Shah R, et al. Biliary and pancreatic lithotripsy devices. *Gastrointest Endosc.* 2007 May;65(6):750-6.

Easler JJ, Sherman S. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for the Management of Common Bile Duct Stones and Gallstone Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015 Oct;25(4):657-75

Einstein DM, Lapin SA, Ralls PW, Halls JM. The insensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis. *AJR Am J Roentgenol.* 1984 Apr;142(4):725-8.

Ellis RD, Jenkins AP, Thompson RP, Ede RJ. Clearance of refractory bile duct stones with extracorporeal shockwave lithotripsy. *Gut* 2000;47:728–31.

Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117:632.

Farreras Valenti P. y Rozman C. *Medicina Interna.* Ed. Harcourt. 16ª Edición, 2008.

Fernandez-Esparrach G, Gines A, Sanchez M, Pages M, Pellise M, Fernandez-Cruz L, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatobiliary diseases: A prospective study. *American Journal of Gastroenterology* 2007;102(8):1632–9.

Fitzgerald JE, White MJ, Lobo DN. Courvoisier's gallbladder: law or sign? *World J Surg* 2009; 33:886.

Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BP, Rodgers M. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy. *Br J Surg*. 2012 Feb;99(2):160-7.

Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909–18.

Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:127.

Frydrychowicz A., Lubner M.G., Brown J.J, et al. Hepatobiliary MR imaging with gadolinium-based contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:492-511.

Gabbert C, Warndorf M, Easler J, Chennat J. Advanced techniques for endoscopic biliary imaging: cholangioscopy, endoscopic ultrasonography, confocal, and beyond. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013;23(3):625–46.

Garrow D, Miller S, Sinha D, et al. Endoscopic ultrasound: a meta-analysis of test performance in suspected biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:616-623.

Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 26;2:CD011549.

Glenn F, Grafe WR Jr. Historical events in biliary surgery. *Arch Surg* 1966; 93(5): 848-52.

Godfrey EM, Rushbrook SM, Carroll NR. Endoscopic ultrasound: a review of current diagnostic and therapeutic applications. *Postgrad Med J* 2010;86:346-353.

Griffin N., Charles-Edwards G., and Grant L.A. Magnetic resonance cholangiopancreatography: the ABC or MRCP. *Insights Imaging* 2012;3:11-21.

Grubnik VV, Tkachenko AI, Ilyashenko VV, Vorotyntseva KO. Laparoscopic common bile duct exploration versus open surgery: comparative prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2012 Aug;26(8):2165-71.

Guibaud L, Bret PM, Reinhold C, et al. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: Diagnosis with MR cholangiography. *Radiology* 1995;197:109–15.

Gupta N, Poreddy V, Al-Kawas F. Endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:169-176.

Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2:CD010339.

Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. T-tube drainage versus primary closure after laparoscopic common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD005641.

Halldestam I, Enell EL, Kullman E, et al. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg.* 2004;91:734-738.

Hashmonai M, Kopelman D, An anomaly of extrahepatic biliary sistem. *Arch surg.* 1995;130:673-675.

Haubrich WS. Calot of the triangle of Calot. *Gastroenterology.* 2002 Nov;123(5):1440.

Hermann RE. The spectrum of biliary stone disease. *Am J Surg* 1989; 158:171–173.

Hess W. Enfermedades de las vías biliares y del páncreas. 3ª ed. Barcelona: Científico médica; 1980.

Hintze RE, Adler A, Veltzke W. Outcome of mechanical lithotripsy of bile duct stones in an unselected series of 704 patients. *Hepatogastroenterology* 1996;43:473–6.

Hochberger J, Bayer J, May A, Mühldorfer S, Maiss J, Hahn EG, et al. Laser lithotripsy of difficult bile duct stones: results in 60 patients using a rhodamine 6G dye laser with optical stone tissue detection system. *Gut* 1998;43(6):823–9.

Holzknacht N, Gauger J, Sackmann M, et al. Breath-hold MR cholangiography with snapshot techniques: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology*. 1998;206:657-664.

Hong WD, Zhu QH, Huang QK. Endoscopic sphincterotomy plus endoprosthesis in the treatment of large or multiple common bile duct stones. *Dig Endosc* 2011;23(3):240–3.

Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Kato N, Kamijima T, Graham DY, et al. Biliary stenting in the management of large or multiple common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2010;71(7):1200–3.

