



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**Gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de
coledocolitiasis**

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico General

Autor:

Gadvay León , Brigitte Jamileth

Zurita Pérez, Alexa Geovanna

Tutor:

Dr. Félix Javier Valdivieso Menéndez

Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Brigitte Jamileth Gadvay León con cédula de ciudadanía 0750541948, autora del trabajo de investigación titulado: **"Gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis"**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital, en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor(a) de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 29 de noviembre del 2023



Brigitte Jamileth Gadvay León

C.I: 0750541948

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Alexa Geovanna Zurita Pérez con cédula de ciudadanía 0604401125, autora del trabajo de investigación titulado: “Gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis”, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor(a) de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 29 de noviembre del 2023



Alexa Geovanna Zurita Pérez

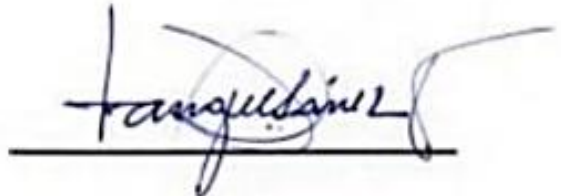
C.I: 0604401125

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

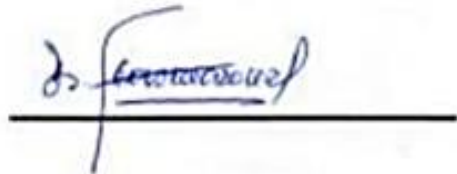
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación "Gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis", presentado por Brigitte Jamileth Gadway León, con cédula de identidad número 0750541948, Alexa Geovanna Zurita Pérez con cédula de identidad número 0604401125, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor, no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 29 de noviembre del 2023

Dr. Ángel Cristóbal Yánez Velastegui
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Geovanny Wilfrido Cazorla Badillo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Edwin Patricio Altamirano Llumipanta
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Félix Javier Valdivieso Menéndez
TUTOR



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

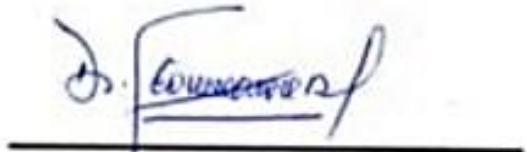
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **"Gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis"** por Brigitte Jamileth Gadvay León, con cédula de identidad número 0750541948, Alexa Geovanna Zurita Pérez con cédula de identidad número 0604401125, bajo la tutoría de Dr. Félix Valdivieso Menéndez; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 29 de noviembre del 2023

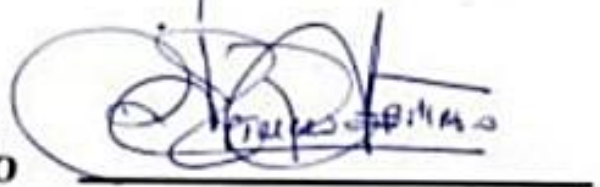
Dr. Ángel Cristóbal Yáñez Velastegui
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Geovanny Wilfrido Cazorla Badillo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Edwin Patricio Altamirano Llumipanta
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Félix Javier Valdivieso Menéndez
TUTOR



CERTIFICADO ANTIPLAGIO



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 22 de noviembre del 2023
Oficio N°194- 2023-2S-URKUND-CID-2023

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Félix Javier Valdivieso Menéndez**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°1000-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	1000-D-FCS-03-10-2023	Gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis	Gadvay León Brigitte Jamileth Zurita Pérez Alexa Geovanna	1	x	

Atentamente,



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

DEDICATORIA

Dedico este proyecto de investigación a todas aquellas personas que han sido parte fundamental de mi etapa académica, A dios por darme la fortaleza y guiarme en mi camino, a mis Mamá Nancy a mí Papá Marcos y hermano Erick que me han ayudado a salir adelante con su apoyo y amor incondicional, a mi enamorado Luis por ser mi fuente constante de apoyo, inspiración y amor a mi familia y amigos por su constante motivación y comprensión, a mi tutor de proyecto por su orientación, sabiduría y contribución que son fundamentales para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Brigitte Gadway

Dedico este proyecto de investigación a Dios por acompañarme a lo largo de mi carrera, por darme fortaleza, bendición y sabiduría para alcanzar mis objetivos y por brindarme el regalo mas grande, mi hija Helena Pauleth. La persona más importante en mi vida quién es mi fuente de amor, alegría, inspiración, fuerza y motivación para luchar y seguir adelante. A mis padres, hermana y abuelita, quienes han sido mi fuente de apoyo y quienes con su amor, paciencia, sacrificio y esfuerzo han guiado mi camino para brindarme un mejor futuro y alcanzar cada uno de mis propósitos, a mi familia y amigos por su motivación, cariño y apoyo en todo momento. A mi esposo Cristian quien con su paciencia, amor, comprensión y compromiso hacia su familia me ha permitido cumplir con mis ideales. A mi tutor de proyecto quién me brindo su amistad, confianza y quien con sus conocimientos ha sido nuestro guía en el desarrollo de este trabajo de investigación.

Alexa Zurita

AGRADECIMIENTO

A Dios por guiar mi camino y darme la fortaleza y sabiduría para culminar cada etapa de mi vida académica, a mis padres y hermano quienes han sido un pilar fundamental en mi vida por su apoyo constante y sacrificios incansables que hicieron posible que llegara hasta aquí, a mi enamorado por su paciencia, comprensión y palabras de ánimo para continuar cuando las cosas se volvían difíciles, a mi familia quienes han aportado brindando su amor, sabiduría y animo en cada etapa, a mis amigos y docentes quienes han estado a mi lado durante este viaje, con su conocimiento y enseñanzas que han sido fundamentales en mi desarrollo académico, este trabajo es dedicado a ustedes como un gesto de agradecimiento por su amor, apoyo y sabiduría que han enriquecido mi vida académica.

Brigitte Gadway

A Dios por darme salud, fe y fortaleza en cada etapa de mi vida, a mi hija, quien con una sonrisa y su amor me motiva para superarme cada día. A mis padres, hermana y abuelita quienes han sido mi fuente de inspiración y que, con su amor, apoyo, y sacrificio han inculcado en mi persona valores que me han permitido seguir adelante y cumplir con cada uno de mis objetivos. A mi esposo por ser una fuente de motivación y amor para alcanzar un futuro juntos. A mis amigos quienes con su perseverancia y amistad me brindaron un hogar y alegría en cada etapa, a mis docentes por ser nuestros guías que con sus conocimientos y perseverancia me han permitido cumplir con mi formación académica y profesional. A todos ellos, mi eterno amor y gratitud.

Alexa Zurita

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA	
DERECHOS DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I.....	14
1.1 INTRODUCCIÓN.....	14
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	15
1.4 OBJETIVOS.....	16
1.4.1 Objetivo General.....	16
1.4.2 Objetivos específicos.....	16
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
2.1 DEFINICIÓN DEL COLÉDOCO.....	17
2.1.1 Embriología e histología del colédoco.....	17
2.1.2 Anatomía del colédoco.....	17
2.2 DEFINICIÓN COLEDOCOLITIASIS.....	18
2.2.1. Etiología.....	18
2.2.2 Fisiopatología.....	19
2.2.3. Cuadro clínico.....	19
2.2.4. Métodos diagnósticos tradicionales.....	20
2.2.5. Escalas diagnosticas.....	20
2.2.6. Exámenes de laboratorios.....	22
2.2.7. Tratamiento de la coledocolitiasis.....	23
2.3. BIOMARCADORES EN COLEDOCOLITIASIS.....	24
2.3.1. Principales biomarcadores en coledocolitiasis.....	25

2.3.2.	Limitaciones y ventajas de los marcadores utilizados en la sospecha clínica de coledocolitiasis.	26
2.4.	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)	26
2.4.1.	Funciones fisiológicas y su papel en la salud hepática.....	26
2.4.2.	Valores normales y anormales de GGT en el suero sanguíneo	27
2.4.3.	Propiedades de GGT como factor predictivo	27
2.4.4.	Mecanismos biológicos que respaldan la utilidad de GGT en el diagnóstico temprano	28
2.4.5.	Criterios y directrices para la utilización de GGT en el diagnóstico de coledocolitiasis	29
2.4.6.	Otras utilidades de la GGT	29
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA		31
3.1.	Tipo de investigación.....	31
3.2.	Diseño de investigación	31
3.3.	Técnicas de recolección de datos	31
3.4.	Población de estudio y tamaño de muestra	31
3.4.1.	Criterios de inclusión.....	32
3.4.2.	Criterios de exclusión	32
3.5.	Métodos de análisis y procesamiento de datos	32
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN		33
4.1.	RESULTADOS	33
4.2.	DISCUSIÓN	36
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		39
4.1.	CONCLUSIONES.....	39
4.2.	RECOMENDACIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA		41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de Modelo Predictivo de Coledocolitiasis	21
Tabla 2. Puntaje de SCORE del Modelo Predictivo de Coledocolitiasis	21
Tabla 3. Principales marcadores biológicos utilizados ante la sospecha clínica de coledocolitiasis.	33
Tabla 4. Propiedades de la gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo para el diagnóstico temprano de coledocolitiasis.	34
Tabla 5. Utilidad de los niveles de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) en el diagnóstico de otras patologías médicas.	35
Tabla 6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).....	36

RESUMEN

La coledocolitiasis es una afección caracterizada por la presencia de cálculos en el conducto colédoco. El presente estudio tuvo como **objetivo** identificar la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis, mediante una revisión bibliográfica. La **metodología** de la investigación se llevó a cabo mediante un estudio descriptivo con un diseño no experimental de secuencia transversal, con enfoque cualitativo y documental mediante una revisión bibliográfica sistemática de estudios, investigaciones y artículos científicos acorde al tema. Se utilizaron palabras clave y bases de datos, teniendo en cuenta criterios específicos de selección. Los **resultados** de esta investigación destacan la importancia de la gamma glutamil transpeptidasa que junto a otros marcadores biológicos participan en la predicción de coledocolitiasis. Las propiedades de la GGT, como su especificidad y sensibilidad, muestran incrementos significativos al ser evaluada en conjunto con otros biomarcadores, proporcionando una respuesta rápida frente a diferentes condiciones médicas. Además, se enfatiza la conveniencia de medir la GGT en un análisis de sangre, lo que la convierte en un complemento útil en la evaluación clínica. En **conclusión**, aunque la evidencia es escasa, existen estudios que demuestran la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa como predictor de coledocolitiasis aún sin la presencia de sintomatología. Debido a su predominio de concentración en el hígado y en las células de los conductos biliares presenta un aumento significativo de sus valores normales en el suero sanguíneo frente a pequeños cambios en el endotelio de la vía biliar. Sin embargo, puede encontrarse una elevación de esta en otras patologías por lo que se recalca la importancia de descartarlas. Finalmente, esta enzima ha demostrado presentar una mayor sensibilidad frente a otros biomarcadores y al analizarse junto a otros marcadores biológicos potencia su efectividad.

Palabras claves: Gamma Glutamil Transpeptidasa, Biomarcador, Predictivo, Coledocolitiasis.

ABSTRACT

Choledocholithiasis is a condition characterized by the presence of stones in the common bile duct. This study aimed to identify the usefulness of gamma-glutamyl transpeptidase as a predictive factor of choledocholithiasis by a literature review. The research methodology was carried out through a descriptive survey with a non-experimental design of a transversal sequence, with a qualitative and documentary approach through a systematic bibliographic review of studies, research, and scientific articles according to the topic. Keywords and databases were used, taking into account specific selection criteria. This research highlights the importance of gamma-glutamyl transpeptidase, which, together with other biological markers, participates in predicting choledocholithiasis. The properties of GGT, such as its specificity and sensitivity, show significant increases when evaluated in conjunction with other biomarkers, providing a rapid response to different medical conditions. In addition, the convenience of measuring GGT in a blood test is emphasized, making it a useful adjunct in clinical evaluation.

