



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA GENERAL

MOISÉS FACUNDO RIVERA CÁRDENAS

TITULADO

Pruebas de función hepática seriadas como factores
pronósticos de resolución espontánea de coledocolitiasis.

DIRECTOR DE TESIS

DR. DAVID DANIEL ESMER SÁNCHEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL

DIRECTOR METODOLÓGICO.

DR. JESÚS MARTÍN SÁNCHEZ AGUILAR. †

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL

TITULO DE TESIS
PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA SERIADAS COMO FACTORES PRONÓSTICOS DE RESOLUCIÓN
ESPONTANEA DE COLEDOLITIASIS.

PRESENTA
MOISÉS FACNDO RIVERA CÁRDENAS

Firmas

Asesor de tesis Dr. David Daniel Esmer Sánchez Jefe de cirugía hospital central Dr. I.M.P.	
Asesor Metodológico Dr. Jesús Martín Sánchez Aguilar †	
Sinodales	
Dr. Jorge Aguilar García Cirujano adscrito división de cirugía general hospital central Dr. I.M.P.	
Dr. Alejandro Muñiz Goldaracena Cirujano adscrito división de cirugía general hospital central Dr. I.M.P.	
Dr. Mario Alberto Espinoza del Río Cirujano adscrito división de cirugía general hospital central Dr. I.M.P.	
M. en C. Ma. Del Pilar Fonseca Leal Jefa de investigación y posgrado clínico de la facultad de medicina	Dr. David de Daniel Esmer Sánchez Coordinador de la especialidad de Cirugía General



RESUMEN

Introducción:

La enfermedad litiásica biliar tiene una prevalencia mundial de 5-25% y en México es de 5 a 26% respectivamente, es la segunda causa de internamiento relacionado a las consultas que implican el sistema digestivo y es la principal causa de indicación quirúrgica. Y hasta un 15% de estos pacientes presentan como complicación coledocolitiasis (CDLT).

La CDLT es una patología de difícil diagnóstico, sin embargo, en los últimos 30 años ha cambiado, gracias al avance en los estudios diagnósticos de imagen. Aun así, no había un consenso mundial para su estudio y manejo, ya que, no se cuenta con los mismos recursos en cada unidad hospitalaria; es por eso que, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) tratando de remediar esta situación creó un algoritmo diagnóstico para la predicción de coledocolitiasis alcanzando una sensibilidad del 50%, sin embargo, aun no se conoce en cuántos de esos pacientes con riesgo de coledocolitiasis hubo migración de lito, ya que no hay un seguimiento en tiempo de los factores asociados. En este estudio decidimos realizar ese seguimiento con las pruebas de función hepática para revalorar a las 48 hrs del diagnóstico y así evitar un número innecesario de CPRE's y analizar si la variabilidad de estos factores nos pueden predecir la resolución espontánea de la coledocolitiasis.

Objetivos:

Principal: Analizar si la variabilidad de las PFH seriadas pronostican la resolución espontánea de coledocolitiasis.

Como objetivos secundarios: Evaluar sensibilidad y especificidad de la GGT en la muestra estudiada.



Evaluar si el cambio en los factores predictores de coledocolitiasis pronostican migración espontánea de lito, en la reclasificación de riesgo a las 48 hrs.

Material y métodos:

Se realizó un estudio prospectivo analítico y de cohorte del 01 de abril del 2017 al 15 de enero del 2018, que incluyó pacientes mayores de 18 años con riesgo alto o moderado de coledocolitiasis según algoritmo de la ASGE. Se les tomó pruebas de función hepática seriadas a las 24 y 48 hrs del diagnóstico y se reclasificaron en la escala de riesgo, siguiendo las recomendaciones de tratamiento de la ASGE. Se documentaron los casos de coledocolitiasis o la ausencia de esta con colangiografía intraoperatoria (CIO) y CPRE.

Resultados:

Se incluyeron 67 pacientes con riesgo moderado y alto de coledocolitiasis en el periodo de estudio con rangos de edad de 18-88 años y media de 46 años, 75% mujeres y 25% hombres. Se obtuvieron 58 casos (87%) con riesgo alto de CDLT al inicio y 9 (13%) con riesgo moderado. Se identificó lito en 32 (49%) y en 35 (51%) no presentaron litiasis.

A las 48 horas con la reclasificación del riesgo de padecer CDLT sólo 28 pacientes permanecieron con riesgo alto, 20 tenían lito en procedimiento (72%) y 8 no (28%), En 35 (60%) disminuyó la estadificación de riesgo; 30 fueron de riesgo alto y 5 de moderado. Los que descendieron de riesgo alto, en 21 (70%), no se encontró lito y en 9 (30%) se encontró lito. De los 9 casos que fueron estadificados en riesgo moderado de CDLT al inicio, 5 (55.55%) descendieron a riesgo bajo de CDLT en la reclasificación a las 48 horas y se reportó 1 (20%) con hallazgo de lito en procedimiento, 4 permanecieron en riesgo moderado de CDLT y 1 (25%) se encontró con lito en procedimiento. En el análisis de los descensos de las pruebas de función hepática se encontró que las transaminasas no tuvieron significancia estadística pero si para la disminución de la bilirrubina total y la bilirrubina directa. Se encontró una sensibilidad de 52% y especificidad del 80%



para la bilirrubina total con un descenso $\geq 2.37\text{mg/dL}$ y de 67% de sensibilidad y 66% de especificidad para la Bilirrubina directa con un descenso $\geq 1\text{mg/dL}$. Se realizó regresión logística de las variables significativas encontrando una probabilidad de migración del lito de 27 veces para bilirrubina total y de 1.15 para la directa en nuestro rango de estudio y multiplicando el riesgo por 1.16 por cada mg descendido.

Conclusión:

Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio se puede inferir que la variabilidad de las PFH puede ser un factor pronóstico para predecir la migración espontánea del lito y con ello la resolución espontánea de coledocolitiasis en pacientes con riesgo moderado o alto.



AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, mi compañera de vida, por su apoyo, por todos los sacrificios, la motivación que me brinda cada día y su inagotable amor que disimuló las ausencias e hizo las distancias cortas.

A mis padres por su apoyo incondicional, por su esfuerzo y sacrificio para conmigo, por ser siempre un ejemplo y permanecer pendientes de mí en todo momento.

A los adjuntos de la división de cirugía, mis maestros, por la enseñanza transmitida dentro y fuera del quirófano.

A mis compañeros de residencia con quienes compartí esta inigualable experiencia.

A todo el personal del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” pieza fundamental de esta institución con quienes compartí experiencias y enriquecieron cada uno a su manera, mi formación.

A los doctores Mario Aurelio Martínez Jiménez y Juan Francisco Hernández Sierra por sus aportaciones a esta tesis, ante el lamentable fallecimiento de mi asesor metodológico.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el título de la especialidad en cirugía general

“Si he logrado ver más lejos, ha sido porque he subido a hombros de gigantes”
Isaac Newton.



ÍNDICE

RESUMEN	I
AGRADECIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES	1
EPIDEMIOLOGÍA.....	2
DIAGNÓSTICO	4
ALGORITMO DE MANEJO DE PACIENTES CON COLEDOCOLITIASIS	7
JUSTIFICACIÓN.	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
CRITERIOS DE SELECCIÓN	15
PLAN DE TRABAJO	16
CUADRO DE VARIABLES:.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	19
ASPECTOS ÉTICOS	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN	32
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	34
CONCLUSIÓN	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	41



ÍNDICE DE FIGURAS

Título	pagina
Figura 1. Prevalencia mundial de enfermedad litiasica biliar.....	2
Figura 2. Algoritmo de manejo de coledocolitiasis	9
Figura 3. Box Plot de Edad.....	21
Figura 4. Distribución por sexo por grupo.....	22
Figura 5. Comparación de riesgos al diagnóstico inicial y final.....	22
Figura 6. Reclasificación a las 48 Hrs de los casos de riesgo alto.....	23
Figura 7. Litiasis en pacientes con descenso de riesgo alto.....	23
Figura 8. Reclasificación a las 48hrs de casos de riesgo moderado.....	24
Figura 9. Curva ROC de Bilirrubina Total.....	30
Figura 10. Curva ROC de Bilirrubina Directa.....	31



ÍNDICE DE TABLAS

Título	Página
Tabla 1. Predictores de coledocolitiasis según ASGE 2010.....	8
Tabla 2. Cuadro de variables.....	18
Tabla 3. Resumen de resultados de reclasificación.....	24
Tabla 4. Análisis bivariado de bilirrubinas	25
Tabla 5. Análisis bivariado de GGT y diámetro de colédoco por USG.....	26
Tabla 6. Análisis bivariado de amilasa y lipasa.....	26
Tabla 7. Resultados de binomio patológico de CDLT y pancreatitis biliar.....	27
Tabla 6. Análisis bivariado de TGO y TGP.....	28
Tabla 9. Análisis de regresión logística para Bilirrubinas.....	28



LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

- **CDLT:** coledocolitiasis
- **FA:** Fosfatasa Alcalina
- **TGO:** Transaminasa Glutámico Oxalacética o Aspartato Transaminasa
- **TGP:** Transaminasa Glutámico Pirúvica o Alanina Transaminasa
- **BT:** Bilirrubina Total
- **BD:** Bilirrubina Directa
- **BI:** Bilirrubina Indirecta
- **USE:** Ultrasonido Endoscópico
- **CRMN:** Colangiografía Magnética
- **CIO:** Colangiografía Intraoperatoria
- **CPRE:** Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica
- **ASGE:** Sociedad Americana de Gastroenterología Endoscópica
- **Dr:** Doctor
- **USGE;** Ultrasonido Endoscópico
- **mm:** Milímetros
- **mg/dL:** Miligramo por decilitro
- **u/L:** Unidades por litro
- **CL:** Colectomía Laparoscópica



DEFINICIONES

Coledocolitiasis: Cálculo en vía biliar principal.

