



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**UTILIDAD DE LA COLANGIOSCOPIA PER-ORAL DIGITAL POR SPYGLASS  
DS™ EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PATOLOGÍAS DE LA VÍA BILIAR  
EN EL INSTITUTO ECUATORIANO DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS EN  
EL PERIODO DE JUNIO DEL 2016 A JUNIO DEL 2018**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO  
PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JOHNNY STEVEN QUEZADA ANDRADE**

**TUTOR: DR. CARLOS ROBLES MEDRANDA**

**SAMBORONDÓN, JULIO DEL 2018**

## Contenido

<b>CAPITULO 1.....</b>	<b>4</b>
1.1. ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	4
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	6
1.3. JUSTIFICACION .....	7
1.4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS .....	9
<b>CAPITULO 2: MARCO TEORICO .....</b>	<b>10</b>
2.1 ASPECTOS CONCEPTUALES.....	10
2.2 ASPECTOS TEÓRICOS.....	10
2.2.1 COLEDOCOLITIASIS .....	11
2.2.1.1 DEFINICION Y PATOFISIOLOGIA.....	11
2.2.1.2 ETIOLOGIA .....	15
2.2.1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	18
2.2.1.4 MANIFESTACIONES CLINICAS .....	19
2.2.1.5 DIAGNOSTICO .....	22
2.2.1.6 TRATAMIENTO.....	29
2.2.2 COLANGIOCARCINOMA.....	30
2.2.2.1 DEFINICION Y PATOFISIOLOGIA.....	30
2.2.2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	31
2.2.2.3 MANIFESTACIONES CLINICAS .....	32
2.2.2.4 DIAGNOSTICO .....	33
2.2.2.5 TRATAMIENTO.....	39
2.2.3 COLANGIOSCOPIA POR SPYGLASS.....	45
2.2.3.1 SISTEMA SPYGLASS Y EQUIPAMIENTO COMPATIBLE.....	45
2.2.3.2 FACTIBILIDAD DEL USO DE SPYGLASS .....	47
2.2.3.3 INDICACIONES DIAGNOSTICAS .....	48
2.2.3.4 INDICACIONES TERAPEUTICAS.....	51
2.2.3.5 OTROS USOS MISCELANEOS.....	53
2.2.3.6 CONTRAINDICACIONES .....	54
<b>CAPITULO 3: METODOLOGIA .....</b>	<b>54</b>
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	54
3.1.1 LUGAR.....	54
3.1.2 PERIODO.....	54
3.1.3 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	55
3.1.4 POBLACION Y MUESTRA.....	55
3.2 DESCRIPCION DE LOS INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACION .....	58
3.3 MARCO LEGAL.....	59
<b>CAPITULO 4: ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIAL DE LOS RESULTADOS .....	64

<b>4.2 ANALISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO DE RESULTADOS .....</b>	<b>71</b>
<b><i>CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</i></b>	<b>73</b>
<b><i>CAPITULO 6: REFERENCIAS.....</i></b>	<b>75</b>

## CAPITULO 1

### 1.1. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las enfermedades del aparato digestivo forman parte de las patologías más comunes que se padecen a nivel mundial. De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos del Ecuador (INEC), en el 207 la apendicitis aguda, fue la primera causa de morbilidad con 38.533 egresos. La segunda causa con mayor número de egresos hospitalarios fue la colelitiasis, con 36.522 egresos (1). La vía biliar consiste de un conjunto de ductos intra y extrahepáticos por los cuales circula la bilis, la cual es producida en el hígado para luego desembocar en la segunda porción del duodeno. Debido a que algunas de las patologías más comunes se desarrollan a nivel de la vía biliar, el desarrollo de métodos diagnósticos es necesario para evitar el aumento de la mortalidad de estas patologías.

A lo largo de los años, se han desarrollado diferentes métodos de diagnóstico para las patologías presentes en la vía biliar, tanto invasivas como no invasivas, siendo una de las más efectivas y usadas actualmente la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). La CPRE es una herramienta de diagnóstico y terapéutica con la que cuentan hoy los centros hospitalarios de alto desarrollo donde se practica la cirugía de mínimo acceso, tanto intracavitaria como endoluminal. Mediante este proceder se puede llegar al sistema biliopancreático, diagnosticar enfermedades primarias y complicaciones posquirúrgicas sobre esta esfera y permite realizar en el momento diversos tratamientos a través de la endoscopia que soluciona las mismas, con un mínimo de riesgo, complicaciones y disminuye la mortalidad posoperatoria en relación con la cirugía convencional, mejora además la calidad de vida de aquellos pacientes con enfermedades malignas y reduce los costos hospitalarios (2).

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica desde su introducción en 1968 ha ganado una aceptación cada vez mayor, sin embargo, en el año 1976, Bilbao et al realizaron un estudio de 1.000 casos en los que se ha evidenciado complicaciones relacionadas al uso de esta técnica, tales como pancreatitis, colangitis séptica, lesión instrumental, entre otros. Además, Draganov et al en el año 2012 realizaron un estudio relacionado a su utilidad diagnóstica, demostrando que hubo una gran variación en el valor de la actividad del endoscopista, es decir, que la impresión diagnóstica varió considerablemente en cada paciente sometido a CPRE más de una vez (3,4).

La colangioscopia es un método endoscópico no invasivo utilizado tanto para la evaluación diagnóstica visual directa como para la intervención terapéutica simultánea de los conductos biliares. La colangioscopia por vía oral supera algunas de las limitaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. La pancreatoscopia es la evaluación visual directa de los conductos pancreáticos.

A pesar de que la colangioscopia ha sido de uso limitado desde la década de 1950, recientemente ha madurado comparativamente como una técnica no invasiva. En la década de 1970, Rosch et al y Urakami (5,6) describieron de forma independiente dos métodos endoscópicos diferentes para la colangioscopia peroral. Desde entonces, la colangioscopia peroral se ha refinado en gran parte debido a los avances en la técnica endoscópica, el diseño del alcance y la funcionalidad. Sin embargo, la adopción generalizada de la colangioscopia peroral se vio obstaculizada por obstáculos tecnológicos hasta hace relativamente poco tiempo (7).

Los primeros colangioscopios (6) tenían varias limitaciones: eran muy frágiles y podían romperse; requirió dos endoscopistas; tenía solo un mecanismo de dirección bidireccional, que limitaba severamente la

negociación de conductos; y carecía de canales de trabajo y puertos de riego. Por lo tanto, en ausencia de tecnologías endoscópicas más modernas, este procedimiento se limitó a unos pocos centros especializados en todo el mundo para indicaciones muy específicas. Sin embargo, los colangioscopios de Spyglass han superado muchas de las limitaciones planteadas por estos colangioscopios anteriores.

Con la introducción de un sofisticado sistema de colangioscopio de catajeo para la colangiopancreatoscopia, la mayoría de los expertos cree que la colangioscopia peroral pronto se convertirá en una técnica adoptada universalmente para la evaluación y el tratamiento de las enfermedades del tracto biliar. De hecho, la colangiopancreatoscopia Spyglass mostró resultados prometedores en un estudio internacional multicéntrico (7) y fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU en el año 2009 (8,9). Para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas durante los procedimientos endoscópicos en el sistema pancreaticobiliar.

## **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades relacionadas a la vía biliar son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. En Latinoamérica, la incidencia se estima en el 5-10%, siendo Chile y Bolivia los que presentan una mayor tasa. Se presenta mayormente en mujeres que en hombres (10). No existen datos actualizados sobre la prevalencia en Ecuador, se podría estimar que es comparable al de la región. Debido a esto, es imperativo realizar un diagnóstico adecuado y un tratamiento oportuno en estos pacientes procurando disminuir la tasa de complicaciones.

Durante las últimas cuatro décadas, la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha sido usada como el método primario de diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la vía biliar (11,12). La CPRE demuestra la anatomía del tracto biliar en dos dimensiones revelando anomalías anatómicas, defectos de relleno intraductales y/o estenosis. No obstante, esa técnica no siempre diferencia la naturaleza biológica de las lesiones de los conductos biliares, pudiendo no determinar adecuadamente la extensión intramural de la lesión. Asimismo, no es capaz de brindar información sobre las lesiones biliares que no se proyectan dentro de la luz (13–15).

La colangioscopía (POCS), es un procedimiento que brinda una visualización directa del árbol biliar, aportando valor en la evaluación de estenosis biliares indeterminadas, y en la diferenciación entre lesiones intraductales del árbol biliar (16–18). Además, se ha demostrado que aporta en el tratamiento de litiasis de difícil manejo (8,12). Se ha demostrado que tiene valor en el tratamiento de cálculos biliares difíciles de remover. El empleo de la colangioscopía ha aumentado en los últimos años, con la posibilidad de que en un futuro desplace el uso de CPRE en el diagnóstico y tratamientos de estas enfermedades (19).

### **1.3. JUSTIFICACION**

A pesar de haber varios estudios sobre la utilidad diagnóstica y terapéutica de la colangioscopia per-oral digital por Spyglass, al ser una técnica relativamente nueva, muchos de estos concluyen en que es necesario seguir realizando estudios en el que se lo valore en estos aspectos. En el Ecuador no existen datos sobre la utilidad de la colangioscopía como método de diagnóstico en lesiones de la vía biliar, y al ser un país con una alta prevalencia de enfermedades digestivas, es necesario realizar un estudio de la utilidad de la colangioscopia en la

población ecuatoriana, para así poder establecerlo como un método diagnóstico estándar en lesiones biliares indeterminadas en la práctica clínica (8,20).

A pesar de los avances significativos en las imágenes pancreatobiliares, la caracterización de las lesiones biliares intraductales sigue siendo un desafío diagnóstico, incluso en centros de gran volumen con experiencia significativa en CPRE, y un diagnóstico histológico puede resultar extremadamente útil en un estudio de diagnóstico. La colangioscopia por vía oral tiene claras ventajas sobre la CPRE para la exploración del árbol biliar permitiendo principalmente la visualización directa (21). Además, el muestreo de biopsia dirigido con evaluación histopatológica puede ser significativamente ventajoso en comparación con el cepillado guiado por CPRE con evaluación citológica. La especificidad diagnóstica de la citología por cepillado es, según los informes, alta, pero la sensibilidad diagnóstica es relativamente modesta y frecuentemente obstaculizada por muestras inadecuadas. El sistema SpyGlass permite el muestreo de biopsias específicas mediante el SpyBite y, teóricamente, las biopsias dirigidas deben mejorar la tasa de detección del cáncer en las estenosis biliares malignas al permitir el muestreo del sitio que parece sospechoso.

Según los hallazgos informados en estudios muy recientes, el sistema SpyGlass puede proporcionar un diagnóstico preciso de las lesiones malignas y benignas del árbol biliar en la gran mayoría de los casos y el plan de manejo del paciente puede verse significativamente alterado por este procedimiento (22–26). Por ejemplo, una estimación precisa de la distancia desde el hilio hepático en casos de lesiones malignas del conducto biliar común intraluminal permite la distinción del tipo I de los tumores de Klatskin tipo II, y este último no es apto para la resección quirúrgica. Además, la detección de varices en pacientes con sospecha de

malignidad del conducto biliar común puede permitir que el paciente permanezca en la lista de espera para el trasplante de hígado.

Debido a que las neoplasias se encuentran entre las principales prioridades de investigación en salud publicadas por el Ministerio de Salud pública (27), es necesario conocer los desenlaces diagnósticos y terapéuticos de la colangioscopia por Spyglass en pacientes que presenten patologías biliares en el Ecuador, para así fomentar la estandarización en el país de esta nueva técnica en la práctica clínica.

#### **1.4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS**

##### **OBJETIVO GENERAL**

1. Determinar la utilidad diagnóstica y terapéutica de la colangioscopia per-oral digital en pacientes con lesiones de la vía biliar para promover su uso en la práctica clínica.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar las características demográficas y clínicas de los pacientes sometidos a colangioscopia per-oral digital.
2. Determinar la utilidad diagnóstica de la impresión visual colangioscópica en lesiones de la vía biliar, comparándose con las biopsias y/o seguimiento a los seis meses.
3. Definir los factores que inciden en el éxito terapéutico de la litotricia electrohidráulica en paciente con colédocolitiasis.
4. Definir la tasa de eventos adversos de la coledoscopia en la cohorte establecida.

## 1.5. FORMULACION DE HIPÓTESIS O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La colangioscopía presentará una adecuada sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en el diagnóstico de patologías biliares, además de ser útil en el manejo de coledocolitiasis de difícil manejo mediante la litotricia electrohidráulica.

## CAPITULO 2: MARCO TEORICO

### 2.1 ASPECTOS CONCEPTUALES

**Colangitis:** Proceso inflamatorio agudo de las vías biliares intra- o extrahepáticas, segmentario o difuso causado por infección facilitada por la obstrucción del flujo biliar.

**Coledocolitiasis:** Presencia de cálculos en los conductos biliares, procedentes de la vesícula biliar o de los mismos conductos.

**Colangiocarcinoma:** Proceso tumoral de carácter maligno que afecta de modo parcial, o en mayor medida al sistema de conductos que transportan la bilis desde el hígado hasta el intestino delgado.

**Coledocoscopia:** Método de diagnóstico y terapéutico por el cual se observa a través de una cámara la vía biliar.

### 2.2 ASPECTOS TEÓRICOS

## **2.2.1 COLEDOCOLITIASIS**

### **2.2.1.1 DEFINICION Y PATOFISIOLOGIA**

La colelitiasis es el término médico para la enfermedad de cálculos biliares. Los cálculos biliares son concreciones que se forman en el tracto biliar, generalmente en la vesícula biliar.

Los cálculos biliares se desarrollan de forma insidiosa y pueden permanecer asintomáticos durante décadas. La migración de un cálculo biliar en la abertura del conducto cístico puede bloquear la salida de la bilis durante la contracción de la vesícula biliar. El aumento resultante en la tensión de la pared de la vesícula produce un tipo característico de dolor (cólico biliar). La obstrucción del conducto cístico, si persiste durante más de unas pocas horas, puede provocar una inflamación aguda de la vesícula biliar (colecistitis aguda).

La coledocolitiasis se refiere a la presencia de uno o más cálculos biliares en el conducto biliar común. Generalmente, esto ocurre cuando un cálculo biliar pasa de la vesícula biliar al conducto biliar común.

