

## **Elevación de aminotransferasas en pacientes con coledocolitiasis: una nueva herramienta para el diagnóstico de obstrucción biliar.**

***Autores: Obstruidos***

La prevalencia de colelitiasis en la población general es del 5-10 % (1) y en estos pacientes, 10-20 % desarrollan coledocolitiasis definida como la presencia de cálculos en la vía biliar común (2). Esta última alteración tiene mayor morbimortalidad por complicaciones como pancreatitis, colangitis y ruptura del colédoco (3). Por lo anterior, la detección oportuna de obstrucción de la vía biliar común es fundamental para reducir esos desenlaces (1). Frecuentemente el diagnóstico de coledocolitiasis es difícil y exige un cuidadoso análisis clínico, bioquímico y de imágenes (1, 4). Muchos expertos y asociaciones científicas, han estudiado y propuesto diversos criterios para determinar la necesidad realizar procedimientos invasivos y con riesgo de complicaciones como la colangiopancreatografía retrograda endoscópica en pacientes con probable coledocolitiasis (1, 5,6). Sin embargo, este procedimiento tiene complicaciones en el 15% de los pacientes (6) y por lo tanto está indicado sólo para propósitos terapéuticos, de acuerdo a la probabilidad de cálculos en el colédoco (1,6). Con base en hallazgos clínicos, de laboratorio e imágenes, la probabilidad se ha clasificado como baja (menos de 10%) intermedia (10-50%) y alta (más de 50%) (1) La ecografía hepatobiliar tiene muy baja sensibilidad (22-55%) para identificar cálculos en el colédoco, siendo mejor para determinar dilatación del colédoco (77-87%) ( 1)

Por lo anterior, es necesario complementar el estudio con otros dos exámenes no invasivos como la colangiografía por resonancia y la ultrasonografía endoscópica,

los cuales tienen mayor sensibilidad y especificidad para detectar esas alteraciones (1,6). Recientemente Suarez y colaboradores encontraron que en pacientes clasificados como de alta probabilidad de coledocolitiasis, solo el 55% de ellos finalmente tuvieron coledocolitiasis al realizarles CPRE (7) y en quienes tenían probabilidad intermedia, la CPRE encontró cálculos en el 31.4% (7). Estos hallazgos demuestran que tales criterios tiene baja sensibilidad y especificidad, las cuales llegan al 70% (7). La mayoría de los pacientes con coledocolitiasis son asintomáticos y cuando hay síntomas, se presentan al servicio de urgencias con cólico biliar con las características de dolor de aparición súbita en epigastrio o en hipocondrio derecho irradiado a espalda y acompañado de náuseas o vómito de duración variable de minutos a horas y sin las características de un cólico usual (8), con o sin ictericia. Tradicionalmente las alteraciones bioquímicas consideradas para predecir coledocolitiasis son las que reflejan colestásis como fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (1,6,8). Sin embargo en las diferentes guías y recomendaciones para evaluar la posibilidad de coledocolitiasis, no se ha tenido en cuenta la elevación de aminotransferasas. En algunas series se han encontrado elevaciones marcadas de las aminotransferasas en pacientes con coledocolitiasis (9-11). En la práctica cotidiana no existe un protocolo que permita determinar si la elevación de las transaminasas se debe a una enfermedad hepatocelular primaria (hepatitis aguda) o a una elevación transitoria de las mismas por obstrucción del colédoco. La importancia de investigar la prevalencia y magnitud de la elevación de las aminotransferasas, es determinar si tal elevación pudiera predecir la existencia de coledocolitiasis y de esa manera estudiar más profundamente a esos pacientes

con exámenes más exactos por el riesgo de las complicaciones inherentes a la coledocolitiasis como pancreatitis biliar o colangitis, si no se resuelve esa obstrucción biliar. Adicionalmente esa “hepatitis transitoria”, podría confundir a los clínicos y cirujanos ya que si hay elevación marcada (mayor de 10 a 15 veces el límite superior normal), se podría erróneamente considerar que el cuadro corresponde a una “hepatitis aguda”, en cuyo caso, se gastarían recursos innecesarios investigando la etiología de la “hepatitis”, exponiendo al paciente a las complicaciones mencionadas de la obstrucción biliar por cálculos y al contrario, operar un paciente con hepatitis aguda tiene alta morbilidad.

En la literatura revisada, no existen trabajos prospectivos incluyendo América Latina y Colombia que evalúen esa alteración. De igual manera, tampoco hay una caracterización clínica, imaginológica y bioquímica de este grupo de pacientes que permita establecer la prevalencia de elevación de las aminotransferasas la magnitud de la elevación y los factores que determinan esa alteración. Por lo anterior, se decidió realizar el presente trabajo con el propósito de determinar la prevalencia de hipertransaminasemia y la magnitud de la misma en pacientes con coledocolitiasis así como también si la elevación de esas enzimas en un paciente con cólico biliar, podría predecir a su vez la presencia de coledocolitiasis.

## Materiales y métodos

*Tipo de estudio.* Estudio de prevalencia analítica, realizado durante el período comprendido entre noviembre de 2015 y noviembre de 2016, tabla 1.

