

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA



NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA COMO PREDICTOR DE COMPLICACIONES COMO PANCREATITIS Y COLANGITIS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE COLEDOCOLITIASIS, EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO, QUITO, DE NOVIEMBRE DEL 2017 A NOVIEMBRE DE 2018.

**TRABAJO DE DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR: Francisco Hernán Solórzano Blacio

TUTOR: Dr. Marcelo Cevallos Unda. Médico Cirujano

Médico Tratante del Servicio de Cirugía General

Hospital General San Francisco

Quito, 2019

DEDICATORIA

Para mis abuelos Hernán, Rosario y Francisco cuyo recuerdo y enseñanzas siempre me acompañan en cada uno de mis pasos.

A mis padres Carlos y Carla que además de su afecto y enseñanzas me han brindado una educación de calidad.

Al Dr. Marcelo Cevallos mi director de tesis, un brillante médico y ser humano, por su colaboración y dedicación en el presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser la luz que guía mi camino.

*A mis padres por siempre apoyarme con paciencia y cariño en forma incondicional y
brindarme todo lo necesario para poder salir adelante.*

*Al Dr. Marcelo Cevallos por su invaluable orientación durante la elaboración de este
trabajo.*

*Al personal del Hospital San Francisco, por toda la atención brindada para la realización
del presente trabajo de investigación.*

RESUMEN

La litiasis vesicular es considerada una de las patologías más frecuentes que afectan al sistema digestivo y los cálculos en el colédoco son una complicación relativamente frecuente de la colelitiasis, la coledocolitiasis es una enfermedad con buen pronóstico y baja mortalidad sin embargo al ser asociada a complicaciones las tasas de mortalidad se elevan considerablemente. El objetivo del estudio fue analizar los niveles de fosfatasa alcalina y establecer una relación con complicaciones como colangitis y pancreatitis en los pacientes diagnosticados de coledocolitiasis, en el Hospital San Francisco de Quito IESS durante el periodo de noviembre de 2017 a noviembre de 2018. Estudio observacional de corte transversal en el cual se analizaron 76 pacientes con coledocolitiasis de los cuales 48,7% fueron mujeres y 51.3% hombres, con un promedio de edad de 63 años. El 61% presentó complicaciones de los cuales 32% presentaron colangitis, 28% pancreatitis y 1% ambas patologías. En general, los hombres tuvieron niveles de fosfatasa alcalina más elevados, incluso cuando se estratifican los valores y se extraen los datos de los pacientes que presentaron complicaciones. La evaluación diagnóstica de la fosfatasa alcalina (ROC) dio como resultado que la fosfatasa alcalina tiene un área bajo la curva de 0.57 en pancreatitis, y un área bajo la curva de 0.68 en colangitis.

Palabras clave:

Coledocolitiasis, fosfatasa alcalina, colangitis, pancreatitis, colelitiasis.

ABSTRACT

Vesicular lithiasis is considered one of the most frequent pathologies that affect the digestive system and the bile duct stones are a relatively frequent complication of cholelithiasis, choledocolithiasis is a disease with a good prognosis and low mortality, however, being associated with complications mortality rates rise considerably. The objective of the study was to analyze alkaline phosphatase levels and establish a relationship with complications such as cholangitis and pancreatitis in patients diagnosed with choledocholithiasis, at the San Francisco Hospital in Quito IESS during the period from November 2017 to November 2018. Observational study cross-sectional in which 76 patients with choledocholithiasis were analyzed, 48.7% women and 51.3% men, with an average age of 63 years. 61% presented complications of which 32% presented cholangitis, 28% pancreatitis and 1% both pathologies. In general, men had higher levels of alkaline phosphatase, even when the values were stratified and data were extracted from patients who presented complications. The diagnostic evaluation of alkaline phosphatase (ROC) resulted in alkaline phosphatase having an area under the curve of 0.57 in pancreatitis, and an area under the curve of 0.68 in cholangitis.

Key Words:

Choledocholithiasis, alkaline phosphatase, cholangitis, pancreatitis, cholelithiasis.

TABLA DE CONTENIDO

| | | |
|-------|----------------------------------|----|
| 1 | INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2 | MARCO TEÓRICO..... | 2 |
| 2.1 | Anatomía..... | 2 |
| 2.2 | Irrigación..... | 3 |
| 2.3 | Fisiología..... | 5 |
| 2.4 | Formación de cálculos | 5 |
| 2.5 | Coledocolitiasis | 6 |
| 2.6 | Manifestaciones clínicas | 7 |
| 2.7 | Diagnóstico | 8 |
| 2.8 | Manejo | 10 |
| 2.9 | Complicaciones | 11 |
| 2.9.1 | Colangitis | 11 |
| 2.9.2 | Pancreatitis | 13 |
| 2.10 | Pruebas bioquímicas | 15 |
| 3 | METODOLOGÍA | 18 |
| 3.1 | Justificación | 18 |
| 3.2 | Planteamiento del problema | 18 |
| 3.3 | Objetivos..... | 18 |
| 3.3.1 | Objetivo general..... | 19 |
| 3.3.2 | Objetivos específicos | 19 |
| 3.3.3 | Hipótesis..... | 19 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.4 | Tipo y diseño de estudio | 19 |
| 3.5 | Operacionalización de variables | 20 |
| 3.6 | Población y muestra..... | 22 |
| 3.7 | Procedimiento de recolección de datos | 22 |
| 3.8 | Análisis estadístico | 23 |
| 3.9 | Aspectos bioéticos | 23 |
| 4 | RESULTADOS..... | 24 |
| 4.1 | Variables demográficas..... | 24 |
| 4.2 | Variables relacionadas con la enfermedad | 25 |
| 4.2.1 | Estancia hospitalaria y evolución de la enfermedad | 25 |
| 4.2.2 | Comorbilidades..... | 25 |
| 4.2.3 | Complicaciones..... | 26 |
| 4.3 | Análisis de la FA como prueba diagnóstica | 27 |
| 4.3.1 | Relación de la FA con variables demográficas..... | 27 |
| 4.3.2 | Validez de la FA en pancreatitis | 28 |
| 4.3.3 | Validez de la FA en colangitis | 29 |
| 5 | DISCUSIÓN..... | 30 |
| 6 | CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | 31 |
| 6.1 | CONCLUSIONES..... | 31 |
| 6.2 | RECOMENDACIONES..... | 31 |
| 7 | Bibliografía..... | 32 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1: edad | 24 |
| Tabla 2: evolución de la enfermedad y estancia hospitalaria | 25 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1: Anatomía de las vías biliares..... | 3 |
| Gráfico2: Irrigación de la vesícula y vías biliar..... | 4 |
| Gráfico 3: Triángulo de Admirand, composición de la bilis..... | 6 |
| Gráfico 4: Comorbilidad | 26 |
| Gráfico 5: Complicaciones..... | 26 |
| Gráfico 6: Fosfatasa alcalina y sexo | 27 |
| Gráfico 7: Fosfatasa alcalina y sexo estratificado por complicaciones | 27 |
| Gráfico 8: evaluación diagnostica de la FA en pancreatitis (ROC)..... | 28 |
| Gráfico 9: evaluación diagnostica de la FA en colangitis (ROC) | 29 |

CAPÍTULO I

1 INTRODUCCIÓN

Los cálculos en el colédoco son una complicación relativamente frecuente de la colelitiasis, ya que del 6 – 12% de los individuos con cálculos en la vesícula tendrán cálculos en el colédoco y en menor proporción se formarán directamente en el conducto biliar o la obstrucción será de origen no litiásica. La presencia de todas estas posibilidades, de comorbilidades y de factores externos como medio ambiente, factores geográficos o incluso socioeconómicos, hacen que su diagnóstico y la actitud terapéutica posterior, no sean fáciles de estandarizar (Pham & Hunter, 2015).

El diagnóstico y manejo de la litiasis de los conductos biliares ha evolucionado mucho y lo seguirá haciendo, desde los primeros intentos terapéuticos donde se dejaba que evolucionara libremente, esperando su expulsión espontánea, pasando por una serie de procedimientos diagnósticos y terapéuticos de éxito variable, hasta llegar a la primera Pancreatografía Retrógrada Endoscópica en 1968 reportada por McCune. Estos avances han modificado sustancialmente el planteamiento diagnóstico - terapéutico de la coledocolitiasis (Barreto, Soler, & Sagrañes, 2010).

Las pruebas de laboratorio reflejan la dificultad en el flujo biliar y demuestran un patrón colestásico (bilirrubinas, fosfatasa alcalina y GGT), se elevan tanto en la coledocolitiasis como en sus complicaciones, por lo tanto es importante el diagnóstico oportuno para evitar un aumento en el riesgo de morbimortalidad (Jerusalén & Simón, 2011).

.