Un cálculo biliar en el conducto biliar común puede afectar distalmente en la ampolla de Vater, el punto donde el conducto biliar común y el conducto pancreático se unen antes de abrirse al duodeno. La obstrucción del flujo biliar por una piedra en este punto crítico puede provocar dolor abdominal e ictericia. La bilis acumulada sobre un conducto obstructor de la vía biliar a menudo se infecta, y las bacterias pueden propagarse rápidamente al sistema ductal en el hígado para producir una infección potencialmente mortal llamada colangitis ascendente. La obstrucción del conducto pancreático por un cálculo biliar en la ampolla de Vater puede

desencadenar la activación de las enzimas digestivas pancreáticas dentro del páncreas, lo que lleva a una pancreatitis aguda (28).

La formación de cálculos biliares ocurre porque ciertas sustancias en la bilis están presentes en concentraciones que se acercan a los límites de su solubilidad. Cuando la bilis se concentra en la vesícula biliar, puede estar supersaturada con estas sustancias, que luego se precipitan desde la solución en forma de cristales microscópicos. Los cristales quedan atrapados en el moco de la vesícula biliar, produciendo lodo en la vesícula biliar. Con el tiempo, los cristales crecen, se agregan y se fusionan para formar piedras macroscópicas. La oclusión de los conductos por lodo y / o piedras produce las complicaciones de la enfermedad de cálculos biliares.

Las 2 principales sustancias involucradas en la formación de cálculos biliares son el colesterol y el calcio bilirrubinato.

### **Cálculos biliares de colesterol**

Más del 80% de los cálculos biliares en los Estados Unidos contienen colesterol como su componente principal. Las células hepáticas secretan colesterol en la bilis junto con fosfolípidos (lecitina) en forma de pequeñas burbujas esféricas membranosas, denominadas vesículas unilaminares. Las células hepáticas también secretan sales biliares, que son poderosos detergentes necesarios para la digestión y la absorción de las grasas de la dieta.

Las sales biliares en la bilis disuelven las vesículas unilaminares para formar agregados solubles llamados micelas mixtas. Esto ocurre principalmente en la vesícula biliar, donde la bilis se concentra mediante la reabsorción de electrolitos y agua.

En comparación con las vesículas (que pueden contener hasta 1 molécula de colesterol por cada molécula de lecitina), las micelas mixtas tienen una menor capacidad de carga para el colesterol (aproximadamente 1 molécula de colesterol por cada 3 moléculas de lecitina). Si para empezar la bilis contiene una proporción relativamente alta de colesterol, a medida que se concentra la bilis, la disolución progresiva de las vesículas puede llevar a un estado en el que se supera la capacidad de transporte de colesterol de las micelas y las vesículas residuales. En este punto, la bilis está sobresaturada de colesterol y se pueden formar cristales de monohidrato de colesterol.

Por lo tanto, los principales factores que determinan si se formarán cálculos biliares de colesterol son (1) la cantidad de colesterol secretada por las células hepáticas, en relación con la lecitina y las sales biliares, y (2) el grado de concentración y extensión de la estasis de la bilis en la vesícula biliar.

### **Calcio, bilirrubina y cálculos biliares pigmentarios**

La bilirrubina, un pigmento amarillo derivado de la descomposición del hemo, se secreta activamente en la bilis por las células del hígado. La mayoría de la bilirrubina en la bilis se encuentra en forma de conjugados glucurónidos, que son solubles en agua y estables, pero una pequeña proporción consiste en bilirrubina no conjugada. La bilirrubina no conjugada, como los ácidos grasos, el fosfato, el carbonato y otros aniones, tiende a formar precipitados insolubles con calcio. El calcio entra en la bilis pasivamente junto con otros electrolitos.

En situaciones de alto recambio de hemo, como hemólisis crónica o cirrosis, la bilirrubina no conjugada puede estar presente en la bilis en concentraciones superiores a las normales. El bilirrubinato de calcio puede cristalizar a partir de la solución y finalmente formar cálculos. Con el tiempo, diversas oxidaciones causan que la bilirrubina precipite para tomar un color negro azabache, y las piedras formadas de esta manera se denominan cálculos biliares de pigmento negro. Las piedras de pigmento negro representan el 10-20% de los cálculos biliares en los Estados Unidos.

La bilis normalmente es estéril, pero en algunas circunstancias inusuales (p. Ej., Por encima de una estenosis biliar), puede colonizarse con bacterias. Las bacterias hidrolizan la bilirrubina conjugada y el aumento resultante de la bilirrubina no conjugada puede conducir a la precipitación de cristales de bilirrubinato de calcio.

Las bacterias también hidrolizan la lecitina para liberar ácidos grasos, que también pueden unir el calcio y precipitar de la solución. Las concreciones resultantes tienen una consistencia de claqueta y se denominan piedras de pigmento marrón. A diferencia del colesterol o los cálculos biliares de pigmento negro, que se forman casi exclusivamente en la vesícula biliar, los cálculos biliares de pigmento marrón a menudo se forman de nuevo en los conductos biliares. Los cálculos biliares de pigmento marrón son inusuales en los Estados Unidos, pero son bastante comunes en algunas partes del sudeste de Asia, posiblemente en relación con la infestación de trematodos hepáticos.

### **Cálculos biliares mixtos**

Los cálculos biliares de colesterol pueden colonizarse con bacterias y provocar inflamación de la vesícula biliar. Las enzimas líticas de las bacterias y los leucocitos hidrolizan los conjugados de bilirrubina y los

ácidos grasos. Como resultado, con el tiempo, los cálculos de colesterol pueden acumular una proporción sustancial de bilirrubinato de calcio y otras sales de calcio, produciendo cálculos biliares mixtos. Los cálculos grandes pueden desarrollar un borde superficial de calcio que se asemeja a una cáscara de huevo que puede ser visible en películas de rayos X simples.

### **2.2.1.2 ETIOLOGIA**

#### **Cálculos biliares de colesterol**

Los cálculos biliares de colesterol están asociados con el sexo femenino, ascendencia europea o nativoamericana y el aumento de la edad. Otros factores de riesgo incluyen los siguientes:

- Obesidad
- El embarazo
- Estasis de la vesícula biliar
- Drogas
- Congénitos

El síndrome metabólico de obesidad troncal, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, hipertensión e hiperlipidemia se asocian con una mayor secreción de colesterol hepático y es un importante factor de riesgo para el desarrollo de cálculos biliares de colesterol.

Los cálculos biliares de colesterol son más comunes en mujeres que han tenido embarazos múltiples. Se cree que un importante factor contribuyente son los altos niveles de progesterona del embarazo. La progesterona reduce la contractilidad de la vesícula biliar, lo que lleva a una retención prolongada y una mayor concentración de bilis en la vesícula biliar.

Otras causas de estasis de la vesícula biliar asociadas con aumento del riesgo de cálculos biliares incluyen lesiones altas de la médula espinal, ayuno prolongado con nutrición parenteral total y pérdida de peso rápida asociada con restricción calórica y grasa severa (p. Ej., Dieta, cirugía de derivación gástrica).

Una cantidad de medicamentos están asociados con la formación de cálculos biliares de colesterol. Los estrógenos administrados para la anticoncepción o para el tratamiento del cáncer de próstata aumentan el riesgo de cálculos biliares de colesterol al aumentar la secreción de colesterol biliar. El clofibrato y otros fármacos hipolipidémicos de fibratos aumentan la eliminación hepática del colesterol a través de la secreción biliar y parecen aumentar el riesgo de cálculos biliares de colesterol. Los análogos de la somatostatina parecen predisponer a los cálculos biliares al disminuir el vaciamiento de la vesícula biliar.

Alrededor del 25% de la predisposición a los cálculos biliares de colesterol parece ser hereditaria, según los estudios de gemelos idénticos y hermanos. Al menos una docena de genes pueden contribuir al riesgo (29). Un síndrome raro de colelitiasis asociada a fosfolípidos baja ocurre en individuos con una deficiencia hereditaria de la proteína de transporte biliar requerida para la secreción de lecitina (30).

## **Cálculos biliares de pigmento negro y marrón**

Los cálculos biliares de pigmento negro ocurren desproporcionadamente en individuos con un alto recambio de hemo. Los trastornos de la hemólisis asociados con cálculos biliares pigmentarios incluyen la anemia de células falciformes, la esferocitosis hereditaria y la beta-talasemia. En la cirrosis, la hipertensión portal conduce a la esplenomegalia. Esto, a su vez, causa el secuestro de glóbulos rojos, lo que lleva a un aumento modesto en el recambio de hemoglobina. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes cirróticos tienen cálculos biliares pigmentados.

Los requisitos previos para la formación de cálculos biliares de pigmento marrón incluyen la estasis intraductal y la colonización crónica de la bilis con bacterias. En los Estados Unidos, esta combinación se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con estenosis biliares posquirúrgicas o quistes de colédoco.

En las regiones arroceras de Asia oriental, la infestación con trematodos biliares puede producir estenosis biliares y predisponer a la formación de cálculos de pigmento marrón en los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Esta condición, denominada hepatolitiasis, causa colangitis recurrente y predispone a cirrosis biliar y colangiocarcinoma.

## **Otras comorbilidades**

La enfermedad de Crohn, la resección ileal u otras enfermedades del íleon disminuyen la reabsorción de sales biliares y aumentan el riesgo de formación de cálculos biliares.

Otras enfermedades o estados que predisponen a la formación de cálculos biliares incluyen quemaduras, uso de nutrición parenteral total, parálisis, cuidado en la UCI y traumatismo mayor. Esto se debe, en general, a la disminución de la estimulación enteral de la vesícula biliar con la estasis biliar resultante y la formación de cálculos.

### **2.2.1.3 EPIDEMIOLOGIA**

#### **Estadísticas internacionales**

La prevalencia de colesterol colelitiasis en otras culturas occidentales es similar a la de los Estados Unidos, pero parece ser algo menor en Asia y África.

Un estudio epidemiológico sueco descubrió que la incidencia de cálculos biliares era de 1,39 por 100 años-persona (31). En un estudio italiano, el 20% de las mujeres tenían cálculos y el 14% de los hombres tenía cálculos. En un estudio danés, la prevalencia de cálculos biliares en personas de 30 años fue del 1,8% para los hombres y del 4,8% para las mujeres; La prevalencia de cálculos biliares en personas de 60 años fue del 12,9% para los hombres y del 22,4% para las mujeres.

La prevalencia de la coledocolitiasis es más alta a nivel internacional que en los Estados Unidos, principalmente debido al problema adicional de los cálculos primarios del conducto biliar común causado por la infestación parasitaria con trematodos hepáticos como *Clonorchis sinensis*.

#### **Demografía relacionada con la raza, el sexo y la edad**

La prevalencia de cálculos biliares es más alta en las personas de ascendencia del norte de Europa, y en las poblaciones hispanas y las poblaciones de nativos americanos (32). La prevalencia de cálculos biliares es menor en asiáticos y afroamericanos.

Las mujeres son más propensas a desarrollar cálculos biliares de colesterol que los hombres, especialmente durante sus años reproductivos, cuando la incidencia de cálculos biliares en las mujeres es 2-3 veces mayor que en los hombres. La diferencia parece ser atribuible principalmente al estrógeno, que aumenta la secreción de colesterol biliar (32).

El riesgo de desarrollar cálculos biliares aumenta con la edad. Los cálculos biliares son poco comunes en niños en ausencia de anomalías congénitas o trastornos hemolíticos. A partir de la pubertad, la concentración de colesterol en la bilis aumenta. Después de los 15 años de edad, la prevalencia de cálculos biliares en las mujeres de EE. UU. Aumenta en aproximadamente un 1% por año; en los hombres, la tasa es menor, aproximadamente 0.5% por año. Los cálculos biliares continúan formándose a lo largo de la vida adulta, y la prevalencia es mayor a edad avanzada. La incidencia en mujeres disminuye con la menopausia, pero la formación de cálculos nuevos en hombres y mujeres continúa a un ritmo de aproximadamente 0,4% por año hasta el final de la vida.

Entre los individuos sometidos a colecistectomía por colelitiasis sintomática, 8-15% de los pacientes menores de 60 años tienen cálculos en el conducto biliar común, en comparación con 15-60% de los pacientes mayores de 60 años.

#### **2.2.1.4 MANIFESTACIONES CLINICAS**

## **Cálculos biliares asintomáticos**

Los cálculos biliares pueden estar presentes en la vesícula biliar durante décadas sin causar síntomas o complicaciones. En pacientes con cálculos biliares asintomáticos descubiertos incidentalmente, la probabilidad de desarrollar síntomas o complicaciones es del 1-2% por año. En la mayoría de los casos, los cálculos biliares asintomáticos no requieren ningún tratamiento.

Debido a que son comunes, los cálculos biliares a menudo coexisten con otras afecciones gastrointestinales. Existe poca evidencia para apoyar una asociación causal entre los cálculos biliares y el dolor abdominal crónico, la acidez estomacal, la angustia posprandial, la hinchazón, las flatulencias, el estreñimiento o la diarrea.

La dispepsia que se produce reproduciblemente después de la ingestión de alimentos grasos a menudo se atribuye erróneamente a cálculos biliares, cuando el síndrome del intestino irritable o el reflujo gastroesofágico es el verdadero culpable. Los cálculos biliares descubiertos durante una evaluación de síntomas inespecíficos son por lo general espectadores inocentes, y es poco probable que el tratamiento dirigido a los cálculos biliares alivie estos síntomas.

## **Cólico biliar**

El dolor denominado cólico biliar se produce cuando los cálculos biliares o los sedimentos impactan fortuitamente en el conducto cístico durante una contracción de la vesícula biliar, aumentando la tensión de la pared de la vesícula biliar. En la mayoría de los casos, el dolor se resuelve durante 30

a 90 minutos a medida que la vesícula biliar se relaja y se alivia la obstrucción.

Los episodios de cólico biliar son esporádicos e impredecibles. El paciente localiza el dolor en el epigastrio o el cuadrante superior derecho y puede describir la radiación en la punta escapular derecha (signo de Collins). El dolor comienza postprandialmente (por lo general, una hora después de una comida rica en grasas), a menudo se describe como intenso y aburrido, y puede durar de 1-5 horas. Desde el inicio, el dolor aumenta constantemente durante aproximadamente 10 a 20 minutos y luego disminuye gradualmente cuando la vesícula biliar deja de contraerse y la piedra vuelve a caer en la vesícula biliar. El dolor es constante en la naturaleza y no se alivia con vómitos, antiácidos, defecación, flatos o cambios de posición. Puede ir acompañado de diaforesis, náuseas y vómitos.