Tabla 1. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	Nov 2015	Dic 2015	Enero 2016	Feb 2016	Mar 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016	Agos 2016	Sept 2016	Oct 2016	Nov 2016
Plantear investigación	x	x											
Obtención de Recursos		x	x										
Asesoría Inicial con coordinador de Programa		x	x	x									
Presentación de Proyecto a comité de ética y asesor						x							
Revisión de Historias clínicas							X	X	X	X	X	X	x
Creación de base de datos								X	X	X	X	X	x
Análisis inicial de información													x
Evaluación inicial de resultados												x	x
Consolidación de resultados												x	X
Informe final de Resultados												x	x
Entrega de resultados												x	x

*Población.* Pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de urgencias de la clínica fundadores por cuadro de cólico biliar a quienes se les estudiaron exhaustivamente la vía biliar y se determinó la proporción de los mismos con coledocolitiasis mediante ecografía hepatobiliar, colangiografía por resonancia, ecoendoscopia o CPRE. El cólico bilira se definió como un dolor de aparición súbita en el epigastrio o en el hipocondrio derecho, con intensidad progresiva

hasta alcanzar el nivel máximo, irradiado a espalda acompañado de náuseas o vómito con duración variable de minutos a horas, sin las características de los cólicos usual (aumento y disminución de la intensidad) (8) El examen inicial, fue ecografía hepato-biliar. Cuando este no mostraba cálculos en el colédoco o dilatación del mismo (>7 mm), se solicitó un segundo examen más exacto para evaluar la vía biliar tal como colangiografía por resonancia y/o endosonografía biliopancreática. La necesidad de realizar de manera sucesiva o aislada de estos dos exámenes, dependía de la disponibilidad de los mismos. Así mismo utilizó la Colangio Pancreatografía Endoscópica Retrógrada (CPRE), considerado el estándar de oro, cuando estaba indicada.

Objetivo General: Determinar la prevalencia de elevación de aminotransferasas en los pacientes con coledocolitiasis y el rendimiento de esta alteración como predictor de coledocolitiasis

Objetivos Específicos.

1. Caracterizar el comportamiento bioquímico de los pacientes diagnosticados con coledocolitiasis e hipertransaminasemia ,
2. Determinar los factores predisponentes para hipertransaminasemia en pacientes con coledocolitiasis,
3. Describir el comportamiento clínico, bioquímico y de antecedentes en los pacientes con diagnóstico definitivo de coledocolitiasis

Hipótesis Nula: En los pacientes con coledocolitiasis no se produce alteración de las transaminasas

Hipótesis alterna: En los pacientes con coledocolitiasis se produce elevación de las aminotransferasas

Tamaño de muestra: Se incluyeron los pacientes atendidos en dos instituciones Universitarias de Bogotá, que ingresaron con cólico biliar y se les diagnosticó colelitiasis y coledocolitiasis o coledocolitiasis aislada mediante colangiografía por resonancia, ecoendoscopia, ultrasonografía o sometidos a CPRE con hallazgo positivo de coledocolitiasis y que cumplan los criterios de inclusión.

La muestra se ajustó al número de eventos o personas que presentan hipertransaminasemia en rango necro inflamatorio por el total de variables a evaluar en el estudio. Se consideró necesario tener 10 eventos por variable a incluir en el modelo. Se analizaron 7 variables y por lo tanto se estimó que eran necesarios 70 eventos para aplicar apropiadamente un modelo de regresión logística.

Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cólico biliares a quienes se les documentó litiasis biliar por técnicas de imagen no invasiva o por CPRE con hallazgo positivo para litiasis de la vía biliar común

Criterios de exclusión. Pacientes con cuadro clínico compatible con cólico biliar sin litiasis biliar documentada. Pacientes con shock de cualquier etiología

Paciente con diagnóstico de colelitiasis y hepatitis de cualquier etiología

Pacientes con comorbilidades severas que impidan la realización de colangiografía por resonancia, ecoendoscopia o CPRE, pacientes con diagnóstico de hepatitis aguda o crónica (autoinmune, viral, tóxica, metabólica) y pacientes sin evaluación bioquímica completa al momento de la valoración. Las diferentes variables estudiadas y el protocolo de su registro, se muestran en la tabla 2.

*Tabla 2. Variables del estudio y su definición*

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Operatividad</b>	Tipo de variable.
Edad	Tiempo cronológico medido en años de una persona	Registro en la historia clínica al momento del diagnóstico de coledocolitiasis	Años	Continua
Sexo	Combinación de rasgos genéticos que asignan a un individuo el rol masculino y femenino	Registro en Historia clínica	1: masculino 2: femenino	nominal
Cólico biliar	Dolor de aparición súbita en el epigastrio en el hipocondrio derecho, con intensidad progresiva hasta alcanzar el nivel máximo, irradiado a espalda acompañado de náuseas o vómito con duración variable de minutos a horas, sin las características de los cólicos usual (aumento y disminución de la intensidad).	Registro historia clínica	1: presente 2: ausente	nominal
Duración de cólico	Tiempo en horas de dolor abdominal tipo cólico biliar	Consignación en la historia clínica del tiempo de duración del dolor desde su inicio hasta el	Registro en horas	Continua

		momento de consulta a urgencias		
Temperatura	Magnitud termodinámica que expresa el estado de calor del cuerpo humano y de los animales	Registro en Historia clínica de los valores de temperatura expresados en grados centígrados	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal</li> <li>2. Fiebre (&gt;38.3 grados centígrados)</li> </ol>	Ordinal
Transaminasas	Enzimas que catalizan la transferencia de grupos aminos del Aspartato (AST) o la Alanina (ALT) a el ácido alfa ketoglutarico para formar ácido oxaloacético y pirúvico respectivamente	Registro en la Historia clínica de valores de transaminasas al ingreso a las 48 y 72 horas. Valor máximo normal en hombres 20 U/L y en mujeres 20U/L (Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: a prospective cohort study. BMJ 2004; 328:983-6)	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. &lt; 5 veces valor de referencia</li> <li>1. &lt; 10 veces valor de referencia de laboratorio</li> <li>2. &gt; 10 veces el valor de referencia de laboratorio</li> <li>3. &gt; 20 veces valor de referencia</li> </ol>	Ordinal
Bilirrubina total	Producto catabólico del metabolismo del grupo Hem presente en mioglobina, hemoglobina ,	Registro en historia clínica de Bilirrubina total sérica en mg/dl	Registro em mg/dl	Continua