Houdart R, Perniceni T, Darne B, et al. Predicting common bile duct lithiasis: determination and prospective validation of a model predicting low risk. *Am J Surg* 1995; 170:38.

Hoyuela C, Cougat E, Pretcha P, Collera P, Espinos J, Marco C. Must ERCP be routinely performed if choledocholithiasis is suspected?. *Digestive Surgery* 1999;16(5):411–4.

Hungness ES, Soper NJ. Management of common bile duct stones. *J Gastrointest Surg* 2006 Apr;10(4):612-9.

Hunter JG. Laparoscopic transcystic common bile duct exploration. *Am J Surg* 1992; 163:53.

Ishikawa M, Tagami Y, Toyota T, et al. Can three-dimensional helical CT cholangiography before laparoscopic cholecystectomy be a substitute study for endoscopic retrograde cholangiography? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10:351.

Jakobs R, Adamek HE, Maier M, Krömer M, Benz C, Martin WR, et al. Fluoroscopically guided laser lithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for retained bile duct stones: a prospective randomised study. *Gut* 1997;40(5):678–82.

Jiménez Cuenca I, del Olmo Martínez L, Pérez Homs M. Helical CT without contrast in choledocholithiasis diagnosis. *Eur Radiol* 2001; 11:197.

Joachim, H. Papyrus Ebers. Berlin, G. Reimer, 1890.

Johnson AG, Hosking SW. Appraisal of the management of bile duct stones. *Br J Surg* 1987;74:555–60.

Kaufman HS, Magnuson TH, Lillemoie KD, et al. The role of bacteria in gallbladder and common duct stone formation. *Ann Surg* 1989;209:584–92.

Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointestinal Endosc.* 1974;20(84):148-51.

Kim HJ, Choi HS, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, et al. Factors influencing the technical difficulty of endoscopic clearance of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2007;66(6):1154–60.

Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:15-26.

Ko CW, Lee SP. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointest Endosc* 2002;56(Suppl 6):S165–9.

Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005; 54: 271-275.

Kratzer W, Mason RA, Kächele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound.* 1999;27:1–7.

Kroh M, Chand B. Choledocholithiasis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Clin North Am* 2008;88(5):1019–31.

Kurumi Y, Tani T, Hanasawa K, Kodama M. The prevention of bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy from the point of view of anatomic variation. *Surg Laparosc endosc.* 2000;10:192-199.

Lacaine F, Corlette MB, Bismuth H. Preoperative evaluation of the risk of common bile duct stones. *Arch Surg.* 1980 Sep;115(9):1114-6.

Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions-examples employing nuclear magnetic-resonance. *Nature* 1973; 242(5394):190-191.

Leach M. Nobel prize in physiology or medicine 2003 awarded to Paul Lauterbur and Peter Mansfield for discoveries concerning magnetic resonance imaging. *Physics in Medicine and Biology* 2003; 1-2.

Ledro-Cano D. Suspected choledocholithiasis: endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography? A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:1007–1011.

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:97–103.

Lyons MA, Wittenburg H. Susceptibility to cholesterol gallstone formation: evidence that LITH genes also encode immune-related factors. *Biochim Biophys Acta* 2006;1761:1133–47.

Machi J, Johnson JO, Deziel DJ, et al. The routine use of laparoscopic ultrasound decreases bile duct injury: a multicenter study. *Surg Endosc* 2009; 23:384.

Majeed AW1, Ross B, Johnson AG, Reed MW. Common duct diameter as an independent predictor of choledocholithiasis: is it useful? *Clin Radiol.* 1999 Mar;54(3):170-2.

Mann 1994 Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 1994;81(6):890–3.

Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, Appalaneni V, Decker GA, Early D, Evans JA, Fanelli RD, Fisher D, Fisher L, et al. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:731–744.

Martínez Mier G, Reyes Devesa HE. McBurney: the incision, the point, and the surgeon. *Ciruj. Gen. Vol. 29 Núm. 1 – 2007*.

McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Ann Surg*. 1968;167(5):752-6.

McHenry L, Lehman G. Difficult bile duct stones. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9(2):123–32.

Mciver M A. An instrument for visualizing the interior of the common duct at operation. *Surgery* 1941;(9):112-114.

Mirizzi PL. La colangiografía durante las operaciones de las vías biliares, *Bol y Trab de la Soc de Cir de Buenos Aires* 1932;6:1133-1161.

Modlin I.M. and Ahlman H. Oddi: the paradox of the man and the sphincter. *Arch Surg* 1994;129(5):549-556.