Otros síntomas, a menudo asociados con la colelitiasis, incluyen indigestión, dispepsia, eructos, hinchazón e intolerancia a las grasas. Sin embargo, estos son muy inespecíficos y ocurren en frecuencias similares en individuos con y sin cálculos biliares; no se ha demostrado que la colecistectomía mejore estos síntomas.

La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas antes de las complicaciones. Una vez que aparecen los síntomas del cólico biliar, se presentan síntomas graves en el 3-9% de los pacientes, con complicaciones en el 1-3% por año y una tasa de colecistectomía del 3-8% por año. Por lo tanto, en las personas con síntomas leves, el 50% tiene complicaciones después de los 20 años.

Zollinger realizó estudios en la década de 1930 en los que la pared de la vesícula biliar o el conducto biliar común se distendía con un globo; el dolor fue provocado en la región epigástrica. Solo si la vesícula biliar distendida tocó el peritoneo, el paciente experimentó dolor en el cuadrante superior derecho. Los síntomas asociados de náuseas, vómitos o dolor referido estaban presentes con distensión del conducto biliar común (CBD) pero no de la vesícula biliar.

### **2.2.1.5 DIAGNOSTICO**

#### **Estudios hematológicos**

En pacientes con sospecha de complicaciones de cálculos biliares, los análisis de sangre deben incluir un recuento completo de células sanguíneas (CBC) con diferencial, panel de función hepática y amilasa y lipasa.

La colecistitis aguda se asocia con leucocitosis polimorfonuclear. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes con colecistitis pueden no manifestar leucocitosis.

En casos severos, las elevaciones leves de las enzimas hepáticas pueden ser causadas por una lesión inflamatoria del hígado adyacente.

Los pacientes con colangitis y pancreatitis tienen valores de prueba de laboratorio anormales. Es importante destacar que un único valor de laboratorio anormal no confirma el diagnóstico de coledocolitiasis, colangitis o pancreatitis; más bien, un conjunto coherente de estudios de laboratorio conduce al diagnóstico correcto.

La coledocolitiasis con obstrucción aguda del conducto biliar común (CBD, por sus siglas en inglés) produce inicialmente un aumento agudo en el nivel de transaminasas hepáticas (alanina y aspartato aminotransferasas), seguido en pocas horas por un aumento en el nivel de bilirrubina sérica. Cuanto más alto sea el nivel de bilirrubina, mayor será el valor predictivo de la obstrucción del CBD. Los cálculos del CBD están presentes en aproximadamente el 60% de los pacientes con niveles séricos de bilirrubina superiores a 3 mg / dL.

Si la obstrucción persiste, puede observarse una disminución progresiva en el nivel de transaminasas con el aumento de los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina durante varios días. El tiempo de protrombina puede ser elevado en pacientes con obstrucción prolongada del CBD, secundaria al agotamiento de la vitamina K (cuya absorción depende de la bilis). La obstrucción concurrente del conducto pancreático por un cálculo en la ampolla de Vater puede ir acompañada de aumentos en los niveles de lipasa y amilasa en suero.

Las pruebas repetidas durante horas o días pueden ser útiles para evaluar a los pacientes con complicaciones de cálculos biliares. La mejora de los niveles de bilirrubina y enzimas hepáticas puede indicar el paso espontáneo de una piedra obstructiva. Por el contrario, los niveles crecientes de bilirrubina y transaminasas con progresión de la leucocitosis frente a la terapia con antibióticos pueden indicar colangitis ascendente con necesidad de intervención urgente. Los resultados del hemocultivo son positivos en 30-60% de los pacientes con colangitis.

### **Radiografía abdominal**

Las radiografías abdominales y decúbito supino ocasionalmente son útiles para establecer un diagnóstico de enfermedad de cálculos biliares.

El pigmento negro o los cálculos biliares mixtos pueden contener suficiente calcio para parecer radiopaco en las radiografías simples. El hallazgo de aire en los conductos biliares en las radiografías simples puede indicar el desarrollo de una fístula coledocoentérica o una colangitis ascendente con organismos formadores de gases. La calcificación en la pared de la vesícula biliar (la llamada vesícula biliar de porcelana) es indicativa de colecistitis crónica grave.

El papel principal de las radiografías simples en la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad de cálculos biliares es excluir otras causas de dolor abdominal agudo, como obstrucción intestinal, perforación visceral, cálculos renales o pancreatitis crónica calcificada.

### **Ultrasonografía**

La ecografía es el procedimiento de elección en la sospecha de enfermedad de la vesícula biliar o biliar; es la prueba más sensible, específica, no invasiva y económica para la detección de cálculos biliares (33). Además, es simple, rápido y seguro en el embarazo, y no expone al paciente a radiación dañina o contraste intravenoso. Una ventaja adicional es que puede ser realizado por profesionales capacitados junto a la cama. El Colegio Estadounidense de Radiología (American College of Radiology, ACR) en su Criterio de Adecuación del dolor en el cuadrante superior derecho, publicado en 2010, respalda esta conclusión.

La sensibilidad es variable y depende del dominio del operador, pero en general es altamente sensible y específica para cálculos biliares mayores de 2 mm. Lo es menos para microlitiasis o lodo biliar.

La ultrasonografía es muy útil para diagnosticar la colecistitis aguda no complicada. Las características ecográficas de la colecistitis aguda incluyen engrosamiento de la pared de la vesícula biliar (> 5 mm), líquido pericolecístico, distensión de la vesícula biliar (> 5 cm) y un signo ecográfico de Murphy. La presencia de múltiples criterios aumenta su precisión diagnóstica.

Los cálculos biliares aparecen como focos ecogénicos en la vesícula biliar. Se mueven libremente con cambios de posición y proyectan una sombra acústica.

La ecografía también es útil en casos de sospecha de colecistitis aguda para excluir abscesos hepáticos y otros procesos del parénquima hepático.

Cuando la vesícula biliar está completamente llena de cálculos biliares, es posible que las piedras no se vean en el ultrasonido. Sin embargo, las líneas ecogénicas dobles estrechamente espaciadas (una de la pared de la vesícula biliar y otra de las piedras) con sombra acústica pueden ser evidentes.

Los cálculos del conducto biliar común (CBD) se pasan por alto con frecuencia en la ecografía transabdominal (sensibilidad, 15-40%). La detección de cálculos de CBD se ve obstaculizada por la presencia de gas en el duodeno, la posible reflexión y refracción del haz de sonido por la

curvatura del conducto y la ubicación del conducto más allá del punto focal óptimo del transductor.

Por otro lado, la dilatación del CDB en las imágenes ecográficas es un indicador indirecto de la obstrucción del CDB. La dilatación del CDB se identifica con precisión, con hasta 90% de precisión. Sin embargo, este hallazgo puede estar ausente si la obstrucción es de reciente aparición. La utilidad de los hallazgos ecográficos como predictor de cálculos de CBD es, en el mejor de los casos, 15-20%.

### **Ecografía endoscópica**

La ecografía endoscópica (USE) es también una técnica precisa y relativamente no invasiva para identificar cálculos en el conducto biliar común distal. La sensibilidad y la especificidad de la detección de cálculos CBD se informan en el rango de 85-100%.

### **Ultrasonido laparoscópico**

La ecografía laparoscópica ha demostrado ser prometedora como método principal para la obtención de imágenes del conducto biliar durante la colecistectomía laparoscópica (34).

En pacientes que se clasificaron preoperatoriamente como de baja probabilidad de cálculos en el conducto biliar, la tasa de incidencia de cálculos fue del 7%; en aquellos que fueron evaluados preoperatoriamente como que tenían una probabilidad intermedia de tales cálculos, la tasa de ocurrencia fue del 36.4%; y en aquellos que fueron calificados con la mayor probabilidad de cálculos en el conducto biliar, la tasa de ocurrencia fue del 78.9%.

Los investigadores sugirieron que a medida que la experiencia aumenta con la ecografía laparoscópica, este método puede convertirse en una rutina para evaluar el conducto biliar durante la colecistectomía laparoscópica (34).

### **Exploración por tomografía computarizada**

La exploración por tomografía computarizada (TC) es más costosa y menos sensible que la ecografía para la detección de cálculos de la vesícula biliar. La tomografía computarizada se usa a menudo en el tratamiento del dolor abdominal, ya que proporciona imágenes excelentes de todas las vísceras abdominales. La tomografía computarizada es superior a la ultrasonografía para la demostración de cálculos biliares en el conducto biliar común distal.

Los cálculos biliares a menudo se encuentran incidentalmente en la TC. Los hallazgos en la TC para la colecistitis aguda son similares a los encontrados en ecografías. Aunque no es el estudio de elección inicial en el cólico biliar, la TC se puede utilizar en desafíos diagnósticos o para caracterizar aún más las complicaciones de la enfermedad de la vesícula biliar. La TC es particularmente útil para la detección de cálculos intrahepáticos o colangitis piógena recurrente.

### **Imágenes de resonancia magnética**

La resonancia magnética (MRI) con colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) se ha revelado como un excelente estudio por imágenes para la identificación no invasiva de cálculos biliares en cualquier parte de la vía biliar, incluido el conducto biliar común (vea la imagen a continuación). Debido a su costo y la necesidad de equipos y

software sofisticados, por lo general se reserva para los casos en los que se sospecha coledocolitiasis. Las guías de ACR de 2010 recomiendan la resonancia magnética como un estudio de imagen secundario si las imágenes de ultrasonido no resultan en un diagnóstico claro de colecistitis aguda o cálculos biliares.

### **La centellografía**

Tecnecio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) del centellograma con ácido hepatoiminodiacético (HIDA) ocasionalmente es útil en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal agudo. La gammagrafía brinda poca información sobre colelitiasis no obstructiva y no puede detectar otros estados patológicos, pero es muy precisa para el diagnóstico de obstrucción del conducto cístico.

El HIDA normalmente es absorbido por el hígado y se excreta en la bilis, donde llena la vesícula biliar y puede detectarse con una cámara gamma. La falla del HIDA para llenar la vesícula biliar, mientras fluye libremente hacia el duodeno, es indicativa de obstrucción del conducto cístico. Una vesícula biliar no visualizadora en un escáner HIDA en un paciente con dolor abdominal respalda el diagnóstico de colecistitis aguda (35).

### **Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica**

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) permite obtener imágenes radiográficas de los conductos biliares. En este procedimiento, se pasa un endoscopio al duodeno y se canula la papila de Vater. El contraste líquido radiopaco se inyecta en los conductos biliares, proporcionando un excelente contraste en las imágenes radiográficas. Las piedras en la bilis aparecen como defectos de llenado en los conductos opacificados. Actualmente, la CPRE se realiza generalmente junto con

esfinterotomía retrógrada endoscópica y extracción de cálculos biliares (36).

### **Colangiografía transhepática percutánea**

La colangiografía transhepática percutánea (PTC) puede ser la modalidad de elección en pacientes en los que la CPRE es difícil (p. Ej., Pacientes con cirugía gástrica previa o cálculos CDB obstructivos distales), en ausencia de un endoscopista experimentado, y en pacientes con enfermedad de cálculos intrahepáticos y colangiohepatitis. Una aguja larga de calibre grande se avanza por vía percutánea y transhepáticamente a un conducto intrahepático, y se realiza una colangiografía. Se puede colocar un catéter en el árbol biliar sobre una guía.

#### **2.2.1.6 TRATAMIENTO**

El pilar principal del tratamiento de la coledocolitiasis es la extracción de cálculos del conducto biliar común, ya sea endoscópicamente o quirúrgicamente. También es importante identificar y tratar las complicaciones de la coledocolitiasis, como la pancreatitis aguda y la colangitis aguda.

El enfoque para la eliminación de cálculos depende de cuándo se descubre la piedra. Si la piedra se detecta antes o después de la colecistectomía, la piedra debe extraerse con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

La elección del tratamiento para pacientes con coledocolitiasis encontrada durante la cirugía incluye CPRE intraoperatoria, exploración

intraoperatoria del conducto biliar común (laparoscópica o abierta) y CPRE postoperatoria. En nuestro centro, se realiza una CPRE intraoperatoria si se obtuvo el consentimiento preoperatorio. De lo contrario, la CPRE se realiza en un momento posterior durante la misma hospitalización, como es estándar en la mayoría de los entornos de práctica.

La exploración intraoperatoria del conducto biliar común se realiza de forma selectiva, según las preferencias del cirujano y la experiencia local. La exploración del conducto biliar común abierto está más ampliamente disponible que la exploración laparoscópica del conducto biliar común, pero se asocia con una cantidad significativamente mayor de complicaciones (37). En centros seleccionados, la exploración laparoscópica del conducto biliar común y la extracción de cálculos se realiza de forma rutinaria. Existen relativamente pocas indicaciones para la exploración abierta del conducto biliar común, pero la colecistectomía en pacientes con anatomía alterada quirúrgicamente (p. Ej., Bypass gástrico Roux-en-Y) puede ser un ejemplo de un entorno apropiado.

## **2.2.2 COLANGIOCARCINOMA**

### **2.2.2.1 DEFINICION Y PATOFISIOLOGIA**

El Colangiocarcinoma (CCA) es un tumor que surge del epitelio biliar intrahepático o extrahepático. Más del 90% son adenocarcinomas y el resto son tumores de células escamosas. La etiología de la mayoría de los cánceres de los conductos biliares permanece indeterminada. La inflamación de larga duración, como la colangitis esclerosante primaria (PSC) o la infección parasitaria crónica, se ha sugerido que desempeña un papel al inducir hiperplasia, proliferación celular y, en última instancia, transformación maligna. El colangiocarcinoma intrahepático puede asociarse con colitis ulcerosa crónica y colecistitis crónica.

Los colangiocarcinomas tienden a crecer lentamente y a infiltrarse en las paredes de los conductos, diseccionando a lo largo de los planos de los tejidos. La extensión local se produce en el hígado, porta hepatis y ganglios linfáticos regionales de las cadenas celíaca y pancreaticoduodenal. La infección potencialmente mortal (colangitis) puede ocurrir y requiere una intervención inmediata con antibióticos y un drenaje biliar agresivo.