CAPÍTULO II

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Anatomía

Alrededor de la cuarta semana de gestación, en la unión entre el intestino anterior y el intestino embrionario medio aparece el divertículo hepático, de la porción proximal de se desarrollarán el sistema biliar extrahepático y la vesícula biliar y de su parte distal se desarrolla el parénquima hepático, posteriormente durante la sexta semana empieza a aparecer la luz en los conductos, comenzando por el colédoco y extendiéndose al resto de estos.

El futuro colédoco, se absorberá en el duodeno en expansión, en tal forma que los conductos biliares y pancreáticos entren juntos a la pared duodenal. El tabique divisorio entre los dos conductos se retrae para dejar una ampolla común de longitud variable, en la mayoría de las personas (Gadacz, 2005).

Las vías biliares extrahepáticas están conformadas por los conductos hepáticos derecho e izquierdo, el conducto hepático común, el conducto cístico y el colédoco. Los conductos izquierdo y derecho forman un conducto común cerca del hígado de 1 – 4 cm de longitud y de 4mm de diámetro, que se une con el conducto cístico de 1 – 4 mm de diámetro y juntos forman el conducto colédoco (Pham & Hunter, 2015). El colédoco tiene una longitud variable de 5 – 9 cm y se lo divide en tres segmentos supraduodenal, retroduodenal e intrapancreático, La porción distal del colédoco y el conducto pancreático pueden unirse fuera de la pared duodenal para formar un conducto común largo, dentro de la pared duodenal y formar un conducto más bien corto, o bien entrar en el duodeno a través de dos orificios diferentes (Ahrendt & Pitt, 2004). El límite para el diámetro máximo del colédoco es de 5 mm, aumentando 1 mm por cada década después de los 50 años (Castellón, Fernández, & Del Amo, 2002).

El colédoco entra en la pared duodenal en forma oblicua y se continúa 1 o 2 cm antes de abrirse en una papila de la mucosa conocida como Ampolla de Vater, la cual se la encuentra aproximadamente a 10 cm distales con respecto al píloro.

El esfínter de Oddi está constituido por una gruesa capa de musculo liso que rodea al colédoco en la zona de la ampolla de Vater controlando su flujo.

La vesícula biliar es un saco en forma de pera ubicado en una fosa en la cara inferior del hígado entre los segmentos IV y V, mide de entre 7 y 10 cm de largo y tiene una capacidad media de entre 50 y 60 ml, Topográficamente tiene cuatro segmentos: fondo, cuerpo, infundíbulo y cuello que desemboca en el conducto cístico, está tapizada por epitelio cilíndrico alto con contenido de colesterol y producción de moco (Pham & Hunter, 2015).

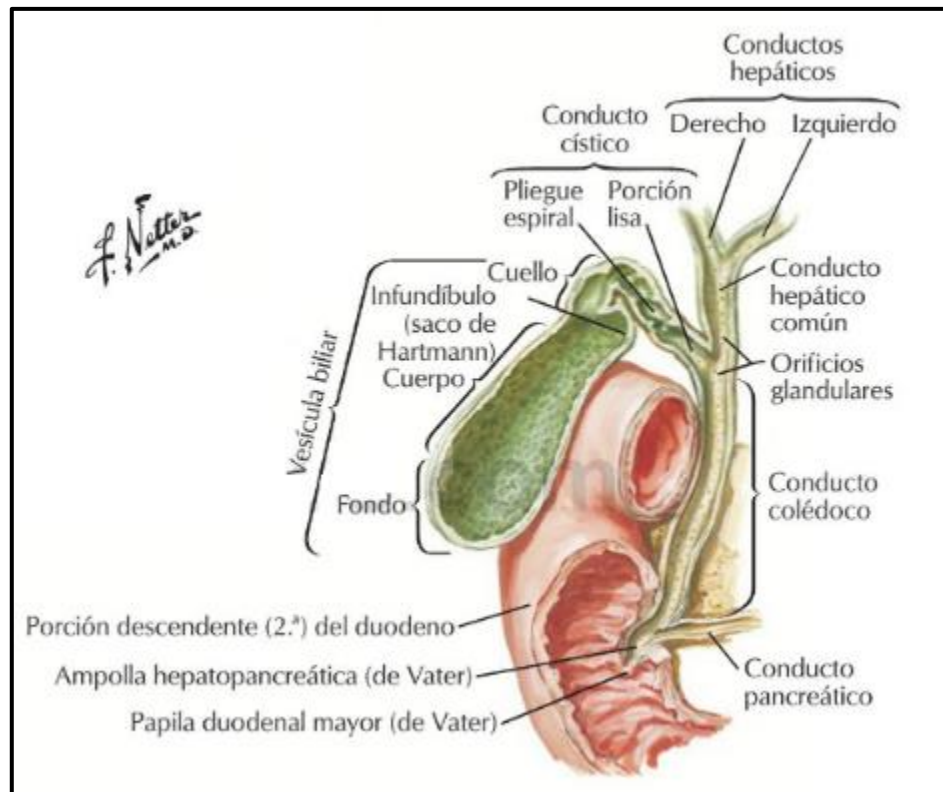


Figura 1. Anatomía

2.2 Irrigación

La vesícula biliar está irrigada por la arteria cística, generalmente rama de la arteria hepática derecha con ramos superficiales y profundos. La irrigación de la vía biliar extrahepática en la porción distal se origina en las arterias gastroduodenal y el arco pancreaticoduodenal superior y posterior; la porción proximal está irrigada por ramos de las arterias hepática derecha y cística que siguen su trayecto (Gadacz, 2005).

El drenaje venoso se realiza mediante vénulas que pasan por la cara inferior del hígado formando parte del sistema porta accesorio, las cuales llegan al hígado sin pasar por la vena porta. La inervación de la vesícula el colédoco y el esfínter de Oddi es la misma y proviene del sistema nervioso autónomo, su porción simpática llega mediante fibras

2.3 Fisiología

El hígado produce y excreta continuamente bilis, en un adulto un promedio se produce entre 500 – 1000 ml diarios, la vesícula almacena y concentra la bilis por su gran capacidad de absorción, esta absorbe con rapidez sodio, cloro y agua, las células epiteliales vesiculares secretan glucoproteínas para proteger las vías biliares y iones H para acidificar la bilis lo que evita que se precipite el calcio.

La estimulación vagal, el ácido clorhídrico, las proteínas digeridas de forma parcial y los ácidos grasos en el duodeno, estimulan la liberación de colecistocinina (CCK) y secretina en la mucosa del duodeno lo que estimula la contractilidad vesicular para enviar la bilis al intestino, acompañado todo esto de la relajación del esfínter de Oddi producido por la misma CCK y por el aumento de presión en la vía biliar principal (Pham & Hunter, 2015).

La CCK es capaz de vaciar del 50 al 70% de la bilis en alrededor de 35 minutos posteriormente la vesícula biliar se llena gradualmente en los siguientes 60 a 90 minutos.

La actividad simpática esplácnica y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) inhiben la actividad motora de la vesícula (Pham & Hunter, 2015).

Los defectos en la motilidad vesicular, que aumentan el tiempo de permanencia de la bilis en la misma, desempeñan un papel importante en la patogénesis de los cálculos biliares (Gadacz, 2005).

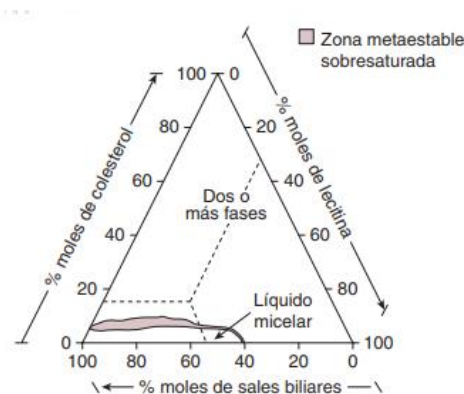
2.4 Formación de cálculos

Los cálculos biliares se forman por insolubilidad de elementos sólidos, por su contenido se clasifican en cálculos de colesterol que representan el 80% en países occidentales y de pigmento, negro con un 15 a 20% y de pigmento pardo con un porcentaje mínimo (Pham & Hunter, 2015).