In conclusion, although the evidence is scarce, some studies demonstrate the usefulness of gamma-glutamyl transpeptidase as a predictor of choledocholithiasis, even without symptoms. Due to its predominance of concentration in the liver and the cells of the bile ducts, it presents a significant increase in its average values in the blood serum compared to small changes in the endothelium of the bile duct. However, an elevation of it can be found in other pathologies, so the importance of ruling them out is emphasized. Finally, this enzyme has been shown to have greater sensitivity compared to other biomarkers, and when analyzed together with other biological markers, it enhances its effectiveness.

Keywords: Gamma Glutamyl Transpeptidase, Choledocholithiasis, Predictive, Biomarker.



SOFIA FERNANDA
FREIRE CARRILLO

Reviewed by:

Mgs. Sofia Freire Carrillo

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604257881

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La coledocolitiasis, es una condición caracterizada por la presencia de cálculos en el conducto colédoco, representa una preocupación médica importante debido a sus posibles complicaciones como la obstrucción biliar y pancreatitis (1). El diagnóstico temprano de esta afección reviste una gran importancia para evitar complicaciones y garantizar un tratamiento oportuno. En este contexto, la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) ha emergido como un factor predictivo para el diagnóstico temprano de coledocolitiasis (2).

En Ecuador, en el año 2017 representó el 4,47% de egresos hospitalarios (36.522); en el caso de los hombres fue la quinta causa de morbilidad (10.553) y la primera causa en mujeres (25.969). Del 7 al 20% de los pacientes son sintomáticos, sin embargo, los asintomáticos tienen una probabilidad de hasta el 75% de que desarrollen complicaciones tales como la pancreatitis, colangitis y, en un 10% de ellos, la muerte (1), (3).

Abordando su diagnóstico, hoy en día se dispone de opciones clínicas, imagen y exámenes paraclínicos entre los cuales enfocándonos en nuestro tema encontramos el estudio de diferentes enzimas como la gammaglutamil transpeptidasa (GGT), la fosfatasa alcalina (FA) las cuales han demostrado una correlación positiva ante la presencia de coledocolitiasis por lo que son consideradas de gran utilidad para el diagnóstico de dicha patología (2).

En este sentido, la gamma-glutamyl transferasa (GGT) es una enzima presente en el suero y en la superficie externa de las células de diferentes órganos como el hígado, páncreas, intestino, pulmones y riñones. La gamma-glutamyl transferasa sérica no solo representa un marcador tradicional de consumo de alcohol o de enfermedades hepatobiliares, sino que, además, en diferentes estudios se ha demostrado una asociación entre niveles séricos elevados de GGT y enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial o síndrome metabólico (4)

A través de una revisión bibliográfica, este estudio explora la utilidad clínica de la GGT en la predicción de coledocolitiasis, analizando su sensibilidad, especificidad, además su valor en combinación con otros marcadores. Por esta razón, el propósito del siguiente trabajo investigativo es identificar la utilidad de la Gamma glutamil Transpeptidasa (GGT) en la coledocolitiasis con el fin de permitirnos una evaluación rápida, de simple aplicación y costo relativamente accesible de dicha patología.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La coledocolitiasis, es una condición médica en la que se forman cálculos en el conducto colédoco, representa una preocupación importante en el ámbito de la salud (5). A nivel mundial, se estima que millones de personas se ven afectadas por la coledocolitiasis, lo que resulta en una considerable carga para los sistemas de atención médica (6). Esta afección

puede derivar en complicaciones graves como la colangitis, pancreatitis aguda, sepsis y otros trastornos hepáticos. El diagnóstico temprano y preciso de la coledocolitiasis es esencial para evitar estas complicaciones y brindar un tratamiento oportuno a los pacientes afectados (7).

La prevalencia de esta enfermedad en países ya desarrollados es de 5% al 15% a nivel mundial, de este alrededor de 700 000 casos anuales son en Estados Unidos y cerca de 50 000 en Reino Unido (2). Al examinar la presencia de coledocolitiasis en Ecuador se encuentra una incidencia de un 8% a un 18%, pese a que en nuestro país no se cuenta con un seguimiento minucioso de esta patología, durante el año 2009 esta patología ocupó el tercer lugar de las 10 principales causas de morbilidad siendo más frecuente en pacientes con una edad entre los 35 a los 44 años y presentando una tasa de letalidad de 0.3 por cada 100 egresos (2). La incidencia en Europa y América es de aproximadamente 5 al 22% y la prevalencia a nivel mundial se sitúa alrededor del 20 % (8).

En este contexto, ha surgido un interés creciente en la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) como un factor predictivo para el diagnóstico de la coledocolitiasis. La GGT es una enzima presente en las membranas celulares del hígado, las vías biliares y otros tejidos, y su elevación en suero puede indicar disfunción hepática y obstrucción biliar (9).

Por lo tanto, es importante llevar a cabo una revisión actualizada sobre la utilidad de la GGT como factor predictivo de la coledocolitiasis. Teniendo en cuenta la gran demanda de pacientes que presentan enfermedades biliares, se pretende mediante esta revisión bibliográfica analizar la utilidad que posee esta enzima en la identificación de la coledocolitiasis evitando o disminuyendo el uso de técnicas invasivas, lo que lleva a plantear el siguiente cuestionamiento. ¿La Gamma glutamil transpeptidasa es un factor predictivo de coledocolitiasis?

1.3 JUSTIFICACIÓN

La realización de un trabajo de revisión bibliográfica sobre la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) para la predicción de coledocolitiasis es crucial por diversas razones que abarcan aspectos sociales, teóricos y metodológicos. Esta justificación se basa en la relevancia clínica y la facilidad de detección sin el uso de métodos invasivos que ofrece la GGT frente a la coledocolitiasis.

Por lo tanto, es necesario investigar la relación entre la gamma glutamil transpeptidasa y la coledocolitiasis, así como su eficacia al analizarse junto con otros marcados biológicos, obteniendo un diagnóstico precoz y mejorando los resultados para los pacientes.

El enfoque metodológico de esta revisión implica la recopilación, síntesis y análisis de datos científicos de diversas fuentes. Al adoptar una metodología rigurosa, se garantiza que los resultados sean fiables identificando en las distintas investigaciones los niveles de evidencia y de recomendación.

La importancia de esta revisión se refleja en su capacidad para informar sobre la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa como herramienta predictiva en la coledocolitiasis. Contar con métodos predictivos es esencial para optimizar la atención médica.

Finalmente, la realización de esta revisión bibliográfica proporciona una base teórica actualizada que refleja la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General

Identificar la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis, mediante una revisión bibliográfica.

1.4.2 Objetivos específicos

- Describir la relación entre la gamma glutamil transpeptidasa con los principales marcadores biológicos utilizados ante la sospecha clínica de coledocolitiasis.
- Detallar las propiedades de la gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis.
- Analizar la utilidad de la determinación de los niveles de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) en el diagnóstico de otras patologías médicas.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN DEL COLÉDOCO

El colédoco es un conducto biliar importante en el sistema digestivo humano que desempeña un papel crucial en el proceso de digestión y absorción de los nutrientes (7)

2.1.1 Embriología e histología del colédoco

El colédoco se desarrolla a partir del intestino embrionario anterior como parte del sistema biliar, alrededor de la cuarta semana (7). Durante la embriología, se origina a partir de la fusión de dos estructuras embrionarias: el conducto hepático y el conducto cístico. Estos conductos son esenciales para el transporte de la bilis, que es una secreción hepática importante para la digestión de grasas en el intestino delgado (10). Desde una perspectiva histológica, el colédoco está revestido por una capa de células epiteliales que forman una mucosa. Las células de esta mucosa secretan moco y permiten el paso de la bilis hacia el intestino delgado, el revestimiento mucoso también protege las paredes del colédoco de las sustancias corrosivas presentes en la bilis (5).

La gamma glutamil transpeptidasa (GGT) se produce principalmente en las células epiteliales del colédoco. La especificidad de estas células del colédoco en la producción de GGT es importante ya que esta enzima es un marcador específico de la función del colédoco y del sistema biliar en general. El conocimiento de que estas células son las principales productoras de GGT es esencial para comprender su relevancia en el diagnóstico y la evaluación de trastornos hepáticos y biliares, ya que su liberación anormal en la sangre puede indicar daño o disfunción en el sistema biliar y proporciona información valiosa para los profesionales de la salud en la evaluación de la salud hepática (11).

2.1.2 Anatomía del colédoco

En cuanto a la anatomía, el colédoco es un conducto delgado que se extiende desde la vesícula biliar hasta el duodeno, que es la primera parte del intestino delgado. Su función principal es transportar la bilis producida por el hígado y almacenada en la vesícula biliar hacia el intestino delgado, donde se mezcla con los alimentos y ayuda en la digestión (12)

El colédoco tiene una longitud aproximada de 7-10 cm y un diámetro que varía según la persona, por lo general es menor a 7 mm, se encuentra en el interior del abdomen, y su trayecto puede variar dividiéndose en una porción supraduodenal, retroduodenal, pancreática, que a su vez se subdivide en una porción intra pancreática y extra pancreática, además de una porción infra duodenal o intramural. Al unirse al duodeno, forma una estructura conocida como la ampolla de Vater, que es un sitio importante de regulación para la liberación de bilis y jugo pancreático hacia el intestino delgado (13).

El control de la liberación de bilis y jugo pancreático en la ampolla de Vater es crucial para la digestión adecuada de los nutrientes, especialmente las grasas. Los alimentos en el duodeno estimulan la liberación de hormonas que a su vez regulan la función del colédoco

y la vesícula biliar (14). El colédoco es un conducto esencial en el sistema digestivo humano, cuya embriología e histología nos ayudan a comprender su desarrollo y funcionamiento. Su anatomía detallada, incluida la formación de la ampolla de Vater, desempeña un papel vital en la digestión adecuada de los nutrientes y la absorción de grasas en el intestino delgado (5).

2.2 DEFINICIÓN COLEDOCOLITIASIS

La coledocolitiasis es una afección médica caracterizada por la presencia de cálculos biliares, conocidos como litiasis biliar, en el colédoco. Estos cálculos pueden ser únicos o múltiples, variar en tamaño y composición, pero generalmente están compuestos de colesterol, sales biliares, lecitina o una combinación de ambos (15).

2.2.1. Etiología

En la coledocolitiasis es importante conocer su etiología y factores predisponentes para la formación de cálculos.

- **Triángulo de Admirall Small:** Este triángulo consiste en tres componentes principales que son concentraciones de colesterol, sales biliares y lecitina, cada uno ubicado de forma respectiva en cada esquina de dicho triángulo. Este debe mantener un equilibrio, sin embargo, al existir un aumento de concentración en alguno de sus componentes mientras los otros dos componentes se mantienen en niveles normales, se desencadena una precipitación de este elemento, dando lugar a la formación de cálculos (16).
- **Otros:** La coledocolitiasis se asocia con varios factores de riesgo, como la obesidad, la diabetes, la edad avanzada y antecedentes familiares de cálculos biliares. Además, ciertas enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad de Crohn, pueden aumentar el riesgo de desarrollar cálculos biliares y, por lo tanto, coledocolitiasis (13).