Colangitis: Infección ascendente de la vía biliar generalmente de origen bacteriano y secundario a obstrucción de diversas etiologías, sospechada por dos de tres criterios (clínico, laboratorio o imagenológico) o diagnosticada por la presencia de los tres de acuerdo a las últimas guías de Tokio de 2018.

Pancreatitis aguda: definida como una inflamación de la glándula pancreática aguda por diversas etiologías diagnosticada por dos de los tres criterios siguientes: cuadro clínico característico, enzimas pancreáticas elevadas 3 veces por arriba del valor normal de referencia, evidencia por imagen de ésta.



ANTECEDENTES

La patología litiásica es la enfermedad más común del árbol biliar, se tiene reportado una prevalencia de 5 a 25% de litiasis vesicular en la población mundial^{1, 3, 4}. Alrededor del 80% de los afectados se mantendrán asintomáticos y según estudios sólo el 18% desarrollara síntomas en los siguientes 20 años del diagnóstico inicial; que en la mayoría de los casos es incidental^{2, 3}, sin embargo la incidencia de complicaciones ya con sintomatología es del 58-70%³, reportando del 8 a 15% de coledocolitiasis^{3,4}. La coledocolitiasis se define como la presencia de cálculos biliares en el conducto biliar común⁸. Se estima que hasta un 20% de pacientes cursa con coledocolitiasis asintomática^{2,3,4} y de éstos el 73% de los casos, se resuelve de manera espontánea con el paso del lito de la vía biliar principal al duodeno, sin que este evento condicione evidencia de patología por clínica o laboratorio⁵.

La coledocolitiasis se puede clasificar en primaria y secundaria, siendo la segunda, la más frecuente, la coledocolitiasis, ocasiona estasis del flujo biliar por oclusión parcial o total, dando como resultado una complicación, ya sea pancreatitis y/o colangitis ascendente. El riesgo de desarrollar coledocolitiasis puede dividirse en bajo, mediano y alto.



EPIDEMIOLOGÍA

La litiasis biliar es un padecimiento muy común en países del hemisferio occidental, se presenta en todas las sociedades y razas, sin importar sexo o edad. (Figura1)

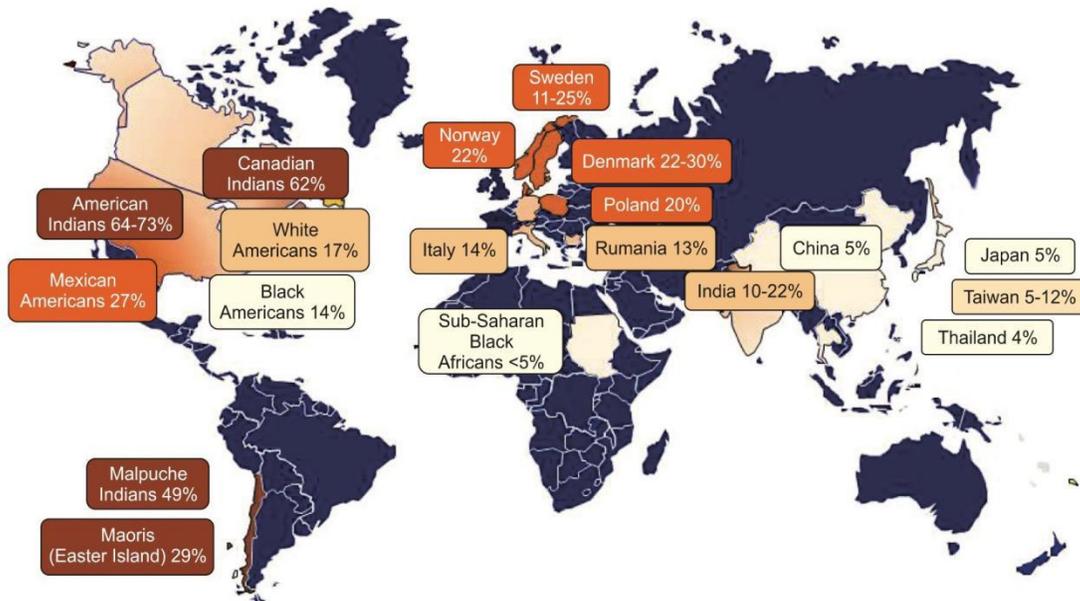


Figura 1. Prevalencia mundial de la enfermedad litiasica biliar³

Se observa que la prevalencia aumenta con la edad y es tres veces más frecuente en las mujeres.⁸ En la parte occidental del mundo se considera la causa principal de ingreso hospitalario por problemas digestivos y de forma consecutiva también se considera la principal causa de indicación quirúrgica.

En el plano mundial se considera que 24% de las mujeres sufre enfermedad litiasica vesicular, mientras que, en los hombres la cifra sólo es de 12%. En países como Estados Unidos de América se estima que entre 10 y 15% de la población adulta es portador de colelitiasis y en México-americanos de 8.9 a 26%²⁴. En México la prevalencia es de 8.5% en hombres y de 20.5% en mujeres.⁸



Es una enfermedad multifactorial y estos factores se dividen en modificables y no modificables. Dentro de los no modificables encontramos la raza o genética, el sexo, la edad y la pérdida del íleon terminal por cirugía y los modificables el uso de medicamentos o drogas, el sobrepeso.

Edad: A partir de los 50 años aumenta hasta un 30% la probabilidad de padecer colelitiasis¹

El sexo: Se ha demostrado que es más frecuente la litiasis biliar en mujeres con relación 3:1 con los hombres, ya que el embarazo condiciona colestasis.

Raza o factores genéticos: cada raza maneja diferentes niveles de lípidos en sangre lo que influye en los depósitos de colesterol en la bilis aumentando la litogénesis

El sobrepeso: influye en los depósitos de lípidos en la bilis, se tiene descrito que en pacientes con IMC de 32 Kg/m^2 , aumenta 35% el riesgo de litiasis y en manera paradójica la pérdida acelerada de peso aumenta en 25% la posibilidad de padecer colelitiasis sintomática⁴

Drogas o medicamentos: su mecanismo se da por alteración del flujo biliar o los depósitos de calcio, como ejemplos la ceftriaxona y el octreotide.¹

La coledocolitiasis es la complicación de la litiasis vesicular más frecuente se da en 8-18% de los pacientes con enfermedad litiásica vesicular asintomática y de un 3-33% en los que presentan sintomatología¹³ y la co-existencia de litiasis vesicular y coledocolitiasis primaria se correlaciona con el aumento de la edad, el tener ascendencia asiática, condiciones inflamatorias crónicas (colangitis esclerosante, SIDA, parásitos (áscaris lumbricoides, clonorchis sinensis)) e hipotiroidismo.



DIAGNÓSTICO

La litiasis del colédoco (conducto biliar común) puede ser totalmente asintomática y en 7% de los casos se trata de hallazgos incidentales durante una colecistectomía; también pueden ser descubiertos en 1% de las necropsias practicadas en cadáveres de pacientes mayores de 60 años.

Entre 25 a 50% de los pacientes asintomáticos se torna sintomático antes de 10 años y requiere tratamiento quirúrgico, lo que suele deberse a que el cálculo obstruye el vaciamiento del conducto biliar. La sintomatología y evolución dependen del grado de obstrucción y de la presencia o no de infección¹⁰

El diagnóstico preoperatorio de coledocolitiasis es difícil, ya que es fundamental la sospecha clínica, ya sea por la alteración en las pruebas de función hepática, el diámetro del colédoco (por imagen), o la presencia de ictericia, colangitis y/o pancreatitis.

La colangitis se manifiesta clínicamente con la triada de Charcot (ictericia, fiebre y dolor en cuadrante superior derecho). Se sabe que la fiebre puede presentarse hasta en 92% de los pacientes con colangitis, mientras que la ictericia sólo en 65 a 75%^{5,8} y el dolor en 42%; la frecuencia con que se presentan simultáneamente los tres signos es únicamente del 19%⁸ de los casos. La pancreatitis por obstrucción del conducto pancreático se presenta del 4 a 8% de los pacientes con litiasis vesicular^{5, 8}. El diagnóstico es trascendente ya que se trata de un problema grave que requiere tratamiento quirúrgico inmediato, dado que, se asocia con choque séptico en 5% de los casos.⁸

En los casos de coledocolitiasis asintomática, los exámenes de laboratorio pueden ser completamente normales. Es importante enfatizar que las pruebas biológicas en estos pacientes tienen una alta tendencia a la variabilidad espontánea. La fosfatasa alcalina sérica y la gammaglutamil-transferasa (GGT) son los indicadores de laboratorio más sensibles y pueden elevarse aun cuando las



bilirrubinas se encuentren en límites normales, en obstrucciones parciales. Los pacientes con obstrucción completa muestran elevaciones tanto de la fosfatasa alcalina, GGT, así como de la bilirrubina¹³. La gamma-glutamyltransferasa o transpeptidasa sérica, se eleva en múltiples alteraciones de otros órganos y sistemas, es más específica de enfermedad hepatobiliar, además de que diferencian el origen de la fosfatasa alcalina cuando se encuentra elevada¹⁴ se ha reportado una elevación de siete veces el valor normal para la gamma glutamil transferasa, durante los síndromes colestásicos¹⁵ El valor predictivo positivo (VPP) de este patrón tiene una efectividad aproximada de 60% cuando la bilirrubina se encuentra en concentraciones por arriba de los 3 mg/dL y de 64% en las mayores a 4mg/dL.^{7, 8} Las demás pruebas de función hepáticas, generalmente muestran resultados normales. A menudo, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST) están ligeramente elevados cuando la obstrucción es de más larga duración. Estas dos últimas pruebas se hallan más notoriamente elevadas en pacientes que además cursan con colangitis. El tiempo de protrombina casi siempre está prolongado debido a la disminución en la absorción de vitamina K, que depende del ciclo entero hepático de la bilis, pero, frecuentemente es corregible con la administración parenteral de vitamina K¹⁶. La elevación de la amilasa y la lipasa indica presencia de pancreatitis aguda.