Existen muchos factores de riesgo para desarrollar cálculos biliares, entre los más importantes se destacan: sedentarismo, obesidad, edad avanzada e hipercolesterolemia. En su fisiopatología están involucrados desajustes en la secreción de colesterol biliar; en este proceso intervienen los transportadores del tipo casete de unión a ATP, tales como ABCG5, ABCG8, ABCB4 y ABCB11; otros procesos involucrados, son la cristalización/nucleación del colesterol, reacciones de inflamación en la vesícula biliar,

alteración en la secreción de mucinas (genes MUC), cambios en la motilidad biliar (colecistocinina y su receptor tipo 1), alteración en el transporte intestinal de colesterol (ABCG5/8 y la proteína NPC1L1) y, algunos autores también sostienen la importancia de la motilidad intestinal (Castro & Bermudez, 2015). El triángulo de Admirall Small presenta un equilátero que coloca respectivamente en cada uno de sus lados a sales y ácidos biliares, colesterol y lecitina de tal manera que cuando aumentan las concentraciones de cualquiera de ellos y los otros dos componentes permanecen en niveles normales se produce una precipitación del elemento que se encuentra elevado con la consiguiente formación de cálculos en la vesícula.

Dicho triángulo permite realizar un diagrama con IV etapas, la I es colesterol en fase micelar, en la zona II existen micelas y cristales de colesterol, en la zona III micelas, cristales líquidos y cristales de colesterol y en la zona IV coexisten micelas y cristales líquidos. La bilis con composición correspondiente a las fases II, III y IV son litogénicas (Pham & Hunter, 2015).



2.5 Coledocolitiasis

La coledocolitiasis es la presencia de cálculos en el colédoco o conducto biliar común los cuales pueden ser pequeños o grandes, únicos o múltiples (Pham & Hunter, 2015), se los puede denominar también en función de su origen, los denominados cálculos primarios se forman en el conducto biliar y los secundarios que se originan en la vesícula biliar y migran al conducto biliar, estos últimos representan la gran mayoría de casos en países occidentales (Jackson & Evans, 2017). Las cifras que describen la litiasis coledociana varían mucho dependiendo del estudio, la edad o área geográfica. En un análisis sobre la frecuencia de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis conocida, se encontró que a mayor edad, los pacientes con cálculos en vesícula desarrollan litiasis coledociana en una

proporción creciente, siendo desde un 9-10% entre los 31-40 años, 14% entre los 41-50 años, 48% entre los 71-80 años y pasa a más del 90% en la novena década de la vida (Cervantes, 2002).

Los cálculos secundarios que son los más comunes en países occidentales por lo general son de colesterol, se forman en la vesícula biliar y pasan a través del conducto cístico hacia el colédoco donde provocan obstrucción.

Entre los factores de riesgo para formar cálculos en la vesícula se pueden considerar: ser mayor de 40 años, el sexo femenino, la obesidad o la pérdida rápida de peso, los medicamentos como los anticonceptivos y el embarazo entre otros.

La coledocolitiasis primaria es menos común y ocurre típicamente en el contexto de la estasis biliar e infección y esto resulta en una mayor propensión a la formación de cálculos intraductales.

Según los autores Arain y Freeman (2017) indican que los cálculos primarios son de pigmento pardo, una combinación de pigmentos biliares precipitados y colesterol y se asocian a estasis biliar la misma que puede ser causada por: fibrosis quística, estenosis biliar, estenosis papilar, tumores o cálculos secundarios.

Los pacientes con infección recurrente o persistente del sistema biliar también tienen alto riesgo debido a que las bacterias producen una enzima que hidroliza los glucurónidos de bilirrubina para formar bilirrubina libre, que después precipita (Jackson & Evans, 2017).

Las bacterias como *Escherichia coli* secretan glucuronidasa β que enzimáticamente segmenta el glucurónido de bilirrubina para producir la bilirrubina no conjugada insoluble, que se precipita con calcio; luego, aunada a los restos de células bacterianas muertas, forma cálculos pardos blandos en el árbol biliar.

En poblaciones asiáticas suelen formarse por estasis secundaria a infecciones parasitarias mientras que en países occidentales la estasis está provocada por estenosis biliares u otros cálculos en el colédoco produciendo así contaminación bacteriana (Pham & Hunter, 2015).

2.6 Manifestaciones clínicas

Muchos pacientes son clínicamente asintomáticos y el diagnóstico se lo hace de manera incidental. El cuadro clínico típico puede provocar obstrucción completa o incompleta del conducto biliar principal con síntomas de cólico biliar similar al originado por impacto del

cálculo en el conducto cístico con dolor característico en hipocondrio derecho y epigastrio, ictericia escleral y de la piel, coluria, aclaramiento de las heces en mayor o menor grado y síntomas generales como náusea, vómito, distensión abdominal, hiporexia, etc.

El dolor se lo tipifica como agudo y de tipo cólico debido a que la obstrucción es aguda, causando rápida distensión del conducto biliar y activación de las fibras sensitivas (Jackson & Evans, 2017).

Algunos pacientes tienen dolor e ictericia intermitente debido a un bloqueo transitorio del conducto biliar común. Este bloqueo transitorio se da cuando hay retención y flotación de piedras o escombros en el colédoco, éste fenómeno es conocido como efecto de "válvula de bola". En otras ocasiones un cálculo pequeño puede pasar a través de la ampolla en forma espontánea con resolución de los síntomas (Arain & Freeman, 2017).

En la exploración física se presenta dolor a la palpación en hipocondrio derecho y epigastrio, puede presentarse el signo de Courvoisier (Vesícula palpable) y grados de ictericia variable.

2.7 Diagnóstico

Las pruebas de laboratorio que revelan un patrón colestásico con anomalías en las pruebas hepáticas, las más utilizadas son bilirrubinas, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y transaminasas séricas. (Jackson & Evans, 2017).

En la coledocolitiasis no complicada, generalmente se elevan al inicio del curso de la obstrucción las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), con posterior elevación de las pruebas que evidencian un patrón colestásico con aumentos en la bilirrubina sérica a prevalencia de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y GGT, sumado a un paciente afebril con hemograma completamente normal y niveles de enzimas pancreáticas normales (Arain & Freeman, 2017).

En la coledocolitiasis complicada se puede encontrar a más de niveles elevados de transaminasas y un patrón de laboratorio colestásico, fiebre, leucocitosis, aumentos de la amilasa, lipasa séricas, fallos sistémicos y hallazgos de imagen sugestivos de pancreatitis aguda o colecciones intraabdominales.

La ecografía transabdominal es por lo general el primer estudio de imagen realizado y es útil para comprobar la existencia de cálculos en la vesícula biliar así como también para determinar signos indirectos de coledocolitiasis como por ejemplo el grado de dilatación del colédoco en vista de que la mayoría de los cálculos tienden a desplazarse hacia la parte distal del colédoco en donde el gas intestinal puede impedir su visualización en la ecografía. (Pham y Hunter, 2015).

Pruebas adicionales incluyen La colangiopancreatografía por resonancia magnética, que ofrece detalles anatómicos excelentes y una sensibilidad y especificidad de 95 y 89%. Otros estudios son la ecografía endoscópica que posee una alta sensibilidad y especificidad pero requiere de un profesional entrenado y no posee opción terapéutica.

En las últimas dos décadas la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se ha convertido en el gold estándar para el diagnóstico y tratamiento de ésta enfermedad que puede ir desde la evacuación completa de los cálculos hasta la dilatación biliar y la colocación de prótesis biliares.

Con el objetivo de restringir la CPRE exclusivamente a pacientes con alta sospecha de coledocolitiasis en los que la relación riesgo-beneficio sea favorable, se requiere una estrategia de estratificación de riesgos precisa y reproducible. Por tal motivo se han desarrollado criterios que permiten cuantificar la probabilidad de coledocolitiasis previa a la ejecución de la CPRE, lo que conlleva a la disminución de procedimientos innecesarios y de las complicaciones que se asocian a los mismos.

En el año 2010 la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) publicó una guía clínica definiendo predictores clínicos y categorías de riesgo de coledocolitiasis (Comité de Estándares de Práctica ASGE, 2010):

- Predictores "muy fuertes"

- Presencia de un cálculo del conducto biliar común en la ecografía abdominal.

- Colangitis aguda clínica

- Bilirrubina sérica superior a 4 mg / dL (68 micromol / L)

- Predictores "fuertes"

- Conducto biliar común dilatado en ultrasonido (más de 6 mm en un paciente con una vesícula biliar in situ)
- Bilirrubina sérica de 1,8 a 4 mg / dL (31 a 68 micromol / L)
- Predictores "moderados"
 - Prueba bioquímica hepática anormal distinta de la bilirrubina
 - Edad mayor de 55 años.
 - Pancreatitis clínica de cálculos biliares

Usando los predictores anteriores, los pacientes se estratifican como:

- Alto riesgo de coledocolitiasis (>50%)
 - Presencia de un predictor muy fuerte
 - Presencia de dos predictores fuertes
- Riesgo intermedio de coledocolitiasis (10-50%)
 - Presencia de un predictor fuerte
 - Presencia de un predictor moderado
- Bajo riesgo de coledocolitiasis (<10%)
 - No hay predictores

2.8 Manejo

Analizando los riesgos que los predictores descritos nos brindan podemos determinar de una manera muy eficaz el manejo que cada paciente requiere

Los pacientes que cumplen criterios para alto riesgo de coledocolitiasis deberán acceder directamente a CPRE, quienes se encuentran en riesgo intermedio deben ser sometidos a colangiografía magnética o colangiografía transoperatoria, mientras que los pacientes

con bajo riesgo de coledocolitiasis deben pasar a colecistectomía sin necesidad de otros estudios (Comité de Estándares de Práctica ASGE, 2010).