2.2.1.2. Clasificación:

1. **Primaria:** Se presenta en aproximadamente 4 al 14 % de los casos de coledocolitiasis. Los cálculos pueden formarse directamente en el colédoco, sin previa existencia de cálculos en la vesícula biliar, pueden originarse en conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos. Esto puede estar relacionado con la estasis de bilis en el colédoco o una alteración en la composición de la bilis y se caracterizan por tener una forma geométrica y una pigmentación de color marrón (17).
2. **Secundaria:** La mayoría de los casos de coledocolitiasis se deben a la migración de cálculos biliares previamente presentes en la vesícula biliar. Estos cálculos, conocidos como cálculos biliares o colelitiasis, pueden desprenderse y moverse hacia el colédoco, y representa el 86 % al 96 % de los casos. Los cálculos provenientes de la vesícula con mayor frecuencia están compuestos de colesterol, son multilobulados y presentan un color pardo o amarillo (17).

3. En pacientes post – colecistectomía se puede evidenciar en algunos casos coledocolitiasis:
 - Residual: Es un tipo de coledocolitiasis secundaria que se presenta en alrededor del 2% de pacientes, que durante la manipulación quirúrgica algún cálculo migra hacia en conducto colédoco, por lo general se presenta hasta dos años después del procedimiento (17).
 - Recidivante: Es aquella que ocurre dos años posterior a la colecistectomía y se caracteriza por la formación cuyo mecanismo puede estar condicionado por estasis biliar (18).

2.2.2 Fisiopatología

La fisiopatología de la coledocolitiasis implica una serie de eventos que ocurren debido a la obstrucción del colédoco por los cálculos biliares (5). Estos eventos pueden incluir:

1. Obstrucción del flujo de bilis: Cuando el cálculo biliar bloquea parcial o completamente el colédoco, el flujo normal de bilis se interrumpe provocando en algunas ocasiones acolia por falta de pigmentos biliares, lo cual puede llevar a una acumulación de bilis en el colédoco y una presión aumentada en el conducto, lo que causa dolor y malestar (7) El retorno de bilis a la sangre se verá reflejado en un aumento de la bilirrubina directa provocando ictericia además de coluria como mecanismo compensatorio al tratar de disminuir su exceso a nivel sanguíneo.
2. Inflamación y daño: La obstrucción prolongada del colédoco puede provocar inflamación en el tejido circundante y daño en las células hepáticas. La bilis retenida en el colédoco también puede llevar a la infección del conducto (colangitis) (7).
3. Síntomas: Los pacientes con coledocolitiasis pueden experimentar síntomas como dolor abdominal intenso, ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), fiebre y escalofríos debido a la colangitis. Además, la obstrucción de la bilis puede interferir con la digestión de grasas y causar síntomas digestivos como náuseas, vómitos y diarrea (7).
4. Complicaciones: Si no se trata adecuadamente, la coledocolitiasis puede dar lugar a complicaciones graves, como pancreatitis aguda, abscesos hepáticos y sepsis. Por lo tanto, el tratamiento oportuno es esencial para prevenir estas complicaciones (7)

2.2.3. Cuadro clínico

La coledocolitiasis puede ser asintomática en sus etapas iniciales, pero a medida que los cálculos biliares obstruyen parcial o completamente el colédoco, pueden provocar una serie de síntomas desagradables (10). Los síntomas más comunes incluyen:

1. Dolor Abdominal: El dolor en la parte superior derecha del abdomen, conocido como cólico biliar, es uno de los síntomas más característicos. Este dolor puede ser intermitente y agudo, y a menudo se desencadena después de una comida rica en grasas.

2. Ictericia: La obstrucción del colédoco puede llevar a una acumulación de bilirrubina en la sangre, lo que provoca ictericia. Los pacientes con ictericia presentan piel y ojos amarillentos, así como heces pálidas y orina oscura.
3. Náuseas y Vómitos: Los pacientes con coledocolitiasis a menudo experimentan náuseas y vómitos, especialmente después de las comidas.
4. Fiebre y Escalofríos: En casos graves, la obstrucción del colédoco puede llevar a infecciones biliares, lo que resulta en fiebre y escalofríos.
5. Dolor en el Hombro Derecho: El dolor de la coledocolitiasis puede irradiar hacia el hombro derecho debido a la irritación del diafragma (10).

2.2.4. Métodos diagnósticos tradicionales

El diagnóstico de la coledocolitiasis se basa en una combinación de evaluación clínica y pruebas diagnósticas (7). Los métodos diagnósticos tradicionales incluyen:

1. Historia Clínica y Examen Físico: Se recopila información sobre los síntomas del paciente y realiza un examen físico que puede revelar signos de ictericia, dolor abdominal o sensibilidad en la región del hígado (7).
2. Análisis de Sangre: Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de los niveles de bilirrubina y enzimas hepáticas, lo que sugiere obstrucción biliar (7).
3. Ecografía Abdominal: La ecografía es una prueba no invasiva que puede detectar cálculos biliares en la vesícula biliar y, a veces, en el colédoco (7).
4. Colangiografía Magnética: Es un tipo de examen de imagen no invasivo, empleando campos magnéticos y ondas de radio para generar imágenes minuciosas de los conductos biliares permitiendo la identificación de cálculos en el conducto colédoco (7).
5. Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE): Este procedimiento combina la endoscopia con la radiografía para visualizar el colédoco y, en muchos casos, eliminar los cálculos biliares (7).

El diagnóstico de la coledocolitiasis es esencial para guiar el tratamiento adecuado, que puede incluir la extracción de cálculos biliares, la dilatación de conductos o, en casos graves, la cirugía. La elección de la prueba diagnóstica dependerá de la presentación clínica y de los recursos disponibles en el entorno clínico (1)

2.2.5. Escalas diagnósticas

A continuación, se mencionan algunas de las escalas diagnósticas y pruebas utilizadas para evaluar la coledocolitiasis:

1. Escala de probabilidad clínica:
 - Modelo predictivo de Coledocolitiasis: Esta escala analiza variables que incluyen antecedentes de patologías biliares, alteración de los exámenes de función hepática como la bilirrubina total, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa y el diámetro de dilatación de la vía biliar. El objetivo de esta escala es determinar parámetros predictivos de coledocolitiasis (19).

Tabla 1. Escala de Modelo Predictivo de Coledocolitiasis

Variables significativas resultantes del análisis multivariante, puntuaciones del score, significado y actitud a seguir según los intervalos encontrados			
Variable independiente		Puntuación	
Antecedentes biliares			
No		0	
Sí		1	
Bilirrubina total			
< 2		0	
2-4		1	
>4		2	
Diámetro ecográfico vía biliar			
≤ 8 mm		0	
>8 mm		2	
Fosfatasa alcalina			
<150		0	
≥150		1	
GGT			
<100		0	
≥100		1	
Intervalo	Puntuaciones	Coledocolitiasis	Actitud
Score <3	0,1,2	No	CL
Score 3-5	3,4,5	Dudosa	CRMN
Score ≥6	6,7	Sí	1*CPRE/EE 2*CL

CL: colecistectomía laparoscópica; CPRE/EE: pancreatografía retrógrada endoscópica/esfinterotomía endoscópica; CRMN: colangiografía magnética.

Fuente: Bueno, José; Ibáñez, José; Torregrosa, Antonio; López, Rafael (2014) Elaboración de un score predictivo preoperatorio de coledocolitiasis (19).

Tabla 2. Puntaje de SCORE del Modelo Predictivo de Coledocolitiasis

Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) del modelo predictivo según diferentes puntos de corte

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Score <3	100	61,3	44	100
Score ≥3	90,9	83,4	62,5	96,8
Score ≥4	83,6	96,7	88,5	95,1
Score ≥5	61,8	98,3	91,9	89,4
Score ≥6	38,2	100	100	84,2

Fuente: Bueno, José; Ibáñez, José; Torregrosa, Antonio; López, Rafael (2014) Elaboración de un score predictivo preoperatorio de coledocolitiasis (19).

- Escala de HUSI: Esta escala se utiliza para evaluar la probabilidad de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis o colecistitis: Evalúa factores como la edad, los antecedentes de pancreatitis, dilatación de vía biliar y los niveles de pruebas hepáticas en sangre, esta escala proporciona según su puntuación un riesgo alto, intermedio bajo, o riesgo normal de presentar coledocolitiasis (15).
- Escala de criterios de American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) para valorar el riesgo de coledocolitiasis: Esta escala toma en cuenta

la edad del paciente, el laboratorio hepático elevado, clínica de pancreatitis biliar y los engloba en moderado. En caso de presentar niveles de bilirrubina total entre 1,8-4,0 mg/dl y dilatación de vía biliar por ecografía catalogados como criterios fuertes y aquellos que se denomina muy fuertes englobando la clínica de colangitis, niveles de bilirrubina mayores a 4 mg/dl y la presencia de litiasis en vía biliar observada por ecografía, cabe recalcar que se valora el riesgo de coledocolitiasis como bajo ante la ausencia de cualquiera de estos predictores o alto cuando existe la presencia de un predictor muy fuerte o dos predictores fuertes y se cataloga como riesgo intermedio a aquellos pacientes que no reúnen todas las condiciones (10).

2.2.6. Exámenes de laboratorios

Los exámenes de laboratorio desempeñan un papel importante en la evaluación y el diagnóstico de la coledocolitiasis. Estos análisis pueden proporcionar información valiosa sobre la función hepática, la presencia de inflamación y la obstrucción de las vías biliares (1). A continuación, se mencionan algunos de los exámenes de laboratorio más comunes que se realizan en casos de coledocolitiasis:

1. Niveles de bilirrubina: La bilirrubina es un pigmento amarillo que se produce durante la descomposición de los glóbulos rojos y se elimina a través de la bilis. Los niveles elevados de bilirrubina en sangre pueden ser un indicativo de obstrucción en las vías biliares, lo que es común en la coledocolitiasis. Los tipos principales de bilirrubina que se miden son la bilirrubina directa (conjugada) y la bilirrubina indirecta (no conjugada) (1).
2. Enzimas hepáticas: Las enzimas hepáticas, como la alanina aminotransferasa (ALT) y el aspartato aminotransferasa (AST), pueden estar elevadas en casos de coledocolitiasis debido a la lesión hepática relacionada con la obstrucción de las vías biliares (1).
3. Fosfatasa alcalina (FA): La FA es una enzima que se encuentra en el hígado y las vías biliares. Los niveles de FA en sangre pueden aumentar cuando hay obstrucción de las vías biliares, lo que puede ser indicativo de coledocolitiasis (1).
4. Pruebas de función hepática: Estas pruebas incluyen la medición de la albúmina, la proteína total y la evaluación de la capacidad del hígado para sintetizar factores de coagulación (1).
5. Amilasa y lipasa: Estas enzimas pancreáticas se pueden medir en casos de coledocolitiasis, ya que la obstrucción del colédoco puede provocar una inflamación pancreática llamada pancreatitis. Los niveles elevados de amilasa y lipasa pueden indicar esta complicación (1).
6. Recuento sanguíneo completo (RSC): El RSC puede mostrar signos de inflamación, como un aumento en el número de glóbulos blancos (leucocitosis), que puede estar presente en casos de coledocolitiasis con colangitis (infección del colédoco) (1).
7. Pruebas de coagulación: Estas pruebas evalúan la capacidad del hígado para producir factores de coagulación. Los cambios en las pruebas de coagulación pueden indicar

disfunción hepática en casos de obstrucción de las vías biliares debido a la coledocolitiasis (1).

8. Marcadores tumorales: En casos de sospecha de coledocolitiasis, especialmente si se asocia con obstrucción biliar crónica, se pueden medir marcadores tumorales, como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno de carcinoma embrionario (CA 19-9), para descartar tumores de las vías biliares (20).