Morgenstern L. Carl Langebuch and the first cholecystectomy. *Surg Endosc* 1992;6:113-4.

Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Fossard DP. Prospective randomised study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. *BMJ* 1987; 294: 470-4.

Neuhaus H, Feussner H, Ungeheuer A, et al. Prospective evaluation of the use of endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy* 1992;24:745.

Neuhaus H, Zillinger C, Born P, Ott R, Allescher H, Rösch T, Classen M. Randomized study of intracorporeal laser lithotripsy versus extracorporeal shock-wave lithotripsy for difficult bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 1998 May;47(5):327-34.

Oddi R. D'une disposition à sphincter speciale de l'ouverture du canal choledoque. *Arch Ital Biol* 1887; 8: 317.

O'Neill CJ, Gillies DM, Gani JS. Choledocholithiasis: overdiagnosed endoscopically and undertreated laparoscopically. *ANZ J Surg* 2008; 78:487.

Orenstein SB, Marks JM, Hardacre JM. Technical aspects of bile duct evaluation and exploration. *Surg Clin North Am.* 2014 Apr;94(2):281-96.

Ortega D, Seguel S. historia del ultrasonido: el caso Chileno *Rev. chil. radiol.* 2004;10 (2):89-92.

Paul A, Millat B, Holthausen U, Sauerland S, Neugebauer E. Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery (E.A.E.S.). Diagnosis and treatment of common bile duct stones (CBDS). Results of a consensus development conference. *Surg Endosc.* 1998 Jun;12(6):856-64.

Perissat J, Huibregtse K, Keane FB, et al. Tratamiento de los cálculos del colédoco en la era de la colecistectomía laparoscópica. *Br. J. Surg (edición española)* 1994;81:799-810.

Petelin JB. Laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc* 2003;17:1705.

Phillips E, Daykhovsky L, Carroll B, Gershman A, Grundfest WS. Laparoscopic cholecystectomy: instrumentation and technique. *J Laparoendosc Surg* 1990;1:3-15.

Piraka C, Shah RJ, Awadallah NS, et al. Transpapillary cholangioscopy-directed lithotripsy in patients with difficult bile duct stones. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(11):1333–8.

Polkowski M, Palucki J, Regula J, et al. Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in non-jaundiced patients. *Gut* 1999; 45:744.

Praderi R. Sintesi storica ed evoluzione delle conoscenze in tema di malattie biliopancreatiche e dei concetti che hanno informato la loro terapia, in *Malattie Delle Biliari e del pancreas*, Roma 1990; vol. II, 2532-62.

Prat F, Amouyal G, Amouyal P, Pelletier G, Fritsch J, Choury AD, et al. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common bile duct lithiasis. *Lancet* 1996; 347:75–79.

Prat F, Meduri B, Ducot B, et al. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999; 229:362.

Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993; 119:606-19.

Reitz S, Slam K, Chambers LW. Biliary, pancreatic, and hepatic imaging for the general surgeon. *Surg Clin North Am*. 2011 Feb;91(1):59-92.

Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003; 139: 547-557.

Saccomani G, Durante V, Magnolia MR, Ghezzi L, Lombezzi R, Esercizio L, et al. Combined endoscopic treatment for cholelithiasis associated with choledocholithiasis. *Surg Endosc*. 2005 Jul;19(7):910-4.

Sackmann M, Holl J, Sauter GH, Pauletzki J, von Ritter C, Paumgartner G. Extracorporeal shockwave lithotripsy for clearance of bile duct stones resistant to endoscopic extraction. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jan;53(1):27-32.

Salek J, Livote E, Sideridis K, Bank S. Analysis of risk factors predictive of early mortality and urgent ERCP in acute cholangitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2009; 43(2):171–5.

Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, et al. Gallbladder disease in pima indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med.* 1970;283:1358–1364.

Sarli L1, Costi R, Gobbi S, Sansebastiano G, Roncoroni L. Asymptomatic bile duct stones: selection criteria for intravenous cholangiography and/or endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Nov;12(11):1175-80.

Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, Elta GH, Nostrant TT, Chey WD, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2900-2904.

Schreiber F, Gurakuqi GC, Trauner M. Endoscopic intracorporeal laser lithotripsy of difficult common bile duct stones with a stone-recognition pulsed dye laser system. *Gastrointest Endosc* 1995;42(5):416–9.