2.9 Complicaciones

2.9.1 Colangitis

La colangitis es una de las dos principales complicaciones de la litiasis coledociana, y se define como una infección bacteriana ascendente asociada con una obstrucción parcial o total de los conductos biliares.

La bilis es considerada un compuesto limpio gracias a su flujo continuo y la presencia de inmunoglobulinas, pero al presentarse un impedimento mecánico del flujo se facilita la proliferación bacteriana.

La contaminación bacteriana biliar aislada no suscita colangitis, sino más bien una gran contaminación y obstrucción biliar. Los cálculos son la causa más común de esta obstrucción pero también puede darse por estenosis benignas o malignas, parásitos, instrumentación de los conductos, prótesis permanentes y anastomosis bilioentéricas obstruidas (Pham y Hunter, 2015).

Los microorganismos generalmente cultivados de la bilis de pacientes con colangitis son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Enterobacter* y *Bacteroides fragilis* (Lipsett & Pitt, 2003).

Las manifestaciones clínicas habituales incluyen fiebre, dolor en el epigastrio o el cuadrante superior derecho e ictericia, síntomas conocidos como la tríada de Charcot, los cuales se han identificado en casi dos tercios de los enfermos. Un rápido empeoramiento acompañado de choque séptico y cambios del estado mental se conoce como pentalogía de Reynolds en la cual el médico debe actuar rápidamente. (Lipsett & Pitt, 2003).

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas mencionadas asociadas a alteraciones analíticas que reflejan un estado inflamatorio, alteración en los análisis de las pruebas hepáticas, y anomalías en las vías biliares en las pruebas de imagen.

Adicionalmente al diagnóstico es necesaria la determinación de la severidad de la colangitis (Kiryama y Kozaka, 2018).

Los pacientes con Colangitis pueden presentar escenarios variables desde cuadros auto limitados hasta casos severos mismos que no responderán favorablemente solo al tratamiento médico exclusivo sino que requerirán drenaje urgente de la vía biliar. Por ello es importante realizar una estratificación de la gravedad lo que tendrá implicaciones terapéuticas.

Estos criterios se han estandarizado en las guías de Tokio (2018) y que se describen a continuación (Kiryama y Kozaka, 2018).

Colangitis Grave (supurativa) - se considera grave si se asocia con disfunción en al menos uno cualquiera de los siguientes órganos y sistemas:

- Disfunción cardiovascular: hipotensión que requiere dopamina ≥ 5 microgramos / kg por minuto o cualquier dosis de norepinefrina.
- Disfunción neurológica - Alteración de la conciencia.
- Disfunción respiratoria - relación PaO₂ / FiO₂ <300
- Disfunción renal - Oliguria, creatinina sérica > 2.0 mg / dl
- Disfunción hepática: proporción normalizada internacional de tiempo de protrombina > 1,5
- Disfunción hematológica - Recuento de plaquetas <100,000 / mm

Colangitis Aguda Moderada - se define como moderado si se asocia con dos cualquiera de los siguientes parámetros:

- Recuento anormal de GB (> 12,000 / mm³, <4,000 / mm³)
- Fiebre 39 ° C (102.2 ° F)
- Edad (≥ 75 años)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total ≥ 5 mg / dl)
- Hipoalbuminemia

Colangitis aguda leve - si no cumple con los criterios para la colangitis moderada o grave.

El tratamiento se basa en la combinación de medidas de soporte y reanimación y administración de antibióticos con lo que el 70 a 80% de pacientes responde; otro pilar fundamental en el tratamiento de la colangitis es la resolución de la obstrucción biliar en donde el método de elección es la esfinterotomía endoscópica con extracción de cálculos y / o inserción de stent por CPRE. En los casos en los que esta no es viable se realiza un drenaje guiado por eco o descompresión quirúrgica (Sabbagh & Piegrafita, 2014).

2.9.2 Pancreatitis

La pancreatitis es causada en el 40 a 70% de las ocasiones por cálculos biliares, se sugieren dos factores principales como posible evento inicial en la pancreatitis por cálculos: el reflujo de bilis hacia los conductos pancreáticos ocasionado por la obstrucción transitoria de la ampolla durante el paso de los cálculos y la obstrucción de la ampolla por edema en respuesta al paso de un lito.

El mecanismo implica un cálculo generalmente proveniente de la vesícula biliar (< 5 mm de diámetro) que recorre el conducto cístico y colédoco llegando hasta el conducto biliar distal quedando atrapado en la papila o atravesándola lo que produce una elevación de la presión en los conductos pancreáticos con la consiguiente inflamación secundaria del parénquima pancreático, Así también una elevación temporal de la presión puede producir una pancreatitis grave, y a diferencia de la vesícula cuando se alivia la obstrucción la sintomatología continúa (Jackson y Evans, 2017).

Ante un diagnóstico de pancreatitis de probable origen biliar a más de la evaluación de laboratorio que debe incluir (amilasa o lipasa sérica, nivel de triglicéridos, nivel de calcio y bioquímica hepática) se realiza un estudio ecográfico el mismo que puede encontrar litiasis biliar o dilatación del colédoco hallazgos que no siempre pueden ser evidenciados, por lo que de acuerdo a los criterios mencionados anteriormente se puede realizar también una

colangiografía que permite una mejor visualización del árbol biliar y su contenido (Jackson y Evans, 2017).

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) no es una prueba diagnóstica para pancreatitis aguda, se reserva para la endoterapia en pacientes con colangiografía anormal.

En la mayor parte de casos la pancreatitis biliar es leve y autolimitada ya que el cálculo no se evidencia en los estudios de imagen y se considera que este ya fue eliminado, el tratamiento definitivo en un episodio de pancreatitis de origen biliar es la colecistectomía. (Jackson y Evans, 2017).

El sistema de clasificación de Atlanta divide la pancreatitis aguda en dos categorías. (Banks y Bollen, 2013).

- Pancreatitis aguda edematosa intersticial, caracterizada por inflamación aguda del parénquima pancreático y tejidos peripancreáticos, sin necrosis tisular reconocible
- Pancreatitis aguda necrosante, caracterizada por inflamación asociada con necrosis del parénquima pancreático y / o peripancreática.

Según la gravedad, la pancreatitis aguda se divide en las siguientes: (Banks y Bollen, 2013).

- Pancreatitis aguda leve caracterizada por la ausencia de insuficiencia orgánica y complicaciones locales o sistémicas.
- Pancreatitis aguda moderadamente grave caracterizada por insuficiencia orgánica transitoria (< a 48 horas) y / o complicaciones locales o sistémicas sin insuficiencia orgánica persistente.
- Pancreatitis aguda grave caracterizada por insuficiencia orgánica persistente que puede afectar a uno o varios órganos la cual persiste más allá de 48 horas.

2.10 Pruebas bioquímicas

Las pruebas enzimáticas se pueden agrupar en dos categorías las enzimas que reflejan daño generalizado a los hepatocitos y las enzimas que reflejan colestasis de entre ellas la Fosfatasa Alcalina y la Gamma glutamil transpeptidasa (Friedman, 2018).

La fosfatasa alcalina (FA), enzima que refleja colestasis, pertenece a un grupo de enzimas que catalizan la hidrólisis de una gran cantidad de ésteres de fosfato orgánico a un pH óptimo alcalino y aunque está en muchos sitios del cuerpo su función precisa aún no se conoce, posee varias isoenzimas procedentes de diversos órganos, en el hígado parece participar en la regulación negativa de las actividades secretoras del epitelio biliar intrahepático, en el intestino promueve la colonización bacteriana comensal, en el hueso participa en la calcificación, está presente en la placenta especialmente el tercer trimestre de embarazo con funciones inmunológicas. Posee una vida media de 7 días y su eliminación es independiente de la funcionalidad hepática o de la permeabilidad de los conductos biliares (Alvaro, y otros, 2000).

La 5 nucleotidasa es otra enzima que se eleva con la colestasis se encuentra en hígado, intestino, cerebro, corazón, vasos sanguíneos y páncreas endocrino.