Estos exámenes de laboratorio son parte integral de la evaluación diagnóstica de la coledocolitiasis y pueden ayudar a guiar el tratamiento y la atención médica adecuados. Sin embargo, es importante recordar que el diagnóstico definitivo a menudo se basa en estudios de imagen, como la colangiografía por resonancia magnética (CPRM) o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), que permiten visualizar directamente los cálculos en el colédoco.

2.2.7. Tratamiento de la coledocolitiasis

El tratamiento de la coledocolitiasis, que implica la presencia de cálculos en el colédoco (conducto biliar común), puede variar según la gravedad de la afección y las condiciones clínicas del paciente. Aquí se presentan las principales opciones de tratamiento para la coledocolitiasis (12):

1. Observación

Si los cálculos son pequeños, asintomáticos y no causan obstrucción de las vías biliares, el médico puede optar por una estrategia de observación, especialmente si el paciente es de edad avanzada o tiene problemas médicos que hacen que la cirugía sea riesgosa. En estos casos, se realiza un seguimiento regular para monitorear la evolución de la afección y se considera la cirugía solo si los síntomas se vuelven evidentes o los cálculos causan problemas (10).

2. Antibioticoterapia:

El tratamiento de la coledocolitiasis por lo general se administra de manera empírica con el objetivo de cubrir profilácticamente microorganismos como enterobacterias, enterococos y en casos graves anaerobios. La terapia antibiótica que se aplica como profilaxis consta de un régimen único donde se puede utilizar la piperacilina – tazobactam o amoxicilina – ácido clavulánico. Otra opción son terapias combinadas con metronidazol más cefalosporinas o fluoroquinolonas (21).

3. Litotricia endoscópica:

En algunos casos, los cálculos en el colédoco pueden triturarse mediante un procedimiento endoscópico llamado litotricia endoscópica. Esto implica el uso de ondas de choque o láser para romper los cálculos en fragmentos más pequeños, que luego pueden eliminarse o pasar de forma natural (22).

4. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE):

La CPRE es un procedimiento endoscópico que permite visualizar y eliminar los cálculos en el colédoco. Es una opción menos invasiva que la cirugía tradicional y se utiliza principalmente en casos en los que la cirugía conlleva un riesgo significativo o no es factible por otras razones (10).

5. Stent biliar:

En situaciones en las que la cirugía o la CPRE no son posibles inmediatamente, se puede colocar un stent biliar para mantener el flujo de bilis y aliviar temporalmente la obstrucción. Esto es comúnmente utilizado en pacientes con coledocolitiasis aguda y se realiza durante la CPRE o mediante procedimientos radiológicos (22)

6. Renderbox laparoscopic:

En casos complicados de coledocolitiasis se presenta esta opción tecnológica que consiste en la combinación de la extracción laparoscópica de cálculos en el colédoco junto con la endoscopia. Este enfoque quirúrgico de una sola etapa previene las complicaciones específicas de las intervenciones trans papilares (23).

7. Cirugía:

Colecistectomía y exploración del colédoco: En este enfoque, se realiza la cirugía de extracción de la vesícula biliar (colecistectomía) y, al mismo tiempo, se explora el colédoco para extraer los cálculos. Este procedimiento puede realizarse de manera laparoscópica o mediante cirugía abierta (10).

8. Otros:

En algunos casos, se pueden administrar medicamentos para disolver los cálculos en el colédoco, pero este enfoque es menos común y generalmente se reserva para situaciones específicas. La elección del tratamiento dependerá de varios factores, como el tamaño y la ubicación de los cálculos, la gravedad de los síntomas, las condiciones médicas del paciente y la experiencia del equipo médico. Es fundamental que el tratamiento de la coledocolitiasis sea individualizado y guiado por un médico especialista en gastroenterología o cirugía hepato-biliar. La detección temprana y el manejo adecuado son clave para prevenir complicaciones graves asociadas con esta afección (10).

2.3. BIOMARCADORES EN COLEDOCOLITIASIS

El diagnóstico de la coledocolitiasis es un desafío clínico debido a la variedad de presentaciones y la falta de síntomas específicos en las etapas iniciales (20). Por lo tanto, existe una necesidad crucial de marcadores biológicos que puedan ayudar a los médicos a identificar de manera más precisa y temprana la presencia de cálculos biliares en el colédoco. Los marcadores biológicos desempeñan un papel fundamental en la estratificación de pacientes y en la toma de decisiones clínicas, ya que pueden proporcionar información objetiva y complementaria a otros métodos de diagnóstico por imagen. Los marcadores biológicos desempeñan un papel importante en la sospecha clínica de coledocolitiasis al proporcionar indicios sobre la posible obstrucción biliar. Sin embargo, debido a su falta de

especificidad, es fundamental utilizarlos en conjunto con otros métodos diagnósticos para confirmar la presencia de cálculos biliares en el colédoco y determinar la mejor estrategia de tratamiento (2).

2.3.1. Principales biomarcadores en coledocolitiasis

1. **Bilirrubina:** La bilirrubina es un marcador importante en el diagnóstico de coledocolitiasis. Un aumento en los niveles de bilirrubina en sangre, especialmente la bilirrubina directa, sugiere una obstrucción biliar, que puede ser causada por cálculos biliares en el colédoco.
2. **Enzimas Hepáticas:** Las enzimas hepáticas como la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) pueden elevarse en respuesta a la obstrucción biliar. Estas enzimas reflejan el daño hepático y la estasis biliar.
3. **Fosfatasa Alcalina:** La fosfatasa alcalina es una enzima presente en el hígado y el tracto biliar. Los niveles elevados de fosfatasa alcalina en suero pueden ser indicativos de obstrucción biliar.
4. **Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT):** La GGT es una enzima presente en las células hepáticas y biliares. Su elevación en sangre puede ser un marcador sensible de la obstrucción del colédoco, lo que la convierte en un marcador particularmente relevante en la coledocolitiasis.
5. **Amilasa y Lipasa:** Si los cálculos biliares causan inflamación en el páncreas (pancreatitis biliar), los niveles de amilasa y lipasa en sangre pueden aumentar, lo que puede ser un indicio de coledocolitiasis en algunos casos (24).
6. **Proteína C reactiva (PCR):** La PCR es una proteína que aumenta en respuesta a la inflamación en el cuerpo. Su medición en sangre puede ayudar a evaluar la presencia de inflamación en casos de coledocolitiasis y sus complicaciones (20)
7. **Marcadores tumorales:** En algunos casos, especialmente en situaciones de coledocolitiasis crónica, se pueden medir marcadores tumorales, como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno de carcinoma embrionario (CA 19-9), para descartar tumores de las vías biliares, que tienen un mayor riesgo en pacientes con coledocolitiasis a largo plazo.
8. **Biomarcadores genéticos:** Algunos estudios de investigación han identificado biomarcadores genéticos que pueden estar asociados con un mayor riesgo de desarrollar coledocolitiasis en ciertas poblaciones (20)

Es importante destacar que estos biomarcadores no se utilizan de forma aislada para el diagnóstico de la coledocolitiasis, sino que se combinan con la evaluación clínica, los estudios de imagen y otras pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de la afección. El uso de biomarcadores puede ser útil en la toma de decisiones clínicas y en la monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con coledocolitiasis.

2.3.2. Limitaciones y ventajas de los marcadores utilizados en la sospecha clínica de coledocolitiasis.

Limitaciones

- Falta de Especificidad: Muchos de estos marcadores no son específicos para la coledocolitiasis y pueden elevarse debido a otras afecciones hepáticas o pancreáticas.
- Variabilidad Individual: Los valores normales de estos marcadores pueden variar entre individuos, lo que dificulta la interpretación.
- No Son Definitivos: Los marcadores biológicos, por sí solos, no proporcionan un diagnóstico definitivo de coledocolitiasis y a menudo se utilizan en combinación con pruebas de imagen (5).

Ventajas

- Facilidad de Medición: Estos marcadores son fáciles de medir a través de análisis de sangre de rutina, lo que los convierte en herramientas de diagnóstico convenientes.
- Indicativos de Problemas Biliares: Aunque no son específicos, los marcadores elevados pueden indicar problemas biliares que requieren una evaluación más detallada.
- Complemento a la Evaluación Clínica: Los marcadores biológicos complementan la evaluación clínica y las pruebas de imagen, ayudando a los médicos a tomar decisiones más informadas sobre la necesidad de procedimientos diagnósticos adicionales (5).

2.4. GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)

La Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT) es una enzima presente en diversas partes del cuerpo, pero se encuentra en concentraciones más altas en el hígado, los conductos biliares, los riñones y el páncreas. Es una enzima esencial para el metabolismo y el transporte de los aminoácidos, especialmente los glutatiónicos, que son importantes para la función antioxidante y desintoxicante del organismo. La GGT está involucrada en la transferencia de grupos gamma-glutamil de un compuesto a otro, participando en reacciones de desintoxicación y metabolismo de glutatión (2).

2.4.1. Funciones fisiológicas y su papel en la salud hepática

La GGT tiene múltiples funciones fisiológicas en el organismo (9):

1. Metabolismo del Glutatión: La GGT participa en la síntesis y degradación del glutatión, un antioxidante crucial para la protección celular contra el estrés oxidativo. Esta función es especialmente importante en el hígado, donde se generan y desintoxican muchas sustancias (9).
2. Transporte de Aminoácidos: La GGT está involucrada en el transporte de aminoácidos, que son los bloques de construcción de las proteínas y tienen funciones vitales en el cuerpo (9).

3. Detoxificación: La GGT está presente en la membrana de las células hepáticas y biliares y juega un papel importante en la eliminación de productos químicos y toxinas del organismo (9).
4. Detección de Lesiones Hepáticas: La GGT también se utiliza como marcador de daño hepático y obstrucción biliar. Los aumentos en los niveles de GGT en sangre pueden indicar daño hepático o enfermedades biliares, como coledocolitiasis (9).
- 5.

2.4.2. Valores normales y anormales de GGT en el suero sanguíneo

Los valores normales de GGT en el suero sanguíneo pueden variar según el laboratorio y la población de referencia, pero generalmente se sitúan en un rango de 9 a 48 unidades internacionales por litro (UI/L) para los adultos. Los niveles de GGT pueden variar según la edad, el sexo y otros factores individuales (4).

Valores anormalmente elevados de GGT en el suero sanguíneo pueden ser indicativos de varias condiciones médicas (2), incluyendo:

1. Enfermedad Hepática: Los niveles elevados de GGT son comunes en enfermedades hepáticas, como hepatitis, cirrosis y esteatosis hepática.
2. Obstrucción Biliar: La obstrucción de los conductos biliares, como en el caso de la coledocolitiasis, puede elevar los niveles de GGT debido a la acumulación de bilirrubina y otros productos metabólicos.
3. Uso de Alcohol y Medicamentos: El consumo excesivo de alcohol y ciertos medicamentos, como los anticonvulsivos, puede elevar los niveles de GGT.
4. Pancreatitis: En casos de pancreatitis, especialmente de origen biliar, los niveles de GGT pueden aumentar (4).

La Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT) es una enzima clave en el metabolismo y la detoxificación del organismo, con una presencia destacada en el hígado y los conductos biliares. Su medición en el suero sanguíneo se utiliza como marcador de daño hepático y obstrucción biliar, lo que la convierte en una herramienta valiosa en el diagnóstico y seguimiento de condiciones como la coledocolitiasis. Los niveles de GGT fuera del rango normal pueden requerir una evaluación adicional para identificar la causa subyacente (2).