Los estudios de diagnóstico por imagen pueden dividirse en preoperatorios, transoperatorios y posoperatorios.

El ultrasonido transabdominal tiene una capacidad diagnóstica para detectar colelitiasis hasta en 97% de los casos, pero se reduce a 80% cuando el cuadro es de colecistitis aguda; sin embargo, su capacidad disminuye aún más cuando se trata de detectar cálculos en los conductos biliares, con índices que van de 15 a 40%, pero presenta 77-88% de efectividad para descubrir dilatación de la vía biliar (diámetros de >7mm) en pacientes no colecistectomizados.^{8, 9, 16}



La Colangiografía (CRMN) es un estudio no invasivo con 97% de sensibilidad y 100% de especificidad, pero con el inconveniente de que el costo es elevado, no está disponible fácilmente y con limitaciones en pacientes obesos con marcapaso u objetos metálicos.^{8, 9, 16}

La CIO tiene una sensibilidad de 75-100% para diagnosticar coledocolitiasis y especificidad de 76.2-100%. Es el estudio más utilizado para la confirmación transoperatoria de una buena exploración biliar y extracción exitosa de los cálculos tiene una precisión de 92.2 a 99% para evidenciar litiasis residual. Presenta un VPP de 94.5-100 y un valor predictivo negativo (VPN) 91.4-100%²⁶ hay que tener en cuenta que se ha observado que la CIO eleva los niveles de TGO y GGT en el postquirúrgico sin afectar la FA ni los niveles de bilirrubina²⁸.

La colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) es un estudio con capacidad diagnóstica y terapéutica para pacientes con sospecha de coledocolitiasis. En diversos estudios se ha calculado su sensibilidad y especificidad, que varía de 80 a 93% y de 99 a 100%, respectivamente.⁹

Sin embargo no está exento de complicaciones y tiene un porcentaje de complicaciones que varía de 1-16%. Según diferentes series.



ALGORITMO DE MANEJO DE PACIENTES CON COLEDOCOLITIASIS

Actualmente; por las condiciones de desarrollo y economía a nivel global, no hay un protocolo de manejo universal aplicable para el primer mundo que se adapte en países en vías de desarrollo, ya que la economía condiciona la disponibilidad y el uso de los recursos diagnósticos y terapéuticos.

En 2010 la Sociedad Americana de Endoscopía Gastrointestinal (ASGE) propuso un protocolo de manejo para pacientes con colecistitis con sospecha clínica de coledocolitiasis dando factores predictores de riesgo clínico y los dividió en: muy fuertes, fuertes y moderados (Figura 2), donde se considera que la presencia de 1 predictor muy fuerte o la asociación de dos fuertes, indican una probabilidad mayor a 50% de padecer coledocolitiasis clasificándolo como riesgo alto por lo que se indica como recomendación de tratamiento CPRE^{1,19}. Por otro lado los pacientes que no reúnen estas características quedan clasificados con un riesgo moderado con una probabilidad de padecer coledocolitiasis del 10 al 40% y los de riesgo bajo con menos de 10% de probabilidad, por lo tanto en el riesgo moderado se recomienda realizar estudios de extensión menos invasivos o con menor riesgo, como, ultrasonido endoscópico(USGE), colangiografía magnética(CRMN) o colangiografía intra-operatoria(CIO) y con el riesgo bajo se recomienda colecistectomía sin estudios de extensión.^{19,29}



Predictores de coledocolitiasis
Muy Fuertes
Colangitis clínica
Evidencia de lito en colédoco por ultrasonido abdominal
Bilirrubina total mayor de 4mg/dl
Fuertes
Dilatación de colédoco por ultrasonido >6mm
Bilirrubina total de 1.7 a 4mg/dl
Moderados
Anormalidad en las pruebas bioquímicas hepáticas diferentes a bilirrubina
Edad mayor de 55 años
Pancreatitis biliar

Tabla 1 Una estrategia propuesta para asignar riesgo de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis basado en predictores clínicos ASGE 2010 ⁽²⁰⁾

Con estas guías y agregando otro marcador individual como la GGT; que es una enzima sensible a la obstrucción canalicular hepática y que en niveles elevados de hasta 7 veces su valor normal en el hombre y 10 veces en la mujer tiene un alta sensibilidad y especificidad para pronosticar coledocolitiasis, todo el conjunto de datos se utilizó para realizar un abordaje sencillo para diagnóstico preoperatorio de la coledocolitiasis en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (Figura 3) y así realizar un tratamiento adecuado y evitar procedimientos diagnósticos invasivos en exceso, ya que sólo los criterios de la ASGE han sido probados ampliamente y no tienen la exactitud idónea en cuanto a la sensibilidad y valor predictivo positivo de 46 a 74% y 64 a 84% respectivamente en el mejor de los casos^{1,6,7,18.}

Algoritmo de manejo Coledocolitiasis

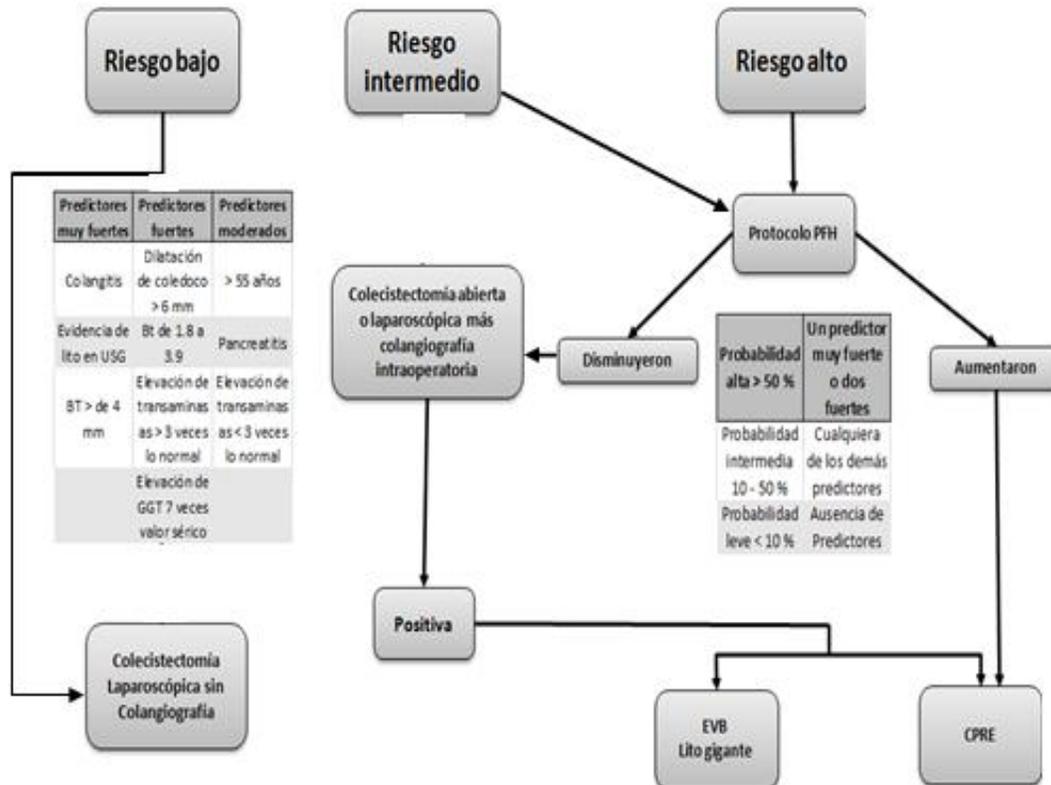


Figura 2. Algoritmo de manejo de coledocolitiasis del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Dentro de los antecedentes contamos con una tesis realizada por la doctora Megan Adams⁶ en un hospital de tercer nivel en Minneápolis en el año 2015 donde realizó una comparación de los resultados de las pruebas de función hepática a través del tiempo y determinó que es altamente informativa, con valores decrecientes sugiriendo migración espontánea del lito.

Otro estudio realizado en Dallas Tx. por Riggle¹⁸, trató a un grupo de pacientes con sospecha de coledocolitiasis por marcadores bioquímicos sin imagen pre o postoperatoria, tomando un segundo panel de marcadores bioquímicos a las 24 hrs. y si descendían se realizó CL teniendo sólo un 3.3% de coledocolitiasis en el seguimiento.



JUSTIFICACIÓN.

Actualmente a nivel mundial no se cuenta con un protocolo de manejo estandarizado, para el manejo de coledocolitiasis, ya que en cada unidad dependiendo de las condiciones y recursos se realiza un algoritmo de manejo, las guías con las que se cuenta (ASGE) tienen una sensibilidad del 50%, en nuestro hospital agregamos desde hace 5 años a este algoritmo de manejo la medición de la GGT y en la investigación del actual trabajo, propusimos agregar al algoritmo de manejo de colecolitiasis de nuestra unidad el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” la medición seriada de PFH (Bilirrubinas y Transaminasas) para analizar si el descenso de las bilirrubinas se puede tomar como predictor de migración de lito o resolución espontánea de coledocolitiasis y así generar un nuevo algoritmo de manejo y disminuir un número innecesario de CPRE evitando, las complicaciones, riesgo y los costos derivados de la misma.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es la variabilidad en los resultados de PFH seriadas, factor pronóstico de resolución espontánea de coledocolitiasis?