La fosfatasa alcalina se encuentra en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos o cerca de ella, misma que se deriva de hígado, huesos, placenta y riñones. La GGT se encuentra en el retículo endotelial, en las células epiteliales de los conductos biliares, en las membranas celulares de muchos tejidos como riñones, páncreas, hígado, bazo, corazón, cerebro y las vesículas seminales como consecuencia de esa ubicación más difusa en el hígado, los incrementos de GGT son menos específicos para colestasis que las otras dos enzimas, pero otros autores definen que hay datos contradictorios en cuanto a si la GGT o la Fosfatasa Alcalina tiene mejor sensibilidad para la enfermedad hepatobiliar (Pratt & Kaplan, 2015).

La elevación de la fosfatasa alcalina en la enfermedad hepatobiliar resulta del aumento de la síntesis de novo en el hígado y posterior liberación a la circulación. La retención de los ácidos biliares parecen jugar un papel fundamental en este proceso induciendo la síntesis de la enzima, aunque la manera en que llega a la circulación no está clara (Hatoff & Hardison, 1979).

Debido a que una determinación de fosfatasa alcalina elevada podría provenir de hígado o huesos, en la práctica una fuerte sospecha de que su origen es hepático se confirma por la elevación simultánea de otras medidas de colestasis como GGT.

Los niveles de FA son generalmente más altos en niños y adolescentes por actividad osteoclástica, embarazo por la placenta y existe un aumento gradual de los 40 a los 65 años, sin gran relevancia clínica (Friedman, 2018).

El 75% de los pacientes con colestasis prolongada poseen una elevación marcada, esto es, mayor a cuatro veces el límite superior de FA, los aumentos moderados son inespecíficos y ocurren en todos los tipos de enfermedades hepáticas. (Friedman, 2018).

Pacientes de más de 60 años pueden tener aumento leve de FA de hasta 1.5 veces el valor normal, individuos con grupo de sangre O y B pueden presentar incrementos después de la ingesta de comida grasosa a causa del paso de FA intestinal hacia la sangre. Su aumento en sangre no es por completo específico de colestasis y un incremento menos a tres veces el valor normal se podría observar en casi cualquier tipo de hepatopatía, en cambio elevaciones superiores a cuatro veces el nivel normal se observan en pacientes con trastornos hepáticos colestásicos, enfermedades hepáticas infiltrativas y trastornos óseos con un rápido recambio de hueso como la enfermedad de Paget (Friedman, 2018).

Sin embargo, en las osteopatías el incremento de FA se debe al aumento de la isoenzima ósea mientras que en las hepatopatías a la isoenzima hepática, por lo que puede resultar útil identificar el origen de la isoenzima elevada, para lo que existen varios métodos, como realizar el fraccionamiento de la FA por electroforesis, inactivación por calor debido a que su sensibilidad difiere en los distintos tejidos o el tercer método y el más extendido consiste en medir otras enzimas que rara vez se elevan en trastornos que no sean hepáticos como 5 nucleotidasa y GGT. Otros trastornos que causan elevaciones aisladas de FA son enfermedad de Hodking, diabetes, hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca congestiva, y enfermedad intestinal inflamatoria (Pratt & Kaplan, 2015).

Se cree que la GGT desempeña un papel en el transporte de aminoácidos, su actividad sérica elevada se encuentra principalmente en enfermedades de hígado, tracto biliar y páncreas, por lo que tiene un espectro de enfermedad similar a la fosfatasa alcalina o 5 nucleotidasa (Pratt & Kaplan, 2015).

Una elevación aislada de GGT en suero puede ser un indicador de abuso de alcohol, el mecanismo se plantea que puede que el alcohol estimula la fuga de la GGT del hepatocito.

Su valor elevado confiere especificidad hepática a las elevaciones de fosfatasa alcalina.

Debido a que los ácidos biliares retenidos o colestasis, es el principal estímulo que induce la síntesis y liberación de fosfatasa alcalina y que las complicaciones de la coledocolitiasis son producto de la colestasis, en la colangitis porque la estasis facilita la contaminación bacteriana de la bilis y en la pancreatitis porque produce un aumento temporal de las presiones en los conductos pancreáticos. Estudiar la relación entre los niveles de fosfatasa alcalina, con la posterior aparición de complicaciones resulta importante en un paciente con coledocolitiasis donde la colestasis es la manifestación principal. (Pratt & Kaplan, 2015).

CAPÍTULO III

3 METODOLOGÍA

3.1 Justificación

De acuerdo a la evidencia actual se ha determinado que uno de los estímulos más importantes para la producción de fosfatasa alcalina es la colestasis, razón por la cual he decidido analizar si en los pacientes diagnosticados de coledocolitiasis, los diferentes niveles de fosfatasa alcalina que pueden presentarse, podrían predecir o tienen relación con la posterior aparición de complicaciones.

La coledocolitiasis es una enfermedad con un buen pronóstico y baja mortalidad, pero el mismo puede ser ensombrecido por la presentación de complicaciones, en el caso de la colangitis según estudios más recientes (Nezam, 2018) las tasas de mortalidad aumentan al 11%, y en el caso de la pancreatitis fluctúa del 4 – 36%. Por tal motivo es muy importante tener herramientas útiles económicas y efectivas con las cuales poder realizar un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado.

Resulta importante este estudio en nuestro medio para procurar disminuir las complicaciones y los gastos asociados a la presencia de colangitis y pancreatitis, y realizar un manejo clínico quirúrgico eficaz.

3.2 Planteamiento del problema

La coledocolitiasis es una enfermedad de buen pronóstico y con baja mortalidad, pero cuando es asociada a complicaciones la mortalidad se eleva en forma importante, motivo por el cual poder predecir la aparición de complicaciones podría ayudar a tomar conductas preventivas y así mejorar el pronóstico del paciente.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo general

Determinar el punto de corte de fosfatasa alcalina como predictor de complicaciones como pancreatitis y colangitis en pacientes diagnosticados de colédocolitiasis, en el servicio de cirugía general del Hospital San Francisco, Quito, de noviembre del 2017 a noviembre de 2018.

3.3.2 Objetivos específicos

Determinar el comportamiento de la fosfatasa alcalina en pacientes con coledocolitiasis.

Establecer un perfil demográfico de la fosfatasa alcalina en coledocolitiasis.

Analizar los valores de fosfatasa alcalina según el tipo de complicación encontrada.

3.3.3 Hipótesis

Los niveles de FA podrían guardar relación con complicaciones, en pacientes con coledocolitiasis hospitalizados en el Hospital San Francisco de Quito IESS.

3.4 Tipo y diseño de estudio

Se realizará un estudio observacional de corte transversal para identificar el comportamiento de la fosfatasa alcalina en pacientes con coledocolitiasis, especialmente la posible relación con las complicaciones.

Se ha realizado un estudio tratando de conocer las principales complicaciones locales y sistémicas como pancreatitis y colangitis de la institución objeto de estudio y su proceso de evolución tratando de poner de manifiesto si existe un valor de FA a partir del cual se eleve la presentación de complicaciones de estos pacientes y además correlacionar diferentes agrupaciones de valores cuantitativos de FA con la posterior aparición de complicaciones en los pacientes con coledocolitiasis, con el objetivo de promover la utilización de este valor para el manejo clínico quirúrgico del paciente.

3.5 Operacionalización de variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN | DIMENSIÓN | INDICADOR | ESCALA |
|--|--|-------------|--|---|
| EDAD | Tiempo en años completos transcurridos desde el nacimiento | Cronológica | Edad en años y meses. | Cuantitativa Numérica |
| SEXO | Condición orgánica que distingue un hombre de una mujer. | Fenotípica | Formulario de recolección de datos. | Cualitativa Hombre= 1 Mujer = 2 |
| COMORBILIDADES | Término que describe trastornos o enfermedades que pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro. La comorbilidad también implica que hay una interacción entre las dos enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas. | Biológica | Hipertensión Diabetes | Si= 1 No= 2 |
| NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA (valores normales: 30 -120) | Proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales. Los tejidos con cantidades más altas de FA abarcan el hígado, las vías biliares y los huesos. | Química | Niveles séricos de la enzima medida por exámenes de laboratorio. | Valor Cuantitativo de la Fosfatasa Alcalina |
| PANCREATITIS | En ocasiones la coledocolitiasis | Biológica. | Clasificación Atlanta 2012 | Cualitativa |

produce un cuadro de inflamación del páncreas

La inflamación del páncreas se origina cuando el cálculo obstruye también el conducto del páncreas antes de ser expulsado al duodeno.

| | | | | |
|---|---|------------|-------------------|-------------------|
| COLANGITIS | Infección ascendente de la vía biliar | Biológica. | Guías de de Tokio | Cualitativa |
| TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD | Tiempo transcurrido del inicio de síntomas hasta la llegada al hospital | Temporal | Días | Días de evolución |
| ESTANCIA HOSPITALARIA | Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta hospitalización hasta el alta medica | Temporal | Días | Días de estada |

3.6 Población y muestra

Universo

La población en estudio será constituida por la totalidad del número de pacientes que fueron hospitalizados y que cumplieron con los criterios (clínicos, de laboratorio e imagen) institucional e internacionalmente utilizados para el diagnóstico de coledocolitiasis y los que presentaron algún tipo de complicación de su enfermedad durante su estancia hospitalaria como colangitis y pancreatitis, fueron excluidas las complicaciones provocadas por intervenciones como CPRE o por colecistitis, tomando en cuenta diferentes grupos etarios que acudieron al Hospital San Francisco de Quito IESS donde se hospitalizaron, durante el período noviembre 2017 a noviembre 2018.