### **2.2.2.2 EPIDEMIOLOGIA**

Las neoplasias hepatobiliares representan el 13% en todo el mundo y en los Estados Unidos el 3% de la mortalidad general relacionada con el cáncer. La CCA representa del 15% al 20% de las neoplasias hepatobiliares primarias. Las tasas de incidencia de CCA son heterogéneas inter e intracontinentales. Las tasas más altas de incidencia de CCA se han informado en el sudeste de Asia y las más bajas en Australia. Dentro del sudeste de Asia, su incidencia anual varía de 0.1 / 100,000 a 71.3 / 100,000. En toda Europa, las tasas de incidencia oscilan entre 0,4 / 100,000 y 1,8 / 100,000, y en los Estados Unidos de 0.6 / 100,000 a 1.0 / 100,000 (38). Durante las últimas tres décadas, las tasas de incidencia ajustadas por edad (AAIR) de iCCA aumentaron en Europa occidental, mientras que la incidencia de CCA extrahepático siguió una tendencia estable a decreciente. Curiosamente, el AAIR de CCA extrahepático en los Estados Unidos aumentó significativamente durante las últimas cuatro décadas, mientras que la incidencia de iCCA permaneció estable en general (39). No se han identificado las causas de las tendencias cambiantes en la incidencia. A lo largo de la última década, las tasas de mortalidad anual de iCCA en los Estados Unidos disminuyeron en un 2.5%, mientras que aumentaron en un 9% en Europa. La relación hombre-mujer de CCA es 1:1.2-1.5.2 Globalmente, la edad promedio en el momento del diagnóstico es > 50 años. En las naciones industrializadas occidentales, la edad media

de presentación es de 65 años. Es poco común antes de los 40 años, excepto en pacientes con colangitis esclerosante primaria (PSC) (40).

### **2.2.2.3 MANIFESTACIONES CLINICAS**

#### **Signos y síntomas**

Los colangiocarcinomas extrahepáticos generalmente se vuelven sintomáticos cuando el tumor obstruye el sistema de drenaje biliar. Los síntomas relacionados con la obstrucción biliar incluyen ictericia, prurito, heces fecales de color arcilla y orina oscura. Otros síntomas comunes incluyen dolor abdominal (30 a 50 por ciento), pérdida de peso (30 a 50 por ciento) y fiebre (hasta 20 por ciento). El dolor generalmente se describe como un dolor sordo constante en el cuadrante superior derecho. Malestar, fatiga y sudores nocturnos pueden estar presentes. La colangitis es una presentación inusual.

Los colangiocarcinomas que afectan solo a los conductos intrahepáticos (aproximadamente el 20 por ciento de todos los colangiocarcinomas) pueden presentarse de forma diferente. Los pacientes afectados tienen menos probabilidades de tener ictericia. En cambio, generalmente tienen antecedentes de dolor sordo en el cuadrante superior derecho, pérdida de peso y una fosfatasa alcalina elevada. Algunos pacientes son asintomáticos, con las lesiones detectadas por cierto cuando las imágenes se obtienen como parte de la rutina de análisis de sangre hepática anormal, o durante la detección de carcinoma hepatocelular (HCC) en pacientes con infección viral de la hepatitis C (VHC) y la cirrosis o en aquellos con infección crónica por el virus de la hepatitis B.

Los pacientes con colangitis esclerosante primaria (PSC) tienen un riesgo elevado de colangiocarcinoma, especialmente la enfermedad perihiliar. El desarrollo de colangiocarcinoma en tales pacientes a menudo es anunciado por un rápido deterioro clínico con un estado de rendimiento decreciente, ictericia, pérdida de peso y malestar abdominal.

### **Examen físico**

En el examen, los pacientes con colangiocarcinoma extrahepático pueden tener ictericia (90 por ciento), hepatomegalia (25 a 40 por ciento), una masa en el cuadrante superior derecho (10 por ciento) o fiebre (2 a 14 por ciento). Una vesícula biliar palpable ocurre raramente. Se pensaba que una vesícula biliar palpable en un paciente con ictericia (signo de Courvoisier o ley de Courvoisier) era un signo de malignidad (pancreática o biliar) en lugar de otras causas de obstrucción biliar. Sin embargo, hay excepciones a esta regla (p. Ej., Pancreatitis crónica, obstrucción biliar parasitaria, quiste colédoco congénito, obstrucción común del conducto hepático próxima al despegue del conducto cístico) y la utilidad diagnóstica de este hallazgo en el examen físico es limitada.

Los hallazgos en pacientes con colangiocarcinoma intrahepático pueden incluir sensibilidad en el cuadrante superior derecho, signos de pérdida de peso o, en raras ocasiones, fiebre

En raras ocasiones, los pacientes con colangiocarcinoma también pueden tener hallazgos cutáneos asociados con síndromes paraneoplásicos como síndrome de Sweet, porfiria cutánea tardía, acantosis nigricans y eritema multiforme.

## **2.2.2.4 DIAGNOSTICO**

## **Laboratorio**

### **Estudios de laboratorio de rutina**

La colestasis extrahepática se refleja en niveles elevados de bilirrubina conjugada (es decir, directa). Los niveles de fosfatasa alcalina generalmente aumentan junto con los niveles de bilirrubina. Debido a que la fosfatasa alcalina es de origen biliar, la gamma-glutamyltransferasa (GGT) también será elevada.

Las aminotransferasas (es decir, aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT]) pueden ser normales o mínimamente elevadas. Las pruebas bioquímicas de la función hepática (es decir, albúmina, tiempo de protrombina [PT]) son normales en la enfermedad temprana.

Con la obstrucción prolongada, el tiempo de protrombina (PT) puede elevarse debido a la malabsorción de vitamina K. La hipercalcemia puede ocurrir ocasionalmente en ausencia de metástasis osteolíticas.

### **Marcadores tumorales**

Se ha probado una variedad de marcadores en bilis y suero con éxito limitado. Esto se convierte en un problema importante en la colangitis esclerosante primaria (PSC), en la que las características clínicas y los hallazgos de imagen se superponen.

El antígeno de hidratos de carbono marcador 19-9 (CA 19-9) se puede evaluar en neoplasias malignas pancreáticas y del conducto biliar, así como en colestasis benigna. Un suero CA 19-9 nivel superior a 100 U / ml (normal <40 U / ml) tiene un 75% de sensibilidad y un 80% de especificidad en la identificación de pacientes con CEP que tienen colangiocarcinoma (41).

En el PSC, un índice de marcadores, antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA 19-9, tiene una precisión del 86% con la siguiente fórmula:  $CA\ 19-9 + (CEA \times 40)$ .

### **Estudios de imagen**

Hay disponibles varias modalidades de imagen posibles, como se muestra en la imagen a continuación. En general, la ecografía o la tomografía computarizada (TC) se realizan inicialmente, seguidas de alguna forma de colangiografía. Las técnicas utilizadas para la colangiografía incluyen colangiografía por resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y colangiografía transhepática percutánea (PTC).

La ecografía puede mostrar dilatación del conducto biliar y lesiones hiliares más grandes. Las lesiones pequeñas y los colangiocarcinomas distales son difíciles de visualizar. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria subyacente (CEP) pueden tener dilatación ductal limitada secundaria a fibrosis ductal. La ecografía Doppler puede mostrar un recubrimiento vascular o trombosis.

La tomografía computarizada se asemeja al ultrasonido porque puede demostrar dilatación ductal y lesiones de gran masa. La TC también tiene la capacidad de evaluar la linfadenopatía intraabdominal patológica. Las

tomografías helicoidales son precisas para diagnosticar el nivel de obstrucción biliar. Las imágenes de TC tridimensionales y multifase pueden mejorar el rendimiento de la TC.

La resonancia magnética (MRI) demuestra parénquima hepático. La colangiografía MR permite obtener imágenes de los conductos biliares y, en combinación con la angiografía por resonancia magnética, permite la estadificación (excluyendo la afectación vascular). La afectación hepática también se puede detectar. Esta técnica probablemente reemplazará a la angiografía para evaluación vascular.

### **Procedimientos**

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) demuestra el sitio de obstrucción mediante inyección directa de colorante retrógrado y excluye la patología ampular por evaluación endoscópica. Las biopsias por pincel, biopsia, aspiración con aguja y raspado a través de la CPRE pueden proporcionar material para estudios histológicos. El stent paliativo para aliviar la obstrucción biliar se puede realizar en el momento de la evaluación.

La colangiografía transhepática percutánea (PTC) puede permitir el acceso a lesiones proximales con obstrucción de los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Se puede obtener material para estudios citológicos y realizar drenaje. Otros métodos para obtener tejido incluyen la aspiración con aguja guiada por CT o por ultrasonido, si hay una lesión en masa, y la aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica.

### **Hallazgos histológicos**

Los colangiocarcinomas clásicos son adenocarcinomas moderadamente diferenciados que exhiben estructuras glandulares o acinares; mucina intracitoplásmica casi siempre se observa. De forma característica, las células son cuboidales o de baja columna y se asemejan al epitelio biliar. En tumores más pobremente diferenciados, pueden estar presentes cordones sólidos de células sin lumina. Las figuras mitóticas son raras. Un estroma fibroso denso es característico y puede dominar la arquitectura histológica. Tiende a invadir los vasos linfáticos, los vasos sanguíneos, los espacios perineurales y periductales, y los espacios del portal. Se puede ver diseminado a lo largo del lumen de conductos biliares grandes, especialmente con tumores hiliares.

Las células tumorales provocan reacciones desmoplásicas variables. Los estudios citológicos sobre material obtenido por cualquier método a menudo producen resultados no diagnósticos secundarios a la reacción desmoplásica. Por esta razón, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de los estudios citológicos con cepillo son bastante pobres para las estenosis dominantes en la colangitis esclerosante primaria.

### **Estadificación**

Se deben seguir las pautas del American Joint Committee on Cancer en el AJCC Cancer Staging Manual, quinta edición, siguiendo el sistema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM), con profundidad de penetración tumoral y diseminación regional definida patológicamente.

	TX - No se puede evaluar el tumor primario.
	T0: sin evidencia de tumor primario.
	TIS - Carcinoma in situ.
	T1a: el tumor invade la mucosa.

<b>T – Tumor Primario</b>	T1b: el tumor invade la muscular.
	T2 - El tumor invade el tejido conectivo perimuscular.
	T3 - El tumor invade el hígado, la vesícula biliar, el duodeno, el estómago, el páncreas o el colon.
<b>N - Nódulos linfáticos regionales</b>	NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
	N0 - No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
	N1 - Metástasis en el conducto cístico o en los ganglios linfáticos pericoloideos o hiliares del ligamento hepatoduodenal.
	N2 - Metástasis en ganglios linfáticos regionales mesentéricos peripancreáticos (cabeza solamente), periduodenales, pancreatoduodenales posteriores, periportales, celiacos o superiores.
	N2 - Metástasis en ganglios linfáticos regionales mesentéricos peripancreáticos (cabeza solamente), periduodenales, pancreatoduodenales posteriores, periportales, celiacos o superiores.
<b>M - Metástasis</b>	MX - La presencia de metástasis no puede evaluarse
	M0 - Sin metástasis a distancia
	M1 - Metástasis a distancia (incluye metástasis ganglionares más allá de N2)

### **Agrupaciones TNM por etapas:**

Etapa 0	TIS N0 M0
Etapa I	T1 N0 M0
Etapa II	T2 N0 M0
Etapa III	T1-2 N1-2 M0
Etapa IVa	T3 N0-2 M0
Etapa IVb	T1-3 N0-2 M1

### **Angiografía**

La evaluación de la afectación vascular es importante si se considera el tratamiento quirúrgico. La arteriografía que demuestra un recubrimiento extenso de las arterias hepáticas o la vena porta impide la resección curativa. Se ha encontrado que la combinación de los hallazgos en la colangiografía con los de la arteriografía tiene una mayor precisión para predecir la irresecabilidad. Sin embargo, un paciente ocasional tiene compresión de las estructuras vasculares en lugar de una verdadera invasión maligna.

### **2.2.2.5 TRATAMIENTO**

#### **Stent**

Los stent se pueden colocar mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiografía transhepática percutánea

(PTC) para aliviar la obstrucción biliar. La colocación de stent puede aliviar el prurito y mejorar la calidad de vida.

Los stents generalmente se usan si el tumor no se puede extirpar o si el paciente no es un candidato quirúrgico. Existe debate sobre si se justifica la colocación de stents preoperatorios, pero la mayoría de los cirujanos cree que la descompresión biliar preoperatoria no altera el resultado de la cirugía.

Se pueden usar stents de plástico o metal. Los stents de plástico generalmente se ocluyen en 3 meses y requieren reemplazo. Los stents metálicos son más caros, pero se expanden a un diámetro mayor y tienden a permanecer por más tiempo. El drenaje biliar adecuado se puede lograr en un alto porcentaje de casos. Un estudio de Kida y col. Encontró que los dilatadores metálicos biliares autoexpandibles se podían retirar con seguridad en el momento de la oclusión del stent y que las tasas de permeabilidad eran similares para la reintervención y la colocación inicial del stent (42).

### **Terapia fotodinámica**

La PDT es una terapia local experimental contra el cáncer que ya se usa para otras enfermedades malignas gastrointestinales. PDT es un proceso de dos pasos: el primer paso es la administración intravenosa (IV) de un fotosensibilizador; el segundo paso es la activación mediante iluminación ligera a una longitud de onda apropiada.

La PDT es efectiva para restablecer el drenaje biliar y mejorar la calidad de vida en pacientes con colangiocarcinomas disecables no resecables. Los tiempos de supervivencia pueden ser más largos que los reportados

previamente. Un estudio prospectivo y multicéntrico mostró un beneficio de supervivencia significativo en el grupo de tratamiento con TFD. Se está planificando un estudio multicéntrico adicional.

## **Radioterapia**

La radioterapia adyuvante y preoperatoria se ha utilizado para reducir los tumores en un esfuerzo por hacerlos resecables. Esta terapia se ha realizado con y sin quimioterapia concurrente como un sensibilizador a la radiación.

El valor de la radioterapia adyuvante ha sido mejorar el control local, con un efecto variable sobre la supervivencia general después de la resección completa. Varias series han demostrado un aumento en la duración media de supervivencia con radiación postoperatoria, desde 8 meses con cirugía sola hasta más de 19 meses.

Se han usado técnicas especiales de radiación, como la braquiterapia intraluminal y la terapia de haz externo durante la cirugía (es decir, radioterapia intraoperatoria [IORT]). Consulte la imagen a continuación para conocer la técnica de planificación del tratamiento.

En pacientes con tumores medialmente inoperables o irresecables, la radioterapia primaria, con o sin quimioterapia, ha proporcionado una ventaja de supervivencia y una paliación significativa sobre la colocación del stent o la cirugía de bypass sola.

En un estudio de 1636 pacientes con colangiocarcinoma intrahepático localizado irresecable, la adición de radiación a la quimioterapia se asoció

con una mejora en la supervivencia general. La supervivencia global a dos años fue del 20% para la cohorte de quimioterapia sola frente al 26% para el grupo de terapia de quimiorradioterapia.