HIPÓTESIS

La disminución de los niveles de bilirrubinas advertida en las tomas de PFH cada 24 horas define una resolución espontánea de coledocolitiasis en los pacientes con un riesgo moderado o alto de coledocolitiasis.



OBJETIVOS

Objetivo general:

- Valorar si la variabilidad de los resultados de PFH seriadas predicen la resolución espontánea de coledocolitiasis.

Objetivos específicos:

- Realizar toma de muestra de PFH; en total 3 tomas cada 24 hrs, tomando la de diagnóstico como la primera.
- Comparar los niveles de PFH iniciales contra las finales de 48hrs
- Estimar la sensibilidad y especificidad del descenso de bilirrubinas y si hay o no migración de lito.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la sensibilidad y especificidad de la GGT en la muestra estudiada.
- Evaluar si el cambio en las PFH pronostican migración espontánea de lito en la reclasificación de riesgo de coledocolitiasis a las 48 hrs.



MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de estudio; Prospectivo, Analítico, Estudio de cohorte

LUGAR DE REALIZACIÓN

Se llevará a cabo por el departamento de Cirugía General del Hospital Central Dr. IMP, de la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., durante el periodo de 01 de abril a 31 de diciembre 2017.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que ingresen por urgencias con sospecha de coledocolitiasis.

MUESTRA

Todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión que se obtuvieron desde 01 de abril a 31 de diciembre de 2017. Fijando por regresión logística 134.

Se ajustó con modelo de regresión lineal (Concato et al.³¹), el cual propone como un mínimo de 10 a 20 repeticiones por grado de libertad de las variables explicativas, el modelo cuenta con 5 variables y 5 grados de libertad por lo que se requiere una muestra de 50 como mínimo y 100 pacientes como ideal



CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN.

- Edad igual o mayor a 18 años
- Ambos sexos
- Riesgo alto y moderado de coledocolitiasis según ASGE 2010 + GGT con padecimiento de evolución de 24 a 48 hrs.

EXCLUSIÓN.

- Pacientes con colecistectomía previa
- Pacientes con obstrucción de vía biliar de origen neoplásico u otro origen diferente a litiasis.
- Pacientes con riesgo bajo de coledocolitiasis en la clasificación inicial.

ELIMINACIÓN.

- Pacientes que soliciten alta voluntaria.
- Pacientes que sean trasladados a otra unidad antes de completar protocolo de estudio y/o tratamiento.



PLAN DE TRABAJO

Se recabaron los datos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión expuestos previamente, en el periodo comprendido entre el 01 de mayo al 31 de diciembre de 2017.

Se inició con la presentación este trabajo en formato de sometimiento para aprobación de tesis, posteriormente la integración del expediente y captura de pacientes desde el 01 de abril a 31 de diciembre del 2017. Al paciente con riesgo alto de coledocolitiasis, se le indicó como forma de tratamiento analgésicos, antiespasmódicos, antibióticos y CPRE de acuerdo al algoritmo de tratamiento de este hospital, establecido para esta patología y además se determinarán la PFH de manera seriada a las 24 y 48 horas posterior al diagnóstico y se utilizaron los primeros resultados de estas PFH realizadas para establecer el diagnóstico como la primera prueba. Ya que el departamento de cirugía de esta institución consideró pertinente la realización de estas dos tomas de muestra extra a las 24 y 48 horas posteriores al diagnóstico como parte del seguimiento para la resolución de la patología, y además servirían para determinar si son de utilidad para incluirse de manera oficial en el algoritmo de tratamiento actualmente vigente para esta patología.

Los pacientes con disminución de un riesgo alto a riesgo moderado o de riesgo moderado a bajo, según la tabla de predictores de riesgo, fueron sometidos a colecistectomía con colangiografía transoperatoria en lugar de ser enviados a CPRE, como ya se realizaba en esta unidad según su algoritmo de manejo. (Anexo 1) y los que permanecieron en riesgo alto según predictores de riesgo se realizó CPRE, con colecistectomía dentro de las primeras 72 hrs después del procedimiento. Se evaluará en cada turno a los pacientes para descartar datos clínicos de pancreatitis o colangitis. Cabe destacar que la CPRE y la



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el título de la especialidad en cirugía general

colangiografía trans-operatoria serán nuestros estudios de control para evidenciar si hay migración de lito o no.



Tabla 2
CUADRO DE VARIABLES:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Coledocolitiasis	Es la presencia de un lito en la vía biliar principal identificado por USG, CPRE o Colangiografía transopeatoria	Ausente Presente	0/1	Cualitativa
Independiente				
TGO	Aspartato Aminotransferasa inicial y a las 48 hrs (Enzima hepática medida por laboratorio clínico)	Continua	U/L	Cuantitativa
TGP	Alanina Aminotrasferasa inicial y a las 48 hrs (Enzima hepática medida por laboratorio clínico)	Continua	U/L	Cuantitativa
GGT	GammaGlutamiltanspeptidasa inicial (Enzima Hepática medida por laboratorio Clínico)	Continua	U/L	Cuantitativa
Bilirrubinas	Pigmento producto de la degradación de hemoglobina incluyendo, total, conjugada o directa y no conjugada o indirecta medida por laboratorio clínico. inicial y a las 48 hrs	Continua	mg/dL.	cuantitativa



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizaron los paquetes estadísticos STATA 14, Jamovi 0.8.1.14. Y JMP 8

Se verificó con la prueba de Shapiro-Wilk la normalidad de los datos con P significativa mayor a 0.05 para alcanzar la normalidad.

Las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentajes, las cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión.

Para los contrastes de hipótesis se utilizó prueba de T de student o U Mann-Whitney tomando como significativo una P menor a 0.05.



ASPECTOS ÉTICOS

Investigación con riesgo mínimo según Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Se llevó a cabo mediante consentimiento informado como lo estipula el código de Núremberg y siguiendo la normativa actual para la realización de estudios clínicos.

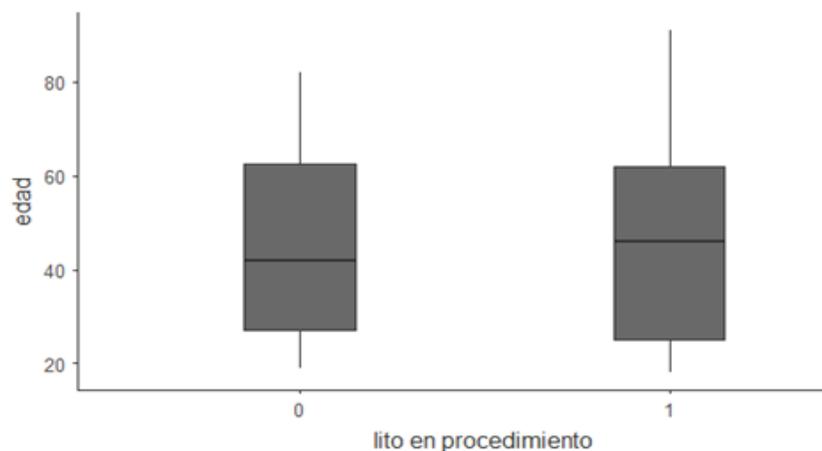
Se requirió el acceso total del expediente clínico y se utilizaron los valores de laboratorio, edad, sexo, resultados de estudios radiológicos y la nota quirúrgica y/o de CPRE, sin evidenciar o poner en riesgo la identidad del paciente.

Aprobado por el comité de ética del Hospital Central Dr. I.M.P. con número 72-17 (Anexo 2)



RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 67 pacientes con criterios de riesgo moderado y alto de CDLT según el protocolo de manejo del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. La distribución por sexo fue de 51 mujeres (76%) y 16 hombres (24%), con rangos de edad de 18 a 88 años con una media de 45.9 años. (Figura 3)



68 PACIENTES
Rangos de edad 18-78 años
Edad media 45.9 años mediana de 42 (27/62) y 46 (25/62)
respectivamente
Figura 3. Distribución por edades.

Se identificó que ambos grupos en forma inicial fueron homogéneos sin identificar significancia estadística en análisis bi-variado por sexo y edad. (Figura 4)



Distribución por sexo

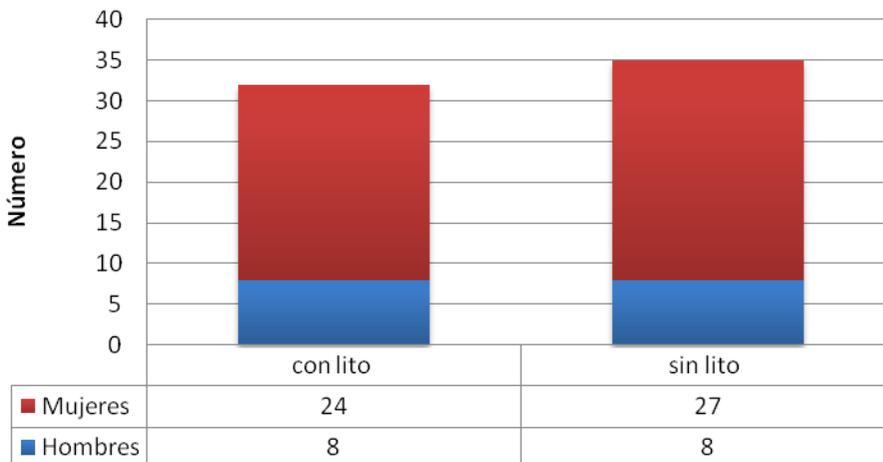


Figura 4. Distribución por sexo.