Se ha obtenido un total de 76 (setenta y seis) individuos con los cuales se realizará el estudio.

Muestra

Para el cálculo muestral se utilizara la siguiente formula:

$$n = z^2 \cdot \{ [p (1-p)] / e^2 \}$$

Con los siguientes parámetros:

| | |
|---|------|
| z= 1.96 para un intervalo de confianza del 95% | 1,96 |
| p= prevalencia de la patología según estudio de Llatas. | 0,04 |
| e= precisión | 0,07 |

Se obtiene un número muestral de 30 casos, por lo que el número total de casos del hospital (76) es suficiente para realizar el estudio.

3.7 Procedimiento de recolección de datos

Se tomarán los datos del sistema de registro médico AS-400 tanto para los datos clínicos como de laboratorio. Posteriormente se introducirán los datos en una hoja de cálculo Excel 2017, todas las

variables serán recopiladas de en las historias clínicas del Hospital San Francisco, Quito, de noviembre del 2017 a noviembre de 2018, a través de una lista de chequeo que se elaborará por cada caso.

3.8 Análisis estadístico

Los datos se digitalizarán en Excel (Microsoft ®), para el análisis de los mismos se usará el paquete estadístico IBM spss (25®).

Variabes cuantitativas: edad, niveles de fosfatasa alcalina, tiempo de evolución y estancia hospitalaria; en estas variables se utilizará estadística descriptiva, frecuencias y porcentajes.

Variabes cualitativas: sexo, comorbilidades, pancreatitis, colangitis; en estas variables se calcularán frecuencias y porcentajes.

Con el fin de conocer la asociación entre niveles de fosfatasa y complicaciones se usará el valor p de χ^2 , así también y se calcula sensibilidad y especificidad.

Determinación del punto de corte predictor: Se realizará la curva ROC y se establecerá el area bajo de curva.

.

3.9 Aspectos bioéticos

El presente estudio será sometido a la aprobación por parte del comité de ética del Hospital San Francisco de Quito IESS, además del comité de ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Se garantizará la confidencialidad de los datos obtenidos de las historias clínicas tomadas del sistema AS-400.

El estudio al ser observacional con recolección de datos a través del registro médico AS-400 no realiza intervenciones clínicas, farmacológicas o quirúrgicas al individuo incluido en el estudio.

CAPÍTULO IV

4 RESULTADOS

4.1 Variables demográficas

La población estudiada estaba compuesta por adultos maduros y adultos jóvenes en su mayoría, con un promedio de edad de 63 años. La distribución por sexo fue bastante homogénea con una razón de feminidad de 1.05:1 (mujeres 48,7% / hombres 51.3%)

Tabla 1: edad

| | | EDAD |
|----------------------------|----------|-------------|
| N | Válidos | 76 |
| | Perdidos | 0 |
| Promedio | | 63,50 |
| Mediana | | 68,00 |
| Moda | | 84 |
| Desviación Estándar | | 20,603 |
| Mínimo | | 22 |
| Máximo | | 96 |
| Percentiles | 25 | 45,50 |
| | 50 | 68,00 |
| | 75 | 82,75 |

4.2 Variables relacionadas con la enfermedad

4.2.1 Estancia hospitalaria y evolución de la enfermedad

En general los pacientes tuvieron una evolución rápida, lo cual es compatible con la historia natural de la enfermedad, la estancia hospitalaria promedio fue de aproximadamente 7 días y tuvo una distribución normal.

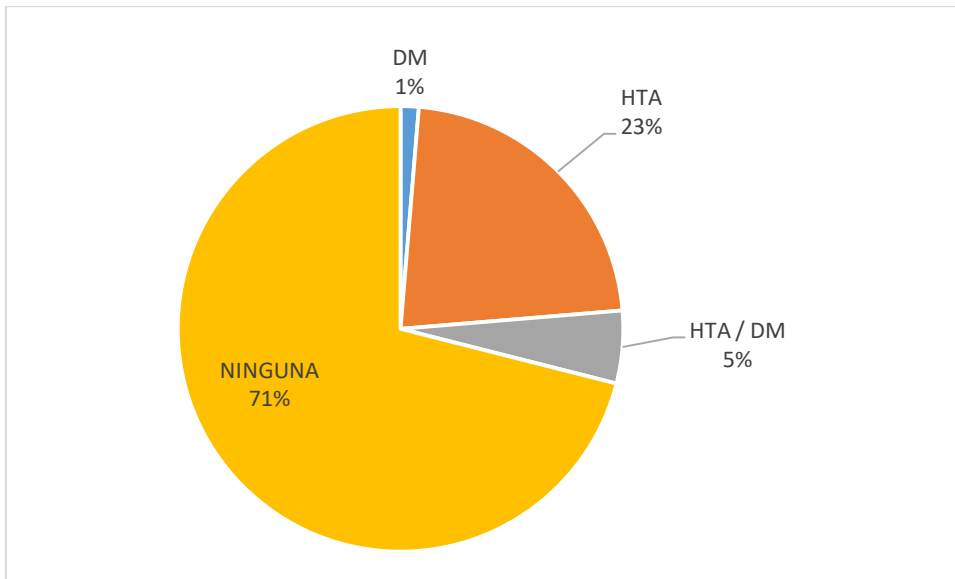
Tabla 2: evolución de la enfermedad y estancia hospitalaria

| | | Evolución En días | Estancia Hospitalaria en días |
|----------------------------|----------|------------------------------|--|
| N | Válidos | 76 | 76 |
| | Perdidos | 0 | 0 |
| Promedio | | 1,78 | 7,29 |
| Mediana | | 1,00 | 7,00 |
| Moda | | 1 | 3 |
| Desviación Estándar | | 1,533 | 3,888 |
| Mínimo | | 0 | 2 |
| Máximo | | 7 | 18 |
| Percentiles | 25 | 1,00 | 4,00 |
| | 50 | 1,00 | 7,00 |
| | 75 | 2,00 | 10,00 |

4.2.2 Comorbilidades

La mayoría de los pacientes no tuvieron comorbilidad, en el caso de los pacientes que si tuvieron, lo más frecuente fue hipertensión arterial que sumó 28% (23% como enfermedad única y 5% combinada con Diabetes)

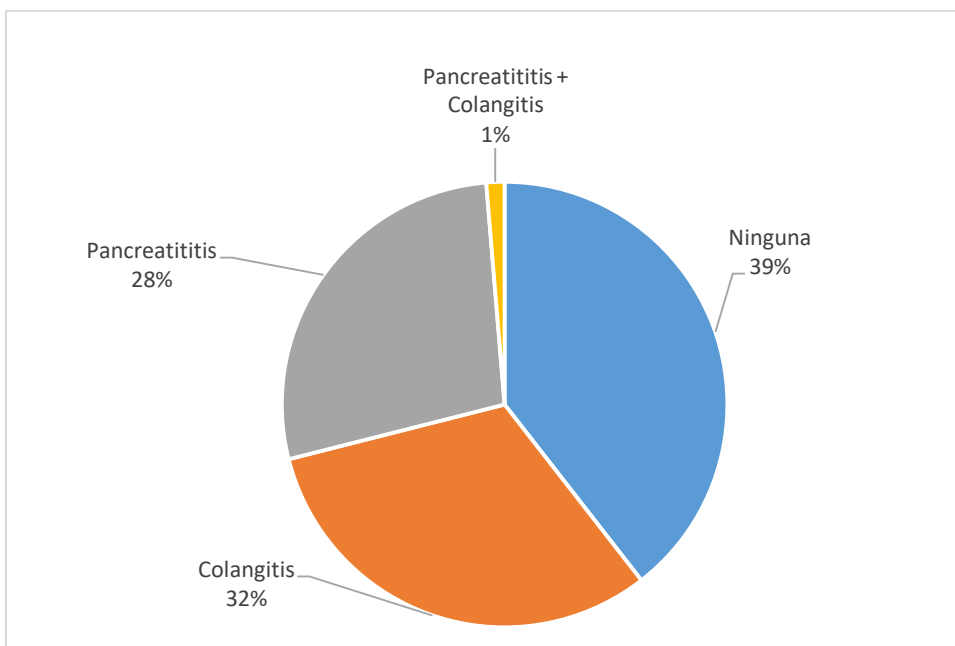
Gráfico 4: Comorbilidad



4.2.3 Complicaciones

El 61% de pacientes que ingresaron al estudio tuvieron complicaciones, las cuales se distribuyeron de manera homogénea entre pancreatitis y colangitis.