Se ha demostrado que la radioembolización con itrio-90 es segura y efectiva en pacientes con colangiocarcinoma intrahepático irresecable / recurrente. Mosconi y cols. Informaron una supervivencia significativamente mayor en pacientes que recibieron radioembolización como tratamiento inicial, en comparación con pacientes en los que la radioembolización estuvo precedida por otros tratamientos, incluida la cirugía (52 frente a 16 meses,  $P = 0,009$ ).

### **Quimioterapia**

Con mucha frecuencia, la quimioterapia se administra en dosis bajas para actuar como un sensibilizador de la radiación durante un ciclo de 4 a 5 semanas de radioterapia de haz externo. También se ha evaluado la quimioterapia primaria, que incluye gemcitabina y cisplatino como quimioterapia de primera línea en el carcinoma de vías biliares inoperable. Sin embargo, los agentes de quimioterapia que se usan sin radioterapia o cirugía no parecen proporcionar ningún control local o un beneficio de supervivencia significativo (43).

El agente más usado ha sido el 5-fluorouracilo, que tiene una tasa de respuesta parcial de aproximadamente 12%. Gemcitabina tiene una tasa de respuesta similar. Aunque se ha informado que las fluoropirimidinas y la doxorubicina tienen tasas de respuesta tan altas como 30-40%, se han observado respuestas parciales de semanas a meses en solo 10-35% de los ensayos.

Para los colangiocarcinomas intrahepáticos sin enfermedad local residual después de la resección, la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) sugiere la observación o la quimioterapia adyuvante basada en fluoropirimidina o gemcitabina. Para las lesiones que se resecan con márgenes microscópicos o ganglios regionales positivos, la NCCN recomienda la quimiorradiación con fluoropirimidina o la quimioterapia basada en fluoropirimidina o gemcitabina. No hay datos que respalden la vigilancia agresiva, pero se pueden considerar las imágenes cada 6 meses durante 2 años, si está clínicamente indicado (43).

Para el colangiocarcinoma intrahepático con enfermedad local residual después de la resección, la única recomendación de categoría 1 de NCCN es la terapia combinada de gemcitabina / cisplatino. La atención locorregional es una recomendación de categoría 2B, con quimioterapia basada en fluoropirimidina u otra quimioterapia basada en gemcitabina o la mejor atención de apoyo como otras alternativas.

Para el colangiocarcinoma extrahepático irresecable, la NCCN recomienda la terapia combinada de gemcitabina / cisplatino (categoría 1). Las alternativas son el régimen de quimioterapia basada en fluoropirimidina u otro régimen de quimioterapia basada en gemcitabina o la quimiorradiación con fluoropirimidina. El NCCN también recomienda la terapia combinada de gemcitabina / cisplatino como una opción de categoría 1 para el colangiocarcinoma extrahepático metastásico, con regímenes basados en fluoropirimidina u otros regímenes de quimioterapia basados en gemcitabina como alternativas (43).

### **Resección quirúrgica**

La resección quirúrgica completa es la única terapia que brinda una posibilidad de curación. Desafortunadamente, solo el 10% de los pacientes

presentan una enfermedad en etapa inicial y son candidatos para la resección curativa. Los tumores intrahepáticos y de Klatskin requieren resección hepática, que puede no ser una opción para pacientes mayores con condiciones comórbidas. En un informe, el 15% de los pacientes con lesiones proximales eran candidatos para resecciones completas, con tasas más altas en pacientes con tumores medio-ductales (33%) o tumores distales (56%). La tasa de supervivencia para pacientes con tumores proximales puede ser del 40% si se obtienen márgenes negativos.

El trasplante de hígado ortotópico se considera para algunos pacientes con tumores proximales que no son candidatos para la resección debido a la extensión de la diseminación tumoral en el hígado. La serie más grande informa una tasa de supervivencia a 5 años del 53% y una tasa de respuesta patológica completa del 38% con radioterapia preoperatoria y quimioterapia. El trasplante de hígado puede tener un beneficio de supervivencia sobre los tratamientos paliativos, especialmente para pacientes con tumores en las etapas iniciales. Un estudio ha demostrado una tasa de supervivencia a 5 años superior al 80% en pacientes seleccionados (44).

Los tumores distales se resecan mediante el procedimiento de Whipple; los tumores de la región periampular tienen un pronóstico uniformemente mejor, con una tasa de supervivencia a largo plazo del 30-40%.

Los patrones de fracaso del tratamiento después de la cirugía curativa muestran tasas decepcionantes de lecho tumoral y recurrencia ganglionar regional. Este hallazgo puede deberse en parte a los estrechos márgenes patológicos; sin embargo, la tasa de fracaso del nodo regional es aproximadamente del 50% y la tasa de metástasis distal es del 30-40%. Las fallas se correlacionan con la etapa TNM. La quimioembolización

arterial transcatéter adyuvante para el colangiocarcinoma intrahepático se ha utilizado después de una cirugía curativa intentada, con una mejor supervivencia en pacientes con recidiva temprana (45).

Se requieren procedimientos paliativos si no se puede llevar a cabo el stent interno y/o no se desea o no se puede obtener un stent externo. El bypass quirúrgico, particularmente para tumores en el conducto biliar común, se debe realizar en tales casos.

### **2.2.3 COLANGIOSCOPIA POR SPYGLASS**

#### **2.2.3.1 SISTEMA SPYGLASS Y EQUIPAMIENTO COMPATIBLE**

*SpyGlass Direct Visualization System* es una plataforma integrada de productos que combina componentes de capital y dispositivos desechables de uno o varios usos. También es compatible con ciertas fibras de litotricia electrohidráulica (EHL) y sondas láser. Los componentes principales consisten en un videomonitor y el carro de viaje *SpyGlass* que aloja la fuente de luz, la cámara, el transformador de aislamiento y la bomba de irrigación con interruptor de pedal. Se proporciona un espacio adicional en el carro para un generador de EHL. Los dispositivos consumibles incluyen el catéter de acceso y entrega *SpyScope* desechable, una sonda óptica *SpyGlass* reutilizable y pinzas de biopsia desechables *SpyBite* (46).

El catéter de acceso y entrega *SpyScope* tiene una longitud de trabajo de 230 cm, un diámetro externo de 10 F y tres puertos separados: un puerto óptico para acomodar la sonda óptica *SpyGlass*, un puerto de irrigación que alimenta dos canales de riego dedicados de 0.6 mm, y un canal accesorio de 1.2 mm que puede acomodar las pinzas de biopsia *SpyBite*, fibras EHL

o una sonda láser de holmio. El fórceps de biopsia *SpyBite* tiene una longitud de trabajo de 286 cm, un diámetro de penetración de 4.1 mm y una espiga central para ayudar a asegurar pequeñas muestras de tejido. Para EHL, se puede utilizar el generador *Northgate Autolith iEHL* con la sonda biliar 1.9 F (Northgate Technologies Inc., Elgin, IL, EE. UU.). Las configuraciones iniciales típicas para el generador de EHL son 10 pulsos por segundo y una potencia de salida del 40%. La salida de potencia puede ajustarse según sea necesario hasta la salida máxima del 100%. Para la litotricia láser, se puede utilizar el láser *VersaPulse PowerSuite* de 20 vatios Holmium (con un ajuste constante de 0,8 Joules y 8 pulsos por segundo) con la fibra *SlimLine 365-µmBlue Jacket* (Lumenis Inc., Santa Clara, CA, EE. UU.). La sonda óptica *SpyGlass* es un paquete de fibra óptica de 6.000 píxeles que tiene un campo de visión de 70 °. Se puede reprocesar después de cada uso mediante desinfección de alto nivel, que se ha demostrado en experimentos *ex vivo* para ser eficaz y no producir un deterioro demostrable en la calidad de la imagen después de 20 usos. Con fines comparativos, la sonda óptica *SpyGlass* tiene una resolución óptica aproximadamente el doble que la del coledoscopio Olympus CHF BP30 (Olympus America Inc., Center Valley, PA, EE. UU.). Aunque no ha habido una comparación formal, la calidad de imagen de la sonda óptica *SpyGlass* sigue siendo inferior a la de los coledoscopios actualmente disponibles que utilizan imágenes de video. Además, la sonda de fibra óptica sigue siendo susceptible a rotura parcial durante el uso, lo que puede provocar la degradación de la imagen (47)(21).

Las mejoras adicionales con la plataforma *SpyGlass*, en comparación con los sistemas convencionales de colangioscopio, incluyen desviación de la punta en cuatro direcciones del *SpyScope*, capacidades de riego mejoradas, uso de un solo operador y diámetro más pequeño (10 F). En una simulación de laboratorio, la dirección desviada en cuatro direcciones aumentó el acceso a la biopsia con éxito y la biopsia simulada en 2,09 y 2,94 veces, respectivamente, en comparación con un sistema de control

que utilizó solo la dirección bidireccional. En el mismo estudio, las tasas de flujo de riego con pinzas de biopsia cargadas en el canal de trabajo fueron significativamente más altas en el sistema SpyGlass, en comparación con dos coledoscopios de control (CHF BP30, Olympus y FCP-9P, Pentax Medical Co., Montvale), NJ, USA). La ventaja de un sistema de operador único es evidente por sí misma como un beneficio de ahorro de tiempo, y el menor diámetro teóricamente puede permitir un mayor acceso en el sistema biliar. Los componentes de SpyGlass se pueden introducir a través de un duodenoscopio o colonoscopio que tiene un diámetro mínimo de canal de trabajo de 3,4 mm. El catéter SpyScope está atado al duodenoscopio o al colonoscopio mediante una correa de silastic justo debajo del canal de operación, de modo que un solo operador puede controlar ambos sistemas.

### **2.2.3.2 FACTIBILIDAD DEL USO DE SPYGLASS**

Las plataformas de colangiografía anteriores estaban plagadas de la necesidad de equipos caros y frágiles que requerían una configuración compleja y también necesitaban dos endoscopistas expertos. El sistema de visualización directa SpyGlass parece haber solucionado con éxito la mayoría de estos problemas. Por lo tanto, en nuestro centro, evaluamos prospectivamente la viabilidad de usar el sistema SpyGlass en la práctica diaria (48). Para los 83 procedimientos incluidos en la serie, el tiempo medio total del procedimiento (ERCP estándar más SpyGlass) fue de 64.3 min ( $\pm$  25.1), el tiempo total de SpyGlass fue de 27.5 min ( $\pm$  16.7) y el tiempo medio de visualización de SpyGlass fue de 14.2 min ( $\pm$  10.9). El muestreo de SpyBite se intentó en 37 procedimientos con un tiempo medio de muestreo de 12.1min ( $\pm$  6.34). La terapia dirigida por SpyGlass se realizó en 28 procedimientos con un tiempo de terapia promedio de 8.4 min ( $\pm$  14.57). En 20 procedimientos, la configuración del equipo SpyGlass (después de que

la CPRE había comenzado) tomó una media de 5 minutos ( $\pm 2.39$ ). Estos datos confirman que la coledocoscopia SpyGlass es clínicamente factible en una unidad de endoscopia ocupada.

### **2.2.3.3 INDICACIONES DIAGNOSTICAS**

La visualización directa y la biopsia de lesiones biliares indeterminadas es una de las principales indicaciones para la coledocoscopia SpyGlass. El diagnóstico preciso de estenosis biliares o defectos de llenado es esencial para la planificación adecuada del tratamiento. Ciertos indicadores visuales, como las masas intraductales o los vasos dilatados y tortuosos (los denominados vasos tumorales), se han descrito en la bibliografía como altamente específicos para las lesiones malignas del conducto biliar (49). La presencia de tales hallazgos puede sugerir malignidad, pero el diagnóstico definitivo requiere una evaluación histológica. Hubo escepticismo inicial con respecto al diámetro de apertura limitado de las pinzas SpyBite, que podría limitar la adquisición adecuada de tejido. Sin embargo, los estudios han demostrado que el rendimiento de muestreo del fórceps SpyBite en la obtención de tejido que es adecuado para la evaluación patológica oscila entre el 82% y el 97% (50). Un estudio prospectivo de diseño emparejado en nuestra institución utilizó el muestreo triple durante la CPRE para comparar las biopsias de minifórceps de SpyBite con los cepillos de citología estándar y las biopsias con fórceps estándar. En la evaluación patológica, la calidad de la muestra se consideró adecuada en 25 de 26 cepillados citológicos (96%), en 26 de 26 de las biopsias con fórceps estándar (100%) y en 25 de 26 biopsias con minifórceps SpyBite (96%) (22).

Es importante destacar que el muestreo dirigido por SpyGlass no solo proporciona muestras de biopsia que son adecuadas para la evaluación,

sino que, en última instancia, pueden asegurar el diagnóstico preciso del tejido. Sobre la base de los datos de tres ensayos prospectivos de alta calidad, la precisión diagnóstica de la biopsia con fórceps SpyBite para lesiones biliares indeterminadas oscila entre el 72% y el 85%, con una sensibilidad del 49% al 82%, una especificidad del 82% para 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 69% al 100%. La especificidad menor en un ensayo (82%) fue impulsada por los resultados de la biopsia que fueron inadecuados para la interpretación histológica en un análisis por intención de tratar (intention-to-treat analysis). En su mayor parte, sin embargo, tanto la especificidad como el valor predictivo positivo del muestreo de SpyBite se aproximan al 100%. Esto no es inesperado ni diferente de los métodos tradicionales de muestreo de tejido, como cepillado de citología y biopsia con fórceps estándar. Por otro lado, la limitación común entre los métodos de muestreo tradicionales (cepillado de citología y biopsias guiadas por fluoroscopia) ha sido la baja sensibilidad y el valor predictivo negativo, los cuales se deben a la tasa relativamente alta de resultados falsos negativos. La visualización colangioscópica puede evitar esta deficiencia al permitir la evaluación de la mucosa y biopsias dirigidas obtenidas bajo visión directa. La comparación directa de SpyBite fórceps biopsias con cepillado citológico y fórceps estándar biopsia en un estudio de seguimiento prospectivo a largo plazo mostró un aumento significativo en la sensibilidad (76.5% vs. 5.8% y 29.4%, respectivamente) y un valor predictivo negativo más alto (69.2% contra 36% y 42.8%, respectivamente). La sensibilidad de los cepillados citológicos (5,8%) en este estudio fue inusualmente baja, posiblemente debido al hecho de que el 69% de las lesiones se localizaron en la región hiliar o en el conducto biliar proximal. Otra posible explicación es la definición estricta de malignidad utilizada en este ensayo, ya que las muestras interpretadas como atípicas o sospechosas se consideraron benignas para el propósito del análisis. Sin embargo, usando la misma definición, la sensibilidad para la biopsia con fórceps SpyBite fue significativamente mayor con un 76.5%. Es importante destacar que la mayoría de las lesiones del conducto biliar

incluidas en este ensayo fueron intrínsecas (por ejemplo, colangiocarcinoma) (8,17,51).