2.4.3. Propiedades de GGT como factor predictivo

1. Propiedades químicas: las propiedades presentes por la gammaglutamil transpeptidasa son el presentar una actividad inflamatoria, antioxidante y pro-aterogénico (2).
2. Mayor eficacia: La gamma glutamil transpeptidasa es uno de los indicadores de laboratorio más eficaces en lo que respecta en la predicción de coledocolitiasis. Así, la GGT presenta gran eficacia en la detección de 26 patologías hepatobiliares y puede servir como biomarcador predictor de apoyo cuando la fosfatasa alcalina presenta cifras en 4 veces su valor máximo normal. Para sostener esto se pueden citar los siguientes estudios que en base a los resultados obtenidos corroboran lo mencionado:

El estudio realizado por Pereira J y col. realizado en Alemania donde se buscó evaluar el papel de las enzimas hepáticas para el diagnóstico de coledocolitiasis donde se evaluó a 438 pacientes y se solicitaron pruebas de función hepática obteniendo los siguientes resultados: respecto a la evaluación de la FA, GGT, TGO y TGP se encontró que la de mayor eficacia y valor predictivo es la GGT con un 92.2% en todos los casos evaluados. Asimismo, la FA se elevó en un 74.7% de todos los sujetos siendo los marcadores de mayor eficacia. El marcador de menor eficacia que se encontró fue la TGO con un 50.8% de los pacientes estudiados. De esta forma se concluyó que la FA y la GGT presentan una eficacia de 94.3% para el diagnóstico de la coledocolitiasis (2).

3. Sensibilidad y Especificidad: La GGT como factor predictivo temprano de coledocolitiasis tiene una sensibilidad del 93% y especificidad del 63%, a pesar de que es muy sensible no constituye por sí sola un factor para el diagnóstico de coledocolitiasis, por lo que generalmente se asocia a valores de bilirrubinas y ultrasonografía para el diagnóstico definitivo (25).
4. Valor diagnóstico: La GGT y FA en la coledocolitiasis sintomática secundaria a colecistitis”, menciona que: La sensibilidad y la especificidad de la GGT sérica son altas, por lo que, un aumento anormal de la GGT sérica juega un papel importante en la predicción de la colecistitis combinada con coledocolitiasis asintomática secundaria, y puede ser un índice serológico eficaz para la detección sistemática. Con la excepción de la ictericia evidente, se ha sugerido que un nivel elevado de GGT es el indicador más sensible y específico de los cálculos. La combinación de GGT y ALP séricas (AUC 0,923; sensibilidad 93,5%; especificidad 85,1%) tuvo un mejor rendimiento diagnóstico para coledocolitiasis secundaria asintomática (26).
5. Efecto estimulante mecánico: La presencia de cálculos tiene un efecto estimulante mecánico sobre el epitelio del conducto biliar, induciendo a la capa epitelial a aumentar la síntesis de GGT, combinado con una pobre excreción de bilis, eventualmente lo que lleva a un aumento anormal de la GGT sérica. Por lo tanto, si la GGT excede el nivel de corte en la función hepática sérica en pacientes con cálculos biliares, debemos estar atentos a que lo más probable es que el paciente padezca coledocolitiasis asintomática secundaria y se debe realizar un examen de CPRM o CPRE para confirmar el diagnóstico (26).

2.4.4. Mecanismos biológicos que respaldan la utilidad de GGT en el diagnóstico temprano

Los mecanismos biológicos que respaldan la utilidad de la GGT (9):

1. Acumulación de Bilirrubina: Cuando los cálculos biliares obstruyen el colédoco, la bilirrubina, un producto metabólico que normalmente se excreta en la bilis, se acumula en la sangre. Esta acumulación de bilirrubina conduce a la ictericia, que es una manifestación clínica de obstrucción biliar. La GGT se libera en respuesta a la acumulación de bilirrubina, lo que aumenta los niveles en el suero sanguíneo.
2. Daño Celular: La obstrucción biliar y la acumulación de bilirrubina pueden causar daño a las células hepáticas y de los conductos biliares. Como resultado, las células

liberan GGT al torrente sanguíneo como parte de su respuesta al estrés celular y la inflamación.

3. Aumento en la Permeabilidad de la Membrana Celular: La obstrucción biliar también puede alterar la permeabilidad de las membranas celulares en las células hepáticas y de los conductos biliares. Esto permite que la GGT, que normalmente se encuentra en el lado interno de la membrana celular, se libere al espacio extracelular y entre en la circulación sanguínea (9).

2.4.5. Criterios y directrices para la utilización de GGT en el diagnóstico de coledocolitiasis

La determinación de la GGT en el diagnóstico de coledocolitiasis se rige por ciertos principios y directrices que ayudan a los médicos a decidir cuándo solicitar esta prueba. Estos principios incluyen (2):

1. Evaluación Clínica: La indicación de la determinación de GGT debe basarse en la evaluación clínica del paciente. Esto significa que los médicos deben considerar los síntomas del paciente, como dolor abdominal, ictericia, náuseas y vómitos, junto con otros hallazgos clínicos y pruebas diagnósticas, antes de decidir si es necesario realizar el análisis de GGT.
2. Sospecha de Obstrucción Biliar: La GGT es especialmente útil cuando existe una sospecha clínica de obstrucción biliar, que puede deberse a coledocolitiasis u otras condiciones. Los pacientes con ictericia y elevación de las enzimas hepáticas, incluida la GGT, a menudo requieren una evaluación más detallada para determinar la causa de la obstrucción.
3. Evaluación de la Función Hepática: La GGT es parte de un panel de pruebas de función hepática que incluye otras enzimas hepáticas como ALT y AST, así como bilirrubina y fosfatasa alcalina. La evaluación integral de estos marcadores puede proporcionar información valiosa sobre el estado de la función hepática y la presencia de obstrucción biliar.
4. Seguimiento de Casos Conocidos: En pacientes con antecedentes conocidos de coledocolitiasis o cirugía biliar previa, la determinación de GGT puede ser útil en el seguimiento y la detección temprana de recurrencias o complicaciones (2).

2.4.6. Otras utilidades de la GGT

En el ámbito de la práctica clínica, la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) ha tenido una función tradicional como indicador indirecto del consumo de alcohol, ya que suele mostrar niveles elevados en individuos que consumen alcohol de manera regular. No obstante, su utilidad se ha ampliado significativamente para abarcar la evaluación de la inflamación hepática, la enfermedad del hígado graso y la hepatitis, lo que la convierte en una herramienta de diagnóstico esencial en la evaluación de la salud hepática y la identificación de trastornos relacionados con el hígado. La GGT es ampliamente accesible y aplicable, lo que la posiciona como un recurso clave en la práctica clínica actual (27).

Un estudio demostró que la gamma-glutamyl transferasa desempeña un papel predictivo importante en la respuesta al tratamiento en pacientes que padecen enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y que también presentan dislipidemia. La medición de esta enzima permite anticipar de manera significativa cómo los pacientes con EHGNA y dislipidemia responderán a las intervenciones terapéuticas. Esta información resulta fundamental para personalizar y optimizar los enfoques de tratamiento, contribuyendo así a una atención médica más efectiva y precisa en esta población de pacientes (28).

La gamma-glutamyl transferasa (GGT) es una prueba común para evaluar la función hepática y refleja la afectación del sistema biliar. Además de su función en el hígado, la GGT también muestra actividad prooxidante y puede influir en la disfunción endotelial. En el contexto de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), es importante destacar que los niveles de GGT suelen estar elevados, y la enzima también se asocia con el síndrome metabólico. Sin embargo, los efectos de la GGT no se limitan solo al hígado; también juega un papel en varios aspectos de la enfermedad cardiovascular (29).

También, la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) se ha identificado como un recurso diagnóstico valioso para la evaluación de afecciones hepáticas, hipertensión portal (HTP) y la severidad de la fibrosis hepática en niños con fibrosis quística (FQ). Estos hallazgos ofrecen la posibilidad de mejorar la identificación de pacientes en riesgo de sufrir complicaciones hepáticas relacionadas con la FQ, lo que a su vez facilita un seguimiento y tratamiento más oportunos y personalizados (30).

Se han realizado investigaciones que han revelado una conexión significativa entre niveles elevados de gamma-glutamyl transferasa (GGT) y un incremento en el riesgo de mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares. Asimismo, se ha identificado una asociación entre niveles elevados de GGT y ciertas condiciones médicas, como la fibrilación auricular y la agravación de la insuficiencia cardíaca congestiva. Además, se ha observado una relación entre niveles elevados de GGT y la apnea obstructiva del sueño, destacando la versatilidad de la GGT como un marcador de salud sumamente relevante en una amplia gama de condiciones médicas (29). Por otro lado, los estudios observacionales realizados en las últimas décadas han evidenciado que niveles elevados de GGT se asocian con una mayor incidencia y mortalidad por accidentes cerebrovasculares, lo que subraya aún más la importancia de esta enzima como indicador de riesgo y pronóstico en diversas patologías (27).

Evidencias científicas respaldan que los niveles séricos de gamma-glutamyl transferasa (GGT) pueden ser una herramienta efectiva para identificar a pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) que tienen un mayor riesgo de requerir un trasplante de hígado o enfrentar un desenlace fatal, y así, mejorar la capacidad pronóstica de la medición de fosfatasa alcalina (ALP). Los resultados de nuestra investigación respaldan el uso de GGT como un criterio de valoración clínica primaria en ensayos clínicos. En el caso de pacientes con niveles bajos de fosfatasa alcalina, la detección de niveles elevados de GGT puede ser valiosa para identificar

a aquellos que podrían beneficiarse de tratamiento adicional para abordar trastornos metabólicos o un aumento en el manejo de la CBP (31).

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de investigación

La investigación es de tipo descriptivo, con enfoque cualitativo y documental, mediante el análisis de artículos científicos, publicaciones y documentos en la web relacionados a la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) como factor predictivo de coledocolitiasis mediante una revisión bibliográfica. En este tipo de investigación, se observan y analizan datos de manera retrospectiva en la literatura científica, con el objetivo de asociar bases teóricas, resultados, discusiones, conclusiones que diversos autores aportaron en sus investigaciones, proporcionando un estudio detallado y conciso de la información obtenida.

3.2. Diseño de investigación

El diseño de investigación se basa en una revisión bibliográfica de enfoque cualitativo. Esta revisión tiene como finalidad recopilar, y analizar estudios con conceptos actualizados y relevantes de investigaciones que evalúan si hay evidencia sólida que respalde la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) como predictor de la coledocolitiasis. El objetivo de esta investigación es la creación de una revisión de la literatura que brinde a los profesionales de salud y a la población información detallada y actualizada sobre esta temática en nuestro país.

3.3. Técnicas de recolección de datos

La técnica principal de recopilación de datos será la revisión bibliográfica sistemática. Esto implica buscar y analizar estudios, artículos y revisiones relevantes en bases de datos científicas, revistas médicas y otros recursos científicos confiables. La búsqueda bibliográfica se llevará a cabo utilizando palabras clave relacionadas con la GGT y la coledocolitiasis. En este estudio estas palabras son: gamma glutamil transpeptidasa GGT, predictor de coledocolitiasis y biomarcador.

3.4. Población de estudio y tamaño de muestra

La población de estudio estará compuesta por estudios científicos previamente publicados que hayan investigado la relación entre la GGT y la coledocolitiasis en pacientes. No habrá una población de pacientes en el sentido tradicional, ya que se trata de una revisión bibliográfica. El tamaño de la muestra será determinado por la cantidad de estudios disponibles en la literatura científica que cumplan con los criterios de inclusión establecidos. La muestra se compondrá de estos estudios, y no se realizará una selección aleatoria de pacientes.