Gráfico 5: Complicaciones

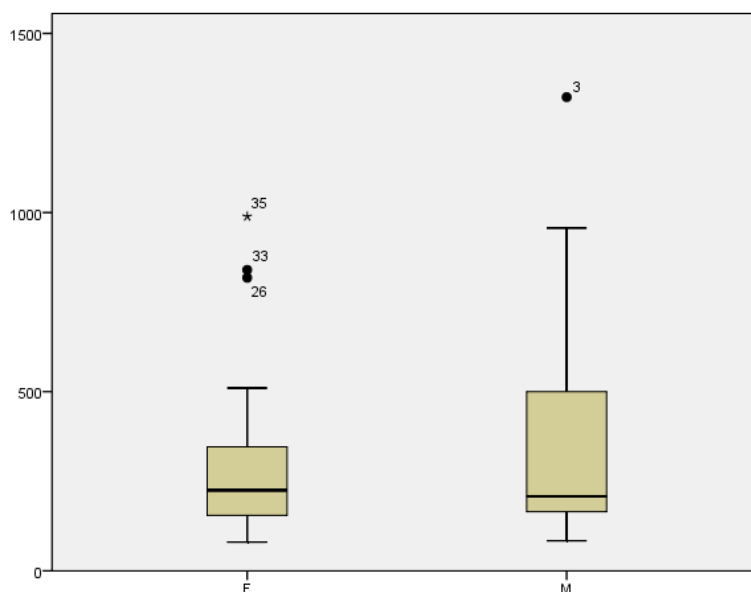


4.3 Análisis de la FA como prueba diagnóstica

4.3.1 Relación de la FA con variables demográficas

En general, los hombres tuvieron la fosfatasa alcalina más elevada, incluso cuando se estratifican los valores y se extraen los datos de los pacientes complicados.

Gráfico 6: Fosfatasa alcalina y sexo



| | Media | Std Dev | Min | 25% | Mediana | 75% | Max | Moda |
|---|--------|---------|-----|-----|---------|-----|------|------|
| F | 289,54 | 211,52 | 80 | 155 | 225 | 346 | 989 | 204 |
| M | 367,25 | 287,2 | 84 | 164 | 208 | 517 | 1322 | 84 |

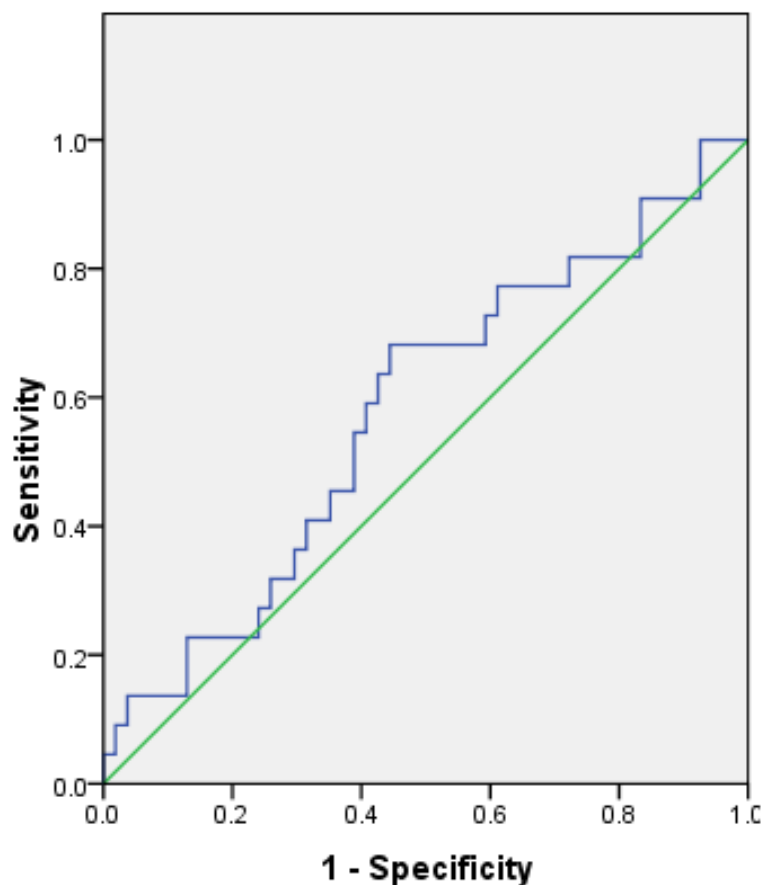
Gráfico 7: Fosfatasa alcalina y sexo estratificado por complicaciones

| Complicaciones | | Media | Std Dev | Min | 25% | Mediana | 75% | Max | Moda |
|----------------|----|--------|---------|-----|-------|---------|-----|------|------|
| Femenino | Si | 368,15 | 249,82 | 112 | 204 | 288 | 428 | 989 | 112 |
| | No | 206,55 | 120,47 | 80 | 120 | 165 | 251 | 510 | 80 |
| Masculino | Si | 422,0 | 320,77 | 125 | 166 | 286 | 652 | 1322 | 125 |
| | No | 243,91 | 133,43 | 84 | 157,5 | 194,5 | 327 | 517 | 84 |

4.3.2 Validez de la FA en pancreatitis

La fosfatasa alcalina tiene un área bajo la curva de 0.57, lo que ubica a esta prueba como de baja exactitud, por lo que no sería útil en el proceso diagnóstico.

Gráfico 8: evaluación diagnóstica de la FA en pancreatitis (ROC)

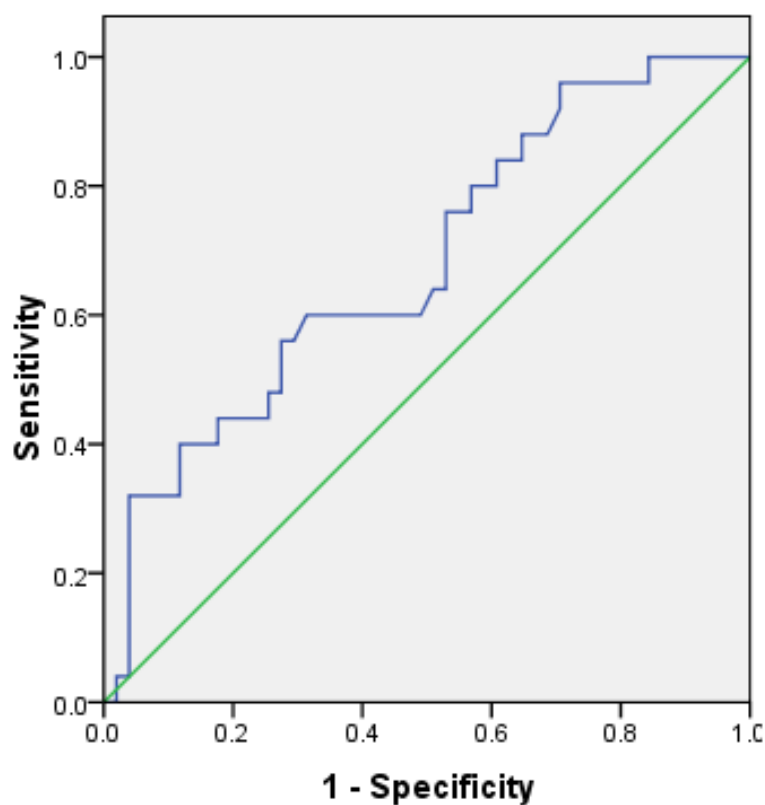


| Área | Valor de p | IC 95% | |
|------|------------|--------|------|
| | | LI | LS |
| .578 | .287 | .436 | .720 |

4.3.3 Validez de la FA en colangitis

En la colangitis, la fosfatasa alcalina tiene un área bajo la curva de 0.68, lo que ubica a esta prueba como de moderada exactitud, por lo tanto podría ser utilizada como una prueba diagnóstica.

Gráfico 9: evaluación diagnóstica de la FA en colangitis (ROC)



| Área | Valor de p | IC 95% | |
|------|------------|--------|------|
| | | LI | LS |
| .681 | .011 | .554 | .808 |

CAPÍTULO V

5 DISCUSIÓN

La coledocolitiasis es la presencia de cálculos biliares dentro del conducto biliar común, lo cual podría acarrear complicaciones, Según la Encuesta NHANES III que involucra a más de 14 mil personas, ha presentado un perfil del comportamiento de la enfermedad, determino una diferencia entre hombres y mujeres (6,3 millones de hombres y 14,2 millones de mujeres) con mayor incidencia entre blancos e hispanos que con afroamericanos. (Everhart, Khare, Hill, & Maurer, 1999). La prevalencia de colelitiasis no está claramente definida, podría estar entre 5 a 20%(Collins, Maguire, Ireland, Fitzgerald, & O'Sullivan, 2004; Hunter, 1992; Neuhaus et al., 1992).