La sensibilidad de la visualización de SpyGlass solo también se evaluó en dos de los ensayos prospectivos y resultó ser incluso mayor (84% -95%) que la biopsia de SpyBite (49% -82%). La mayor sensibilidad para la visualización sola puede explicarse por la capacidad de detectar no solo las lesiones epiteliales, sino también los tumores que causan la compresión extrínseca del sistema biliar. Sin embargo, ni los minifórceps SpyBite ni los fórceps estándar pueden dirigirse a lesiones extrínsecas a menos que el tumor haya penetrado en la mucosa biliar. Los resultados de uno de los ensayos prospectivos sugirieron este hecho, ya que la sensibilidad de la biopsia con fórceps SpyBite fue mucho mayor para las lesiones intrínsecas (66%) que para las extrínsecas (8%) malignas. Por el contrario, la sensibilidad de la impresión visual de SpyGlass sola 537 se vio menos comprometida para las lesiones extrínsecas (62%) que para las intrínsecas (84%) (15,24).

Desafortunadamente, la especificidad se ve comprometida al utilizar solo la visualización directa. No solo la compresión extrínseca puede deberse a una etiología benigna, sino que también ciertas enfermedades intraductales, como la colangitis esclerosante primaria, pueden tener una mucosa biliar irregular sin albergar malignidad. Esto puede conducir a resultados falsos positivos cuando la visualización colangioscópica se usa como única movilidad para el diagnóstico. Se necesitan más estudios para determinar si las técnicas de muestreo, como un mayor número de fórceps SpyBite, pueden mejorar la sensibilidad de la biopsia de SpyBite (51).

En resumen, la coledoscopia SpyGlass facilita significativamente el diagnóstico de las estenosis biliares malignas intrínsecas

(colangiocarcinoma) proporcionando un medio para la visualización directa de la lesión y asegurando un diagnóstico tisular en pacientes con un muestreo negativo previo. El rendimiento en pacientes con estenosis del conducto biliar debido a neoplasia maligna extrínseca (cáncer de páncreas) parece ser menor.

Las indicaciones de diagnóstico menos comunes para la colingoscopia SpyGlass incluyen la evaluación de lesiones quísticas en el tracto biliar, estadificación del colangiocarcinoma, verificación del aclaramiento de cálculos biliares, evaluación de la isquemia del conducto biliar después del trasplante hepático, investigación de hemobilia y evaluación de la afectación del conducto biliar. la presencia de un adenoma ampular.

#### **2.2.3.4 INDICACIONES TERAPEUTICAS**

La principal aplicación terapéutica para el sistema SpyGlass es la litotricia para cálculos biliares que permanecen después de que los métodos convencionales de CPRE han fallado. En la mayoría de los casos, los cálculos del conducto biliar se pueden extraer con éxito después de la esfinterotomía con el uso de balones de extracción o cestas de recuperación. Para piedras difíciles de remover, la litotricia mecánica ha sido el enfoque tradicional. Los cálculos biliares pueden ser difíciles de eliminar debido a uno o más factores, incluido el tamaño de la piedra, ubicación de la piedra (p. Ej., Conductos biliares intrahepáticos), cálculos con consistencia dura, piedras impactadas, forma de piedra (por ejemplo, forma de pistón), tamaño de la bilis conducto, forma del conducto biliar (p. ej., forma sigmoidea), bajo despegue del conducto cístico y la presencia de un divertículo periampular. Además, aunque CPRE se considera el estándar de oro para documentar la coledocolitiasis, está lejos de ser perfecto. Los colangiogramas estándar basados en fluoroscopia omiten

rutinariamente piedras o fragmentos de cálculos que quedan después de la litotricia. En estudios publicados recientemente, la CPRE anterior no identificó correctamente la coledocolitiasis en el 8% -16% de los casos remitidos para la coledocoscopia de SpyGlass. La coledocoscopia de SpyGlass ha demostrado ser beneficiosa para el diagnóstico inicial de cálculos del conducto biliar, para la documentación de la carga de cálculos residuales después de lo que se cree que es la eliminación completa del conducto biliar y, lo más importante, para el tratamiento de cálculos biliares difíciles de eliminar (22,48).

En una serie de investigaciones se ha documentado una alta tasa de éxito para la litotricia guiada por SpyGlass, que oscila entre el 90% y el 100%. Es importante destacar que la eliminación total de cálculos se logró en una sola sesión en la gran mayoría de los casos. Además, la coledocoscopia SpyGlass evitó el engorroso uso de la litotricia mecánica. La EHL se usa en la mayoría de los casos, pero también se ha descrito el uso de un láser de holmio para la litotricia. Otra ventaja distintiva de la plataforma SpyGlass, a diferencia de los coledocoscopios convencionales, son los canales de riego dedicados que permiten que un fuerte flujo de agua llene continuamente el sistema biliar con líquido, que es un requisito para un EHL efectivo.

Otras aplicaciones terapéuticas informadas del sistema SpyGlass incluyen el tratamiento de una estenosis biliar anastomótica trasplantada de hígado, el drenaje de la vesícula biliar transpapilar en la colecistitis aguda, la eliminación de un cuerpo extraño del conducto biliar y la asistencia en la colocación del alambre de guía. La EHL guiada por SpyGlass a través de un colonoscopio terapéutico también se ha utilizado con éxito en un paciente con coledocolitiasis y anatomía Roux-en-Y. Otra aplicación terapéutica pertinente de SpyGlass que se ha informado es para controlar la coledocolitiasis durante un embarazo en el primer trimestre.

Esta técnica permite la limitación o eliminación de la exposición a la radiación durante la extracción de cálculos, lo que la convierte en una herramienta atractiva para la terapia en pacientes embarazadas o jóvenes (48).

#### **2.2.3.5 OTROS USOS MISCELANEOS**

El sistema SpyGlass no solo se puede usar para evaluar el sistema biliar, sino que también se ha utilizado para evaluar la patología principal del conducto pancreático y para realizar maniobras terapéuticas en el conducto pancreático. Las tasas de éxito para pancreatoscopia (50% -60%) han sido más bajas que para colangioscopia, probablemente debido al calibre más pequeño del conducto pancreático. Se ha descrito una evaluación exitosa para la neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) y la terapia para los cálculos del conducto pancreático. También se ha descrito la recuperación de stents pancreáticos que habían migrado "corriente arriba" y que no podían eliminarse mediante CPRE sola (52).

Varios informes en la literatura han descrito la utilización "fuera de etiqueta" de SpyGlass, o partes específicas del sistema, para ayudar en aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas fuera del tracto biliar. El uso de la sonda óptica SpyGlass se ha utilizado con un prototipo de ecoendoscopio de visión directa para ayudar en el tratamiento de una anastomosis colónica completamente obstruida. En este caso, se utilizó la sonda óptica SpyGlass de 0,9 mm para confirmar la posición en el colon proximal después de la recanalización y antes de la dilatación con balón guiada por alambre de la anastomosis (53). Otro informe de caso describe el uso del sistema SpyGlass para visualizar y biopsiar una lesión quística pancreática de 8 cm que se caracterizó de manera incompleta por EUS. Se creó una pequeña abertura quística-gastrostomía antes de la introducción del catéter

SpyScope, y la intención fue evaluar y biopsiar una región hiperecogénica mal definida que se observa en la USE cerca de la pared del quiste. No se informaron complicaciones con ninguno de estos procedimientos (54).

### **2.2.3.6 CONTRAINDICACIONES**

Las contraindicaciones para colangioscopia incluyen las siguientes (55):

- Cualquier condición que impida que los pacientes sean sometidos a endoscopia.
- Pancreatitis aguda excluida por cálculos biliares.
- Coagulopatía no corregida con alto riesgo de sangrado.
- Anatomía alterada del tracto gastrointestinal superior que impide el acceso a la segunda porción del duodeno (p. Ej., Roux-en-Y).

## **CAPITULO 3: METODOLOGIA**

### **3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.1.1 LUGAR**

Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas, Avenida Abel Romerto Castillo y Av Juan Tanca Marengo S/N, Torre Vitalis 1, Guayaquil, Ecuador 090505

#### **3.1.2 PERIODO**

Desde junio del 2016 a junio del 2018.

### **3.1.3 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

La presente investigación es un estudio retrospectivo, de tipo descriptivo

### **3.1.4 POBLACION Y MUESTRA**

El universo del estudio está conformado por pacientes a los que se haya realizado una colangioscopía per-oral digital por Spyglass TM con fines diagnóstico y terapéuticos

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con lesiones de la vía biliar en estudio sometido a coledoscopia posterior a CPRE.
- Pacientes en los cuales se les haya tomado biopsia de las lesiones en vía biliar mediante coledoscopia.
- Pacientes en los cuales existan resultados de patología y/o seguimiento a los seis meses posteriores al procedimiento.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes menores de 18 años.
- Mujeres en estado de gestación.
- Cirugía intestinal previa (bypass gástrico) o cualquier anastomosis biliodigestivas.
- Muestra para biopsia insuficiente

### **OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Descripción</b>	<b>Indicador</b>	<b>Nivel de medición</b>
<b>Genero</b>	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes	Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;35 años</li> <li>• 35-45 años</li> <li>• &gt;45 años</li> </ul>
<b>Impresión Diagnostica POCS</b>	Mediante la observación de la lesión por colangioscopía, se llega a una impresión diagnostica	Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación crónica</li> <li>• Colangiocarcinoma</li> <li>• Adenoma del conducto biliar común</li> <li>• Colangitis crónica</li> <li>• otro</li> </ul>
<b>Efectos Adversos</b>	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento	Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Colangitis</li> <li>• Sangrado papilar</li> </ul>

	con un medicamento u otra terapia		
<b>Resultado de biopsia</b>	Resultado de análisis histopatológico de la biopsia tomada por colangioscopia	Registro Medico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación crónica</li> <li>• Colangiocarcinoma</li> <li>• Adenoma del conducto biliar común</li> <li>• Colangitis crónica</li> <li>• otro</li> </ul>
<b>Tamaño del lito</b>	Tamaño del lito medido mediante ecoendoscopia o colangiografía	Registro Medico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 22.5</math> mm</li> <li>• <math>\geq 22.5</math> mm</li> </ul>
<b>Propósito de la colangioscopia</b>	Razón por la cual se realizó la colangioscopia en el paciente	Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostico</li> <li>• Terapéutico</li> </ul>
<b>Tamaño del conducto biliar común distal</b>	Tamaño del conducto distal medido mediante ecoendoscopia	Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 15</math> mm</li> <li>• <math>\geq 15</math> mm</li> </ul>

<b>Numero de CPREs previas a la colangioscopía</b>	Numero de CPER que el paciente se realizó previamente al uso de la colangioscopía	Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• ≥3</li> </ul>
--	---	---------------	---

### **3.2 DESCRIPCION DE LOS INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACION**

Ingreso en el sistema del Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas previa a la autorización de la institución y cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión.

Una vez que ya se encuentren seleccionados los pacientes, se tomarán los datos del sistema en relación a su historia clínica.

Una vez obtenidos los datos, se procederá a elaborar la base de datos en Excel con las variables obtenidas en la historia clínica, se tabularán los datos y se utilizará estadística descriptiva por medio de la elaboración de gráficos y barras.

#### **Aspectos éticos y legales**

Para realizar la investigación se obtuvo previamente la autorización del Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas, para poder acceder a la información del sistema. Se elaboró una base de datos con la información del paciente, otorgándoles un código de manera que no involucre la

identidad de los pacientes. Beneficencia, autonomía y no maleficencia. Debido a que el diseño de la investigación es retrospectivo, no es necesario la realización de un consentimiento informado

### **3.3 MARCO LEGAL**

#### **LA LEY Y LA SALUD**

#### **CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR**

#### **CAPÍTULO SEGUNDO: DERECHOS DEL BUEN VIVIR**

#### **SECCIÓN SÉPTIMA: SALUD**

**Art. 32.-** La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

#### **CAPÍTULO TERCERO: DERECHO DE LAS PERSONAS Y GRUPOS DE ATENCIÓN PRIORITARIA**

**Art. 35.-** Las personas adultas mayores, niñas, niños y adolescentes, mujeres embarazadas, personas con discapacidad, personas privadas de libertad y quienes adolezcan de enfermedades catastróficas o de alta complejidad, recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado. La misma atención prioritaria recibirán las personas en situación de riesgo, las víctimas de violencia doméstica y sexual, maltrato infantil, desastres naturales o antropogénicos. El Estado prestará especial protección a las personas en condición de doble vulnerabilidad.

## **SECCIÓN PRIMERA: ADULTOS MAYORES**

**Art. 36.-** Las personas adultas mayores recibirán atención prioritaria y especializada en los ámbitos público y privado, en especial en los campos de inclusión social y económica, y protección contra la violencia. Se considerarán personas adultas mayores aquellas personas que hayan cumplido los sesenta y cinco años de edad.

**Art. 37.-** El Estado garantizará a las personas adultas mayores los siguientes derechos: 1. La atención gratuita y especializada de salud, así como el acceso gratuito a medicinas.

**Art. 38.-** El Estado establecerá políticas públicas y programas de atención a las personas adultas mayores, que tendrán en cuenta las diferencias específicas entre áreas urbanas y rurales, las inequidades de género, la etnia, la cultura y las diferencias propias de las personas, comunidades, pueblos y nacionalidades; asimismo, fomentará el mayor grado posible de autonomía personal y participación en la definición y ejecución de estas políticas. En particular, el Estado tomará medidas de: 1.

Atención en centros especializados que garanticen su nutrición, salud, educación y cuidado diario, en un marco de protección integral de derechos. Se crearán centros de acogida para albergar a quienes no puedan ser atendidos por sus familiares o quienes carezcan de un lugar donde residir de forma permanente.

## **SECCIÓN SEGUNDA: JÓVENES**

**Art. 39.-** El Estado garantizará los derechos de las jóvenes y los jóvenes, y promoverá su efectivo ejercicio a través de políticas y programas, instituciones y recursos que aseguren y mantengan de modo permanente su participación e inclusión en todos los ámbitos, en particular en los espacios del poder público. El Estado reconocerá a las jóvenes y los jóvenes como actores estratégicos del desarrollo del país, y les garantizará la educación, salud, vivienda, recreación, deporte, tiempo libre, libertad de expresión y asociación. El Estado fomentará su incorporación al trabajo en condiciones justas y dignas, con énfasis en la capacitación, la garantía de acceso al primer empleo y la promoción de sus habilidades de emprendimiento.