	catalasa y citocromos			
Bilirrubina directa	Producto catabólico del metabolismo del grupo Hem presente en mioglobina, hemoglobina, catalasa y citocromos, fracción que cuenta con un grupo glucoronico	Registro en historia clínica de Bilirrubina directa medida en mg/ dl	Registro en mg/dl.	Continua
Fosfatasa alcalina	Metaloenzima de Zinc que cataliza la hidrolisis de varios esterres de fosfato orgánico a pH neutro	Registro de valor de dicha enzima en historia clínica en Unidades Internacionales por litro al ingreso, 48 y 72 horas	0. Normal 1. 1-2 veces el valor de referencia de laboratorio 2. > 2 veces el valor de referencia de laboratorio	Ordinal
Amilasa Sérica	Enzima localizada mayoritariamente en Páncreas y glándulas salivares que tiene como función clivar almidones en polisacáridos pequeños	Registro en Historia clínica en Unidades internacionales por litro	0.< 3 veces rango de referencia de laboratorio 1. > 3 veces rango de referencia de laboratorio	nominal
Tamaño vía biliar común	Tamaño de colédoco registrado por ecografía, ecoendoscopia, colangiografía o CPRE	Registro en historia clínica de tamaño de colédoco en mm	Registro en mm	continua
Colecistectomía previa	Antecedente de colecistectomía	Registro en historia clínica de antecedente de	1. Colecistectomía previa 2. Sin colecistectomía previa	nominal

		colecistectomía		
Índice de masa corporal	Cantidad de kilogramos por cada metro de superficie corporal.	Derivado del cálculo de la relación peso / talla para un momento dado	0. Normal 18– 25 kg/m <sup>2</sup> . 1. Sobrepeso. 25 – 30 kg/m <sup>2</sup> . 2. Obesidad Grado I 30 - 35 kg/ m <sup>2</sup> . 3. Obesidad Grado II 35- 40 kg/ m <sup>2</sup> 4. Obesidad Grado III > 40 kg/m <sup>2</sup> .	ordinal
Presión arterial	Cantidad de presión que ejerce la sangre en las paredes de las arterias al desplazarse por ellas.	Antecedente de hipertensión arterial crónica o uso de medicación antihipertensiva	0. Hipertensión arterial / uso de antihipertensivos 1. sin hipertensión arterial/uso de antihipertensivos	nominal
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la glucosa sérica según los criterios estandarizados por la asociación americana de Diabetes	Antecedente de diagnóstico de diabetes Mellitus y/o uso de medicación antidiabética	0. Presente 1. ausente	nominal
Enfermedad Renal Crónica	Daño renal o deterioro de su función que persiste por más de tres meses, definido por una tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Antecedente de enfermedad renal crónica	0. presente 1. ausente	nominal

Falla Cardíaca	Síndrome caracterizado por la incompetencia estructural o funcional del corazón para suplir las necesidades fisiológicas del organismo dando como resultado hipo perfusión tisular	Antecedente de falla cardíaca	0. presente 1. ausente	nominal
Sustancias hepato tóxicas	Consumo de medicamentos o sustancias que están definitivamente relacionados con daño hepatocelular de acuerdo a la literatura actual	Registro en historia clínica de consumo de medicaciones o sustancias hepatotóxicas	0. presente 1. ausente	nominal
Consumo de alcohol	Ingestión regular de bebidas de contenido alcohólico.	Consumo de alcohol expresada en gramos día	0 < 20 gramos día 1. 20-40 gramos día 2. > 40 gramos día	ordinal

Análisis estadístico:

Estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se evaluaron y expresaron como promedios o medianas. Las variables cualitativas se expresaran en porcentajes o proporciones

Estadística analítica. Regresión logística. Se realizó un modelo de asociación con selección de variables por utilidad hacia adelante (forward), el determinante fundamental para incluir variables en el modelo fue el estadístico con la prueba de Wald y la razón de verosimilitud. Se utilizó como valor de referencia una p menor a 0.05 para considerar que hay significancia estadísticamente. Para evaluar el modelo se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Se realizó la identificación de eventos no típicos mediante el cálculo de:

Leverages: Se calculó el promedio del leverage entre los participantes y se tomaran como influénciales o no típicos aquellos que presenten 3 veces o más el valor de dicho promedio.

Residuales: Asumiendo que siguen una distribución chi-cuadrado con un grado de libertad, se asumió como valores influénciales aquellos con un valor superior a 4

Influencia: Se tomaron en cuenta como observaciones atípicas como aquellas con un valor mayor a 0.9. Una vez identificadas las observaciones atípicas se evaluó la plausibilidad biológica de cada dato y se revisó si había errores de digitación

La asociación de las variables con desenlace se expresaran mediante el OR con IC 95 %. El análisis de la información se hizo mediante el programa STATA 13.0 .StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP

Procedimientos y recolección de la información. La información se recolectó con base en las historias clínicas de los pacientes y el re-interrogatorio de los mismos. El diagnóstico confirmado de coledocolitiasias se utilizó para el registro de la información un cuestionario (anexo) para el registro de la información.

Resultados e impacto esperado. Con este estudio se espera reducir el vacío que hay en la literatura internacional y local con relación a las características y variables asociadas en pacientes con coledocolitiasis que se presentan con hipertransaminasemia.

Consideraciones éticas. Se trata de una investigación sin riesgo (Resolución 008430 de 1993), definida como aquella en la que se “emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”

Este estudio se clasifica como de bajo riesgo por el uso de datos recolectados de historia clínica. Se seguirá lo estipulado en la declaración de Helsinki y las normas de buenas prácticas clínicas. No obstante lo anterior, el protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por los comités de ética de las instituciones participantes.

Financiación. Los gastos de la presente investigación fueron asumidos por las instituciones participantes y por los investigadores.

## **Resultados**

En la figura 1, se muestra el diagrama de flujo del reclutamiento de los pacientes incluidos en el estudio. Inicialmente se evaluaron 251 pacientes con diagnóstico de "litiasis biliar", se excluyeron 51 por diagnóstico de hepatitis viral aguda, ausencia de litiasis biliar comprobada y sospecha de hepatitis toxica. Un total de 200 pacientes fueron incluidos para el análisis. El 37.5% (75), fueron hombres. Del total, 125 pacientes (62.5%), cumplieron los criterios de inclusión. Finalmente tuvieron coledocolitiasis 72 (36%) pacientes y 128 ( 64 %) colelitiasis sin coledocolitiasis. Las características de los pacientes de cada grupo, se muestran en la tabla 3.