Las dos complicaciones principales asociadas con la coledocolitiasis son la pancreatitis y la colangitis aguda. Es importante conocer de manera anticipada la presencia de estas complicaciones, aunque en nuestro estudio la Fosfatasa alcalina resalta medianamente útil para colangitis y poco útil para pancreatitis. Estudios reportan la utilidad de la FA en relación a coledocolitiasis, pero existe muy escasa información en relación a las complicaciones de la misma. (Bueno Lledó, Ibáñez Cirión, Torregrosa Gallud, & López Andújar, 2014; Giljaca et al., 2015; Hormaza, 2011; Lozano & Raúl, 2012), incluso un autor menciona que la mortalidad de la pancreatitis es mayor con la presencia de un cálculo en la vía biliar y otro autor recalca la importancia de un diagnóstico temprano (Chang, Lo, Stabile, Lewis, & de Virgilio, 1998; Cohen, Slezak, Wells, Andersen, & Topazian, 2001; Houdart, Perniceni, Darne, Salmeron, & Simon, 1995)

No existe mucha informacion sobre la utilidad de la FA para predecir complicaciones de la coledocolitiasis, sin embargo es importante profundizar esta data, ya que logramos determinar una relación moderada con la colangitis.

CAPÍTULO VI

6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

La FA es una prueba que probablemente pueda ser útil para predecir colangitis como complicación de la coledocolitiasis, no encontramos relación con la pancreatitis, quizás el uso de múltiples pruebas mejoren la sensibilidad y la especificidad.

Las complicaciones de la coledocolitiasis son severas y podrían llegar a ser letales, además que consumen altos recursos del sistema de salud, por lo que la búsqueda de pruebas tempranas es indispensable.

6.2 RECOMENDACIONES

Ampliar el análisis de la Fosfatasa alcalina junto a otras variables clínicas y de laboratorio para encontrar un perfil de predicción, basados en los resultados de este estudio.

Utilizar puntos de corte para el análisis de Fosfatasa alcalina individualizados para hombres y mujeres.

7 Bibliografía

- Jerusalén, C., & Simón, M. (2011). Calculos Biliares y sus complicaciones. Páncreas y vías biliares. *Revista Médica de la Universidad de Zaragoza*, 1, 667-682.
- Ahrendt, S., & Pitt, H. (2004). *Sistema biliar. En: Sabiston. Tratado de patología quirúrgica* (Vol. 16 va edición). México: Mc Graw Hill.
- Alvaro, D., Benedetti, A., Marucci, L., Delle, M., Monterubbianesi, R., Di Cosimo, E., . . . Alpini, G. (Ago de 2000). The function of alkaline phosphatase in the liver: regulation of intrahepatic biliary epithelium secretory activities in the rat. *Hepatología*, 32(2), 174-84. Recuperado el 10 de Febrero de 2019, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915721>
- Arain, M., & Freeman, M. (2017). *Coledocolitiasis: manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo*. Recuperado el 10 de Febrero de 2019, de https://www.uptodate.com/contents/choledocholithiasis-clinical-manifestationsdiagnosisandmanagement?search=coledocolitiasis&source=search_result&s
- Barreto, E., Soler, L., & Sugrañes, A. (nov-dic de 2010). Coledocolitiasis: diagnóstico y terapéutica mediante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 14(6). Recuperado el 12 de Mayo de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000600007
- Castellón, C., Fernández, M., & Del Amo, E. (2002). Choledocholithiasis: Indications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography and magnetic resonance cholangiography. *Cirugía Española*, 71(6), 314-318. doi:[https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(02\)71987-8](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(02)71987-8)
- Castro, I., & Bermudez, I. (2015). Fisiopatología de cálculos biliares de colesterol: la búsqueda de una diana terapéutica. *Rev Biomed*, 26, 13-87-97. Recuperado el 21 de Mayo de 2019, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2015/bio152d.pdf>

- Comité de Estándares de Práctica ASGE. (2010). Maple JT, Ben-Menachem T, et al. El papel de la endoscopia en la evaluación de sospecha de coledocolitiasis. *Gastrointest Endosc*, 71(1).
- Friedman, L. (2018). *Medidas enzimáticas de colestasis (p. Ej., Fosfatasa alcalina, 5'-nucleotidasa, gamma-glutamil transpeptidasa)*. Recuperado el 02 de Mayo de 2019, de <https://www.uptodate.com/contents/enzymatic-measures-of-cholestasis-eg-alkaline-phosphatase-5-nucleotidase-ga>
- Gadacz, T. (2005). *Anatomía, embriología, anomalías y fisiología de la vesícula biliar y conductos biliares. En Cirugía del Aparato Digestivo Shackelford*. Buenos Aires, Argentina: Panamericana.
- Hatoff, D., & Hardison, W. (Noviembre de 1979). Induced synthesis of alkaline phosphatase by bile acids in rat liver cell culture. *Gastroenterología*, 77(5), 1062-7. Recuperado el 10 de Mayo de 2019, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/488632>
- Lipsett, P., & Pitt, H. (2003). Colangitis aguda. En F. Biosci. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12957832>
- Pham, T., & Hunter, J. (2015). *Principio de Cirugía. Vesícula biliar y sistema biliar extrahepático*. México: Mc Graw Hill Interamericana.
- Pratt, D., & Kaplan, M. (2015). *Estudio de la función hepática. Harrison Principios de medicina interna*. Iberoamericana McGrawHill.
- Sabbagh, L., & Piegrafita, S. (2014). *Colangitis Aguda*. Asociación española de Gastroenterología. Recuperado el 13 de Mayo de 2019, de https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/05_infogastrum_colangitis_aguda_3p.pdf
- Bueno Lledó, J., Ibáñez Cirió, J. L., Torregrosa Gallud, A., & López Andújar, R. (2014). Elaboración de un score predictivo preoperatorio de coledocolitiasis.

- Gastroenterología y Hepatología*, 37(9), 511-518.
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.04.001>
- Chang, L., Lo, S. K., Stabile, B. E., Lewis, R. J., & de Virgilio, C. (1998). Gallstone pancreatitis: A prospective study on the incidence of cholangitis and clinical predictors of retained common bile duct stones. *The American Journal of Gastroenterology*, 93(4), 527-531. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.159_b.x
- Cohen, M. E., Slezak, L., Wells, C. K., Andersen, D. K., & Topazian, M. (2001). Prediction of bile duct stones and complications in gallstone pancreatitis using early laboratory trends. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(12), 3305-3311. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.05330.x>
- Collins, C., Maguire, D., Ireland, A., Fitzgerald, E., & O'Sullivan, G. C. (2004). A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: Natural history of choledocholithiasis revisited. *Annals of Surgery*, 239(1), 28-33. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000103069.00170.9c>
- Everhart, J. E., Khare, M., Hill, M., & Maurer, K. R. (1999). Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*, 117(3), 632-639. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70456-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70456-7)
- Giljaca, V., Gurusamy, K. S., Takwoingi, Y., Higgie, D., Poropat, G., Štimac, D., & Davidson, B. R. (2015). Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011549>
- Hormaza, N. (2011). *Concordancia entre laboratorios serológicos y ultrasonografía hepatobiliar como pruebas diagnósticas en coledocolitiasis* (Bachelor Thesis, Universidad del Rosario). Recuperado de <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/2309>

- Houdart, R., Perniceni, T., Darne, B., Salmeron, M., & Simon, J. F. (1995). Predicting common bile duct lithiasis: Determination and prospective validation of a model predicting low risk. *American Journal of Surgery*, 170(1), 38-43. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)80249-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80249-9)
- Hunter, J. G. (1992). Laparoscopic transcystic common bile duct exploration. *American Journal of Surgery*, 163(1), 53-56; discussion 57-58. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(92\)90252-m](https://doi.org/10.1016/0002-9610(92)90252-m)
- Lozano, S., & Raúl, E. (2012). Valor De La Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina Total Y Transaminasas Como Predictores De Coledocolitiasis En Pacientes Con Colelitiasis Sintomática Atendidos En El Servicio De Cirugía General Del Hospital Belén De Trujillo. *Universidad Nacional de Trujillo*. Recuperado de <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/204>
- Neuhaus, H., Feussner, H., Ungeheuer, A., Hoffmann, W., Siewert, J. R., & Classen, M. (1992). Prospective evaluation of the use of endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy*, 24(9), 745-749. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1010576>