## **SECCIÓN CUARTA MUJERES EMBARAZADAS**

**Art. 43.-** El Estado garantizará a las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia los derechos a: 1. No ser discriminadas por su embarazo en los ámbitos educativo, social y laboral. 2. La gratuidad de los servicios de salud materna. 3. La protección prioritaria y cuidado de su salud integral y de su vida durante el embarazo, parto y posparto. 4. Disponer de las facilidades necesarias para su recuperación después del embarazo y durante el periodo de lactancia.

## **SECCIÓN QUINTA: NIÑOS Y ADOLESCENTES**

**Art. 44.-** El Estado, la sociedad y la familia promoverán de forma prioritaria el desarrollo integral de las niñas, niños y adolescentes, y asegurarán el ejercicio pleno de sus derechos; se atenderá al principio de su interés superior y sus derechos prevalecerán sobre los de las demás personas. Las niñas, niños y adolescentes tendrán derecho a su desarrollo integral, entendido como proceso de crecimiento, maduración y despliegue de su intelecto y de sus capacidades, potencialidades y aspiraciones, en un entorno familiar, escolar, social y comunitario de afectividad y seguridad. Este entorno permitirá la satisfacción de sus necesidades sociales, afectivo-emocionales y culturales, con el apoyo de políticas intersectoriales nacionales y locales.

**Art. 45.-** Las niñas, niños y adolescentes gozarán de los derechos comunes del ser humano, además de los específicos de su edad. El Estado reconocerá y garantizará la vida, incluido el cuidado y protección desde la concepción. Las niñas, niños y adolescentes tienen derecho a la integridad física y psíquica; a su identidad, nombre y ciudadanía; a la salud integral y nutrición; a la educación y cultura, al deporte y recreación; a la seguridad social; a tener una familia y disfrutar de la convivencia familiar y comunitaria; a la participación social; al respeto de su libertad y dignidad; a ser consultados en los asuntos que les afecten; a educarse de manera prioritaria en su idioma y en los contextos culturales propios de sus pueblos y nacionalidades; y a recibir información acerca de sus progenitores o familiares ausentes, salvo que fuera perjudicial para su bienestar. El Estado garantizará su libertad de expresión y asociación, el funcionamiento libre de los consejos estudiantiles y demás formas asociativas.

**Art. 46.-** El Estado adoptará, entre otras, las siguientes medidas que aseguren a las niñas, niños y adolescentes: 1. Atención a menores de seis años, que garantice su nutrición, salud, educación y cuidado diario en un marco de protección integral de sus derechos.

## **SECCIÓN SEXTA: PERSONAS CON DISCAPACIDAD**

**Art. 47.-** El Estado garantizará políticas de prevención de las discapacidades y, de manera conjunta con la sociedad y la familia, procurará la equiparación de oportunidades para las personas con discapacidad y su integración social. Se reconoce a las personas con discapacidad, los derechos a: 1. La atención especializada en las entidades públicas y privadas que presten servicios de salud para sus necesidades específicas, que incluirá la provisión de medicamentos de forma gratuita, en particular para aquellas personas que requieran tratamiento de por vida. 2. La rehabilitación integral y la asistencia permanente, que incluirán las correspondientes ayudas técnicas.

## **SECCIÓN SÉPTIMA: PERSONAS CON ENFERMEDADES CATASTRÓFICAS**

**Art. 50.-** El Estado garantizará a toda persona que sufra de enfermedades catastróficas o de alta complejidad el derecho a la atención especializada y gratuita en todos los niveles, de manera oportuna y preferente.

## **CAPITULO 4: ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS**

#### 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIAL DE LOS RESULTADOS

Se estudiaron un total de 279 historias clínicas de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión ya descritos previamente, incluyendo los casos diagnósticos y terapéuticos del estudio, las características demográficas se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características Demográficas.**

<b>(n=279)</b>	
<b>Edad (años), media (rango)</b>	61.7 (18-93)
<b>Sexo, femenino (n, %)</b>	163 (58.4)
<b>Propósito de la POCS, no. (%)</b>	
Diagnostico	153 (54.8)
Terapéutico	126 (45.2)
<b>CPRE previas, no. (%)</b>	
0	90 (32.3)
1	155 (55.6)
2	22 (7.9)
≥3	12 (4.3)

POCS: *Per Oral Cholangioscopy*. (colangioscopia per-oral)  
 CPRE: Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica.

Según el sexo de los pacientes se pudo observar que 163 son de sexo femenino correspondientes al 58.4% y 116 de sexo masculino que corresponde al 41,6%.

#### **Grupo diagnóstico de POCS**

La edad media fue de 64 (18-93), y 87/153 fueron mujeres (tabla 2).

**Tabla 2. POCS diagnóstico.**

<b>(n=153)</b>	
<b>Edad (años), media (rango)</b>	64 (18-93)
<b>Sexo, Femenino (%)</b>	87 (56.9)
<b>CPRE previas, No. (%)</b>	
0	67 (43.8)
1	63 (41.2)

2 15 (9.8)

≥3 8 (5.2)

**Biopsia diagnostica por POCS, No. (%)**

Realizada 151 (98.7)

No Realizada\* 2 (1.3)

**Muestra de tejido** 144/153 (94.1)

**adecuada para examen**

**histológico, No. (%)**

**Diagnostico**

**histopatológico, No. (%)**

Adenocarcinoma 12 (7.9)

Adenoma 5 (3.3)

carcinoma metastásico 1 (0.7)

Cistoadenocarcinoma de 1 (0.7)

cabeza pancreática

mucinoso

Colangiocarcinoma 43 (28.1)

Colangitis crónica 1 (0.7)

Colangitis esclerosante 2 (1.3)

Fibroma 1 (0.7)

Hepatocarcinoma 1 (0.7)

Linfadenitis crónica 1 (0.7)

Inflamación aguda 4 (2.6)

Inflamación crónica 63 (41.2)

Inflamación micotica 3 (2.0)

Inflamación parasítica 4 (2.6)

Tumor mucinoso intraductal 2 (1.3)

del páncreas

---

**POCS:** *Per Oral Cholangioscopy*

\*Correspondió a una compresión externa

La indicación para este procedimiento fue una estenosis no determinada del conducto biliar (82/153 [53,6%]), sospecha de tumor biliar (63/153 [41,2%]), sospecha de tumor del conducto pancreático (3/153 [2%]), vesícula biliar tumor (2/153 [1.3%]), lesión de quiste (2/153 [1.3%]) y estenosis del conducto hepático después del trasplante de hígado (1/153 [0.7%]). El sitio objetivo y la apariencia fueron: conducto quístico (3,3%), conducto biliar común (64,7%), conducto hepático común (15,7%), compresión biliar extrínseca secundaria a un ganglio celíaco agrandado (1,3%), hilio hepático (8,5%), conducto intrahepático izquierdo (1,3%), conducto pancreático principal (3,3%) y vesícula biliar (2%).

142/153 (92.8%) pacientes no informaron eventos adversos, un paciente experimentó colangitis después del procedimiento (0.7%), otro paciente desarrolló colecistitis aguda (0.7%) después del procedimiento, cinco pacientes experimentaron pancreatitis leve-aguda (3.3%), y cuatro pacientes mostraron estigmas de sangrado en la papila (2.6%). En el 98,7% de los pacientes, se tomaron muestras de biopsia con fórceps SpyBite, excepto en aquellos pacientes con compresión externa biliar, en los que no se realizó una muestra de biopsia. En 144/153 (94,1%) de los pacientes, se obtuvo una muestra de tejido adecuada para el examen histológico. Los datos anteriores, las CPRE anteriores y el diagnóstico histopatológico se resumen en la Tabla 2. La relación entre las CPRE anteriores y el desarrollo de eventos adversos relacionados con el procedimiento después de un POCS diagnóstico no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,876$ ) y son resumidos en la Tabla 3.

### **Tabla 3.**

Relación entre la historia de CPRE previas y el desarrollo de eventos adversos durante la POCS diagnóstica.

<b>Numero de CPREs previas</b>	<b>Eventos adversos (n=11)</b>	<b>Sin eventos adversos (n=142)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>0</b>	5 (45.5)	62 (43.7)	0.876
<b>1</b>	5 (45.5)	58 (40.8)	
<b>2</b>	1 (9.0)	14 (9.9)	
<b>3</b>	0	8 (5.6)	

CPRE: Colangiopancreatografía retrograda endoscópica.

POCS: *Per Oral Cholangioscopy*. (Colangioscopia per-oral)

La precisión global fue del 93,8%. La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, la razón de probabilidad positiva y negativa del procedimiento diagnóstico por POCS fueron del 98%, 91%, 88%, 99%, 10.45 y 0.02, respectivamente (Tabla 4).

**Tabla 4.**

Precisión general del diagnóstico POCS diagnóstico.

<b>Diagnóstico de malignidad</b>	<b>%</b>	<b>95% CI</b>
Sensibilidad	98	(91-100)
Especificidad	91	(82-96)
Valor Predictivo Positivo	88	(78-95)
Valor Predictivo Negativo	99	(93-100)

Razón de Probabilidad Positiva	10.45	(5.4 – 20.2)
Razón de Probabilidad Negativa	0.02	(0.00 – 0.1)

POCS: *Per Oral Cholangioscopy* (Colangioscopia per-oral)

### Grupo de POCS terapéutico

La edad media fue de 58,4 (19-92) siendo mujeres 76/126 (60,3%). La principal indicación de un procedimiento terapéutico de POCS fue la coledocolitiasis (107/126 [84,9%]). 92/126 (73%) tenían una CPRE anterior realizada. El 91,3% de los litos estaban ubicados en el conducto biliar común, el resto de las características se encuentran en la Tabla 5.

#### Tabla 5.

Principales características del grupo de POCS terapéutico: litotricia.

<b>(n=126)</b>	
<b>Edad (años), mediana (rango)</b>	58.4 (19-92)
<b>Sexo, Femenino (%)</b>	76 (60.3)
<b>Indicación del POCS terapéutico, no. (%)</b>	
Coledocolitiasis	107 (84.9)
Coledocolitiasis mas estenosis del conducto biliar post colecistectomía	1 (0.8)
Coledocolitiasis mas estenosis indeterminada del conducto biliar	3 (2.4)
Coledocolitiasis mas estenosis del conducto hepático post trasplante hepático	1 (0.8)
Coledocolitiasis mas lesión tumoral	13 (10.3)

Pancreatitis crónica por litiasis del conducto pancreático principal	1 (0.8)
<b>CPREs previas, No. (%)</b>	
0	23 (19.3)
1	92 (73.0)
2	7 (5.6)
≥3	4 (3.2)
<b>Localización del lito en conducto biliar evaluado por POCS, no. (%)</b>	
Conducto cístico	3 (2.4)
Conducto cístico y conducto hepático común	2 (1.6)
Conducto hepático común	115 (91.3)
Conducto hepático común y conducto hepático izquierdo	1 (0.8)
Conducto hepático derecho	1 (0.8)
Conducto hepático izquierdo	1 (0.8)
Conducto hepático derecho e izquierdo	2 (1.6)
Conducto pancreático principal	1 (0.8)

En el 76,2% de los casos se logró una eliminación completa de los litos pancreatobiliares. El 19,9% de los pacientes tenía más de tres cálculos biliares. El tamaño medio de los cálculos fue de 18 mm (8-40), según las evaluaciones EUS y MRCP. En el 61.9% de los pacientes se logró una litrotisia pancreatobiliar completa en una sola sesión.

Los dispositivos utilizados durante la terapia de extracción del lito fueron el balón (98,4%) y balón más cesta de recuperación (1,6%). El 80,7% de los pacientes tenían CPRE anteriores y colocación de stent biliar. El número

medio de descargas de EHL fue 1000 (rango: 300-1700). La permanencia media del stent biliar previo al POCS fue de 4 meses (rango: 0-22). El 54,8% de los pacientes tenía un diámetro del conducto biliar común distal superior a 15 mm. 21/126 (16,7%) de los pacientes tuvieron una extensión adicional de la esfinterotomía previa, 23/126 (18,3%) tuvieron dilatación con esfinterotomía con balón y 7/126 (5,6%) tuvieron ambos procedimientos. El 91,3% de los pacientes no reportaron ningún evento adverso relacionado con el procedimiento. Un caso experimentó pancreatitis aguda leve relacionada al POCS secundaria a cálculos biliares que mejoró con el manejo clínico, y 10/126 tuvieron un sangrado que se resolvió con el manejo endoscópico (Tabla 6).

**Tabla 6.**

**Características del procedimiento de EHL vía POCS**

---

**Numero de litos, no. (%)**

1	74 (58.7)
2	27 (21.4)
≥3	25 (19.9)

**Tamaño de litos (mm), media (rango)**

18 (8-40)

**Dispositivos usados durante la terapia de litos, no. (%)**

Balón	124 (98.4)
Balón y cesta de recuperación	2 (1.6)

**Sesiones de litotricia, no. (%)**

1	78 (61.9)
2	33 (26.2)
≥3	15 (11.9)

**Permanencia de stent previo POCS (meses), media (rango)** 4 (0-22)

<b>Tamaño del conducto biliar común distal, no. (%)</b>	
<15 mm	57 (45.2)
>15 mm	69 (54.8)
<b>Procedimientos adicionales, no. (%)</b>	
Ninguno	75 (59.5)
Extensión de esfinterotomía	21 (16.7)
Dilatación por balón	23 (18.3)
Extensión de esfinterotomía más dilatación por balón	7 (5.6)
<b>Aclaramiento completo del conducto mediante la eliminación total de litos, no. (%)</b>	96 (76.2)
<b>Eventos adversos, no. (%)</b>	
Ninguno	115 (91.3)
Pancreatitis aguda leve	1 (0.8)
Sangrado	10 (7.9)

En el 23,8% de los pacientes en los que no se logró una eliminación completa de los cálculos mediante POCS, se intentó una resolución quirúrgica.

#### **4.2 ANALISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO DE RESULTADOS**

De acuerdo con el análisis bivariado, el número de cálculos, el tamaño y el diámetro del conducto biliar común distal se relacionaron con una extracción total de cálculos sin éxito. En el análisis multivariado, el *odds ratio* para el número de cálculos, el tamaño y el diámetro del conducto biliar común distal fue 1.276 (1.176 - 1.385;  $p < 0.001$ ), 1.020 (1.008 - 1.032;  $p < 0.001$ ) y 0.934 (0.819 - 1,066;  $p = 0,315$ ), respectivamente (Tabla 7).

