Rev Colomb Cir. 2025;40:364-77
https://doi.org/10.30944/20117582.2666

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Biomarcadores clásicos y nuevos como predictores potenciales en patología biliar y coledocolitiasis. Revisión sistemática

Classic and novel biomarkers as potential predictors in biliary pathology and choledocholithiasis. Systematic review

Juan Pablo Ortega-Erazo, MD[1], Luis Fernando Pino, MD[1], Frank Sauza, MD[1], Naydu Acosta, MD, PhD[1], Luz Elena Triana, Bio., PhD[1]

1 Programa de medicina, Facultad de Salud, Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia.

Resumen

Introducción. La colelitiasis es una afección común en las poblaciones occidentales, con una alta prevalencia en Colombia, que obliga a un número considerable de cirugías anualmente. Algunos factores como la saturación de colesterol en la bilis y la hipomotilidad de la vesícula biliar contribuyen a la formación de los cálculos. Los métodos de diagnóstico tradicionales se complementan con indicadores, como el antecedente de pancreatitis biliar. El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia de los biomarcadores para hacer el diagnóstico y establecer un pronóstico de la patología biliar.

Métodos. Se estableció una pregunta de investigación y se desarrolló una ecuación de búsqueda específica siguiendo las directrices PRISMA para la selección de estudios relevantes.

Resultados. Se identificaron varios biomarcadores prometedores, incluyendo ácidos grasos, enzimas hepáticas, oligoelementos, lisofosfatidilcolina, ácidos grasos libres y Ca 19-9, junto con la eficacia de los biomarcadores clásicos en el diagnóstico de coledocolitiasis, como la bilirrubina total y la PCR.

Conclusión. Los oligoelementos, en particular hierro, calcio y zinc, muestran un potencial significativo para mejorar el diagnóstico de la patología biliar, incluida la coledocolitiasis, debido a su asociación fisiopatológica directa, la alta sensibilidad y especificidad comparables o incluso superiores a los biomarcadores clásicos, su complementariedad con estos últimos, la capacidad de detección temprana y la accesibilidad en la práctica clínica. Sin embargo, se requiere más investigación para validar su uso clínico en estos contextos.

Palabras clave: cálculos biliares; colelitiasis; coledocolitiasis; biomarcadores; diagnóstico; pronóstico.

Fecha de recibido: 19/06/2024 - Fecha de aceptación: 17/08/2024 - Publicación en línea: 21/11/2024
Correspondencia: Luz Elena Triana, Carrera 109 #22 -00, Cañasgordas, Cali, Valle del Cauca. Teléfono: +57 3137438127
Dirección electrónica: luz.trianav@unilibre.edu.co
Citar como: Ortega-Erazo JP, Pino LF, Sauza F, Acosta N, Triana LE. Biomarcadores clásicos y nuevos como predictores potenciales en patología biliar y coledocolitiasis. Revisión sistemática. Rev Colomb Cir. 2025;40:364-77. https://doi.org/10.30944/20117582.2666
Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es

Abstract

Introduction. Cholelithiasis is a common condition in Western populations, with a high prevalence in Colombia, which requires a considerable number of surgeries annually. Some factors, such as cholesterol saturation in the bile and gallbladder hypomotility contribute to stone formation. Traditional diagnostic methods are complemented by indicators, such as a history of biliary pancreatitis. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of biomarkers to make the diagnosis and establish a prognosis of biliary pathology.

Methods. A research question was established and a specific search equation was developed following PRISMA guidelines for the selection of relevant studies.

Results. Several promising biomarkers were identified, including fatty acids, liver enzymes, trace elements, lysophosphatidylcholine, free fatty acids, and Ca 19-9, along with the efficacy of classical biomarkers in the diagnosis of choledocholithiasis, such as total bilirubin and PCR.

Conclusion. Trace elements, in particular iron, calcium, and zinc, show significant potential to improve the diagnosis of biliary pathology, including choledocholithiasis, due to their direct pathophysiological association, high sensitivity and specificity comparable to or even superior to classic biomarkers, their complementarity with the latter, the capacity for early detection and accessibility in clinical practice. However, more research is required to validate their clinical use in these contexts.

