



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el título de la Especialidad en Cirugía General



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 REALIZADO POR

LUIS IVÁN WALDO HERNÁNDEZ

TITULADO

**Comparación de la precisión diagnóstica de los criterios de
la ASGE con un modelo de predicción de coledocolitiasis
en pacientes con riesgo de coledocolitiasis. ECCA.**

DIRECTORES DE TESIS

DR. LORENZO GUEVARA TORRES

DR. JORGE AGUILAR GARCÍA

DIRECTORES METODOLÓGICOS

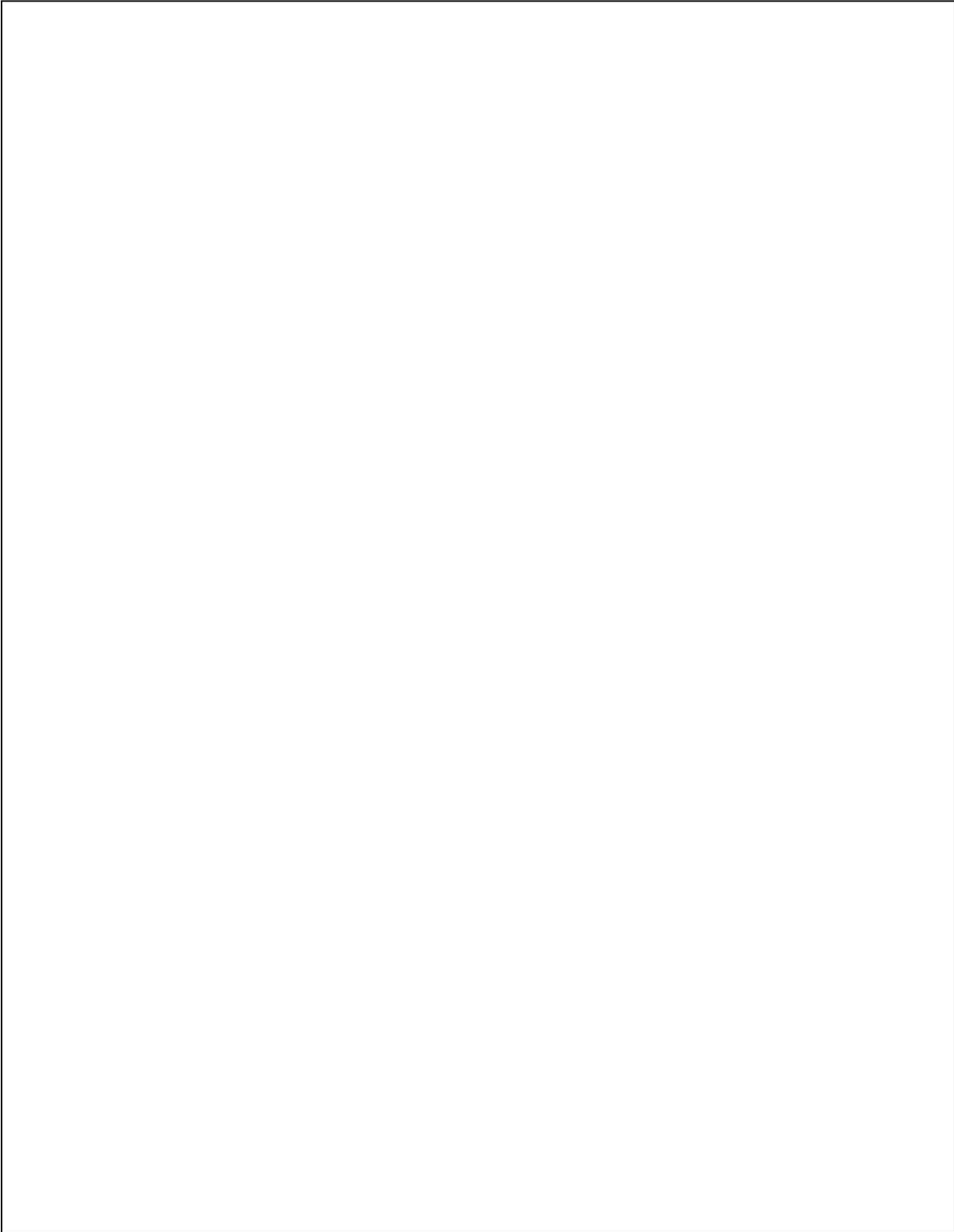
DR. MARIO AURELIO MARTÍNEZ JIMÉNEZ

DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ

© Copyright
Enero 2020



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el título de la Especialidad en Cirugía General





INDICE

Portada	1
Firmas	2
Indice	3
Resumen	4
Autorizaciones	6
Dedicatorias	7
Agradecimientos	8
Antecedentes	9
Pregunta de investigación	14
Justificación	14
Objetivos	15
Hipótesis del trabajo	15
Diseño del estudio	15
Metodología	15
Aspectos éticos	19
Plan de trabajo	19
Recursos humanos y materiales	21
Capacitación de personal	22
Financiamiento	22
Resultados	23
Discusión	27
Conclusiones	28
Bibliografía	29
Anexos	32

RESUMEN

Introducción: La coledocolitiasis es un problema de salud frecuente en los servicios de urgencias. Hasta el día de hoy no existe un solo síntoma o prueba diagnóstica que sea el “estándar de oro” para normar el manejo de la enfermedad; es mas bien una combinación de características las que nos confieren cierta probabilidad de presentar dicha patología.

Son distintos los algoritmos diagnósticos y pruebas de laboratorio e imagen las que se han probado con el fin de realizar un diagnóstico oportuno y normar el manejo del paciente con algún riesgo de coledocolitiasis. Éste trabajo se basa en el análisis retrospectivo hecho por Huerta et al²⁰ y la validación del mismo por Armas et al²¹ en nuestra población donde se encontró que los siguientes factores pronósticos: dilatación del colédoco por ultrasonido, aumento de los niveles séricos de bilirrubinas, evidencia de lito en la vía biliar por ultrasonido y diagnóstico clínico de colangitis, eran los que mayor asociación clínica y diagnóstica tenían con la patología²⁰. Con la validación posterior de la misma en un análisis observacional se demostró una precisión diagnóstica de hasta 88%, superior a la reportada en la literatura por los criterios de la “American Society for Gastrointestinal Endoscopy” (ASGE) que es menor al 60%²¹ logrando tener con dicho aumento en la precisión diagnóstica un manejo más certero, optimización de recursos hospitalarios y lo más importante: menor exposición a la morbilidad de las medidas diagnóstico-terapéuticas como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) al optimizar el uso e indicación de la misma.