Se obtuvieron 58 casos (87%) con riesgo alto de inicio y 9 (13%) con moderado. A las 48 horas con la reclasificación del riesgo de padecer CDLT, del total de 67 casos, en 35 (53%) disminuyó la estatificación de riesgo, y, clasificaron 28 en riesgo alto, 30 en moderado y 9 en bajo (Figura 5). De manera global se identificó lito en 32 casos (47.5%) y en 35 casos no (52.5%).

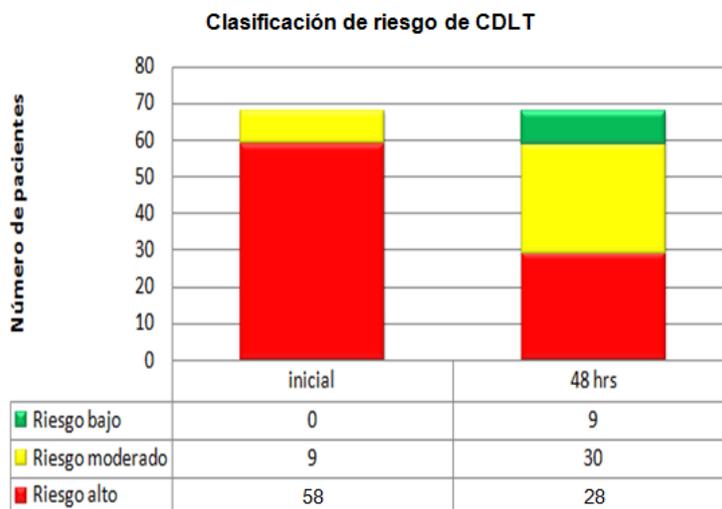


Figura 5. Clasificación de riesgo de CDLT al diagnóstico inicial y a las 48 Hrs.



De los 58 casos iniciales en riesgo alto, 28 permanecieron con esta clasificación y 30 que disminuyeron de riesgo; 26 descendieron a moderado y 4 a riesgo bajo (Figura 6).

Riesgo Alto de coledocolitiasis

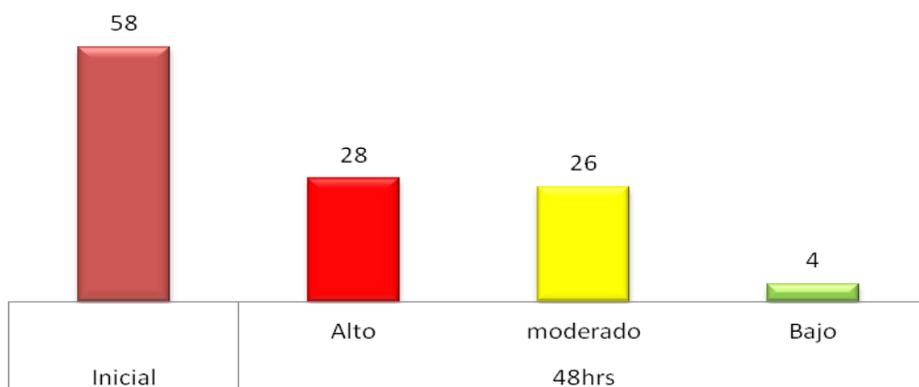


Figura 6. Reclasificación de riesgos altos a las 48 Horas.

De los 28 que permanecieron en riesgo alto, se encontró lito en 20 (71%) y en 8 no (29%), y en los 30 que descendieron de riesgo; en 21 casos (70%), no se encontró lito y en 9 (30%) sí (Figura 7).

Litiasis en pacientes con descenso de riesgo alto



Figura 7. Casos con riesgo alto que descendieron en la escala en relacion a presencia o ausencia de lito .



9 casos que fueron estadificados en riesgo moderado de CDLT al inicio, en 5(55%) disminuyeron a riesgo bajo y 4(45%) permanecieron en moderado (figura 8).

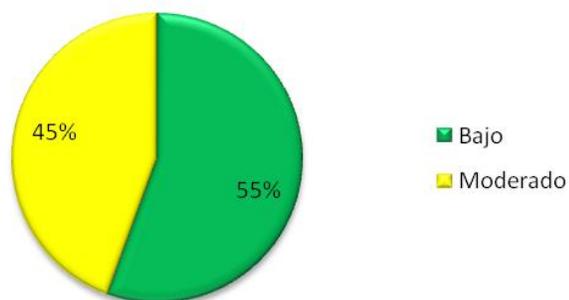


Figura 8. Casos con riesgo moderado iniciales después de ser reclasificados.

De los 5 que descendieron se reportó 1(20%) con hallazgo de lito en procedimiento y 4(80%) sin lito y de los 4 permanecieron en riesgo moderado en 1 (25%) se encontró con lito y en 3(75%) no. En la tabla 3 se exponen en resumen los resultados de distribución por riesgo y presencia de lito.

Tabla 3. Resumen de resultados.

Clasificación de riesgo Inicial	Clasificación de riesgo Final (48Hrs)	Casos/ (%)	Con lito	Sin lito
Alto 58	Alto	28/(48)	20/(71)	8/(29)
	Moderado	26/(45)	6/(23)	20/(77)
	Bajo	4/(7)	2/(50)	2/(50)
Moderado 9	Alto	0/(0)	0/(0)	0/(0)
	Moderado	4/(45)	1/(25)	3/(75)
	Bajo	5/(55)	1/(20)	4/(80)

N: Número de casos
(%): Porcentajes



De los 67 casos sólo en 3 casos (4.4%) se identificó la presencia de lito por ultrasonido abdominal y de esos sólo fue positiva la CDLT en 2 casos (66%).

Se analizaron los datos para ver cumplimiento de normalidad con test de Shapiro-Wilk. Solo cumplieron normalidad GGT y la medición de colédoco por USG.

En el análisis bi-variado teniendo como variable dependiente la presencia o ausencia de lito en procedimiento, se compararon ambos grupos, encontrando que los niveles de bilirrubina total por arriba de 4.8mg/dL fueron significativos para predecir la presencia de lito con una $P=0.0115$. Y de bilirrubina directa con 3.1mg/dL con una $P=0.0133$, al hacer la comparación en ambos grupos del descenso de bilirrubinas a lo largo de las mediciones, hubo una diferencia significativa con una $P= 0.042$ para bilirrubina total y de 0.015 para bilirrubina directa, teniendo entonces que se encuentran ambas más elevadas en los pacientes que presentaron lito que en los que no lo tenían. (Tabla 4)

Tabla 4. Análisis bivariado de Bilirrubinas

		Sin lito		Con lito		
		35	(Min/Max)	32	(Min/Max)	P
BT	Inicial	4.85	(0.400/9.66)	3.98	(0.35/25)	0.722
	Final	1.35	(0.400/5.11)	2.37	(0.39/24)	0.027
	Diferencia	2.48	(-1.65/8.76)	1.15	(-6.5/15.5)	0.042
BD	Inicial	3.5	(0.300/7)	2.9	(0.10/19.6)	0.484
	Final	0.8	(0.19/4)	1.25	(0.20/19.8)	0.042
	Diferencia	1.9	(-1.0/6)	0.85	(-4.4/11.7)	0.015



Como datos adicionales en el análisis bi-variado, La medición de colédoco resultó estadísticamente significativa con una $P=0.015$ cuando el colédoco es mayor a 8mm, la prueba de GGT resultó significativa para la presencia de lito con niveles a partir de 541U/L con una $P=0.048$ esto traduce en 9-10 veces su nivel máximo normal.

Tabla 5. Análisis bivarido de GGT y medición de colédoco por USG

	Sin lito		Con lito		P
	35	(Min/Max)	32	(Min/Max)	
GGT (U/L)	479	(95/957)	608	(87/1378)	0.048
Medición de colédoco (mm)	6.2	(2/15)	8.95	(2.4/18)	0.015

También se presentó como binomio patológico pancreatitis biliar en 20 pacientes (29.4%), los niveles de amilasa y lipasa dieron diferencia significativa con una $P=0.01$ para amilasa y una $P=<0.001$ para lipasa.

Tabla 6. Análisis bivariado de amilasa y lipasa

	Sin lito		Con lito		P
	35	(Min/Max)	32	(Min/Max)	
Amilasa	388	(9.4/3735)	33	(7.90/1431)	0.01
Lipasa	1062	(8/11410)	25.5	(4/3752)	<.001

De los 20 casos iniciales, 17 cursaron con riesgo alto de CDLT (85%) y 3 con riesgo moderado (15%). Al reclasificar, de los 17 pacientes de riesgo alto, 5 permanecieron en riesgo alto, 9 en riesgo moderado y 3 en bajo por lo que



tuvieron una conversión de un 70%. Los de riesgo moderado permanecieron sin cambios al reclasificar (tabla 7).

En 18 no se encontró lito en procedimiento (90%) y dos presentaron lito durante procedimiento (10%); cabe señalar que en estos dos casos con lito presente en procedimiento, el estadio de inicio fue riesgo alto y a la reclasificación uno se mantuvo en riesgo alto y el otro disminuyó a riesgo moderado.

Entonces se podría inferir que en los casos de pancreatitis se presentó migración de lito en 90% de los casos, ya que se observó CDLT sólo en un 10%.

Tabla 7. Resultados binomio patológico CDLT y pancreatitis biliar

Clasificación de riesgo Inicial	Clasificación de riesgo Final (48Hrs)		Con lito	Sin Lito
Alto 17		Casos/ (%)	N/ (%)	N/ (%)
	Alto	5/(29)	1/(6)	4/(94)
	Moderado	9/(53)	1/(10)	8/(90)
	Bajo	3/(18)	0/(50)	3/(100)
Moderado 3		Casos/ (%)	N/ (%)	N/ (%)
	Alto	0/(0)	0/(0)	0/(0)
	Moderado	3/(100)	0/(0)	3/(100)
	Bajo	0/(0)	0/(0)	0/(0)

N: Número de casos
(%): Porcentajes



Las transaminasas TGO y TGP no tuvieron significancia estadística por sí solas ni en comparación para predecir coledocolitiasis ni su variabilidad durante las tres tomas de PFH (tabla 8).