Keywords: gallstones; cholelithiasis; choledocholithiasis; biomarkers; diagnostic; prognosis.

Introducción

La vesícula biliar tiene una función como reservorio de la bilis, que es esencial para el metabolismo de las grasas. Cuando hay un desequilibrio en los componentes de la bilis, como colesterol, lecitina y sales biliares, pueden formarse cristales o cálculos biliares (o colelitiasis), los cuales suelen quedarse en el interior de la vesícula biliar (colecistolitiasis), aunque pueden migrar a la vía biliar intra o extrahepática (coledocolitiasis) [1].

Dentro de los factores relevantes para la formación de cálculos biliares está la saturación de la bilis con colesterol, que ocurre cuando hay una cantidad excesiva de colesterol en relación con solubilizantes como las sales biliares y la lecitina [1]. Esto puede deberse a una secreción aumentada de colesterol por parte del hígado, a una disminución en la cantidad de sales biliares o lecitina, o una combinación de ambos. La hipomotilidad de la vesícula biliar también desempeña un papel crucial ya que la contracción adecuada es necesaria para vaciar la bilis de manera eficiente hacia los conductos biliares [2]. Cuando la bilis tiende a estancarse, se facilita la formación de cálculos biliares debido a la concentración de componentes biliares. La colelitiasis, en consecuencia, es el resultado de una interacción compleja entre la composición de la bilis, la función de la vesícula biliar y su motilidad.

Otros factores que contribuyen al desarrollo de la colelitiasis incluyen el sexo femenino, la edad avanzada, la obesidad, la dieta rica en grasas y la predisposición genética [3]. Por eso, comprender los mecanismos fisiopatológicos es fundamental para el diagnóstico y el manejo adecuado de esta afección en la práctica clínica, con mayor relevancia en los servicios de cirugía general.

En las poblaciones occidentales la colelitiasis es una enfermedad frecuente. Se estima que, en los Estados Unidos alrededor del 10 al 15 % de la población padece esta condición, lo que genera cerca de 670.000 cirugías de extracción de la vesícula biliar cada año. En Colombia, en un estudio realizado en el Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá en 2011, se observó que el 8,6 % de una muestra de pacientes presentaba colelitiasis y entre el 10% y 30% también padecían coledocolitiasis [3].

A su vez, la colecistitis es la afección inflamatoria de la vesícula biliar. Los criterios de Tokio 2018, derivados de una rigurosa revisión de la literatura y la experiencia clínica, proporcionan

una guía sistemática para el diagnóstico y la clasificación de la colecistitis aguda, lo que ayuda a mejorar la precisión y la consistencia en la atención al paciente [4,5]. Se basan en la combinación de hallazgos clínicos, de laboratorio e imagenológicos.

Las pruebas de laboratorio consistentes con la presencia de inflamación aguda, considerados biomarcadores clásicos, que apoyan el diagnóstico de colecistitis son los niveles séricos elevados de las enzimas hepáticas (bilirrubina total y directa, alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina [ALP]), así como los marcadores de inflamación sistémica (proteína C reactiva (PCR) y recuento de leucocitos).

La ecografía abdominal es la imagen de elección para el diagnóstico de colecistitis, y en los criterios de Tokio 2018 se establece la presencia de cambios característicos, como el engrosamiento de la pared vesicular, la presencia de litiasis biliar, la visualización de líquido perivesicular y el signo de Murphy ecográfico. Así, los criterios de Tokio 2018 permiten tomar decisiones informadas y ofrecer un tratamiento óptimo a los pacientes [6], por lo cual se han incorporado en guías de práctica clínica que se centran en el diagnóstico y tratamiento de la colecistitis aguda, aunque se considera que aún se requiere obtener más información de los exámenes de laboratorio y los factores de riesgo para mejorar el abordaje de esta condición, así como de otras patologías subyacentes, como la coledocolitiasis.

Ante la necesidad de ampliar los criterios diagnósticos y predictores de complicaciones, el objetivo de esta revisión de la literatura fue analizar los biomarcadores clásicos y compararlos con los nuevos biomarcadores publicados como predictores potenciales en patología biliar.