Objetivo principal: Demostrar la seguridad en el manejo de los pacientes con sospecha de coledocolitiasis de acuerdo a las recomendaciones del Modelo de Predicción de Coledocolitiasis del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Demostrando su mayor precisión diagnóstica, reproducibilidad y accesibilidad.

Diseño de estudio: Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con algún factor de riesgo para coledocolitiasis y que aceptaron participar en el estudio, se aleatorizaron en dos grupos y fueron evaluados de acuerdo a los criterios de la ASGE o al modelo de predicción de coledocolitiasis propuesto.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico: El algoritmo se desarrolló con 374 pacientes y fue validado con 101. Usando la fórmula “Power” de Peter Dalgard basado en los trabajos de Claus Eikstrom se determinó un tamaño de muestra de 72 pacientes por grupo. Las variables categóricas se expresaron como “n” y porcentaje, las variables continuas como media y mediana con su respectiva medida de distribución dependiendo de si tuvieron distribución normal o no. Las variables categóricas se evaluaron con la prueba exacta de Fisher o la Chi cuadrada dependiendo de los valores obtenidos. Y las variables continuas con T de Student o U de Mann Whitney. Todo el análisis se realizó en el programa R y R Studio versión 1.0.136.

Resultados: Se incluyeron 154 pacientes, 76 en el grupo A (evaluados mediante los criterios de ASGE) y 78 en el grupo B (evaluados por el modelo de predicción de coledocolitiasis del Hospital Central Dr. IMP). La mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino (124; 80.5%) siendo 58 (76.3%) en el grupo A y 66 (84.6%) en el grupo B. La media de edad fue de 43 años (38.5 en el grupo A y 38.5 en el grupo B). Un total de 55 pacientes (35.94%) tuvieron coledocolitiasis confirmada; 15 (19.73%) en el grupo A y 40 (51.9%) en el grupo B. Se realizaron 13 EVB y 9 CPRE en pacientes sin coledocolitiasis en el grupo A (21.3% y 14.7%); 0 EVB y 2 CPRE en pacientes sin coledocolitiasis en el grupo B (0% y 5.4%).

Al realizar el análisis estadístico del modelo se obtuvo un área bajo la curva de 89.9% (Figura 1) y los criterios de ASGE 72% (Figura 2). Por lo que el modelo propuesto clasificó de forma adecuada al 89.61% de pacientes mientras que los criterios de ASGE únicamente al 67.1%. Mostrando una superioridad diagnóstica del 17.9% sobre los criterios de ASGE.

Conclusiones: El modelo de predicción de coledocolitiasis desarrollado a lo largo de los últimos tres años en nuestra institución, es una herramienta accesible, objetiva y certera que permite complementar los criterios de la ASGE para estratificar adecuadamente a los pacientes con riesgo de coledocolitiasis y disminuir de forma significativa el número de procedimientos invasivos innecesarios.



AUTORIZACIONES

Comité de Investigación Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto con fecha: 24 de Abril del 2019.

Comité de Ética en Investigación Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto con fecha: 24 de Abril del 2019.

Comité de Ética en Investigación Hospital General de Río Verde con fecha: 01 de Julio del 2019.

Comité de Ética en Investigación Hospital General de Ciudad Valles con fecha: 14 de Agosto del 2019.

Número de autorización Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto: 28-19.

Número de autorización Hospital General de Río Verde: HGR-21-05-19-A.

Número de Autorización Hospital General de Ciudad Valles: 21-2019 4414.



DEDICATORIAS

A mi esposa Itzel; la mujer más maravillosa. Sin su amor, apoyo y aliento no hubiera llegado al final de éste camino. Gracias por tu cariño y compañía incondicional. Éste trabajo es tan tuyo como mío.

A mi hija Sara; desde donde quiera que te encuentres has traído fuerza, esperanza y fe a mi vida. A mi hijo Elias; porque algún día leas esto y puedas sentirte orgulloso del que luchará día a día por ser el mejor padre.

A mis padres Luis y Patricia, modelo de esfuerzo y superación. Su ejemplo siempre ha sido y será mi estandarte; su amor y apoyo mi mejor fortaleza.

A mis hermanas Berenice y Monserrat; han traído a mi vida amor, cariño y ternura. Siempre las amaré y trataré de ser un ejemplo para ustedes.

A mis abuelos, tíos, primos, suegros y amigos, que han depositado en mí su confianza y me han brindado su apoyo en los momentos más difíciles de mi vida.

Con todo mi amor, éste trabajo les pertenece.



AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, que con su ejemplo y vocación hicieron crecer aún más en mí el amor por ésta bella profesión. Por acompañarme a lo largo de éste complejo camino y ayudarme a mejorar día a día durante todos éstos años. Siempre estarán en mi memoria y sin duda irán a mi lado sea cual sea el rumbo de mi destino. Especialmente al Dr. Lorenzo Guevara, el Dr. Jorge Aguilar, el Dr. David Esmer y la Dra. Virginia Canseco; por haber depositado en mí su confianza y sin duda por ser ejemplo de vida más allá de lo profesional.

A todas las personas que creyeron y confiaron en mí en las etapas más vulnerables de su vida; siempre me entregué en cuerpo y alma y les ofrecí la mejor versión de mí. Sin duda a ellos, mis pacientes, les debo todo.

A Raúl que con su amor por la cirugía inició este trabajo, al cual hemos dedicado todo nuestro esfuerzo.

A Sergio Santiago y Francisco Armas, que más que maestros trascendieron como amigos y hermanos. Gracias por guiarme en la cirugía y darme su amistad y apoyo en los momentos más difíciles de mi vida.

A todos mis amigos y compañeros, Luis Enrique, Luis José, Araiza, Mariana, Cristina, Martín, Cruz. De quienes aprendí en todos y cada uno de los momentos compartidos; gracias por haberme ayudado a crecer aprendiendo de ustedes y tratando de dejar lo mejor de mí en su camino.

A todas las personas que hicieron de mi residencia una de las mejores experiencias en mi vida, enfermeras, técnicos, trabajadores sociales, directivos y demás personal del Hospital.

Al Dr. Javier Pinedo. Por transmitirme su amor por la cirugía de tórax y ser además ejemplo de vida.

Al Hospital Central, que me ha visto crecer desde hace más de 10 años. Un lugar que siempre llevaré en el corazón.