3.4.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión son las condiciones que deben cumplir los estudios para ser considerados en la revisión bibliográfica. Estos pueden incluir:

- Estudios que investigaron la relación entre los niveles de GGT y la presencia de coledocolitiasis en pacientes.
- Artículos de validez científica con nivel de evidencia.
- Estudios con un tiempo no mayor de 10 años.
- Artículos en idioma español – inglés

3.4.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión son las condiciones que pueden llevar a la exclusión de un estudio de la revisión. Estos pueden incluir:

- Investigaciones con información incongruente, ambigua o no relacionada al tema.
- Estudios o publicaciones no validadas por revistas científicas
- Estudios que no proporcionan datos relevantes sobre la relación entre GGT y coledocolitiasis.
- Investigaciones o estudios que no se encontraron publicados en el idioma español – inglés o sin su traducción.

3.5. Métodos de análisis y procesamiento de datos

Se realizó un análisis cualitativo de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica. Los datos relevantes, como los resultados de los estudios sobre la relación entre la GGT y la coledocolitiasis, donde se analizaron de manera descriptiva. Se buscaron patrones o tendencias que sugieran si la GGT es un factor predictivo útil de la coledocolitiasis. La síntesis de los datos se presentó de manera clara y concisa en el informe de la revisión bibliográfica.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

Tabla 3. Principales marcadores biológicos utilizados ante la sospecha clínica de coledocolitiasis.

Autor y año	País	Metodología	Muestra	Resultados
Lin et al., (32) 2022	China	Ensayo clínico retrospectivo de casos y controles	466	Los marcadores principales para detectar coledocolitiasis son la MRCP, la GGT y la FA. Para pacientes con resultados negativos en la MRCP, GGT, ALP y DB son los marcadores más eficaces ($p < 0,01$).
Boiceán et al., (33) 2023	Rumania	Estudio observacional retrospectivo	134	Los marcadores clave para detectar coledocolitiasis incluyen la bilirrubina total al ingreso y los valores elevados de CRPR, TBIR y NLR post-CPRE.
Ovalle et al., (22) 2022	México	Estudio retrospectivo	352	El predictor más comúnmente presentado por los pacientes fue la alteración en las pruebas de la función hepática (PFH) con una sensibilidad del 91,41%, la más alta entre todos los predictores evaluados.
Lei et al., (34) 2022	Canadá	Estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro	878	Los aumentos en la FA del 30% o 50% fueron específicos de la presencia de coledocolitiasis, con especificidades del 82,7% y 88,5%, respectivamente. Las disminuciones del nivel de bilirrubina o FA en al menos un 50% indicaron fuertemente la ausencia de coledocolitiasis, con especificidades del 91,7% y 100%, respectivamente.
Gu y Tong (35) 2020	China	Estudio observacional de cohorte	135	En pacientes con coledocolitiasis, niveles más altos de antígeno carbohidrato circulante 199 pueden corresponder a un mayor grado de inflamación ($p < 0,01$).
Sarmiento et al., (36) 2023	Ecuador	Estudio analítico, retrospectivo y transversal	262	Los marcadores biológicos más sensibles para la sospecha de coledocolitiasis fueron ALT (alanina aminotransferasa) y GGT (gamma glutamil transpeptidasa), ambos con un 87,43% de sensibilidad. En cuanto a la especificidad, AST (aspartato aminotransferasa) y GGT fueron los más específicos, con un 82,11% y 80%, respectivamente.
Machaín et al., (20) 2021	Paraguay	Estudio de diseño retrospectivo, observacional, descriptivo, de corte transversal	339	El nivel de bilirrubina total ≥ 4 mg/dl fue el predictor más común (68,6%). La vía biliar principal dilatada, considerado un predictor fuerte. En cuanto a los predictores moderados, el 84,3% de los pacientes tenían enzimas hepáticas alteradas.

Yurgaky et al., (37) 2021	Colombia	Estudio de casos y controles	200	La combinación de cólico biliar y la elevación de ALT tuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 72% y un valor predictivo negativo (VPN) del 87,7% para coledocolitiasis.
---------------------------	----------	------------------------------	-----	---

MRCP: Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética. **GGT:** Gamma-Glutamil Transpeptidasa. **FA:** Fosfatasa Alcalina. **DB:** Bilirrubina Directa. **CRPR:** C-Reactive Protein Ratio. **TBIR:** Total Bilirubin to International Normalized Ratio. **NLR:** Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio.

Fuente: Elaborado por Brigitte Gadway y Alexa Zurita

Tabla 4. Propiedades de la gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo para el diagnóstico temprano de coledocolitiasis.

Autor y año	País	Metodología	Muestra	Resultados
Tozatti et al., (38) 2015	Brasil	Estudio de casos y controles	254	Los marcadores biológicos AST, ALT Y ALP mostraron una sensibilidad similar, pero solo ALP mostro alta especificidad. La GGT demostró una alta sensibilidad en un 93% y bajo especificidad de 63% (p <0.001).
Bueno et al., (19) 2014	España	Estudio observacional de cohorte prospectivo	556	La elevación en conjunto de las enzimas BT, ALP Y GGT presentan una alta especificidad del 87.5 % y un elevado valor predictivo positivo 87.4 % como factores predictores de coledocolitiasis. Valores por encima de 4, 150 y 100 mg presenta una sensibilidad y un PPV del 100%, y un valor NPV DEL 100 %
Mei et al., (26) 2019	China	Estudio de cohorte retrospectivo	829	El análisis de la curva ROC reveló que GGT tiene un buen desempeño en el diagnóstico de coledocolitiasis (AUC 0,881). La sensibilidad de GGT se demostró en un 90,8% y la especificidad en un 83,6%.
Almahmud y Klimov (39) 2021	Rusia	Estudio observacional retrospectivo con un diseño de caso-control	104	Los pacientes con coledocolitiasis tenían valores más altos de gammaglutamil transferasa (p < 0.01). Los niveles de GGT (IU/L). eran de 422±512.5 (en casos) y 101±169.4 (control) con una sensibilidad 92,8% y una especificidad de 62,1%.
Mohamed et al., (11) 2023	Egipto	Estudio observacional prospectivo	30	El valor del AUC es 0,839 con una sensibilidad del 100% y una especificidad en un 71,4%. El PPV es 77,8% y un NPV del 100% por lo que se considera un alto predictor de la coledocolitiasis (p <0.001).
Ahmed et al., (40) 2023	Pakistán	Estudio de cohorte retrospectiva	360	Los niveles medios de GGT fueron 121,54 (±87,91) U/l. El valor AUC fue de 0,922 (0,887–0,957) con una sensibilidad del 95,7%, una especificidad del 88,6% y una precisión del 90%.
Alrammah et al., (41) 2019	Arabia Saudita	Estudio transversal	142	Los resultados del análisis de GGT muestran alta sensibilidad (0,91) pero baja especificidad (0.13), lo que puede dar lugar a falsos positivos. El valor predictivo positivo es moderado (0.58), y el valor

predictivo negativo es también moderado (0.5).

ALP: fosfatasa alcalina. **AUC:** Área Bajo la Curva. **GGT:** Gamma-Glutamil Transpeptidasa. **PPV:** valor predictivo positivo. **NPV:** valor predictivo negativo. **TBIR:** Total Bilirubin to International Normalized Ratio. **Fuente:** Elaborado por Brigitte Gadway y Alexa Zurita

Tabla 5. Utilidad de los niveles de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) en el diagnóstico de otras patologías médicas.

Autor y año	País	Metodología	Muestra	Resultados
Calvopina et al., (30) 2022	Australia	Estudio observacional transversal y controles	237	La GGT demuestra una buena utilidad diagnóstica para evaluar la presencia de enfermedad hepática, HTP y gravedad de la fibrosis hepática en niños con FQ (p <0,0001)
Ince et al., (42) 2020	Turquía	Estudio de corte prospectivo	285	La GGT puede ser un marcador tumoral pronóstico útil, especialmente para pacientes con CHC con niveles bajos de AFP. (p <0,001)
Kumar et al., (43) 2019	India	Estudio de tipo caso-control y transversal	28	El fragmento indica un aumento significativo (p<0.001) en los niveles de GGT en todos los tipos de enfermedades hepáticas
Javeed et al., (44) 2020	India	Estudio de tipo transversal y de comparación de grupos.	75	La actividad de la gamma-glutamyl transferasa salival se puede utilizar eficazmente como marcador tumoral (P <0,005)
Hernández et al., (45) 2020	Barcelona	Estudio transversal	686	Los pacientes con GGT entre 51 y 300 U/L y aquellos con GGT > 300 U/L tenían 4,31 (IC 95%: 1,62-11,46) y 10,3 (IC 95%: 3,50-29,90) veces más probabilidades de desarrollar hiperuricemia, respectivamente.
Shyamkrishnan et al., (46) 2022	India	Estudio prospectivo	246	Las concentraciones de GGT fueron significativamente elevadas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en comparación con controles sanos (r = 0.357)
Methun et al., (47) 2021	India	Estudio prospectivo observacional de cohortes.	75	Se observa una correlación significativa entre la presencia de disfunción del ventrículo izquierdo (LV) y valores elevados de GGT (<0.001).
Altıntop et al., (48) 2022	Turquía	Estudio comparativo	500	Se encontró una relación entre los niveles altos de GGT y la gravedad de la AOS. El nivel sérico de GGT puede ser un biomarcador prometedor para identificar a los pacientes con AOS con alto riesgo. (p = 0,001)
Nagalakshmi et al., (49) 2019	India	Estudio de tipo caso-control	100	La GGT puede desempeñar un papel en el diagnóstico temprano del síndrome metabólico (MS) (AUC para GGT fue de 0.648 a 0.827)

GGT: Gamma-Glutamil Transpeptidasa. **HTP:** hipertensión portal. **FQ:** fibrosis quística. **CHC:** cáncer hepatocelular. **AOS:** apnea obstructiva del sueño.

Fuente: Elaborado por Brigitte Gadway y Alexa Zurita

4.2. DISCUSIÓN

En la construcción de la discusión, se tomó un enfoque integral al incorporar múltiples estudios, cada uno de los cuales fue minuciosamente analizado y evaluado. Este proceso de evaluación se llevó a cabo utilizando el criterio de evidencia científica establecido por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), asegurando así un análisis riguroso y fundamentado en la calidad de la evidencia disponible. Este enfoque permite una discusión más completa y respaldada por la rigurosidad y la validez de la literatura científica examinada.

Tabla 6. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).*

Tipo de estudio	Nivel de evidencia	N°	%
Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados	1 ++	9	37.5
Revisiones sistemáticas de alta calidad. Estudios de cohortes Estudios de casos y controles	2+	15	62.5
Estudios no analíticos y muestras pequeñas (observaciones clínicas y series de casos)	3	0	0
Opinión de expertos.	4	0	0

Elaborado por: SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (50).

En el análisis de los estudios según la clasificación del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), se observa una distribución significativa de la evidencia según el tipo de estudio y su nivel de robustez. Se identificó que el 37.5 % de los estudios evaluados se encuentran en el Nivel de Evidencia 1, abarcando metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados aleatorizados y ensayos clínicos aleatorizados. Estas investigaciones, al ser de alta calidad metodológica, proporcionan una base sólida para la formulación de recomendaciones.