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio

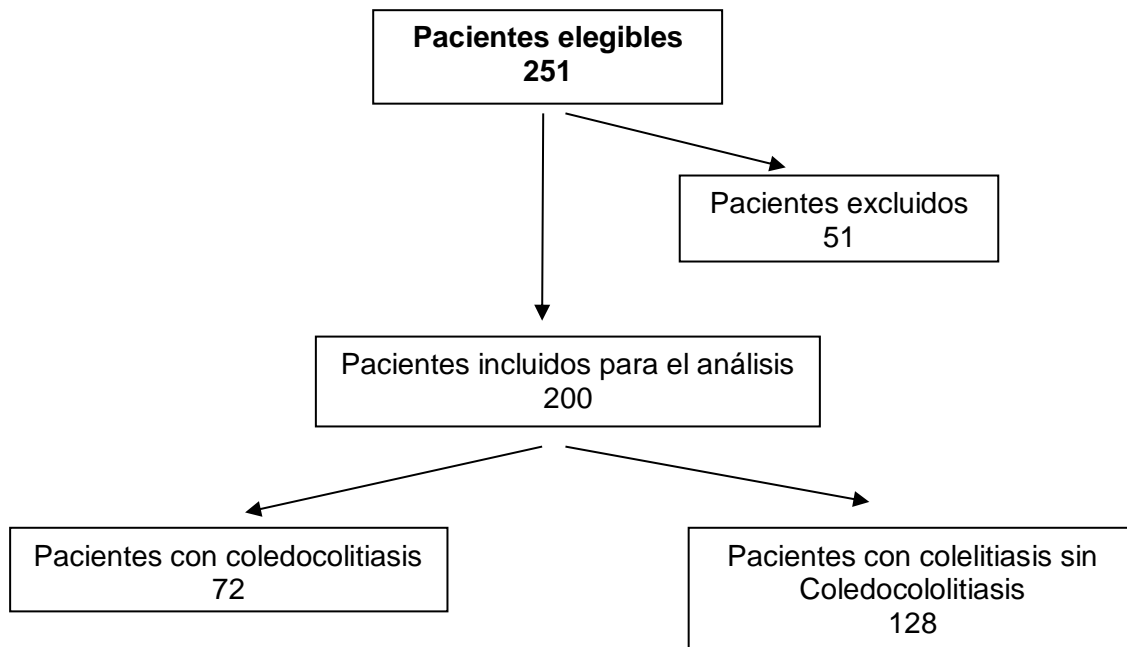


Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Característica evaluada	Pacientes sin coledocolitiasis n 128	Pacientes con coledocolitiasis n 72	p
Edad en años	49	58	0.014
Sexo hombre	35%	41%	0.833
AST ingreso UI/l	104	239	0.016
ALT ingreso UI/l	118	280	0.000
Bilirrubina total al ingreso mg/ dl	1.8	6.8	0.000
Bilirrubina Directa al ingreso mg/dl	0.9	5.6	0.000
Fosfatasa alcalina al ingreso UI/l	171	420	0.000
Amilasa sérica UI/l	226	137	0.164
Colédoco en mm	5.2	9.2	0.001
ÍMC Kg/m <sup>2</sup>	26.9	26.4	0.464
Hipertransaminasemia	26.5 %	63,8 %	0.0014
Hipertensión arterial	31,2%	36,1%	0.492
Obesidad	26 %	19 %	0.17
Diabetes tipo 2	3.9 %	0 %	0.089
ERC	3,8 %	0%	0.089
Falla cardiaca	2.3 %	1.38 %	0.191
Consumo de medicamentos asociados a hipertransaminasemia	29.8 %	16.6%	0.046
Consumo de alcohol	1%	23.6 %	0.014

De los 72 pacientes con coledocolitiasis, 59 pacientes (81.9%) presentaron elevación de aminotransferasas dos veces o más. Elevación de 2-9 veces 41 pacientes (56.9%), 12 pacientes (16.6%), elevaciones entre 10-20 veces y 6 pacientes (8.3%) elevación de elevaciones superiores a 20 veces. Entre los que tuvieron elevaciones mayores a 20 veces, tres pacientes presentaron elevaciones de 1000 o más y 1 paciente tuvo más de 2200 U/L.

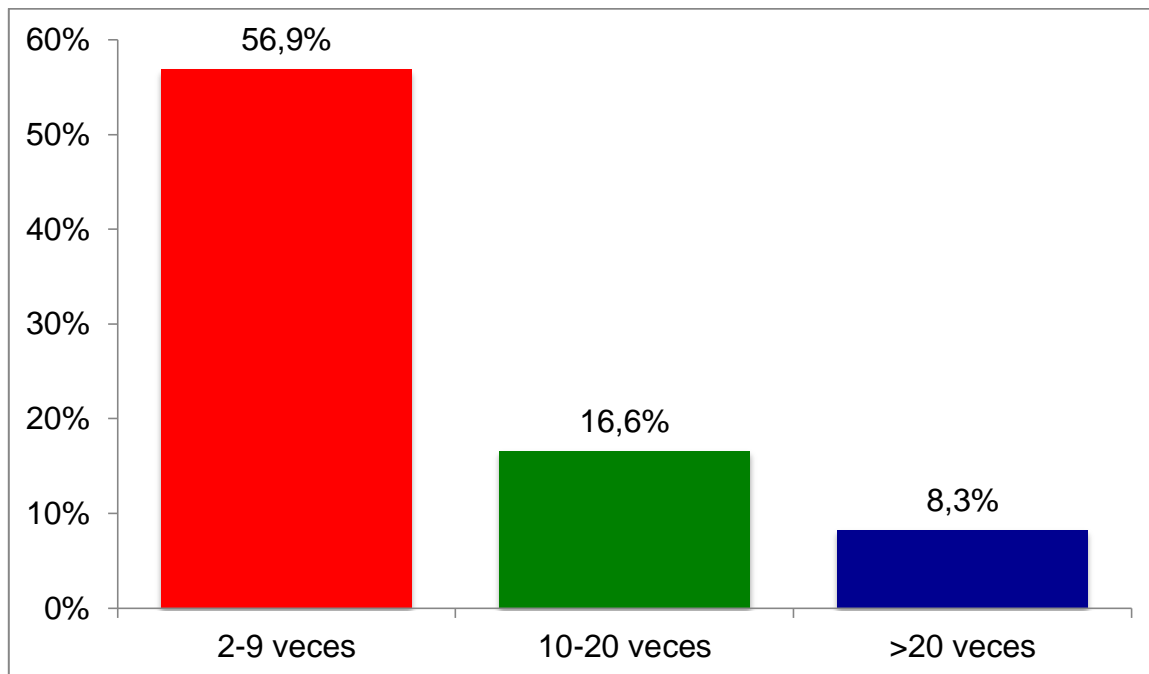
Los promedios de la ALT y de AST fueron similares, siendo los de ALT, un poco más altos , por los cual esta enzima fue tomada como la representativa, tabla 4.