ANTECEDENTES

La litiasis biliar es un problema frecuente en México. Es una condición endémica tanto en países occidentales como orientales, en algunos estudios afecta hasta el 20% de la población general.¹ En México mediante un estudio de necropsias realizado en el Hospital General de la Ciudad de México de 1953-1988, con sujetos de 22 a 80 años, se encontró una prevalencia general de litiasis de 14.3% (8.5% en hombres y 20.4% en mujeres). En otro estudio realizado por ultrasonografía en sujetos México-americanos se encontró una prevalencia similar de 7.2% en hombres y 23.2% en mujeres^{2,3}. Una de las complicaciones más frecuentes de dicha patología es la coledocolitiasis. Su incidencia en México es de 11.9% de los casos sometidos a colecistectomía por colelitiasis.⁴

El manejo de la coledocolitiasis ha evolucionado a lo largo de los años y aún se siguen modificando los criterios antes aceptados para la estratificación del riesgo de padecerla. Anteriormente muchos de estos pacientes morían por complicaciones tales como sepsis asociada a colangitis o el desarrollo de insuficiencia hepática aguda. Alrededor de 1889, Thorton y Abbe demostraron la utilidad de la coledocotomía y la extracción de los cálculos biliares. A éstos avances se suman el desarrollo de la colangiografía transoperatoria por Mirizzi en 1934, lo que logró disminuir la frecuencia de exploraciones falsas negativas de las vías biliares de 50% a 6%.²² Posteriormente el desarrollo de los equipos y técnicas endoscópicas (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) junto con los avances en técnicas de exploración de vía biliar (EVB) laparoscópica han permitido la resolución de los cuadros de coledocolitiasis en un mismo internamiento.⁴ Sin dejar a un lado las técnicas convencionales de exploración abierta de las vías biliares en pacientes seleccionados o en aquellos centros hospitalarios con recursos limitados y curvas de aprendizaje en desarrollo.

La gran mayoría de los litos en el conducto biliar común (CBC) se forman dentro de la vesícula biliar y luego migran dentro del CBC. Una vez ahí, las piedras pueden llegar al duodeno por el flujo biliar o debido al menor diámetro de salida en el ámpula de Váter permanecer en el colédoco. Por lo tanto, la presentación clínica de la coledocolitiasis puede variar ampliamente ya que los litos en el CBC pueden permanecer asintomáticos (hasta en 50% de los casos) o asociarse con varios síntomas que van desde dolor en hipocondrio derecho, ictericia, coluria y acolia, hasta condiciones que potencialmente ponen en riesgo la vida como colangitis o pancreatitis.^{1,6}

Para llegar al diagnóstico certero de coledocolitiasis se han desarrollado diferentes escalas y puesto a prueba la utilidad de distintos marcadores bioquímicos y de imagen; desde los llamados índices colestásicos (bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA)).¹ Aunque se ha demostrado que más que proporcionar un alto índice de sospecha, su precisión diagnóstica radica en el poder de excluir la sospecha de coledocolitiasis en caso de normalidad de las mismas. En una serie de más de 1,000 pacientes se demostró el valor predictivo negativo (VPN) de las pruebas de funcionamiento hepático, siendo superior al 97%, mientras que su valor predictivo positivo (VPP) fue de sólo 15%. Los marcadores bioquímicos que han demostrado tener mayor VPP son la bilirrubina, FA y GGT (25%-50%).^{6,7,5}

El ultrasonido (US) transabdominal representa el examen de imagen de primera línea ante la sospecha de coledocolitiasis; por no ser invasivo, su disponibilidad y su bajo costo. A pesar de ser un estudio operador dependiente ya ha demostrado su superioridad diagnóstica para documentar la colelitiasis; llegando a tener una sensibilidad de hasta 96%. Sin embargo, dicha sensibilidad disminuye a menos del 50% si lo que se busca es diagnosticar coledocolitiasis.²³ Todos éstos factores aunados al hecho de ser un estudio operador-dependiente además de la dificultad para documentar la presencia de litos en el CBC distal por causas morfológicas inherentes a cada paciente que pueden dificultar la visualización de los mismos hacen que el US no sea una prueba certera para diagnóstico directo de coledocolitiasis.¹ No es el caso para detectar la presencia de dilatación del CBC, el cual es considerado uno de los marcadores imagenológicos indirectos que confieren cierto grado de sospecha cuando de coledocolitiasis se trata; mostrando una sensibilidad que va de 78 a 87%, dependiendo de la serie, para detectar la presencia de dilatación de la vía biliar extrahepática.^{6,5} Hunt et al. demostraron que a mayor dilatación de la vía biliar extrahepática, mayor la posibilidad de tener coledocolitiasis con un punto original de corte de 5mm con un VPP para CBC ≥ 5 mm de 37.5% y un valor predictivo negativo para CBC < 5 mm de 94%, con una sensibilidad de 22-50% y especificidad de hasta 90% dependiendo de la serie^{7,8,9,10} demostrado nuevamente que la fortaleza de dicha prueba diagnóstica radica en la certeza de poder descartar la coledocolitiasis, mas no en la detección de la misma.

Todos éstos criterios diagnósticos, tanto clínicos como bioquímicos y de imagen han dado lugar al desarrollo de los criterios actualmente aceptados para estratificar el riesgo de los pacientes con sospecha de coledocolitiasis tomando como punto de corte tres grupos que se pueden definir como: riesgo bajo,

cuando no es necesario realizar ninguna prueba diagnóstico-terapéutica adicional y el paciente es elegible a una colecistectomía simple; riesgo moderado o intermedio, cuando la sospecha de coledocolitiasis debe corroborarse o descartarse mediante ultrasonido endoscópico (USE), colangioresonancia magnética prequirúrgicos y/o colangiografía o USE transoperatorios dependiendo de las posibilidades de la institución hospitalaria y el paciente; y aquellos que clasifican como riesgo alto de coledocolitiasis, siendo éstos últimos los que califican a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) prequirúrgica o EVB laparoscópica o abierta dependiendo de las posibilidades de la institución hospitalaria y el paciente.¹ Sin embargo, esta estrategia diagnóstica propuesta por la ASGE fue desarrollada mediante un consenso de expertos de forma subjetiva, sin que se haya logrado una validación objetiva adecuada de dicha escala de estratificación del riesgo.⁶

Aún existe controversia sobre el método preciso para el tratamiento de la coledocolitiasis; así como si la opción más rentable es realizar todo en una sola etapa o en dos procedimientos independientes, la mayor parte de las ocasiones dependerá de los recursos con los que cuente la institución hospitalaria que de lo que las guías recomienden. Dasari et al demostraron que la cirugía abierta con exploración de vías biliares es equivalente o incluso superior a la CPRE para lograr una adecuada resolución de la coledocolitiasis.¹¹ Así como no hay diferencia significativa en la mortalidad y morbilidad entre exploración de la vía biliar de forma laparoscópica y las opciones endoscópicas; ni hay una reducción significativa en el número de coledocolitiasis residual y las tasas de fracaso en la laparoscopia en comparación con los grupos de CPRE preoperatorios e intraoperatorios, demostrando que el manejo en dos etapas o en una sola etapa no muestran diferencias significativas ni en mortalidad ni morbilidad asociadas.¹²