#### **Tabla 7.**

Relación entre los datos asociados a litotricia vs. El aclaramiento parcial del conducto mediante la eliminación parcial del lito.

	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
	OR	CI 95%	Valor- p	OR	CI 95%	Valor- p
<b>Edad (años)</b>	1.009	(0.988 – 1.030)	0.398	-	-	-
<b>Genero (femenino)</b>	1.017	(0.432 – 2.335)	0.968	-	-	-
<b>Presencia de lesiones tumorales</b>	0.235	(0.012 – 1.277)	0.174	-	-	-
<b>CPREs previas</b>	1.140	(0.940 – 1.383)	0.183	-	-	-
<b>Numero de litos</b>	<b>4.116</b>	<b>(2.388 – 7.515)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.276</b>	<b>(1.176 – 1.385)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tamaño de litos (18.5 mm)</b>	<b>1.116</b>	<b>(1.036 – 1.209)</b>	<b>0.004</b>	<b>1.020</b>	<b>(1.008 – 1.032)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Numero de sesiones de litotricia</b>	0.777	(0.168 – 2.675)	0.713	-	-	-
<b>Permanencia del stent (meses)</b>	1.030	(0.906 – 1.164)	0.629	-	-	-
<b>Calibre del conducto biliar común distal (&gt;15 mm)</b>	0.456	(0.193 – 1.042)	0.065	0.934	(0.819 – 1.066)	0.315

OR: *odds ratio*

CI: Intervalo de confianza

CPRE: colangiopancreatografía retrograda endoscópica

La relación entre el tamaño de los litos y la eliminación total no exitosa de los litos no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.075$ ). Un tamaño de lito inferior a 18,5 mm tiene un menor riesgo de una extracción sin éxito del lito (OR: 0.163, IC 95%: 0.056 - 0.414;  $p < 0.001$ ) (Tabla 8).

**Tabla 8.**

Relación entre el tamaño de los litos vs. El aclaramiento parcial del conducto mediante la eliminación total sin éxito del lito.

	Remoción parcial del lito (n=30)	Remoción total del lito (n=96)	OR	95% CI	p-vale
<b>Tamaño del lito (mm), media (rango)</b>	22.5 (13 – 35)	16 (8 – 40)	-	-	0.075
<b>Tamaño de los litos*, no. (%)</b>			0.163	(0.056 – 0.414)	<0.001
>18.5 mm	24 (80.0)	38 (39.6)			
≤18.5 mm	6 (20.0)	58 (60.4)			

\* Valor de corte para el tamaño de los litos establecido con el índice de Youden.

OR: *odds ratio*

CI: intervalo de confianza.

## CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio se realizó en 279 pacientes del Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas que requerían una intervención tanto terapéutica o diagnóstica mediante colangioscopia per-oral digital por Spyglass (POCS) en vía biliar durante los años 2016 al 2018. Debido a que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) presenta limitaciones, principalmente la observación indirecta de las lesiones y litos de la vía biliar mediante métodos de contraste, la POCS viene a ser un método innovador y utilitario para las enfermedades relacionadas a la vía biliar, teniendo como principal característica la observación directa de las lesiones y litos mediante el uso de fibra óptica. El presente estudio demostró la gran utilidad diagnóstica de esta herramienta, teniendo una sensibilidad y especificidad de 98 y 91 respectivamente, mientras que en el lado terapéutico, de 126 pacientes sometidos a la terapia de litos, en 96 de estos se alcanzó una remoción completa del lito, teniendo un menor riesgo de una remoción total no exitosa aquellos que tenían litos menores de 18,5 mm. Existen otros estudios (56)(17,26) en los que los resultados ya expuestos concuerdan con sus resultados, destacando a Toshio Kurihara et al(56), en el año 2016, con una base de 148 pacientes, concluyó que La SOCPs (*single-operator cholangiopancreatocopy*) con visualización directa y biopsia para diagnóstico y la terapia dirigida por SOCPs para enfermedades biliares y pancreáticas se pueden realizar de manera segura con una alta tasa de éxito. A pesar de que la impresión diagnóstica de las lesiones de la vía biliar va a depender mucho del operador, la observación directa de estas aumenta significativamente el acertamiento del operador del tipo de lesión concordando con la biopsia realizada posteriormente.

## CAPITULO 6: REFERENCIAS

1. Instituto Nacional De Estadística y Censos. Instituto Nacional De Estadística y Censos [Internet]. 2017. Available from: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
2. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(1):1–10.
3. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP): A study of 10,000 cases. *Gastroenterology* [Internet]. 1976;70(3):314–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80139-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80139-4)
4. Draganov P V., Chauhan S, Wagh MS, Gupte AR, Lin T, Hou W, et al. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: A prospective, long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2012;75(2):347–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2011.09.020>
5. Kisch W, Koch H, Demling L. Reports on New Instruments. 1976;8:172–4.
6. Y. Urakami, E. Seifert HBD. Peroral Direct Cholangioscopy ( PDCS ) Using Routine Endoscopic visualization of the biliary. 1977;9:27–30.
7. Parsi MA. Peroral cholangioscopy in the new millennium. *World J Gastroenterol.* 2011;17(1):1–6.
8. Woo YS, Lee JK, Oh SH, Kim MJ, Jung JG, Lee KH, et al. Role of SpyGlass peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions. *Dig Dis Sci.* 2014;59(10):2565–70.

9. Pereira P, Peixoto A, Andrade P, Macedo G. Peroral cholangiopancreatography with the SpyGlass(R) system: what do we know 10 years later. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26(2):165–70.
10. Almora Carbonell CL, Arteaga Prado Y, Plaza González T, Prieto Ferro Y, Hernández Hernández Z. Diagnóstico clínico y epidemiológico de la litiasis vesicular. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [Internet].* 2012;16(1):200–14. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942012000100021](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942012000100021)
11. Ridditid W, Luangsukrerk T, Angsuwatcharakon P, Piyachaturawat P, Aumpansub P, Hurst C, et al. Uncomplicated common bile duct stone removal guided by cholangioscopy versus conventional endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc Other Interv Tech [Internet].* 2017;0(0):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-017-5966-2>
12. Wong J, Tang R, Teoh A, Sung J, Lau J. Efficacy and safety of novel digital single-operator peroral cholangioscopy-guided laser lithotripsy for complicated biliary stones. *Endosc Int Open [Internet].* 2017;05(01):E54–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-118701>
13. Trottier-tellier F, Harvey L, Baillargeon J. Risk Evaluation of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Contrast Media Allergic-Like Reaction : A Single Centre Experience. 2018;2018.
14. Parihar V, Moran C, Maheshwari P, Cheriyan D, Toole AO, Murray F, et al. Measuring the value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography activity : an opportunity to stratify endoscopists on the basis of their value. 2018;1–4.
15. Ogawa T, Ito K, Koshita S, Kanno Y, Masu K, Kusunose H, et al. Usefulness of cholangioscopic-guided mapping biopsy using

- SpyGlass DS for preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma : a pilot study. 2018;199–204.
16. Kahaleh M. Spyglass Direct Visualization System MOTHER BABY SYSTEM AND PERORAL. 2012;277:316–8.
  17. Aljebreen A, Alharbi O, Azzam N, Almadi M. Efficacy of spyglass-guided electrohydraulic lithotripsy in difficult bile duct stones. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(6):366. Available from: <http://www.saudijgastro.com/text.asp?2014/20/6/366/145329>
  18. Manta R, Frazzoni M, Conigliaro R, Maccio L, Melotti G, Dabizzi E, et al. SpyGlass® single-operator peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions: A single-center, prospective, cohort study. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2013;27(5):1569–72.
  19. Endoscopia Digestiva. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*; 2011.
  20. Syam AF, Wafa S, Makmun D. The Role of Per Oral Cholangiopancreatography (POCPS) in Complicated Pancreaticobiliary Disease. *Acta Med Indones*. 2015;47(2):169–71.
  21. Itoi T, Moon JH, Waxman I. Current status of direct peroral cholangioscopy. *Dig Endosc*. 2011;23(SUPPL. 1):154–7.
  22. Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R, Lakhtakia S, Tandan M, Darisetty S, et al. Role of single-operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: A single-center, prospective study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2011;74(3):511–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2011.04.034>
  23. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video){A figure is presented}. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(6):832–41.

24. Siddiqui AA, Mehendiratta V, Jackson W, Loren DE, Kowalski TE, Eloubeidi MA. Identification of Cholangiocarcinoma by Using the Spyglass Spyscope System for Peroral Cholangioscopy and Biopsy Collection. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;10(5):466–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.12.021>
25. Kawakubo K, Isayama H, Sasahira N, Kogure H, Takahara N, Miyabayashi K, et al. Clinical utility of single-operator cholangiopancreatography using a SpyGlass probe through an endoscopic retrograde cholangiopancreatography catheter. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(8):1371–6.
26. Kalaitzakis E, Webster GJ, Oppong KW, Kallis Y, Vlavianos P, Huggett M, et al. Diagnostic and therapeutic utility of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary lesions and bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(6):656–64.
27. Ministerio de Salud Publica. Prioridades de Investigacion en Salud, 2013 - 2017 [Internet]. 2017. Available from: [https://www.ucuenca.edu.ec/images/facu\\_medicina/Investigacion/PRIORIDADES\\_INVESTIGACION\\_SALUD2013-2017 \(1\).pdf](https://www.ucuenca.edu.ec/images/facu_medicina/Investigacion/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017%20(1).pdf)
28. Center SA. Diseases of the Gallbladder and Biliary Tree. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract*. 2009;39(3):543–98.
29. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2006;368(9531):230–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16844493>
30. Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A study of 156 consecutive patients. *Hepatology*. 2013;58(3):1105–10.
31. Halldestam I, Kullman E, Borch K. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample. *Br J Surg*. 2009;96(11):1315–22.

32. Wang HH, Liu M, Clegg DJ, Portincasa P, Wang DQH. New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* [Internet]. 2009;1791(11):1037–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbaliip.2009.06.006>
33. Stogryn S, Metcalfe J, Vergis A, Hardy K. Does ultrasonography predict intraoperative findings at cholecystectomy? An institutional review. *Can J Surg*. 2016;59(1):12–8.
34. Yao CC, Huang SM, Lin CC, Ho LC, Chang SW, Chen HM, et al. Assessment of common bile duct using laparoscopic ultrasound during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*. 2009;19(4):317–20.
35. Mahid SS, S.Jafri N, Brangers BC, Minor KS, Hornung CA, Galandiuk S. Meta-analysis of cholecystectomy in symptomatic patients with positive hepatobiliary iminodiacetic acid scan results without gallstones. *Arch Surg*. 2009;144(2):180–7.
36. Consensus NIH, Statements S. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements*. 2002;19(1):1–26.
37. Grubnik V V., Tkachenko AI, Ilyashenko V V., Vorotyntseva KO. Laparoscopic common bile duct exploration versus open surgery: Comparative prospective randomized trial. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2012;26(8):2165–71.
38. Khan SA, Emadossady S, Ladep NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: Is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(4):848–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.015>
39. Von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, Plentz RR, Weismüller TJ,

- Wedemeyer H, et al. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(9):1092–8.
40. Witjes CDM, Karim-Kos HE, Visser O, De Vries E, Ijzermans JNM, De Man RA, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a low endemic area: Rising incidence and improved survival. *Hpb*. 2012;14(11):777–81.
  41. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: A multicenter case-control study. *Hepatology*. 2000;31(1):7–11.
  42. Kida M, Miyazawa S, Iwai T, Ikeda H, Takezawa M, Kikuchi H, et al. Endoscopic management of malignant biliary obstruction by means of covered metallic stents: primary stent placement vs. re-intervention. *Endoscopy [Internet]*. 2011;43(12):1039–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21971926>
  43. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol*. 2005;16(SUPPL. 2):93–6.
  44. Sapisochín G, de Sevilla EF, Echeverri J, Charco R. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Current status and new insights. *World J Hepatol*. 2015;7(22):2396–403.
  45. Shen WF, Zhong W, Liu Q, Sui CJ, Huang YQ, Yang JM. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma after curative surgery: Retrospective control study. *World J Surg*. 2011;35(9):2083–91.
  46. Draganov P. The SpyGlass?? direct visualization system for cholangioscopy. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;4(7):469–70.
  47. Information P, Direct S, Probe V, Catheter D. SpyGlass™ Direct Visualization System SpyGlass™ Direct Visualization System ( ctd .).

48. Seelhoff A, Schumacher B, Neuhaus H. Single operator peroral cholangioscopic guided therapy of bile duct stones. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18(3):346–9.
49. Kim HJ, Kim MH, Lee SK, Yoo KS, Seo DW, Min Y II. Tumor vessel: A valuable cholangioscopic clue of malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(5):635–8.
50. Maydeo A, Kwek BEA, Bhandari S, Bapat M, Dhir V. Single-operator cholangioscopy-guided laser lithotripsy in patients with difficult biliary and pancreatic ductal stones (with videos). *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2011;74(6):1308–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.047>
51. Williamson JB, Draganov P V. The Usefulness of spyglass choledochoscopy in the diagnosis and treatment of biliary disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(6):534–41.
52. Kantsevoy S V., Frolova EA, Thuluvath PJ. Successful removal of the proximally migrated pancreatic winged stent by using the SpyGlass visualization system. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2010;72(2):454–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2009.11.029>
53. Rahimi A, Ejtehadi F. SpyGlass Pancreatotomy and Successful Retrieval of a Proximally Migrated Pancreatic Stent; Unusual Case and Technical Tips. *Middle East J Dig Dis* [Internet]. 2016;8(3):232–4. Available from: <http://mejdd.org/index.php/mejdd/article/view/1648.pdf>
54. De Lusong MA, Shah JN, Soetikno R, Binmoeller KF. Treatment of a completely obstructed colonic anastomotic stricture by using a prototype forward-array echoendoscope and facilitated by SpyGlass (with videos). *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2008;68(5):988–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2008.05.028>
55. Draganov P. The SpyGlass?? direct visualization system for

cholangioscopy. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;4(7):469–70.

56. Kurihara T, Yasuda I, Isayama H, Tsuyuguchi T, Yamaguchi T, Kawabe K, et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography in biliopancreatic diseases: Prospective multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1891–901.