Tabla 4. Valores comparativos promedio de ALT y AST al ingreso

	Promedio ingreso AST	Promedio ingreso ALT
Mujer con coledocolitiasis	219,52	289,84
Mujer sin coledocolitiasis	104,007	110,086
Hombre con coledocolitiasis	219,52	266,97
Hombre sin coledocolitiasis	106,306	134,33

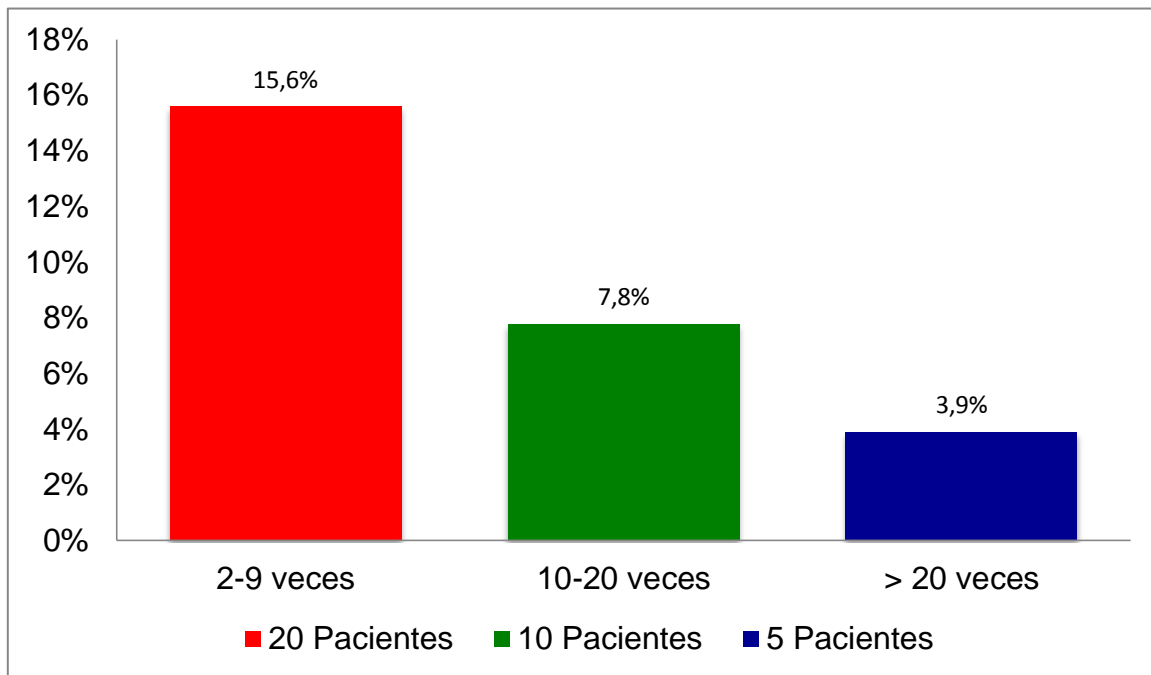
La frecuencia de las alteraciones de la ALT se muestra en la figura 2.