La CPRE fue introducida en 1974 y ha llegado a ser el método mas ampliamente usado para el diagnóstico y tratamiento de litos en el CBC. Con tasas de éxito reportadas mayores al 90% en el tratamiento de la coledocolitiasis con esfinterotomía y extracción con balón, mortalidad de 0.3 a 2.3% y morbilidad de 5 a 9.8%; no deja de ser un procedimiento invasivo, no inocuo y que incluso reporta fracaso en el tratamiento de 15 a 25% de los casos, sobre todo en aquellos pacientes en los que es imposible canular la vía biliar o en quienes los litos no pueden ser extraídos. La aparente bondad de la CPRE prequirúrgica ha provocado el sobreuso de la misma, exponiendo a pacientes de forma innecesaria a los riesgos inherentes a la misma; de ahí la importancia de poder discriminar de forma más certera y objetiva a aquellos pacientes que realmente requieren ser

sometidos a un procedimiento diagnóstico-terapéutico extra para el manejo de la coledocolitiasis. La CPRE al momento de la colecistectomía, tiene la ventaja de realizarse en el mismo tiempo quirúrgico, sin embargo, se considera “demandante” y logísticamente poco práctica al requerir la disponibilidad de capital humano y equipo en un centro capacitado.^{11,12} La CPRE post colecistectomía tiene la ventaja de realizarla en aquellos casos que realmente lo necesitan. Su principal desventaja es el riesgo de falla técnica y la necesidad de un tercer procedimiento.²¹

Hasta antes de 1980, la coledocolitiasis se trataba con cirugía abierta y exploración de vía biliar (EVB). Actualmente sus indicaciones se limitan a pacientes con coledocolitiasis que se someten a colecistectomía abierta, pacientes en quienes fallaron o sufrieron complicaciones por exploración laparoscópica, pacientes con severa inflamación de triángulo de Calot o cuando el equipo, experiencia o recursos son limitados.^{11,12} Desde 1991 la exploración de la vía biliar se puede realizar por laparoscopia. El manejo laparoscópico de la vía biliar en manos expertas ha reportado ser tan efectivo como la CPRE en la depuración de litos de la vía biliar. Aunque el tiempo quirúrgico es mayor que una colecistectomía laparoscópica simple, la vesícula y la vía biliar son tratadas en una misma intervención.^{11,12} La EVB laparoscópica tiene desventajas particulares, pues requiere de instrumentos costosos y entrenamiento especializado para realizarla.

El primer informe de la colangiografía transoperatoria (CTO) fue en la década de 1930,¹³ aunque su introducción en la laparoscopia fue hasta principios de los años noventa y hoy en día todavía está en debate su rentabilidad cuando se realiza sistemáticamente o en una población seleccionada.^{13,14,15,19} Teniendo en cuenta que se informa que tienen entre 59% y 100% de sensibilidad y entre 93% y 100% de especificidad para detectar coledocolitiasis o hepatolitis, sigue siendo un instrumento costo-efectivo para su uso rutinario en pacientes seleccionados pues ha quedado en entredicho su uso indiscriminado por la tasa de falsos positivos de hasta 5%, además de no mostrar ningún beneficio adicional al realizarse de forma rutinaria.^{13,14,15} Por lo que la tendencia actual en la recomendación en el uso de la CTO se reserva para aquellos pacientes con riesgo intermedio de coledocolitiasis^{1, 6}.

Tomando en cuenta los antecedentes ya mencionados y las guías de estratificación del riesgo y recomendaciones de manejo de la ASGE, aquellos pacientes sin ningún factor de riesgo para coledocolitiasis son candidatos a colecistectomía laparoscópica simple. El problema surge en la adecuada

estratificación del riesgo en los dos siguientes grupos; para el riesgo moderado se ofrecen dos alternativas dependiendo de las posibilidades de la institución hospitalaria: CPRM o USE preoperatorios y de resultar positivos CPRE preoperatoria y colecistectomía laparoscópica y la segunda alternativa CTO o USE transoperatorio, si resultan negativos se realiza colecistectomía laparoscópica y de resultar positivos se ofrecen dos opciones, dependiendo nuevamente de las posibilidades de la institución hospitalaria: exploración de vías biliares laparoscópica/abierta o CPRE postoperatoria.⁶ Para el riesgo alto se recomienda realizar CPRE preoperatoria. Sin embargo, al aplicar las guías propuestas por la ASGE se ha demostrado que tienen una precisión diagnóstica sub-óptima, lo que probablemente resulta en un uso excesivo de la CPRE. Adams et al, encontraron una precisión diagnóstica de las guías de la ASGE del 62.1% (47.4% de sensibilidad, 73% de especificidad).¹⁶ Otros autores han encontrado resultados similares, entre ellos los reportados por Suarez et al¹⁷ y Narváez et al¹⁸ donde la precisión diagnóstica alcanzada fue de 63% y 59% respectivamente. Sethi et al en un estudio prospectivo encontraron una precisión diagnóstica de 69.05% para los grupos de alto riesgo y de 39.95% para los grupos de riesgo intermedio.^{19,21}

En base a lo anterior, el estudio realizado en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto por Huerta et al encontró después de un análisis multivariado de los distintos factores asociados a coledocolitiasis que la mayoría de ellos perdía significancia estadística a excepción de cuatro de ellos: colangitis, evidencia de lito en colédoco por US, bilirrubinas >4 gr/dl y diámetro del colédoco >6 mm por US. De acuerdo con sus resultados, se desarrolló un modelo de regresión logística con variables continuas con relación a si se presenta lito por US en el colédoco o no y en base a una formula obtenida se calcula el riesgo de coledocolitiasis que presenta el paciente. Con este modelo se busca disminuir el sobreuso de la CPRE, que resulta de la baja precisión que muestran los criterios propuestos por la ASGE.^{20,21}

Posteriormente en ésta misma institución se desarrolló la validación de dicho modelo de predicción por Armas et al en un estudio de cohorte observacional con 101 pacientes, encontrando una sensibilidad de 83.3%, una especificidad de 92.5% y una precisión diagnóstica de 88.1% superior al 60% reportado para los criterios de la ASGE²¹ demostrando poder ofrecer una mejor optimización de recursos y menor exposición a las posibles complicaciones inherentes a los procedimientos invasivos como la CPRE y USE.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es mayor la precisión diagnóstica del modelo de predicción de coledocolitiasis que los criterios de la ASGE para predecir coledocolitiasis?