Tabla 8. Análisis bivariado de TGO y TGP.

		Con lito		Sin lito		P
		32	(Min/Max)	35	(Min/Max)	
TGO	Inicial	250	(22/736)	185	(32/1023)	0.239
	Final	59	(14/503)	88	(17/728)	0.149
	Diferencia	185	(-79/586)	78	(-543/983)	0.081
TGP	Inicial	239	(13/735)	258	(25/1359)	0.484
	Final	100	(12/487)	130	(12/1526)	0.141
	Diferencia	116	(.38/685)	79	1251/1284)	0.264

Se realizó una regresión logística para los datos analizados encontrando significativo la bilirrubina total y la bilirrubina directa (tabla 9).

Tabla 9. Análisis de regresión logística para bilirrubinas

Regresión logística de bilirrubinas para predicción de migración de lito			
	Constante β	BT	BD
Estimado	-0.203039	0.15053	0.028218
OR (unidad)		1.16245	1.02862
OR (rango)		27.55257	1.575085



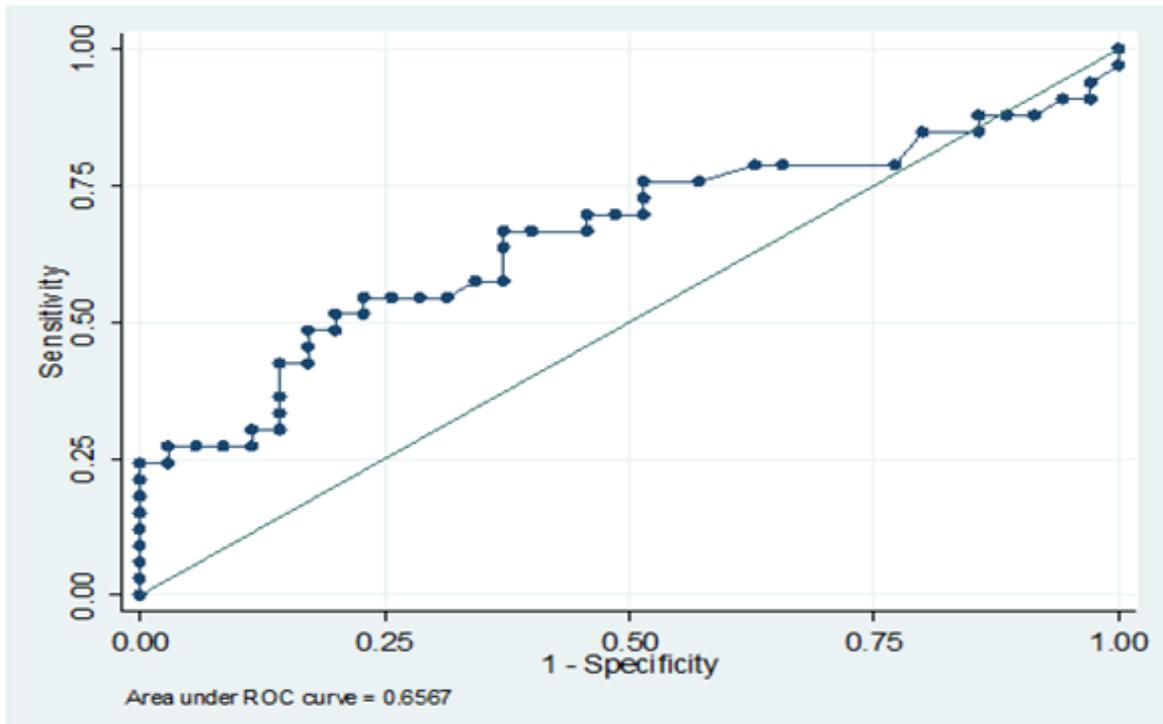
Se interpreta en forma analítica entonces que hay 27.5 veces de probabilidad de que migre el lito, para la variabilidad de la bilirrubina total y de 1.57 para la variabilidad en la bilirrubina directa, y por mg de bilirrubina total que desciende se multiplica en un 1.16 la probabilidad, y para la bilirrubina directa se multiplica en 1.02 por mg descendido.

También se realizó un análisis de sensibilidad y especificidad para BT, BD y GGT, realizando también curvas ROC. (Figuras 9, 10 y 11)



CURVAS ROC

Figura 9.
Curva ROC BT

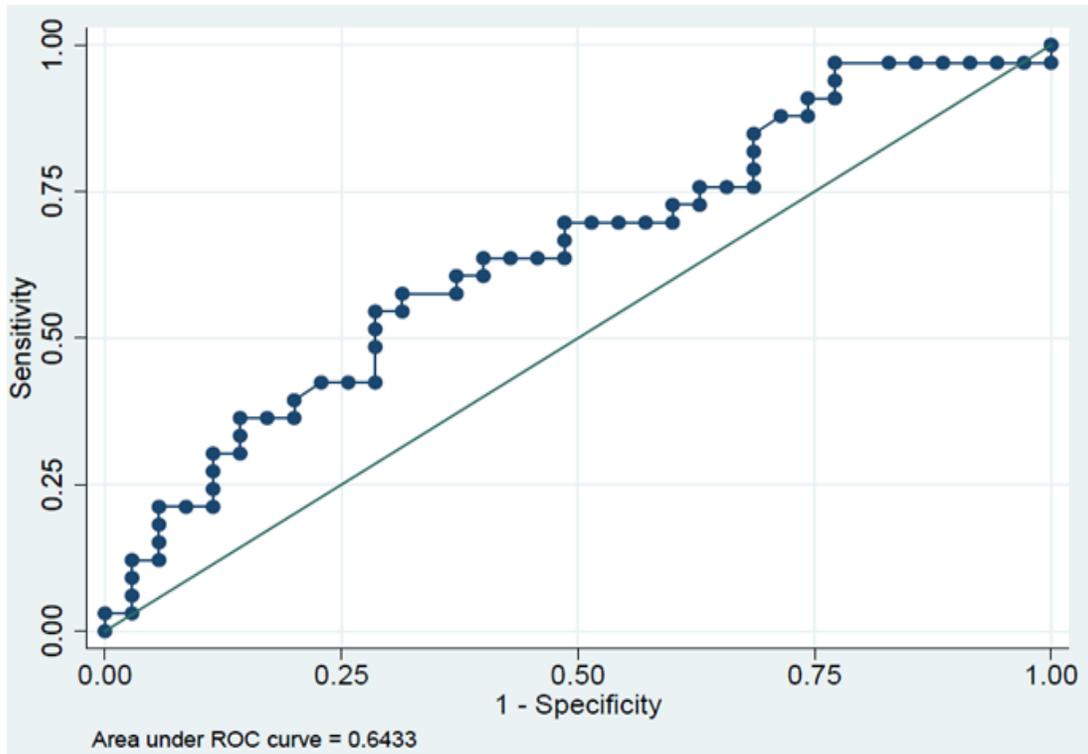


Descenso ≥ 2.37 mg/dL sensibilidad 52% y especificidad de 80%

Muestra un área debajo de la curva de un 65% estadísticamente significativo y una sensibilidad del 52% y una especificidad del 80% para el cambio de bilirrubinas totales como prueba diagnóstica para clasificar a un paciente con CDLT, con un descenso significativo de 2.37mg/dL



Figura 10.
Curva ROC de BD



Descenso ≥ 1 mg/dL sensibilidad 67% y especificidad de 66%

Muestra un área debajo de la curva de un 64% estadísticamente significativo y una sensibilidad del 67% y una especificidad del 66% para el cambio de bilirrubina directa como prueba diagnóstica para clasificar a un paciente con CDLT, con un descenso significativo si es mayor o igual a 1 mg/dL



DISCUSIÓN

El enfoque óptimo para la sospechar la coledocolitiasis, sigue siendo incierto, idealmente los algoritmos de clasificación de riesgo de CDLT son una herramienta para facilitar el diagnóstico de la patología y la toma de decisiones Y así limitar los riesgos a los que se somete el enfermo. Sin embargo actualmente las guías más aceptadas (ASGE) ofrecen una sensibilidad de 50 a 67% según diversas series, sin embargo no son universales para cada nosocomio, ya que, varían según la disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos, teniendo diferentes protocolos de manejo por cada unidad hospitalaria, adecuándose cada una a sus recursos y/o limitaciones.

El presente estudio propuso un protocolo sencillo con mediciones seriadas de PFH a las 24 y 48 hrs del diagnóstico de riesgo alto o moderado de CDLT; para revalorar el estadio en la clasificación de riesgo a las 48 hrs, tomando como base el estudio de Riggle y Cripps¹⁹ donde el descenso de bilirrubinas se toma como la migración de lito y con ello la resolución espontánea de la CDLT. Las PFH es un estudio sencillo que está disponible en la mayoría de los hospitales

En nuestro estudio la BT, BD fueron significativas a la segunda y tercera tomas ya que se encontraron más elevadas en los que presentaron CDLT con una diferencia significativa, esto es esperado como se describe en la literatura, y se demostró que el descenso de bilirrubinas como factor para la predicción de migración espontánea de lito con resolución de la CDLT es significativo, en los grupos en los que no se identificó lito en CIO o en CPRE que fueron nuestros estudios de control.