Figura 2. ALT en pacientes con coledocolitiasis



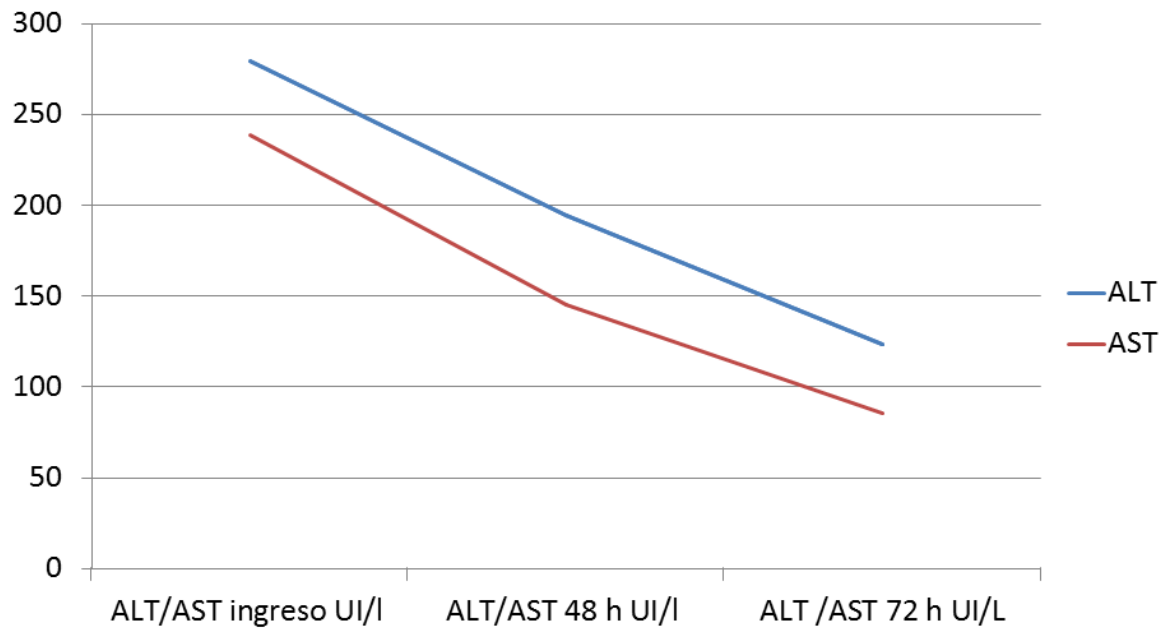
De los 128 pacientes con colelitiasis sin coledocolitiasis 35 (27.3 %) presentaron algún grado de hipertransaminasemia mayor a 2 veces el límite superior normal. Elevaciones de 2-9 veces se presentaron 20 pacientes (15.6%), de 10-20 veces 10 pacientes (7.8%) y mas de 20 veces 5 pacientes (3.9%). De estos dos pacientes tuvieron elevaciones superiores a 960 U/L y uno elevación de 1240 U/L. Las alteraciones de este grupo se muestran en la figura 3.

Figura 3. ALT en los pacientes sin Coledocolitiasis.



El promedio de las elevaciones de AST y de ALT y su comportamiento fue el siguiente: al ingreso 239 U/L, a las 48 horas 146 UI/l (descenso de 33%) a las 72 horas 86 UI/l (descenso de 64% respecto al valor de ingreso). ALT al ingreso 280 UI/l, a las 48 horas 195UI/l(descenso de 30%) ya las 72 horas 124 UI/l (descenso de 55% con respecto al (figura 4)

**Figura 4.** Comportamiento de las transaminasas en pacientes con coledocolitiasis



En análisis multivariado la presencia de hipertransaminasemia confirió un OR para coledocolitiasis de 4.2 (IC95%:1,98 a 9.02). Así mismo, cuando había coledocolitiasis el riesgo de elevación de transaminasas tuvo OR 37.6 (IC 95 % 1.25 –112.6).

Con el análisis de regresión logística multivariada se estableció que las variables de sexo, tiempo de duración del cólico biliar en horas, obesidad, el índice de masa corporal, la presencia de colecistectomía previa, falla cardiaca, enfermedad renal crónica, diabetes Mellitus, consumo de alcohol y uso de medicaciones que se asocian a elevación de transaminasas no tuvieron significancia estadística para la presencia de hipertransaminasemia en pacientes con coledocolitiasis ( $p > 0.05$ ).

El tamaño del colédoco menor a 10 mm, la edad menor de 60 años y el número de cálculos hallados en la CPRE se asociaron positivamente con la presencia de hipertransaminasemia en los pacientes con coledocolitiasis (tabla 5)

Tabla 5. Análisis de regresión logística multivariado para variables asociadas con la presencia o ausencia de Hipertransaminasemia en pacientes con Coledocolitiasis

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>Valor de p</b>	<b>IC 95%</b>
Edad menor de 60 años	6.5	0.046	1.03 -40.98
Duración del cólico	1.003	0.884	0.955-1.05
Colédoco < de 10 mm en CPRE	18.47	0.036	1.21-281
Numero de cálculos encontrados en CPRE	2.72	0.039	1.05-7.22
Fiebre al momento del ingreso	0.017	0.003	0.00122-0.252

## Discusión

El presente estudio, es el primero que evalúa de manera prospectiva la prevalencia de la elevación de aminotransferasas y el comportamiento de la elevación en el tiempo en pacientes con coledocolitiasis. En este estudio, el 83.3% de los pacientes con coledocolitiasis tuvo aumento de las aminotransferasas de dos o más veces. El 25% de los pacientes, tuvo elevación de 10 veces o más. En los pacientes con colelitiasis aislada la elevación ocurrió en el 27.3% y 11.7% respectivamente.

En este estudio se documentó que a las 48 horas hay un descenso de más del 30 % para ALT y AST; y a las 72 horas el descenso de dichas enzimas fue más del 50 %. Pos CPRE y extracción de los cálculos, el descenso fue superior al 90%. Este descenso continuo de las transaminasas, es la clave para identificar la naturaleza transitoria de la “hepatitis” cuando hay oclusión del colédoco y cólico biliar y diferenciarla de una enfermedad hepato-celular primaria. La tendencia de las transaminasas hacia el descenso continuo es una clave que puede ayudar al clínico a orientar el diagnóstico de un paciente con elevación aguda transaminasas y cólico biliar. La implicación práctica de nuestros resultados, sería que pacientes con cólico biliar y transaminasas en rango de hepatitis al momento de ingreso, que presenta descenso significativo de más de 30 % a las 48 y más de 50 % a las 72 horas de las transaminasas, no requiere estudios adicionales para hepatitis virales, tóxicas o de otra naturaleza y en vez de ello, el clínico debe hacer un esfuerzo para establecer con métodos precisos como la Ultrasonografía endoscópica y la Colangiografía por resonancia la presencia de litiasis en la vía biliar común (7,12)