JUSTIFICACIÓN

La coledocolitiasis se presenta en un rango de 10-20% de los pacientes con colelitiasis sintomática y de forma asintomática hasta en 50% de los casos o con alguno de sus principales síntomas como ictericia o dolor abdominal. Hasta el día de hoy no existe un solo síntoma o prueba diagnóstica que sea patognomónico de la enfermedad.

Son distintos los algoritmos diagnósticos y pruebas de laboratorio e imagen las que se han probado por distintos autores con el fin de realizar un diagnóstico oportuno; en la tesis “Factores asociados a coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis sintomática” se encontró que al realizar el análisis multivariado la mayoría de factores perdió significancia estadística, excepto para los tres predictores muy fuertes y un predictor fuerte (colangitis, evidencia de lito en colédoco por ultrasonido, bilirrubina total mayor de 4mg/dl y el diámetro del colédoco >6mm medido por ultrasonido).^{20,21}

Con base en una formula desarrollada de acuerdo con el valor de cada uno de estos factores para predecir coledocolitiasis, se concretó un modelo de predicción para coledocolitiasis (Modelo de Predicción de Coledocolitiasis del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto), el cual pretende pronosticar de manera más precisa la existencia de coledocolitiasis.^{20,21} Dicho modelo de predicción se basa en exámenes clínicos y de gabinete que ya son considerados de primera elección para el abordaje de la patología y fue validado en un estudio observacional por Armas et al con 101 pacientes, demostrando una precisión diagnóstica de 88.1%; más de 20% mayor a los criterios de la ASGE²¹.

Con el presente estudio se pretende demostrar la seguridad en el uso de éste nuevo modelo de predicción, su reproducibilidad, fácil acceso y la mejoría en la precisión diagnóstica comparado con los criterios de la ASGE; siendo la base un modelo matemático exacto con un riesgo individualizado para cada paciente, con una mejor optimización de recursos, disminuyendo los costos hospitalarios y los días de internamiento y por lo tanto, sometiendo a una menor cantidad de pacientes a intervenciones innecesarias.

OBJETIVOS

- **Objetivo general.**
Demostrar la precisión diagnóstica, reproducibilidad y seguridad del modelo de predicción de coledocolitiasis.
- **Objetivos específicos.**
 - a) Comparar la precisión diagnóstica del modelo de predicción en pacientes con coledocolitiasis de forma prospectiva.
 - b) Comparar la precisión diagnóstica del modelo de predicción en pacientes sin coledocolitiasis de forma prospectiva.
- **Objetivos secundarios.**
Ver la frecuencia de los pacientes con coledocolitiasis.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El modelo logístico de predicción con una probabilidad igual o mayor a 50% tiene una precisión diagnóstica mayor a 80%, siendo mayor al 60% reportado y esperado por los criterios de la ASGE; es reproducible, seguro y de fácil acceso, demostrando una mayor precisión diagnóstica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico.

METODOLOGIA

1. **LUGAR DE REALIZACIÓN:** Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Hospital General de Ciudad Valles y Hospital General de Río Verde, todos en el estado de San Luis Potosí.
2. **UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes mayores de 18 años que presentan algún factor de riesgo para sospechar coledocolitiasis.
3. **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**
 - **Inclusión:** pacientes mayores de 18 años que ingresaron al servicio de urgencias o de manera electiva para cirugía. Pacientes que tuvieron algún factor de riesgo para coledocolitiasis:
 - a) Ictericia y/o datos clínicos de colangitis.
 - b) Aumento en los niveles de bilirrubina y/o pruebas de función hepática en sangre.
 - c) Dilatación o lito en colédoco por ultrasonido.

d) Pancreatitis aguda de origen biliar.

Expediente completo dentro de la institución.

Completar protocolo de estudio y tratamiento dentro de la institución hasta su egreso y/o defunción.

Firma del consentimiento informado.

- Exclusión: pacientes menores de 18 años.
No cumplir ningún factor de riesgo para coledocolitiasis.
(Bilirrubinas menores a 1.8, ausencia de pancreatitis, colangitis, litos en colédoco por ultrasonido, pruebas de función hepática normales, colédoco <6mm por US).
Estudios diagnósticos y/o terapéuticos realizados en otra institución.
Contraindicación para cirugía o endoscopia.
Pacientes que no firmen el consentimiento informado.
- Eliminación: Expediente incompleto dentro de la institución.
Pacientes que solicitaron alta voluntaria.

4. VARIABLES EN EL ESTUDIO.

- Variable Dependiente: Predicción de coledocolitiasis.
- Variable Independiente: Coledocolitiasis.
- Variables de Control (confusoras): No existen.

Cuadro de Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Predicción del modelo de coledocolitiasis	Riesgo de coledocolitiasis en el modelo mayor a 50%	Si ($\geq 50\%$) No ($< 50\%$)	NA	Dicotómica
Independiente				
Coledocolitiasis	Presencia de lito en colédoco por alguno de los estudios realizados (CPRE, colangiografía y/ o EVB).	0= No 1= Si	NA	Categórica nominal
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
NA	NA	NA	NA	NA



5. TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

6. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo con los estudios de regresión logística, se sugiere los modelos sean validados con al menos 1/3 de los pacientes con los que fueron desarrollados. El algoritmo se desarrolló con 374 y fue validado con 101 pacientes. Usando la fórmula Power de Peter Dalgard basado en los trabajos de Claus Eikstrom se determinó un tamaño de muestra de 72 pacientes por grupo con un total de 144.

7. MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN: aleatorización simple.

8. MÉTODO DE CEGAMIENTO: (No aplica).

9. PRUEBA PILOTO: (No aplica).

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables categóricas se expresaron como “n” y porcentaje, las variables continuas como media y mediana con su respectiva medida de distribución dependiendo de si tienen distribución normal o no. Las variables categóricas se evaluaron con la prueba exacta de Fisher o la Chi cuadrada dependiendo de los valores obtenidos. Y las variables continuas con T de Student o U de Mann Whitney. Todo el análisis se realizó en el programa R y R Studio versión 1.0.136.



ASPECTOS ÉTICOS

Investigación con riesgo mayor al mínimo, únicamente por tratarse de una nueva prueba diagnóstica. El trabajo no representa mayores riesgos para el paciente a los ya inherentes a los procedimientos diagnósticos y terapéuticos a los que sería sometido de forma rutinaria y ya aprobados y estudiados para el diagnóstico, manejo y tratamiento de coledocolitiasis.

El estudio no viola los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki y su actualización en octubre del 2013.

La información obtenida se mantendrá resguardada y codificada para garantizar la confidencialidad de la información; los resultados serán reportados en conjunto, de manera que no será posible identificar de forma individual cada uno de los casos.