Métodos

Se hizo una revisión de literatura de alcance exploratorio, siguiendo los lineamientos para revisiones sistemáticas de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [7].

Criterios de elegibilidad

- Criterios de inclusión: artículos académicos con estudios exploratorios, revisiones documentales, revisiones narrativas y publicaciones con la temática de biomarcadores clásicos y moleculares en patología biliar.
- Criterios de exclusión: documentos con más de 10 años de antigüedad, textos con cobro de membresía, documentos duplicados.

Pregunta de investigación

La estrategia de búsqueda se desarrolló a partir de una pregunta tipo PICO ajustada (Población-Intervención-Comparación-Objetivo), donde la población era los pacientes con patología biliar, la intervención/exposición los biomarcadores clásicos (p. ej., bilirrubina, fosfatasa alcalina), la comparación los nuevos biomarcadores (si aplica) y el objetivo la predicción de la patología biliar.

Así, se estableció la siguiente pregunta de investigación:

En pacientes con sospecha de patología biliar, ¿cuál es la eficacia de los biomarcadores clásicos y nuevos en términos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad?

Estrategia de búsqueda

Se tomaron como fuente de información las bases de datos de PubMed, Ebsco Host y Google Académico. Para el desarrollo de la ecuación de búsqueda se combinaron términos de búsqueda específicos, utilizando los operadores booleanos, se combinaron, así: ((“Biliary Tract Diseases” OR “Biliary Diseases” OR “Cholangiopathies” OR “Biliary Disease”) AND “Choledocholithiasis” AND (“Biomarkers” OR “Biological Markers” OR “Novel Biomarkers” OR “Emerging Biomarkers”) AND (“Predictive Value” OR “Sensitivity” OR “Specificity”))

También los términos relacionados con la patología biliar: “Biliary Tract Diseases” OR “Biliary Diseases” OR “Cholangiopathies” OR “Biliary Disease”; los términos relacionados con la coledocolitiasis: “Choledocholithiasis”; los términos relacionados con los biomarcadores: “Biomarkers”

OR "Biological Markers" OR "Novel Biomarkers" OR "Emerging Biomarkers"; y los términos relacionados con el valor predictivo: "Predictive Value" OR "Sensitivity" OR "Specificity".

Proceso de selección

Siguiendo el diagrama de flujo PRISMA, el proceso de selección comenzó con la identificación de los estudios en las bases de datos previamente definidas, según la estrategia de búsqueda establecida. La siguiente etapa implicó la tamización de estudios mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión basados en la revisión de títulos y resúmenes.

Posteriormente, en la fase de selección final, se analizó el texto completo de los estudios seleccionados para determinar su relevancia con respecto a los objetivos de la revisión. Finalmente, se llevó a cabo la fase de inclusión, donde se recopilaron los datos pertinentes de los estudios seleccionados. Durante las dos primeras etapas, dos revisores trabajaron de manera independiente, mientras que, en las dos últimas etapas, un tercer autor se unió al proceso para resolver conflictos y contribuir al análisis.

Lista de datos

Los artículos incluidos fueron agregados a una matriz de rastreo (en el programa Excel®) que permitió segmentar la información en las siguientes categorías de análisis del estudio:

1. Tipo de biomarcador: La revisión clasificó los biomarcadores en clásicos y nuevos, abarcando desde biomarcadores tradicionales como la bilirrubina, hasta biomarcadores emergentes como marcadores moleculares.
2. Resultados clínicos: Se identificaron diferencias significativas en la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los biomarcadores evaluados, proporcionando una visión integral de su utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la patología litiásica vesicular y la coledocolitiasis.
3. Validación de biomarcadores: Se llevó a cabo una evaluación detallada de los estudios de validación de biomarcadores, tanto internos como externos, para determinar su precisión y generalización en diferentes poblaciones y contextos clínicos.
4. Conclusiones y recomendaciones: Se formularon recomendaciones para la práctica clínica y se señalaron áreas de investigación futura.