Sgouros SN, Bergele C. Endoscopic ultrasonography versus other diagnostic modalities in the diagnosis of choledocholithiasis. *Dig Dis Sci.* 2006 Dec;51(12):2280-6.

Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:981–96.

Shanbhogue AK, Tirumani SH, Prasad SR, Fasih N, McInnes M. Benign biliary strictures: a current comprehensive clinical and imaging review. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Aug;197(2):W295-306.

Shaw MJ, Mackie RD, Moore JP, Dorsher PJ, Freeman ML, Meier PB, et al. Results of a multicenter trial using a mechanical lithotripter for the treatment of large bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 1993;88:730–3.

Sheffield KM, Riall TS, Han Y, Kuo YF, Townsend CM Jr, Goodwin JS. Association between cholecystectomy with vs without intraoperative cholangiography and risk of common duct injury. *JAMA.* 2013 Aug 28;310(8):812-20.

Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci T, Chuttani R. Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1996;110:589–597.

Soto JA, Velez SM, Guzmán J. Choledocholithiasis: diagnosis with oral-contrast-enhanced CT cholangiography. *Am J Roentgenol* 1999;172:943.

Soto JA, Alvarez O, Múnera F, et al. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *Am J Roentgenol* 2000;175:1127.

Staritz M, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH. Endoscopic papillary dilatation, a possible alternative to endoscopic papillotomy. *Lancet* 1982;1(8284):1306–7.

Stefanidis G, Christodoulou C, Manolakopoulos S, Chuttani R. Endoscopic extraction of large common bile duct stones: a review article. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(5):167–79.

Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya J. Magnetic resonance cholangiography using half-Fourier acquisition for diagnosing choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol* 1998 Oct;93(10):1886-90.

Swahn Fredrik. Aspects of interventional endoscopic treatment of common bile duct stones. Stockholm, 2012:9.

Tandon M and Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:705709.

Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984; 101:171.

Thomas M, Howell DA, Carr-Locke D, Mel Wilcox C, Chak A, Raijman I, et al. Mechanical lithotripsy of pancreatic and biliary stones: complications and available treatment options collected from expert centers. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):1896–902.

Toh SKC, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the south of England. *Gut* 2000;46(2):239–43.

Tompkins RK. Coledocolitiasis y colangitis. En: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis, ed. *Operaciones abdominales*. X México: Panamericana, 2002: 629-42.

Topal B, Aerts R, Penninckx F. Laparoscopic common bile duct stone clearance with flexible choledochoscopy. *Surg Endosc* 2007 Dec;21(12):2317-21.

Trikudanathan G, Navaneethan U, Parsi MA. Endoscopic management of difficult common bile duct stones. *World J Gastroenterol* 2013;19(2):165–73.

Urakami Y, Seifert E, Butke H. Peroral direct cholangioscopy (PDCS) using routine straight-view endoscope: first report. *Endoscopy* 1977;9(1):27–30.

Vayre P. Traitement de la lithiase de la voie biliaire principale. *J Chir* 1989; 126: 28-33.

Velázquez Mendoza JD, Alfredo Medina Doroteo, Alfredo Jesús Vega Malagón. Factores predictivos para el diagnóstico temprano de coledocolitiasis. Volumen 32, Núm. 1. Enero-Marzo 2010.

Venu RP, Geenen JE. Diagnosis and treatment of diseases of the papilla. *Clin Gastroenterol* 1986, Apr;15(2):439-456.

Verbese JE, Birkett DH. Common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Surg Clin North Am* 2008;88(6):1315–28.

Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:248-254.

Walker AR, Segal I, Posner R, et al. Prevalence of gallstones in elderly black women in Soweto, Johannesburg, as assessed by ultrasound. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1383–1385.

Wallner BK, Schumacher KA, Weidenmaier W, Friedrich JM. Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-enhanced fast sequence. *Radiology* 1991;181:805–808.

Warttig S, Ward S, Rogers G. Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014 Oct 30;349:g6241.

Weigt J, Kandulski A, Malfertheiner P. Technical improvement using ultra-slim gastroscopes for direct peroral cholangioscopy: analysis of the initial learning phase. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22(1):74–8.

Weinberg BM, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4: CD004890.

Yin Z, Xu K, Sun J, Zhang J, Xiao Z, Wang J, et al. Is the end of the T-tube drainage era in laparoscopiccholedochotomy for common bile duct stones is coming? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2013;257(1):54–66.

Zidi SH, Prat F, Guen OL, Rondeau Y, Rocher L, Fritsch J, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999; 44:118–122.