En caso de aceptar participar en el estudio se solicitó la firma del consentimiento informado, tanto a los médicos participantes como al paciente.

Adicionalmente, siguiendo las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana sobre los criterios para la ejecución de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación, Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reglamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos, 13, 14, 16, 17, 20, 21 y 22. El protocolo se sometió a revisión por parte del Comité Académico de la Especialidad en Cirugía General del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto y se solicitó aprobación por parte de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Hospital General de Río Verde y Hospital General de Ciudad Valles.

PLAN DE TRABAJO

Se dió seguimiento a todos los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias o de cirugía general en los hospitales ya mencionados y que presentaron alguno de los factores de riesgo para coledocolitiasis conocidos (ictericia o alteración de pruebas de función hepática, dilatación de colédoco por ultrasonido $>6\text{mm}$, presencia de lito en colédoco, pancreatitis biliar y/o colangitis), hasta el desenlace de su patología. Se asignaron a un grupo de forma aleatorizada para clasificar el riesgo de coledocolitiasis: Grupo A (criterios de la ASGE) y Grupo B (modelo de predicción de coledocolitiasis del HCIMP) y a su vez se estratificaron



en cada grupo de acuerdo con el tipo de procedimiento diagnóstico/terapéutico que correspondió de acuerdo a la estratificación del riesgo: CPRE y/o exploración de vías biliares y colecistectomía con colangiografía intraoperatoria, ultrasonido endoscópico (USE) y/o colangiografía magnética (diagrama anexo). A cada uno de ellos se les calculó el riesgo de coledocolitiasis de acuerdo con el modelo de predicción que se busca validar y se comparó con el resultado obtenido de acuerdo con el procedimiento que se le realizó (coledocolitiasis confirmada o descartada). Con ello se estableció una precisión diagnóstica para el modelo de acuerdo con cada grupo de pacientes. En base a los resultados obtenidos se propone un nuevo abordaje diagnóstico-terapéutico para los pacientes que presenten esta patología tras ser demostrada la superioridad del modelo de predicción del HCIMP.

Mes	Actividad	Observaciones
Abril 2019	Presentación de Tesis ante comité de Ética para aprobación.	Realizar correcciones establecida.
Abril 2019	Presentar Tesis a médicos adjuntos de Cirugía General y Gastroenterología.	Conocimiento y apoyo del protocolo. Uso de nuevo modelo de predicción.
Abril 2019- Noviembre 2019	Recolección de datos de pacientes aleatorizados y seguimiento de cada uno de ellos hasta el desenlace de su patología.	Base de datos ya establecida.
Noviembre 2019- Diciembre 2019	Vaciamiento de datos e interpretación de resultados.	Creación de tablas. Verificar muestra suficiente.
Diciembre 2019	Análisis preliminar de resultados y elaboración de nuevo algoritmo diagnóstico.	
Enero 2020	Análisis final de resultados y conclusiones. Impresión de tesis y/o publicación de trabajo.	
Enero 2020	Presentar resultados a comité y sinodales para su aprobación.	
Enero 2020	Presentar nuevo algoritmo de manejo a comité de Cirugía General y difusión de aplicación móvil.	

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Recursos humanos: médicos residentes y médicos especialistas que realizaran el abordaje y tratamiento especializado de la patología.

Recursos materiales: los necesarios para el tratamiento y diagnóstico del paciente, entre ellos: CPRE, colangiografía, ultrasonido, laboratorios, material quirúrgico que son de uso inherente e indispensable en el abordaje, diagnóstico y tratamiento de dicha patología.



CAPACITACIÓN DE PERSONAL

Capacitación de personal: se orientó a residentes de nuevo ingreso sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico de la coledocolitiasis.

Adiestramiento de personal: a los residentes y cirujanos con el uso de aplicación móvil con el modelo de predicción de coledocolitiasis del HCIMP.

FINANCIAMIENTO

Interno: los gastos derivados del protocolo fueron cubiertos por el investigador mismo.

Externo: cobertura de gastos derivados del tratamiento fueron a través del Hospital o por pago del paciente.

Fuente: beca institucional.

Monto: mínimo.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 154 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 76 en el grupo A (evaluados mediante los criterios de la ASGE) y 78 en el grupo B (evaluados por el modelo de predicción de coledocolitiasis del Hospital Central Dr. IMP). De los cuales 90 (58.4%) corresponden al Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, 34 (22.07%) al Hospital General de Ciudad Valles y 30 (19.48%) al Hospital General de Río Verde.

La mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino (124; 80.5%) siendo 58 (76.3%) en el grupo A y 66 (84.6%) en el grupo B. La media de edad fue de 43.94 años (38.5 en el grupo A y 38.5 en el grupo B). El diagnóstico clínico de colangitis se hizo en 31 pacientes (20.12%): 7 (9.2%) en el grupo A y 24 (30.76%) en el grupo B. El diagnóstico de pancreatitis biliar se hizo en 53 pacientes (34.4%): 29 (38.1%) en el grupo A y 24 (30.76%) en el grupo B. En solo 11 pacientes se observó lito en colédoco por ultrasonido (7.1%). En 55 pacientes (35.71%) se confirmó coledocolitiasis: 15 (19.73%) en el grupo A y 40 (51.2%) en el grupo B; 6 (40%) se diagnosticaron por CPRE y 9 (60%) por medio de exploración de vía biliar (EVB) en el grupo A; 20 (50%) se diagnosticaron por CPRE y 20 (50%) por medio de EVB en el grupo B. Se realizaron 13 EVB y 9 CPRE en pacientes sin coledocolitiasis en el grupo A (21.3% y 14.7%); y 2 CPRE en pacientes sin coledocolitiasis en el grupo B (5.26%). En la tabla 1 se muestran los resultados generales de la muestra.

Tabla 1	
Edad (media (SD))	43.94 (19.32)
BT (media (SD))	4.09 (4.01)
BD (media (SD))	2.97 (2.98)
Colangitis (%)	31 (20.1)
Diámetro colédoco (media (SD))	6.61 (2.99)
Evidencia de lito en colédoco por US (%)	11 (7.1)
Coledocolitiasis confirmada (%)	55 (35.7)

De los pacientes en los que se diagnosticó colangitis clínica, se confirmó coledocolitiasis en 90.32% de los casos (100% grupo A y 87.5% grupo B). En el caso de los pacientes que se encontró lito en el colédoco por ultrasonido, en el 100% se confirmó la presencia de coledocolitiasis.

Se clasificó adecuadamente a 37 pacientes sin coledocolitiasis en el grupo B (84.09%), mientras que en el grupo A se descartó la coledocolitiasis correctamente a 39 pacientes (92.85%). En la tabla 2 se muestra la comparativa entre ambos grupos.