Valoración del riesgo de sesgo

Dos revisores independientes llevaron a cabo esta evaluación y cualquier discrepancia fue resuelta por consenso o mediante consulta con un tercer revisor. Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo se tuvieron en cuenta al interpretar los resultados de los estudios incluidos en la revisión.

Plan de análisis

El plan de análisis se alineó con las directrices PRISMA. Se estableció un protocolo detallado que delineó los pasos para la identificación, selección y extracción de datos de los estudios relevantes. Dos revisores independientes llevaron a cabo la selección de estudios y la extracción de datos, resolviendo cualquier discrepancia mediante consenso o consulta con un tercer revisor, cuando fue necesario. Los resultados se presentaron siguiendo las pautas PRISMA para asegurar la transparencia y reproducibilidad del proceso de revisión sistemática.

Resultados

Biomarcadores "clásicos" como predictores potenciales en patología biliar y coledocolitiasis

Los biomarcadores considerados "clásicos", que proporcionan información sobre el estado del hígado y la vesícula biliar, incluyen diversas enzimas como la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y la bilirrubina directa, la gamma-glutamil transferasa (GGT), la alanino aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST); otro parámetro es la proteína C reactiva (PCR) [8].

Su evaluación puede ayudar a confirmar el diagnóstico de colecistitis y coledocolitiasis; sin

embargo, es importante recordar que estos biomarcadores deben interpretarse en el contexto clínico completo del paciente, incluyendo la historia clínica, los hallazgos físicos y otras ayudas diagnósticas imagenológicas, para llegar a un diagnóstico preciso y ejecutar el manejo terapéutico adecuado (Tabla 1).

Los niveles elevados de las enzimas mencionadas se relacionan con patología biliar, debido a la liberación desde las células epiteliales dañadas de los hepatocitos o los conductos biliares, y por ende contribuyen a: (i) Detección de obstrucción del flujo biliar; (ii) Seguimiento de la función hepatobiliar en pacientes con patología biliar conocida o sospechada; (iii) Diferenciación de la causa de la ictericia con trastornos como la hepatitis; (iv) Evaluación preoperatoria y seguimiento postoperatorio del estado del sistema hepatobiliar, como un parámetro para evaluar la efectividad del procedimiento y detectar una obstrucción residual del flujo biliar.

Respecto a la bilirrubina, es un pigmento que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos y se conjuga en el hígado. Un aumento en los niveles de bilirrubina total y bilirrubina directa puede indicar obstrucción del flujo biliar, como la que ocurre en la coledocolitiasis. La bilirrubina directa puede elevarse debido a su acumulación, por la incapacidad del hígado para excretarla adecuadamente debido a una obstrucción en el flujo; mientras que niveles elevados de bilirrubina total con predominio de bilirrubina indirecta pueden indicar un trastorno hemolítico.

Las bilirrubinas total y directa pueden utilizarse como indicadores de la gravedad y progresión de la enfermedad biliar. Un aumento progresivo en los niveles de bilirrubina directa puede indicar una obstrucción biliar progresiva, que requiere intervención médica urgente para prevenir complicaciones más graves, como la colangitis o la insuficiencia hepática. La monitorización de los niveles de bilirrubina total y directa

Tabla 1. Análisis comparativo de biomarcadores para la predicción de coledocolitiasis en pacientes con patologías biliares.