En dos estudios retrospectivos, se identificaron pacientes con coledocolitiasis y elevación superior a 1000 U/L, sin embargo en esas investigaciones no se determinó la prevalencia de esas elevaciones entre todos los pacientes con coledocolitiasis, como tampoco el comportamiento en el tiempo de las mismas (2, 13). Suarez et al (13), identificaron 19 pacientes de 32 con coledocolitiasis, a quienes les realizaron dos determinaciones de aminotransferasas y encontraron elevación de las mismas al inicio del cuadro clínico y descenso de 30% en la segunda determinación (13), pero no se comparó con pacientes sin coledocolitiasis. En otro estudio similar, Adams et al (14), encontraron igualmente un descenso del 30% de las aminotransferasas en dos mediciones realizadas en 72 pacientes, 28 (38.9%) de los cuales tenían coledocolitiasis y el resto (61.1%), no la tenía. En esos dos estudios, no se menciona si los pacientes tenían o no cólico biliar. En general fueron pacientes con seleccionados por “alta probabilidad de coledocolitiasis” de acuerdo a las recomendaciones de la ASGE (1). En nuestro estudio a todos los pacientes se les midió de manera planeada las transaminasas en tres ocasiones, sin tener en cuenta la probabilidad pre-test recomendada en las guías internacionales. Esa medición seriada para todos los pacientes, permitió identificar igualmente un descenso del 30% a las 48 horas, que alcanzó disminuir más del 50% a las 72 horas. Los resultados de nuestro estudio prospectivo y de los dos mencionados, demuestran consistentemente ese descenso del 30%. Los resultados de nuestro estudio demostraron que los pacientes con cólico biliar, y elevación de las aminotransferasas tienen un riesgo (OR) de 4.2 (IC95%1.98-9.02) y recíprocamente, cuando hay coledocolitiasis, la probabilidad de aumento de transaminasas es de 37.6. El valor

predictivo positivo (VPP) de la combinación de cólico biliar con elevación de aminotransferasas de dos veces o más fue de 71.9% y el valor predictivo negativo (VPN) 87.7%.

La razón de la elevación de transaminasas en pacientes con coledocolitiasis es aún desconocida, los estudios disponibles en la actualidad han mostrado resultados variables e inconsistentes respecto a la etiología de la misma. Factores relacionados con transaminasas en rango de hepatitis como la edad, el tamaño del colédoco, el tiempo de evolución del cólico biliar, la presencia de colecistectomía previa, el sexo, las comorbilidades (Diabetes, Obesidad, Hipertensión arterial y Enfermedad Renal Crónica) fueron evaluadas en este estudio; solo la edad menor de 60 años con un OR de 6.5, el tamaño de colédoco de menos de 10 mm con OR de 18.4 y el número de cálculos encontrados en la CPRE con OR de 2.72 mostraron una asociación positiva para la presencia de hipertransaminasemia en pacientes con litiasis en vía biliar común; la dilatación de la vía biliar es un fenómeno compensatorio para aliviar la presión dentro del colédoco; algunos estudios han mostrado que pacientes con un tamaño menor tienen transaminasas más altas (15,16). Es posible que este comportamiento sea el resultado de una presión más alta dentro del árbol biliar. Los hallazgos aquí documentados son consistentes con dichas observaciones. Por otro lado, el número de cálculos biliares encontrados en la CPRE pueden relacionarse con un mayor grado de obstrucción del colédoco y presiones más elevadas a este nivel lo cual explicaría su relación con la presencia de transaminasas; finalmente múltiples estudios han encontrado que los pacientes más jóvenes tienden a presentar transaminasas en rangos más elevados; numerosas referencias han encontrado que los pacientes

de mayor edad tienen una dilatación “fisiológica” del colédoco lo cual puede ser un factor compensatorio que ayude a reducir la presión dentro del árbol biliar y podría explicar porque los pacientes más jóvenes tienen un comportamiento distinto y presentan una elevación más significativa de transaminasas ante los fenómenos obstructivos de la vía biliar común (16-18). Los mecanismos fisiopatológicos de la elevación de aminotransferasas con la oclusión aguda del colédoco son desconocidos. No obstante, a mediados de 1970 estudios experimentales en modelos animales demostraron que la ligadura del conducto biliar común en perros producía elevaciones significativas de transaminasas (19) y en la histología se encontró necrosis de los hepatocitos cuando había obstrucción de la vía biliar común (20). Mosberg (19) y Rosse (20) han que la obstrucción aguda podría producir regurgitación de transaminasas desde los canalículos biliares. Estudios más recientes sugieren que el aumento del ácido quenoodeoxicolato por la colestasis aguda, induce necrosis de los hepatocitos (21). Este proceso sería una consecuencia de depleción de ATP, daño mitocondrial e influjo persistente de calcio dando como resultado final la muerte celular (19,21). Si bien se ha documentado que la coledocolitiasis puede producir un patrón bioquímico atípico de “hepatitis” sin aumento concomitante de la fosfatasa alcalina, se desconocen las características clínicas y bioquímicas adicionales, así como el perfil de riesgos de esos pacientes. Las elevaciones de transaminasas son mayores después de la ligadura de la vía biliar extrahepática o de la inyección intravenosa de morfina en animales sometidos a colecistectomía comparados con los controles (19,20). La explicación propuesta para estas alteraciones es que la vesícula podría compensar las elevaciones súbitas de la presión en el tracto biliar (22). Este

vacío es a nivel mundial. La alta frecuencia de elevaciones marcadas de aminotransferasas en los pacientes con colelitiasis y sin coledocolitiasis, encontradas en este estudio, podría estar relacionada con el mayor consumo de medicamentos hepato-toxicos en ese grupo comparado con los que tenían coledocolitiasis (29.8% versus 16.6%),  $p=0.046$ . Alternativamente, no se descarta que en esos pacientes hayan tenido migración de cálculos pequeños (menores a 5 mm) a través de la vía biliar con resolución espontánea de la obstrucción de la vía biliar común (1). Es posible que la no inclusión de las aminotransferasas como predictoras de coledocolitiasis, en las principales guías sobre el tema (1, 23), se deba a la falta de estudios al respecto. Consideramos que este trabajo puede contribuir al difícil manejo de estos pacientes.