Tabla 2			
	Grupo A	Grupo B	p
Edad (media) [IQR]	38.5 [29.0,51.0]	38.5 [26.0,65.8]	0.859
Sexo M (%)	18 (23.7)	12 (15.4)	0.194
BT (media) [IQR]	3.4 [2.1,4.4]	2.6 [1.1,5.8]	0.383
BD (media) [IQR]	2.9 [1.7,3.7]	1.8 [0.5,4.0]	0.094
Colangitis (%)	7 (9.2)	24 (30.8)	0.001
Diámetro colédoco por US (media) [IQR]	5.2 [4.8,6.6]	6.0 [5.0,9.0]	0.029
Lito en colédoco por US (%)	0 (0.0)	11 (14.1)	0.001
Coledocolitiasis confirmada (%)	15 (19.7)	40 (51.3)	<0.001

Siguiendo los lineamientos de la ASGE, se estadificó con riesgo alto de coledocolitiasis a 34 pacientes, de los cuales en 12 (35.3%) se confirmó coledocolitiasis y en 22 (64.7%) no existió. Siguiendo los lineamientos del modelo de predicción de coledocolitiasis del HCIMP, se estadificó con riesgo alto de coledocolitiasis a 34 pacientes, de los cuales en 33 (97%) se confirmó coledocolitiasis y en 1 (3%) no existió.

Obteniendo para el grupo A un VPP de 0.35 (0.20, 0.54) vs 0.97 (0.85, 1.00) del grupo B. El grupo A obtuvo una sensibilidad de 0.80 (0.52, 0.96) vs 0.82 (0.67, 0.93) del grupo B; y una especificidad de 0.64 (0.51, 0.76) vs 0.97 (0.86, 1.00) del grupo B. En la tabla 5 se muestran los cálculos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para ambos grupos. En las tablas 3 y 4 se muestran las tablas de resultados para el grupo A y B respectivamente.

Tabla 3 (ASGE) A		
Coledocolitiasis	Confirmada	Descartada
Predice (n=34)	12	22
Descarta (n=42)	3	39
Total (n=76)	15	61

Tabla 4 (Modelo de predicción) B		
Coledocolitiasis	Confirmada	Descartada
Predice (n=34)	33	1
Descarta (n=44)	7	37
Total (n=78)	40	38

Tabla 5		
	Grupo A	Grupo B
VPP [IQR]	0.35 [0.20, 0.54]	0.97 [0.85, 1.00]
VPN [IQR]	0.93 [0.81, 0.99]	0.84 [0.70, 0.93]
Sensibilidad [IQR]	0.8 [0.52, 0.96]	0.82 [0.67, 0.93]
Especificidad [IQR]	0.64 [0.51, 0.76]	0.97 [0.86, 1.00]

Al realizar el análisis estadístico del modelo de predicción para coledocolitiasis propuesto se obtuvo un área bajo la curva de 89.9% (figura 1) y los criterios de ASGE obtuvieron un 72% (figura 2). Mostrando una superioridad diagnóstica de 17.9% sobre los criterios de la ASGE.

Figura 1.

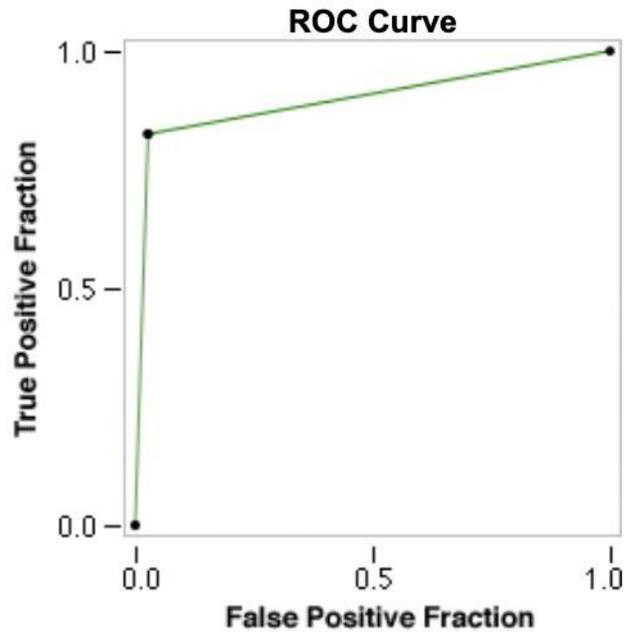
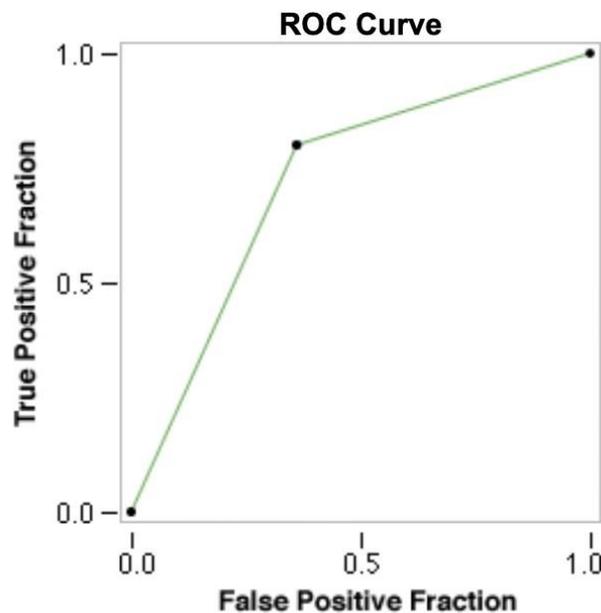


Figura 2.



DISCUSIÓN

En el presente estudio se buscaba demostrar la superioridad diagnóstica del modelo de predicción para coledocolitiasis desarrollado en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto con base en los trabajos realizados por Huerta et al y Armas et al comparados con los criterios ya establecidos por la ASGE para el diagnóstico y manejo de los pacientes con sospecha de coledocolitiasis.

Se logró obtener la muestra adecuada de pacientes de acuerdo al cálculo de la misma, obteniendo dos grupos aleatorizados y manejados de acuerdo al diagrama propuesto. Se logró demostrar una precisión diagnóstica 17.9% superior del modelo de predicción sobre los criterios de la ASGE en ésta serie (89.9 vs 72%), incluso pudiera demostrarse una superioridad de hasta 29.9% con respecto al 60% de los criterios de la ASGE reportados en otras series^{19,21}.