Y como hallazgos secundarios se pudo comprobar lo ya descrito en la literatura como la mayor incidencia de la patología litiásica biliar en el sexo femenino con una razón de 3:1, así como la edad promedio de 45 años^{8,9},



En cuanto a la sensibilidad de la GGT fue significativa cuando se encuentra 10 veces por arriba del valor normal esperado con un promedio en nuestro estudio de 451U/L como también lo refieren Pratt y Meduri¹⁶ y el diámetro del colédoco fue significativo al medir más de 8 mm en promedio como también lo describe Bueno²².

Cabe resaltar que otro hallazgo secundario importante, fue que, en los casos de pancreatitis se dio una conversión de estadio a las 48 hrs en 64% de los casos sobre todo en los de riesgo alto de CDLT y ésta sólo se presentó en el 20% de los casos de riesgo alto y en 7% de los de riesgo moderado. Estos resultados fueron descritos anteriormente en otras investigaciones por Barkun¹² donde obtuvieron resultados parecidos, tomando como posibilidad de que hubiera ausencia de lito, por lo que podemos inferir que la reclasificación podría ser útil en los pacientes que presenten pancreatitis y riesgo alto de CDLT para así evitar la CPRE en 4 de cada 5 pacientes con riesgo alto de coledocolitiasis como ya antes se había propuesto por Rizo y Esmer²³.

Por otra parte se han descrito varios métodos para detectar la eficacia de las diferentes pruebas como predictores de coledocolitiasis; la mayor controversia es en relación al método óptimo para detectar cálculos en el conducto biliar común por pruebas no invasivas. Con este propósito Huerta y Guevara²⁴ desarrollaron un modelo de regresión logística con una sensibilidad y especificidad del 84-88% que es muy superior al recomendado por la ASGE que alcanza solo el 50%. Bueno e Ibáñez²² desarrollaron un score preoperatorio con muy buenos resultados con el uso de CRMN en el que tienen un VPP y VPN del 100% sin embargo transpolándolo a nuestro medios no es factible realizar este algoritmo ya que no contamos con los recursos ni el financiamiento para realizarlo además de que la CRMN se reserva para los pacientes con riesgo moderado de coledocolitiasis.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Una limitante de nuestro estudio es que no conocemos los cuadros clínicos previos ni el tiempo de evolución confirmada de los cuadros.

Es un hecho que no se puede tener control de la coledocolitiasis ni de su resolución espontánea, en realidad no sabemos en cuántos de los casos migró el lito antes de que el paciente llegue al hospital e iniciar su estudio, sería ideal en forma metodológica llevar este estudio con CRMN identificando la coledocolitiasis; dado que es el diagnóstico estándar de imagen, y, estudiar entonces si la frecuencia de migración y los factores asociados a ésta, aunque existiría un dilema en cuanto a la ética al realizar ese proyecto de investigación sin financiamiento.

Y como perspectivas a futuro con los resultados obtenidos en nuestra prueba diagnóstica, damos pauta a realizar una intervención en nuestros pacientes con riesgo de coledocolitiasis.

Notamos que la pancreatitis tiene una alta migración, por lo que proponemos realizar un estudio con muestras seriadas de PFH y realizar la reclasificación sólo en los casos con pancreatitis y riesgo alto de CDLT, ya que como lo observamos se tuvo un descenso de estadio del 64%, evitando que a 9 de los 14 casos se les realizara la CPRE que está indicada al encontrarse en un riesgo alto de CDLT.



CONCLUSIÓN

La tendencia de la medición sérica de bilirrubinas (BT y BD) en forma inicial, y con la disminución a las 48 hrs son un factor predicción estadísticamente significativo de la migración espontánea del lito del colédoco, interpretándose como la resolución espontánea de coledocolitiasis en pacientes con riesgo alto y moderado del algoritmo del ASGE.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ufuk B. Kuzu, Bülent Ödemis EA. Management of suspected common bile duct stone: diagnostic yield of current guideline International. *HPB* 2016; p.1-7.
2. Thad Wilkin, Edward Agabin EA, Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care Clin Office Pract* - (2017)
3. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: Choledocholithiasis and Cancer. *Gut and Liver*. 2012; p. 172-187.
4. Cynthia W. Ko, MD, MS, Sum P. Lee, MD, PhD, Common bile duct stones: epidemiology, natural history, prediction of disease. *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 56, NO. 6 (SUPPL), 2002
5. E. Lermite, P. Pessaux, Diagnostic Flow Charts for Biliary Lithiasis. *Biliary Lithiasis Basic Science, Current Diagnosis and Management*. 2008 pp 143-148
6. Adams M. EA. Predicting the likelihood of a persistent bile duct stone in patients with suspected choledocholithiasis: accuracy of existing guidelines and the impact of laboratory trends, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2015, Volume 82, Issue 1, Pages 88–93.
7. He H, Tan C, Wu J, Dai N, Hu W, Zhang Y, Laine L, Scheiman J, Kim JJ, Accuracy of ASGE High-Risk Criteria in Evaluation of Patients with Suspected Common Bile Duct Stones, *Gastrointestinal Endoscopy* (2017), doi: 10.1016/j.gie.2017.01.039.



8. Asociación Mexicana de Cirugía General A.C.. Tratado de Cirugía General. Segunda Edición ed. Manual Moderno; 2008.
9. Asociación Mexicana de Cirugía General A.C.. Tratado de Cirugía General. Tercera Edición ed. Manual Moderno; 2017.
10. Dandan IS, Soweid AM, Abiad F: Choledocholithiasis. e-Medicine. com. Sep 21 2005:1-20.
11. Yang M, Chen T, Wang S. Biochemical predictors for absense of common bile ductstones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. 2008; 22(1620-1624)
12. Barkun A, Barkun JS , Fried J. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing in patients with symptomatic cholelithiasis. Am J Gastroenterol. 1996; 91(762-767).
13. Tompkins RK. Coledocolitiasis y colangitis. En: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis, ed. Operaciones abdominales. X México: Panamericana, 2002: 629-42.
14. Cotton PB, Baillie J, Pappas TN, Meyers WS. Laparoscopic cholecystectomy and biliary endoscopist. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 94-6.



15. Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive test. *Ann Surg* 1999; 229: 362-8.
16. Velázquez J. D., Medina A. EA, Factores predictivos para el diagnóstico temprano de coledocolitiasis, *Cirujano General* Vol. 32 Núm. 1 – 2010
17. M. Tejedor Bravo, A. Albillos, Enfermedad litiásica biliar, *Medicine*. 2012; 11(8):481-8
18. Riggle AM, Cripps MW, EA, An analysis of omitting biliary tract imaging in 668 subjects admitted to an acute care surgery service with biochemical evidence of choledocholithiasis, *The American Journal of Surgery*. 2015.
19. Committee, ASGE standards of practice. The role of endoscopy in the evaluation of suspected Choledocholithiasis. *Gastrointest endosc*. 2010;; p. 1-9.
20. Bilal O Al-Jiffry EA, Non-invasive assessment of choledocholithiasis in patients with gallstones and abnormal liver function, *WJG*. Sep 21, 2013; 19(35): 5877-5882
21. Bueno Lledó J, et al. Elaboración de un score predictivo preoperatorio de coledocolitiasis. *Gastroenterol Hepatol*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.04.001>



22. Rizo-Tejeda A., Esmer-Sánchez D. 2016, Eficacia del protocolo de manejo en coledocolitiasis. ¿influye el tiempo en los resultados? (tesis de posgrado), Universidad Autónoma de San Luis Potosí, SLP, México.
23. Huerta Reyna R. Guevara Torres L. 2017, Factores asociados a coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis sintomática (tesis de posgrado), Universidad Autónoma de San Luis Potosí, SLP, México.
24. Everhart J. EA, Prevalence and Ethnic Differences in Gallbladder Disease in the United States, *gastroenterology* 1999;117:632–639
25. Van Dijk AH, et al., Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines, *HPB* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2016.12.011>
26. Hope W. EA, Clinical Spotlight Review: Intraoperative Cholangiography, *SAGES guidelines*, Dic 2016. www.sages.org/publications/guidelines/sages-clinical-spotlight-review-intraoperative-cholangiography
27. Collins C. EA, A Prospective Study of Common Bile Duct Calculi in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy Natural History of Choledocholithiasis Revisited, *Annals of Surgery* • Volume 239, Number 1, January 2004



28. Wewelwala C. EA, Effect of contrast injection into the biliary tract during intraoperative cholangiogram on postoperative liver function tests, Asian J. Endosc Surg, 8. (2015) Pag. 158-163
29. Williams EA, Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS) Gut 2017; 0:1–18. doi:10.1136/gutjnl-2016-312317
30. González HM, Bastidas RBE, Panduro CA: Factores de riesgo en la génesis de la litiasis vesicular. Invest en Salud 2005; 7: 71-77.
31. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein a R. A simulation studt of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol. 1996 Dec,49(12):1373-9



ANEXOS



HOSPITAL CENTRAL
 "DR. IGNACIO
 MORONES PRIETO"

Carta de aprobación y registro ante comité de investigación y ética.

San Luis Potosí, S.L.P., a 5 de octubre de 2017

Dr. Moisés Facundo Rivera Cárdenas
 Investigador Principal
 Departamento de Cirugía General
 Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
 PRESENTE.

Por este conducto se le comunica que su protocolo de investigación titulado "**Pruebas de función hepática seriadas como factores pronósticos de resolución espontánea de coledocolitiasis**", fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427 y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro asignado es **72-17**, el cual deberá indicarse en toda la documentación subsecuente relacionada a este protocolo.

El investigador principal deberá comunicar a ambos Comités la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, los Comités de Investigación y de Ética en Investigación podrán solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que consideren pertinente.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.