Año	Biomarcadores	Contexto y diferencias	Posición de los Autores
2020	Evaluación de la efectividad de los biomarcadores GGT y FA en la predicción de coledocolitiasis	Nuñez-Sam S. [9] se enfocó en pacientes tratados en el Hospital de Vitarte.	Tanto la GGT como la FA presentan un potencial significativo como marcadores predictivos para la coledocolitiasis, y persisten como la primera opción diagnóstica en la actualidad.
2022	Viabilidad de la bilirrubina total como indicador predictivo de coledocolitiasis en pacientes con patología biliar aguda.	Valentín-Gamazo I, et al. [10] se centró en el Complejo Asistencial de Palencia.	La bilirrubina total elevada puede ser un marcador útil para la presencia de coledocolitiasis. La sensibilidad y la especificidad como predictor único varían según el punto de corte y se reconoce la necesidad de emplear otros parámetros.
2023	Análisis de PCT, PCR, recuentos de glóbulos blancos, índice de neutrófilos-linfocitos, e índice de plaquetas-linfocitos; en la predicción de severidad de colangitis aguda	Ye S, et al. [5], compararon la eficacia en pacientes con colangitis (infección)	PCT es predictor eficaz para el diagnóstico de colangitis aguda y grave. La PCR es más predictiva de colangitis aguda moderada, mientras que el índice plaquetas-linfocitos demuestra mayor sensibilidad en la predicción de la positividad del hemocultivo
2024	Valor diagnóstico de la GGT y la FA como indicadores predictivos de coledocolitiasis secundaria a colelitiasis	Guzmán & Monzón [11] investigaron en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray	Puntos de corte para la GGT (136,5 U/L) y la FA (454 U/L) son cruciales para el diagnóstico de pacientes con colelitiasis y respaldan la eficacia de esos parámetros en identificar las complicaciones, particularmente la coledocolitiasis secundaria

* GGT: Gamma-glutamil transferasa; FA: Fosfatasa alcalina; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva.

Fuente: elaborada por los autores.

puede ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento y la resolución de la obstrucción biliar, ya que una disminución gradual en los niveles de bilirrubina directa puede indicar una respuesta favorable al tratamiento y una mejora en la función hepática.

A su vez, la PCR es un marcador de inflamación sistémica, y respalda el diagnóstico clínico de colecistitis. En el caso de la coledocolitiasis, los niveles elevados de PCR pueden indicar la presencia de inflamación aguda. Cuanto más altos sean los niveles de PCR, mayor puede ser la gravedad de la enfermedad y la necesidad de intervención quirúrgica urgente. Después de la cirugía para la extracción de cálculos biliares, los niveles de PCR pueden utilizarse para monitorear la respuesta del paciente y detectar la presencia de complicaciones postoperatorias, como infección o absceso.

En 2020, Nuñez [9] publicó un estudio sobre la efectividad de los biomarcadores gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (FA) para predecir la presencia de coledocolitiasis, en un grupo de individuos con edades predominantes entre 31 y 40 años (33 %), con una preponderancia del sexo femenino (59,2 %), provenientes mayoritariamente de áreas urbanas (61,2 %). La tasa de coledocolitiasis como complicación se registró en el 62,1 % del grupo en estudio. Los valores predictivos fueron mejores para la GGT, con una sensibilidad estimada del 67 %, especificidad del 79 %, valor predictivo positivo del 84 % y el valor predictivo negativo del 60 %. Mientras tanto, para la FA, tuvo una sensibilidad del 33 %, especificidad del 64 %, valor predictivo positivo del 60 %, y valor predictivo negativo del 37 %. Los resultados sugieren que, tanto la GGT como la FA presentan un potencial significativo como marcadores predictivos para patologías como la coledocolitiasis, y por tal razón persisten como los marcadores de primera opción diagnóstica en la actualidad.

Posteriormente, en el año 2022, Valentín-Gamazo I, et al. [10], examinaron la viabilidad de la bilirrubina total como un indicador predictivo de coledocolitiasis en pacientes con patología biliar aguda. Mediante un estudio observacional retrospectivo de casos y controles se compararon los niveles de bilirrubina total al momento del ingreso entre pacientes con coledocolitiasis confirmada y aquellos sin esta condición. Los resultados sugieren que la bilirrubina total elevada puede ser un marcador útil para anticipar la presencia de coledocolitiasis, lo que podría ayudar en la estratificación y la adecuación de la realización de pruebas complementarias en estos pacientes. Respecto a la sensibilidad y especificidad de la bilirrubina total como predictor único de coledocolitiasis variaron según el punto de corte utilizado, con valores que sugieren un rendimiento diagnóstico satisfactorio en ciertos umbrales. Se subrayó la importancia de considerar la bilirrubina total en el cribado de pacientes con sospecha de coledocolitiasis, aunque es necesario incorporar otros parámetros predictores de riesgo de coledocolitiasis recomendados por las guías actuales.