Limitaciones de esta investigación. No disponer siempre del mismo equipo humano y tecnológico para evaluar la vía biliar con colangiografía por resonancia y ecoendoscopia. No se hizo un modelo utilizando variables clínicas de la coledocolitiasis, comorbilidades, tamaño de colédoco y otros parámetros de laboratorio como la bilirrubina y la fosfatasa alcalina, para predecir conjuntamente con las aminotransferasas la probabilidad de coledocolitiasis. Sin embargo el propósito de este estudio era determinar específicamente la utilidad de la elevación de las aminotransferasas, como un marcador sencillo para el estudio de ese tipo de pacientes. Otra limitación pudiera ser que la investigación no fue multicéntrica, aunque los estudios de esa naturaleza en nuestro medio pueden tener variables difíciles de controlar, por la variabilidad inter-observador y la no disponibilidad de expertos similares para la colangiografía por resonancia, la ecoendoscopia y la CPRE.

Conclusiones. Los pacientes con cólico biliar y coledocolitiasis, tienen elevaciones de las aminotransferasas siendo marcadas en el 25% de los pacientes, semejando una hepatitis aguda en muchos de ellos. Con base en nuestros resultados, los pacientes con cólico biliar y ecografía hepato-biliar normal, se debe solicitar un perfil hepático completo y si hay aumento de las aminotransferasas incluyendo elevaciones mayores de 10 veces, es necesario medirlas de manera seriada y si se documenta descenso significativo (30% a las 48 horas y más del 50% a las 72 horas), es necesario investigar exhaustivamente la vía biliar con técnicas más exactas como la colangiografía y/o ecoendoscopia biliopancreática para descartar coledocolitiasis. La ausencia de elevación de aminotransferasas en ese tipo de pacientes tiene un VPN para coledocolitiasis de 87.7%, dicho en otras palabras, solo el 12.3% de pacientes con cólico biliar y transaminasas normales pueden tener coledocolitiasis. Este dato puede contribuir de manera sencilla al manejo de los pacientes con esa patología.

## Referencias.

1. ASGE Guideline. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:1-9.
2. Tozzati J, Parizi Mello AL, Frazon O. Predictor factors for choledocholithiasis. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2015;28 (2):109-12.
3. Copelan A, Kapoor BS. Choledocholithiasis: Diagnosis and Management. *Tech Vasc Interv Radiol* 2015;18(4):244-55.
4. Gómez Zuleta M, Pion Otero J, Otero Regino W. Predictores de coledocolitiasis en pacientes sometidos a colangiografía retrógrada endoscópica en el Hospital El Tunal de Bogotá. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2011;26:243-52.
5. Frossard JL, Morel PM. Detection and management of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2010;72:808-16.
6. ASGE estándar s Practice Committee; Anderson MA, Fischer L, Jain R, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012;75:467-73
7. Suarez AL, LaBarre NT, Cotton PB, Payne KM, Cote GA, Elmunzer BJ. An assessment of existing risk stratification guidelines for the evaluation of patients with suspected choledocholithiasis. *Surgical endoscopy*. 2016 online DO:10.1007/s00464-016-4799-8.
8. Portincasa P, Wang DQH. Gallstones. En: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al (Edit): *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 6th Edit 2016 John Wiley & Sons LTD, PP:1808-34.
9. Bangaru S, Thiele D, Sreenarasimhaiah J, Agrawal D. Severe Elevation of Liver Tests in Choledocholithiasis: An Uncommon Occurrence With Important Clinical Implications. *J Clin Gastroenterol* 2016 On line 10.1097/MCG.0000000000000608.
- 10.18. Song SH, Kwon CI, Jin SM, Park HJ, Chung CW, Kwon SW, et al. Clinical characteristics of acute cholecystitis with elevated liver enzymes not associated with choledocholithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(4):452-7.
11. Agahi A, McNair A. Choledocolithiasis presenting with very high transaminase level. *BMJ Case Reports* 2012;doi:10.1136/bcr-2012-007268.

12. Williams E, Beckingham I, El sayed G, Gurusamy K, Sturges R, Webster G, et al. Updated guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2017;online doi:10.1136/gutjnl-2016-312317 ).
13. Nathwani RA, Kumar SR, Reynolds TB, Kaplowitz N. Marked elevation in serum transaminases: an atypical presentation of choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(2):295-8.
14. Adams MA, Hosmer AE, Wamsteker EJ, Anderson MA, Elta GH, Kubiliun NM, 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.
15. Hu KC, Wang HY, Chang WH, Chu CH, Lin SC, Liu CJ, et al. Clinical presentations of patients from different age cohorts with biliary tract stone diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(8):1614-9.
16. Huh CW, Jang SI, Lim BJ, Kim HW, Kim JK, Park JS, et al. Clinicopathological features of choledocholithiasis patients with high aminotransferase levels without cholangitis: Prospective comparative study. *Medicine*. 2016;95(42):e5176.
17. Bachar GN, Cohen M, Belenky A, Atar E, Gideon S. Effect of aging on the adult extrahepatic bile duct: a sonographic study. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(9):879-82.
18. Barthet M, Spinoza S, Affriat C, Berthezene P, Sahel J. [Influence of age and biliary lithiasis on the diameter of the common bile duct]. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 1995;19(2):156-60.
19. Mossberg SM, Bloom A, Berkowitz J, Ross G. Serum enzyme activities following morphine. A study of transaminase and alkaline phosphatase levels in normal persons and those with gallbladder disease. *Archives of internal medicine*. 1962;109:429-37.
20. Rosser BG, Gores GJ. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology*. 1995;108(1):252-75.
21. Spivey JR, Bronk SF, Gores GJ. Glycochenodeoxycholate-induced lethal hepatocellular injury in rat hepatocytes. Role of ATP depletion and cytosolic free calcium. *J Clin Invest* 1993;92(1):17-24.
22. Ginsberg AL. Very high levels of SGOT and LDH in patients with extrahepatic biliary tract obstruction. *Am J Dig Dis* 1970;15(9):803-7.

23. Williams E, Beckingham I, RI Sayed G, Gurusamy K, Sturges R, Webster G, Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). Gut 2017, On line DOI:10.1136/gutjnl-312317