HOSPITAL CENTRAL
 "DR. IGNACIO
 MORONES PRIETO"



Hospital Central
 Dr. Ignacio Morones Prieto

05 OCT 2017

COMITE DE ETICA
 EN INVESTIGACION

05 OCT 2017

Atentamente,

COMITE INVESTIGACION

Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
 Presidenta del Comité de Investigación
 Subdirectora de Educación e Investigación
 en Salud
 Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Dr. Josué Sidonio Rodríguez Cuevas
 Presidente del Comité de Ética en
 Investigación
 Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.c.p. Archivo



Anexo 1
 Hoja de recolección de datos

Riesgo de CDLT final				
Riesgo de CDLT Inicio				
Diferencia 1 y 3 toma				
3ra toma				
diferencia 1 y 2 toma				
2da toma				
BI				
Diferencia 1 y 3 toma				
3ra toma				
diferencia 1 y 2 toma				
2da toma				
BD				
Diferencia 1 y 3 toma				
3ra toma				
diferencia 1 y 2 toma				
2da toma				
BT				
Lipasa				
Amilasa				
Diferencia 1 y 3 toma				
3ra toma				
diferencia 1 y 2 toma				
2da toma				
leucocitos				
Diferencia 1 y 3 toma				
3ra toma				
diferencia 1 y 2 toma				
2da toma				
FA				
Diferencia 1 y 3 toma				
3ra toma				
diferencia 1 y 2 toma				
2da toma				
TGP				
Diferencia 1 y 3 toma				
3ra toma				
diferencia 1 y 2 toma				
2da toma				
TGO				
GGT				
lito en procedimiento				
hallazgo de lito por usg				
medicion de coledoco				
colangitis				
pancreatitis				
sexo				
edad				
Nombre del paciente				
# Expediente				



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Comité de Ética en Investigación

Título: “Pruebas de función hepática seriadas como factores pronósticos de resolución espontanea de coledocolitiasis”

San Luis Potosí, S.L.P.

Fecha: _____ Clave de ID del paciente: _____

La coledocolitiasis es una condición médica en la cual una piedra obstruye o tapa el conducto biliar principal el ducto por donde desemboca o sale la bilis proveniente del hígado al intestino.

El Departamento de Cirugía General del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” está realizando la presente investigación con el objetivo de determinar cuáles son los factores de riesgo de coledocolitiasis que pueden ayudar a los médicos a predecir la resolución espontanea de la enfermedad; es decir, a saber si el paciente necesitará o no un procedimiento quirúrgico (cirugía) para extraer la piedra que está obstruyendo la salida de la bilis al intestino.

Este estudio se realizará en las instalaciones de este hospital y se incluirá a 133 pacientes mayores de edad que participarán una sola ocasión durante su estancia en el hospital. El estudio se realizará durante 5 meses en los que se invitará a los pacientes que tengan el diagnóstico de coledocolitiasis.

Usted ha sido invitado a participar en este estudio porque fué diagnosticado con este padecimiento. Si usted acepta participar en el estudio de investigación, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable para que pueda resolver sus dudas. Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar, al final de este documento y nos de su autorización para poder revisar su expediente clínico y recabar alguna información necesaria para completar esta investigación, como su edad, peso, cual fue el diagnóstico exacto de su enfermedad, los datos referentes a los estudios que le han realizado como el ultrasonido o la endoscopia, los análisis de laboratorio y/o las cirugías que se le harán de ser necesario, como parte de su diagnóstico y tratamiento.

También, le solicitaremos que autorice la toma de 2 muestras de sangre de



aproximadamente 5 ml cada una y que es el equivalente a 1 cucharadita, a las 24 horas (1 día) y 48 horas (2 días) después de que su médico tratante haya hecho el diagnóstico de su padecimiento. Estos análisis se realizan en una ocasión al paciente cuando ingresa al hospital para confirmar el diagnóstico de coledocolitiasis (piedra en el ducto por donde sale la bilis al intestino) como rutina. Las dos muestras adicionales de sangre que usted donará servirán para revisar cómo se desarrolla su enfermedad.

Su muestra de sangre se analizará en el laboratorio para determinar la cantidad presente de varias sustancias en su sangre llamadas “transaminasas hepáticas (TGO, TGP), gammaglutamiltransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubinas”. Tener el conocimiento de cómo se encuentran estas sustancias en su sangre durante los 2 días posteriores al diagnóstico de su padecimiento podrá ayudar a su médico en el tratamiento y seguimiento de su enfermedad. Y también estos resultados van a contribuir en este estudio para clasificar y determinar el riesgo y pronóstico de la evolución de la enfermedad coledocolitiasis (piedra en el ducto por donde sale la bilis al intestino) con la que usted y otros pacientes fueron diagnosticados, en el área de Urgencias y en el Departamento de Cirugía General y así poder mejorar en un futuro el diagnóstico y tratamiento de los pacientes que la presenten.

Beneficios:

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato. Sin embargo, estará colaborando con esta institución de salud, y ayudara a que las personas que padecen su misma enfermedad en un futuro puedan ser diagnosticadas y tratadas de manera más eficiente y se pueda pronosticar como se desarrollará su enfermedad.

Potenciales riesgos/compensación:

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos y están relacionados a la toma de la muestra de sangre. Usted puede tener una sensación mínima y pasajera de dolor y/o ardor al momento de la punción y podría formarse un moretón que desaparecerá en máximo 1 o 2 días. Algunos de los efectos secundarios muy poco frecuentes que pudieran presentarse son la perforación de vena, trombosis (que es la formación de un pequeño coágulo en la vena en la que se tomó la muestra de sangre), flebitis (que es la inflamación de la vena en la que le tomaron la muestra de sangre) o la asociación de estas dos últimas. En el caso de presentar estas complicaciones, se le brindara atención médica inmediata por parte del personal de la institución y/o en su caso por el investigador principal de este estudio. En este caso en particular, la atención que se le brinde no tendrá costo extra para usted, el gasto será cubierto por los médicos que realizan este estudio.

El personal que realiza el estudio está altamente capacitado para realizar la toma de la muestra sanguínea y para explicarle cualquier duda que usted tenga en cualquier momento durante su participación.



Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y se le entregará una copia del presente documento.

Participación o retiro:

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria y usted ha sido seleccionado (a) debido a las características de su cuadro clínico, es decir, de los síntomas y resultados de los análisis y estudios que se le han realizado para diagnosticar su enfermedad.

Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad.

Privacidad y confidencialidad:

La información personal y médica que usted proporcione para en este estudio será de carácter estrictamente confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero los datos clínicos de todos los participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de los pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificados (as).

Existen instituciones u organismos mexicanas como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de sus muestras y de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.



Manejo del material biológico.

Las muestras de sangre obtenidas serán procesadas para medir las concentraciones de las sustancias transaminasas (TGO y TGP), gammaglutamiltransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubinas. Después de terminado el estudio serán destruidas de acuerdo a la norma NOM-087 para la disposición final de los residuos peligrosos biológico infecciosos y ya no podrán ser utilizadas para cualquier otro fin.

Todo el material biológico obtenido de sus muestras para este estudio se utilizará únicamente para los propósitos explicados en este documento de consentimiento informado y no se utilizarán para aislar material genético, para realizar cultivos de sus células de forma temporal o permanente y/o para realizar cambios en el material genético de sus células (líneas celulares continuas, transformadas o inmortalizadas). Asimismo, en ninguna circunstancia sus muestras podrán ser analizadas con motivos de identificación.

Todo el material biológico será destruido al finalizar este estudio.

Los investigadores, médicos tratantes, estudiantes o cualquier otra persona relacionada con este proyecto no podrán comercializar, donar o intercambiar alguna de las muestras que usted ha consentido en donar para los propósitos descritos en este documento.

Cualquier estudio posterior derivado de este proyecto y que los investigadores responsables requieran realizar con cualquiera de las dos muestras que usted ha consentido en donar o con sus datos médicos y que no esté relacionado con los objetivos específicos descritos en este documento de consentimiento informado, deberá ser notificado al Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí, S.L.P. para que sea evaluado y de ser el caso si así lo juzga pertinente, sea aprobado para su realización

Datos de contacto:

Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese en cualquier momento con las siguientes personas:

Dr. Moisés Facundo Rivera Cárdenas

Investigador responsable
Departamento de Cirugía General
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Tel. 8342700 Ext. 1510



Tel. celular 464 100 0616.

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Josué Sidonio Rodríguez Cuevas

Presidente del Comité de Ética en Investigación

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Av. Venustiano Carranza 2395,

Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,

Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710

Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha en este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera libre y voluntaria sin que me hayan presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.



7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizara un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio. Los datos relacionados con mi privacidad familiar serán manejados en forma confidencial ya que se utilizara un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de todos los datos.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que pueda ser importante para mi salud y que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Autorización para el acceso al expediente clínico del paciente y uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan revisar su expediente clínico y utilizar los datos clínicos que se encuentran descritos en el mismo, de manera anónima para este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado. Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en mi expediente clínico en la investigación que me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en mi expediente clínico en la investigación que me han explicado.



Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado **“Pruebas de función hepática seriadas como factores pronósticos de resolución espontánea de coledocolitiasis”** de manera libre y voluntaria.

Nombre del paciente

Firma del paciente

Fecha

Nombre del representante legal (si es necesario)

Firma del representante legal

Fecha

Dirección o teléfono de contacto

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Dirección o teléfono de contacto

Parentesco

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Dirección o teléfono de contacto

Parentesco

Dr. Moisés Facundo Rivera Cárdenas
Investigador principal y responsable del estudio
Departamento de Cirugía General
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Cédula profesional 8074568



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el título de la especialidad en cirugía general