La mayoría de la evidencia, representando el 62.5 %, se sitúa en el Nivel de Evidencia 2. Esto incluye revisiones sistemáticas de alta calidad, estudios de cohortes y estudios de casos y controles. Aunque ligeramente menos robustos que los del Nivel 1, estos estudios aún aportan información valiosa para respaldar las conclusiones. Es relevante destacar que no se identificaron estudios en el Nivel de Evidencia 3 (Estudios no analíticos y muestras pequeñas) ni en el Nivel de Evidencia 4 (Opinión de expertos). En conjunto, estos resultados enfatizan la presencia significativa de evidencia de calidad, respaldando así la fiabilidad de las recomendaciones y conclusiones derivadas de esta evaluación según los criterios del SIGN.

A partir de la revisión de la literatura, se pueden identificar varias tendencias y perspectivas sobre los principales marcadores biológicos utilizados en la sospecha clínica de coledocolitiasis. Un grupo de autores, que incluye a Lin et al., (1++) Boiceán et al., (1++) y Ovalle et al., (1++), comparten la opinión de que la bilirrubina total al ingreso, junto con otros marcadores como GGT, ALP, y DB, desempeñan un papel destacado en la detección de coledocolitiasis. En esencia, estos estudios destacan la importancia de los marcadores hepáticos en la predicción de coledocolitiasis (32), (33), (22).

Sarmiento et al (1++), y Machaín et al (2+), complementan esta perspectiva al enfocarse en marcadores específicos como ALT y GGT, que muestran una alta sensibilidad en la sospecha de coledocolitiasis (36), (20). Además, Sarmiento et al (1++). destaca la especificidad de AST y GGT como indicadores significativos en este contexto (36). Por otro lado, autores como Lei et al (1++), introducen una perspectiva diferente al resaltar la importancia de la fosfatasa alcalina (FA) como un marcador específico para la coledocolitiasis (34). Boiceán et al (1++). apunta hacia los valores elevados de otros marcadores como CRPR, TBIR y NLR post-CPRE como claves en la detección (33).

Gu y Tong (2+), se desvían un poco al mencionar niveles elevados de antígeno carbohidrato circulante 199 como indicadores de inflamación en pacientes con coledocolitiasis, sin enfocarse en marcadores hepáticos tradicionales (35). Por último, Yurgaky et al (2+), aporta una perspectiva interesante al combinar el cólico biliar con la elevación de ALT como un predictor con un valor predictivo positivo y negativo. Esta combinación puede ser útil en la evaluación de pacientes con sospecha de coledocolitiasis. En conjunto, estos estudios reflejan la diversidad de enfoques en la identificación de marcadores biológicos para la coledocolitiasis y destacan la necesidad de considerar múltiples factores clínicos y contextos específicos de los pacientes en la evaluación de esta afección (37).

Varios estudios convergen en la destacada capacidad de la Gamma-Glutamil Transpeptidasa (GGT) como un marcador predictivo eficaz para el diagnóstico temprano de coledocolitiasis. Tozatti et al (2+) en Brasil los marcadores biológicos AST, ALT y ALP (Fosfatasa alcalina) mostraron una sensibilidad similar, La GGT mostró mayor sensibilidad 93 % y una especificidad de 63 % que otros biomarcadores (38). Bueno et al (2+) en España, en su estudio observacional de cohorte prospectivo, en su modelo predictivo de coledocolitiasis señala que al encontrarse niveles elevados de GGT mayor a 100 mg en conjunto con BT mayor a 4 mg Y ALP mayor a 150 mg respectivamente, indican una sensibilidad y valor predictivo positivo del 100 %. Mientras que si sus valores se encuentran por debajo de estos valores presentan un valor predictivo negativo del 100 %, lo que respaldan la utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa como predictor de coledocolitiasis (19).

Según, Mei et al (2+), en China y Almahmud y Klimov (2+) en Rusia, ambos utilizando metodologías retrospectivas, encontraron que la GGT exhibe un rendimiento notable en la detección de coledocolitiasis, con altos valores de área bajo la curva (AUC), sensibilidad y especificidad (26), (39). En una perspectiva prospectiva, Mohamed et al., en Egipto respalda

estas observaciones al demostrar que la GGT presenta un alto poder predictivo, indicando sensibilidad del 100% y una especificidad del 71,4% (11).

En línea con estos resultados, Ahmed et al (2+), en Pakistán, utilizando un diseño de cohorte retrospectiva, informa niveles medios de GGT y un AUC impresionante, respaldando la utilidad de la GGT como predictor con una sensibilidad del 95,7% y una especificidad del 88,6% (40). No obstante, Alrammah et al (1++), en Arabia Saudita, en un estudio transversal, destaca la sensibilidad elevada de la GGT, pero señala una especificidad baja, lo que podría resultar en falsos positivos. Los valores predictivos positivos y negativos son moderados, sugiriendo que, aunque la GGT puede ser sensible, podría no ser tan específica en este contexto (41).

Diversos estudios analizados presentan distintos enfoques y principios de la utilidad de la GGT con relación a otros biomarcadores. Mei et al (2+), resalta la eficacia diagnóstica de la combinación de GGT y fosfatasa alcalina (ALP) séricas, demostrando una alta sensibilidad del 93,5% y especificidad del 85,1%. Este enfoque sugiere que la evaluación conjunta de varios marcadores podría mejorar la precisión diagnóstica (26).

En relación con la utilidad de los niveles de gamma glutamil transpeptidasa en el diagnóstico de otras patologías médicas, Calvopina et al (2+), y Kumar et al (2+), coinciden al resaltar la eficacia diagnóstica de la GGT en la evaluación de enfermedad hepática, especialmente en niños con fibrosis quística (FQ). Ambos estudios sugieren que la GGT puede ser un indicador clave para monitorear condiciones hepáticas y evaluar la gravedad de la fibrosis hepática (30), (43).

Por otro lado, Ince et al (2+), y Javeed et al (1++), comparten resultados que indican la utilidad pronóstica de la GGT como marcador tumoral, siendo especialmente relevante en pacientes con cáncer hepatocelular (CHC) (42), (44). La combinación de niveles bajos de alfa-fetoproteína (AFP) con GGT podría mejorar la estratificación de riesgos en estos casos. Hernández et al (1++), y Nagalakshmi et al (2+), convergen al explorar la relación de la GGT con condiciones metabólicas. Ambos estudios sugieren que la GGT puede tener un papel en el diagnóstico de hiperuricemia y síndrome metabólico (MS), respectivamente, resaltando su vínculo potencial con trastornos metabólicos (45), (49).

En otro sentido, Methun et al., (2+) y Shyamkrishnan et al., (1++) presentan hallazgos relacionados con la GGT en el contexto cardiovascular y renal. Ambos estudios indican una asociación entre niveles elevados de GGT y disfunción cardíaca o enfermedad renal crónica (ERC), sugiriendo que la GGT puede ser un indicador de daño en estos sistemas (47), (46). Finalmente, Altıntop et al., (2+) destaca la relación entre la GGT y la apnea obstructiva del sueño (AOS), compartiendo la idea de que la GGT puede ser un biomarcador valioso para identificar pacientes con AOS de alto riesgo (48).

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. CONCLUSIONES

La revisión de la literatura proporciona una visión diversa sobre los marcadores biológicos clave en la predicción de coledocolitiasis. Se destaca la importancia crucial de la gamma glutamil transpeptidasa, bilirrubina total, fosfatasa alcalina y bilirrubina directa. Según varios estudios, resaltan el papel significativo de los marcadores hepáticos, destacando la sensibilidad de marcadores específicos como ALT, GGT y fosfatasa alcalina, así como la especificidad de AST, GGT y fosfatasa alcalina en la predicción de coledocolitiasis. Se encontró un modelo predictivo de coledocolitiasis donde la combinación de niveles elevados de gamma glutamil, bilirrubina total y fosfatasa alcalina indican una sensibilidad y un valor predictivo positivo del 100%. sugiriendo que la evaluación conjunta de marcadores puede mejorar la precisión diagnóstica.

En cuanto a las propiedades de la gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo de coledocolitiasis, los hallazgos consistentes de diversos estudios respaldan la eficacia de la GGT, evidenciada por altos valores de área bajo la curva, sensibilidad y especificidad. Por sí sola puede alcanzar una sensibilidad de 90.8% y una especificidad de 83.6%, pues así lo indica Mei Y, Chen en su investigación. Además, según varias fuentes de estudios, diferentes autores concuerdan en que la GGT puede alcanzar niveles más altos de sensibilidad llegando hasta un valor de 93% si es estudiada en combinación con los otros biomarcadores antes mencionados y una especificidad de hasta 85%, por lo que es considerada como un índice serológico eficaz para la detección de coledocolitiasis. La utilidad prospectiva de la GGT se refleja en su poder predictivo sustancial, mientras que estudios retrospectivos corroboran su capacidad para distinguir casos de coledocolitiasis con alta sensibilidad y especificidad. A pesar de estas fortalezas, es importante considerar que la especificidad de la GGT podría variar en diferentes contextos clínicos y poblacionales, planteando la posibilidad de falsos positivos.

Finalmente, la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) emerge como un biomarcador multifacético con una utilidad destacada en el diagnóstico de diversas patologías médicas. En el ámbito hepático, se revela como un indicador eficaz para evaluar enfermedades hepáticas y la gravedad de la fibrosis, especialmente en niños con fibrosis quística. Además, su papel pronóstico en tumores, como el cáncer hepatocelular, sugiere su relevancia en la estratificación de riesgos, particularmente cuando se combina con otros marcadores. La asociación de la GGT con condiciones metabólicas, como hiperuricemia y síndrome metabólico, amplía su espectro diagnóstico, mientras que resalta su utilidad en la evaluación de enfermedades cardiovasculares y renales.

4.2. RECOMENDACIONES

- Elaborar una correcta anamnesis en conjunto con un examen físico riguroso y ante la presunción clínica de coledocolitiasis, solicitar los marcadores biológicos respectivos y accesibles en cada institución de salud, tomando en cuenta la sensibilidad que presenta la gamma glutamil transpeptidasa en conjunto con otros biomarcadores frente a un cuadro de obstrucción biliar, constituyendo una herramienta eficaz en la detección de dicha patología.
- Fomentar el desarrollo de investigaciones en cuanto a la incorporación de la gamma glutamil transpeptidasa como predictor de coledocolitiasis, que incluyan una metodología de tipo cuantitativo, dirigido a una localidad específica, para obtener un registro de datos estadísticos actualizados a nivel nacional, lo que permitirá elaborar nuevas estimaciones significativas.
- Equipar las diferentes instituciones de salud con los respectivos equipos, reactivos y profesionales capacitados en el estudio de estos biomarcadores, con el fin de mejorar la capacidad diagnóstica en pacientes que presentan sospecha de coledocolitiasis mediante pruebas no invasivas como la inclusión de criterios de laboratorio y ecográficos, así se puede establecer con mayor seguridad la relación entre los marcadores biológicos empleados y la predicción de coledocolitiasis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gallegos Mora AF, Sarmiento Altamirano DA, Pacurucu Moyano ME. Validación de Pruebas Diagnósticas para Coledocolitiasis. CPRE vs Función Hepática. [Internet]. [Cuenca]: Universidad del Azuay; 2021 [cited 2023 Nov 18]. Available from: <https://dspace.uazuay.edu.ec/handle/datos/10905>
2. Nuñez SS. Eficacia de la gammaglutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina como biomarcador predictor de coledocolitiasis en pacientes atendidos en el Hospital de Vitarte. Periodo Enero – Diciembre 2019 [Internet] [Para optar el título profesional de médico cirujano]. [Lima]: Universidad Privada San Juan Bautista; 2019 [cited 2023 Nov 18]. Available from: <https://repositorio.upsjb.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14308/2486/T-TPMC-SHERLY%20NU%20c3%91EZ%20SAM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. INEC. ECUADORCIFRAS [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 18]. Available from: <https://anda.inec.gob.ec/anda/index.php/catalog/922/download/19275>
4. Caravaca-Fontána F. Niveles séricos elevados de gammaglutamil transferasa y fosfatasa alcalina son predictores independientes de mortalidad en la enfermedad renal crónica estadio 4-5. *Nefrologia*. 2017;37(3).
5. Contreras S, Domínguez L, Valdivieso E. Luces y sombras en la predicción de coledocolitiasis: oportunidades para la investigación futura. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2021;36(4):494–500.
6. G M, Paspatis G, Aabakken L. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472–91.
7. Pérez-Ponce Y, Santana-Pérez CA, Santiago JP. Exploración de vía biliar más coledocoduodenoanastomosis laparoscópica como manejo de la coledocolitiasis primaria de grandes elementos de difícil manejo. *Revista Mexicana de Cirugía Endoscópica*. 2019;20(1).
8. Salazar M, Rubén P. “Comparación entre las escalas pronósticas de FRIEDLAND vs JEURNINK para determinar cual tiene mayor fiabilidad en la detección de complicaciones post colangiopancreatografía retrograda para coledocolitiasis en pacientes del Hospital un Canto a la Vida durante el periodo enero 2017 a Diciembre 2020” [Internet]. [Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2020 [cited 2023 Nov 18]. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/20080/Tesis%20Coledocolitiasis%20Miranda%20Salazar%20Patricio%20Ruben.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Gutierrez MM. Utilidad de la Gammaglutamil Transpeptidasa (GGT) comomarcador enzimático predictivo para el diagnóstico temprano de Coledocolitiasis en el Hospital Municipal Boliviano Holandés, de Julio de 2016 a Enero 2017 [Tesis de Postgrado para optar al Grado Academico de Magister Scientiarum en Bioquímica clínica y gerencia de servicios en laboratorio.]. [La Paz]: Universidad Mayor de San Andrés; 2019.
10. Guzmán E, Carrera-Acosta L, Aranzabal S. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la colelitiasis, colecistitis aguda y coledocolitiasis en el