Si bien pudimos detectar la equiparabilidad en la sensibilidad de ambos grupos (80% grupo A vs 82% grupo B) la superioridad del modelo de predicción radica en su mayor especificidad (64% grupo A vs 97% grupo B) y su mayor precisión diagnóstica. Logrando el principal objetivo que es discernir de forma más acertada y objetiva entre aquellos pacientes que realmente quedan catalogados dentro de un riesgo alto de coledocolitiasis (punto de corte igual o mayor a 50% de riesgo en el modelo de predicción) y ser sometidos a una CPRE prequirúrgica y/o EVB dependiendo de las posibilidades de la institución hospitalaria; logrando disminuir en hasta en 90% el número de CPRE y/o EVB innecesarias.

Los criterios de la ASGE en nuestro estudio demostraron una muy buena sensibilidad y valor predictivo negativo; siendo idóneos para descartar la presencia de coledocolitiasis en los pacientes evaluados. Al complementar la evaluación de los mismos con el modelo de predicción propuesto (con mayor especificidad y valor predictivo positivo) se clasificará de forma más certera a los pacientes.

Si bien no se pretende excluir el uso de los criterios de la ASGE para la estratificación y manejo de los pacientes con algún riesgo de coledocolitiasis; si buscamos poner al alcance de los clínicos una aplicación desarrollada con parámetros matemáticos y objetivos, rápida y de fácil acceso para complementar y poder dirigir de forma más objetiva el diagnóstico y manejo de los pacientes con riesgo de coledocolitiasis; asegurando que al complementar los criterios de la ASGE se podrá reducir significativamente el número de pacientes sometidos a procedimientos invasivos innecesarios.



CONCLUSIÓN

El modelo de predicción de coledocolitiasis desarrollado a lo largo de los últimos tres años a base de análisis de regresión logística, validación en una cohorte prospectiva y ahora validado y aplicado de forma multicéntrica, prospectiva y aleatorizada es una herramienta accesible, objetiva y certera que permite complementar los criterios de la ASGE para estadificar adecuadamente a los pacientes con riesgo de coledocolitiasis y disminuir de forma significativa el número de procedimientos invasivos innecesarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Costi R, Gnocchi A, Di Mario F, Sarli L. *Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy*. World J Gastroenterol. 2014;20(37):13382-13401. doi:10.3748/wjg.v20.i37.13382.
2. González M, Bastidas BE, Panduro A. *Factores de riesgo en la génesis de la Litiasis Vesicular*. Investig en Salud. 2005;VII(1):71-78.
3. Stinton LM, Shaffer EA. *Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer*. Gut Liver. 2012;6(2):172-187. doi:10.5009/gnl.2012.6.2.172.
4. Antonio V, Guerrero G, Mario Á, Guzmán Z, Medina AC, Torres EP. *Manejo actual de la coledocolitiasis*. 1999:121-127.
5. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, et al. *Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS)*. Gut. 2017;66(5):765-782. doi:10.1136/gutjnl-2016-312317.
6. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, et al. *The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis*. Gastrointest Endosc. 2010;71(1):1-9. doi:10.1016/j.gie.2009.09.041.
7. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, et al. *Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones*. In: Gurusamy KS, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015:CD011548. doi:10.1002/14651858.CD011548.
8. Hunt DR, Reiter L, Scott AJ. *Pre-operative ultrasound measurement of bile duct diameter: basis for selective cholangiography*. Aust N Z J Surg. 1990;60(3):189-192. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183754>. Accessed July 9, 2017.
9. Majeed AW, Ross B, Johnson AG, Reed MWR. *Common duct diameter as an independent predictor of choledocholithiasis: Is it useful?* Clin Radiol. 1999;54(3):170-172. doi:10.1016/S0009-9260(99)91008-5.
10. Einstein DM, Lapin SA, Ralls RW, Halls JM. *The insensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis*. Am J Roentgenol. 1984;142(4):725-728. doi:10.2214/ajr.142.4.725.
11. Dasari BVM, Tan CJ, Gurusamy KS, et al. *Surgical versus Endoscopic*

Treatment of Bile Duct Stones. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12(1):128. doi:10.1002/14651858.CD003327.pub4.

12. Clayton ESJ, Connor S, Alexakis N, Leandros E. *Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ.* Br J Surg. 2006;93(10):1185-1191. doi:10.1002/bjs.5568.

13. Hicken NF, Best RR, Hunt HB. *Cholangiography: visualization of the gallbladder and bile ducts during and after operation.* Ann Surg. 1936;103(2):210-229. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17856713>. Accessed July 19, 2017.

14. Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BPT, Rodgers M. *Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy.* Br J Surg. 2012;99(2):160-167. doi:10.1002/bjs.7809.

15. Wu S-C, Chen F-C, Lo C-J. *Selective Intraoperative Cholangiography and Single-Stage Management of Common Bile Duct Stone in Laparoscopic Cholecystectomy.* World J Surg. 2005;29(11):1402-1408. doi:10.1007/s00268-005-7694-3.

16. Adams MA, Hosmer AE, Wamsteker EJ, et al. *Predicting the likelihood of a persistent bile duct stone in patients with suspected choledocholithiasis: accuracy of existing guidelines and the impact of laboratory trends.* Gastrointest Endosc. 2015;82(1):88-93. doi:10.1016/j.gie.2014.12.023.

17. Suárez AL, LaBarre NT, Cotton PB, Payne KM, Coté GA, Elmunzer BJ. *An assessment of existing risk stratification guidelines for the evaluation of patients with suspected choledocholithiasis.* Surg Endosc. 2016. doi:10.1007/s00464-016-4799-8.

18. Narváez-Rivera RM, González-González JA, Monreal-Robles R, et al. *Accuracy of ASGE criteria for the prediction of choledocholithiasis.* Rev Esp Enfermedades Dig. 2016;108(6):309-314. doi:10.17235/reed.2017.4511/2016.

19. Sethi S, Wang F, Korson AS, et al. *Prospective assessment of consensus criteria for evaluation of patients with suspected choledocholithiasis.* Dig Endosc. 2015;n/a-n/a. doi:10.1111/den.12506.

20. Reyna RH. *Factores asociados a coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis sintomática.* Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Tesis para obtener el Título en Cirugía General. Febrero 2017.



21. Armas FJ, et al. *Validación de un modelo de predicción para diagnóstico de coledocolitiasis*. Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Tesis para obtener el Título en Cirugía General. Febrero 2019.
22. Acosta JM, et al. *Operative Cholangiography*. Arch Surg/Vol 99. July 1969. Archsurg. JAMA 2015.
23. Chak, A., Hawes, R. H., Cooper, G. S., Hoffman, B., Catalano, M. F., Wong, R. C. K., ... Sivak, M. V. (1999). *Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis*. Gastrointestinal Endoscopy, 49(5), 599-604. doi:10.1016/s0016-5107(99)70388-3.