- Seguro Social del Perú (EsSalud). *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2022;42(1):58–69.
11. Mohamed M, Mohamed A, Afify A, Mohammed M. Role of Gamma Glutamyl Transferase in the Diagnosis of Common Bile Duct Stones. *Med J Cairo Univ*. 2023;91(06):625–35.
 12. Villacis R, Aulestia D, Reyes H, Vega Cueva C. Quiste de colédoco. *MEDICIENCIAS UTA Revista Universitaria con proyección científica, académica y social [Internet]*. 2020 Sep 15 [cited 2023 Nov 18];4(4):54–8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/346453014_Quiste_de_coledoco#fullTextFileContent
 13. Herrera-LeBlanc I, Domínguez-Hernández M, Palacios-Saucedo G. Diámetro del conducto colédoco por grupos de edad en pacientes adultos sin patología de la vía biliar. *Cir Cir*. 2022;90(4).
 14. Maple J, Ben-Menachem T, Anderson M. Estudio prospectivo del diámetro de la vía biliar principal antes y 12 años después de colecistectomía. *Rev Med Chile*. 2020;135:735–42.
 15. Henao-Ardila J, Londoño SO, Monsalve SC. Validación externa del modelo HUSI para la predicción de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasiscolecistitis. *Rev Colomb Cirugía*. 2018;33(2):135–44.
 16. Solórzano F. 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. [Internet]. [Quito]: Pontifica Universidad Católica Del Ecuador; 2019 [cited 2023 Nov 18]. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/17238/TRABAJO%20DE%20TITULACI%C3%93N.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
 17. Ruiz Pardo J, García Marín A, Ruescas García FJ, Jurado Román M, Scortechini M, Sagredo Rupérez MP, et al. Differences between residual and primary choledocholithiasis in cholecystectomy patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020 Aug 1;112(8):615–9.
 18. Gómez J, Nava L, Ortiz J, Quitian L. Validez de la escala de predictores para el diagnóstico de la coledocolitiasis en pacientes mayores de 18 años en una institución privada de la ciudad de Bogotá d.c durante el periodo de enero a junio del 2017 [Internet]. [Bogotá]: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A; 2017 [cited 2023 Nov 18]. Available from: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/832/Validez%20de%20la%20escala%20de%20coledocolitiasis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 19. Bueno Lledó J, Ibáñez Cirió JL, Torregrosa Gallud A, López Andújar R. Design of a preoperative predictive score for choledocholithiasis. *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov 1;37(9):511–8.
 20. Machaín G, Arellano N, Melgarejo S. Predictores de Coledocolitiasis en pacientes con litiasis vesicular sintomática tratados en la Segunda Cátedra de Clínica Quirúrgica, Hospital de Clínicas, San Lorenzo año 2017-2019. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*. 2021;54(1):101–8.

21. Baron Barshak M. Antimicrobial approach to intra-abdominal infections in adults. UpToDate [Internet]. 2022 Aug [cited 2023 Nov 18]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-approach-to-intra-abdominal-infections-in-adults?search=Antimicrobial%20recommendations%20for%20acute%20biliary%20infections&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#
22. Ovalle-Chao C, Guajardo-Nieto DA, Elizondo-Pereo RA. Rendimiento de los criterios predictivos de la Sociedad Americana de Endoscopía Gastrointestinal en el diagnóstico de coledocolitiasis en un hospital público de segundo nivel del Estado de Nuevo León, México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;11(6).
23. Susak YM, Maksimenko M V., Markulan LY, Honza R V., Tiuliukin II, Volkovetskii V V. Results of laparoscopic choledocholithoextraction and choledochoscopy for difficult choledocholithiasis: a single centre experience. *General Surgery.* 2023 Apr 13;(1):28–35.
24. Buxbaum J. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;86(6).
25. Cajamarca LR. Utilidad de la gamma glutamil transpeptidasa como factor predictivo temprano de coledocolitiasis. Hospital Vicente Corral Moscoso 2018. 2020 Mar [cited 2023 Nov 18]; Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/34097/1/TESIS.pdf>
26. Mei Y, Chen L, Zeng PF, Peng CJ, Wang J, Li WP, et al. Combination of serum gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase in predicting the diagnosis of asymptomatic choledocholithiasis secondary to cholecystolithiasis. *World J Clin Cases.* 2019;7(2):137.
27. Kim K, Jung H, Di-Giovanna E, Jun T, Kim YH. Increased risk of ischemic stroke associated with elevated gamma-glutamyl transferase level in adult cancer survivors: a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):16837.
28. Takahashi Y, Seko Y, Yamaguchi K, Takeuchi K, Yano K, Kataoka S, et al. Gamma-glutamyl transferase predicts pemafibrate treatment response in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;13(8):1264.
29. Neuman M, Malnick S, Chertin L. Gamma glutamyl transferase—an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences.* 2020;23(1):65–74.
30. Calvopina D, Lewindon P, Ramm L, Noble C, Hartel G, Leung D, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio as a biomarker of liver disease and hepatic fibrosis severity in paediatric cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2022;21(2):236–42.
31. Gerussi A, Bernasconi D, O'Donnell S, Lammers W, Van Buuren H, Hirschfield G, et al. Measurement of gamma glutamyl transferase to determine risk of liver transplantation or death in patients with primary biliary cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021;19(8):1688–97.
32. Lin H, Zhou X, Zhang Z. The Diagnostic Value of GGT-Based Biochemical Indicators for Choledocholithiasis with Negative Imaging Results of Magnetic

- Resonance Cholangiopancreatography. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022;2022:1–10.
33. Boicean A, Birlutiu V, Ichim C, Todor S, Hasegan A, Bacila C, et al. Predictors of Post-ERCP Pancreatitis (PEP) in Choledochal Lithiasis Extraction. *J Pers Med*. 2023;13(9):1356.
 34. Lei Y, Lethebe B, Wishart E, Bazerbachi F, Elmunzer B, Thosani N, et al. Test Performance Characteristics of Dynamic Liver Enzyme Trends in the Prediction of Choledocholithiasis. *J Clin Med*. 2022;11(15):4575.
 35. Gu W, Tong Z. Serum Carbohydrate Antigen 199 as a Biomarker for Evaluating Patients with Choledocholithiasis. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:1–5.
 36. Sarmiento D, Gallegos A, Pacurucu M, Valdivieso R, Cabrera C, Himmler A. Choledocholithiasis: Easy and Early Diagnosis. *Genetics*. 2023;12(2):76–9.
 37. Yurgaky-Sarmiento J, Otero-Regino W, Gómez-Zuleta M. Elevación de las aminotransferasas: una nueva herramienta para el diagnóstico de coledocolitiasis. Un estudio de casos y controles. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(3):319–28.
 38. Tozatti J, Mello ALP, Frazon O. Predictor factors for choledocholithiasis. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Apr 1;28(2):109–12.
 39. Almahmud A, Klimov A. Predicting the Diagnosis of Choledocholithiasis in Elderly Patients by Assessing Hepatic Functions. *Ultrasound*. 2021;12(3):33–6.
 40. Ahmed N, Imran M, Anees I, Ali Z, Ramzan R, Ursani A, et al. Normal preoperative levels of gamma-glutamyltransferase predict the absence of common bile duct stones in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy: a retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2023;85(4):701.
 41. Alrammah H, Alshmas H, Abdelwahab M, Mahfouz A. Sensitivity and specificity of clinical, biochemical, and radiological predictors of common bile duct stones in patients who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A binary logistic regression analysis. *Electron Physician*. 2019;11(4):7610–9.
 42. Ince V, Carr BI, Gozukara H, Koc C, Usta S, Ersan V, et al. Gamma glutamyl transpeptidase as a prognostic biomarker in hepatocellular cancer patients especially with > 5 cm tumors, treated by liver transplantation. *Int J Biol Markers*. 2020;35(2):91–5.
 43. Kumar A, Khurram A. A Comparative Study of Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase, Serum Alkaline Phosphatase and GGT/ALP Ratio in Different Liver Disorder. *Int J Contemp Med Res [IJCMR]*. 2019;6(9).
 44. Javeed S, Suchitra G, Kosandal K, Choudhari S, Ameen N, Ahmed K. Evaluation of salivary gamma-glutamyl transpeptidase as a biomarker in oral squamous cell carcinoma and precancerous lesions. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020;24(3):584.
 45. Hernández-Rubio A, Sanvisens A, Bolao F, Pérez-Mañá C, García-Marchena N, Fernández-Prendes C, et al. Association of hyperuricemia and gamma glutamyl transferase as a marker of metabolic risk in alcohol use disorder. *Sci Rep*. 2020;10(1):20060.
 46. Shyamkrishnan R, Saharia GK, Panda S, Mangaraj M. Evaluation of Homocysteine and Gamma-Glutamyl Transferase Concentrations As Markers of Chronic Kidney Disease: An Indian Perspective. *Cureus*. 2022;14(3).

47. Methun G, Baburaj K, Paari N. Estimation of gamma-glutamyl transferase with acute coronary syndrome. *International Journal of Advanced Research in Medicine*. 2021;3(2):477–80.
48. Altıntop A, Ermis H, Gulbas G, Turkkan S, Beyhan S. The relationship between serum gamma glutamyl transferase levels and obstructive sleep apnea severity. *Med Sci (Turkey)*. 2022;11(3).
49. Nagalakshmi C, Savadi B, Santhosh N, Shaikh S, Javarappa D. Can Gamma Glutamyl Transferase Serve as a Marker to Predict the Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus? *Indian Journal of Medical Biochemistry*. 2019;23(3):347–9.
50. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/>