Ye S, et al. [5], evaluaron los criterios de Tokio en pacientes diagnosticados con colangitis aguda, pero también analizaron los niveles en sangre de procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR), y el recuento de glóbulos blancos, el índice de neutrófilos-linfocitos y el índice de plaquetas-linfocitos (PRL), con el propósito de comparar su eficacia en la predicción de la gravedad de la colangitis aguda. Se llegó a la conclusión de que el biomarcador PCT es un predictor eficaz para el diagnóstico de colangitis aguda y grave. Por otra parte, se observó que la PCR, como reactante de fase aguda, resultó ser más predictiva de colangitis aguda moderada, mientras que el PRL demostró una mayor sensibilidad en la predicción de la positividad del hemocultivo.

En el año 2024, Guzmán & Monzón [11] publicaron una investigación analítica retrospectiva que buscó determinar el valor diagnóstico de la GGT y la FA como indicadores predictivos de coledocolitiasis secundaria a colelitiasis. Se examinaron 246 pacientes y encontraron que tanto la GGT como la FA poseen un valor predictivo considerable en el diagnóstico de la coledocolitiasis secundaria. Asimismo, determinaron que establecer puntos de corte específicos para la GGT (136,5 U/L) y la

FA (454 U/L) resulta crucial en el enfoque diagnóstico de pacientes con colelitiasis y respalda la eficacia de esos parámetros en la identificación de complicaciones, particularmente la coledocolitiasis secundaria.

Comparación de los biomarcadores clásicos

Los biomarcadores bilirrubina total, GGT, PCT y FA, generalmente utilizados para el diagnóstico de colelitiasis, coledocolitiasis o colangitis, han mostrado sensibilidad de predicción mayor del 60 % [5], sin embargo, se encuentran algunas limitaciones, como que son más sensibles en poblaciones mayores de 60 años y que presenta falso positivo en más del 33 %. Esto sugiere la necesidad de correlacionarlos con otros marcadores más sensibles.

La GGT y la bilirrubina total son indicadores de obstrucción biliar, una característica central tanto en colelitiasis como en coledocolitiasis, mientras que la PCT y la PCR son marcadores de respuesta inflamatoria, fundamentales para la detección y el manejo de la colangitis.

Biomarcadores "nuevos y alternativos" como predictores potenciales en patología biliar y coledocolitiasis

Los biomarcadores considerados "nuevos y alternativos" son aquellos que aún no son contemplados rutinariamente para realizar el diagnóstico o predicción de una patología. A nivel mundial se están realizando múltiples estudios que permitan evaluar nuevos biomarcadores para la colelitiasis, basados en las ciencias genómica, proteómica y metabolómica, encontrándose alternativas con potencial a la hora de evaluar pacientes con esta patología (Tabla 2).

Actualmente, para el diagnóstico de colelitiasis la ecografía abdominal es la mejor ayuda diagnóstica, con una sensibilidad del 97 % y una especificidad del 95 %. A pesar de ser una prueba diagnóstica con un valor predictivo positivo y negativo alto, se continúa en la búsqueda de nuevos biomarcadores que logren alcanzar un diagnóstico temprano y preciso, y ayuden a predecir los casos con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones, permitiendo al personal médico una toma de decisiones más acertadas [12,13] (Tabla 3).

Ácido 3-oxotetradecanoico

Estudios de Zhang K, et al. [14], mediante metabolómica y proteómica, mostraron que los niveles elevados de ácido 3-oxotetradecanoico, un ácido graso de cadena larga, están asociados con la formación de cálculos biliares y la inflamación de la vesícula biliar.

Ácido 12-hidroxi dodecanoico

Japer FM, et al. [15], demostraron gracias a un estudio metabolómico con 254 pacientes, de los cuales 124 presentaban colelitiasis y 130 estaban sanos, que los ácidos grasos también pueden estar implicados en procesos inflamatorios y metabólicos asociados con la enfermedad biliar. Su detección en niveles anómalos puede servir como un marcador temprano de disfunción hepática y riesgo de desarrollar coledocolitiasis.

Hemoglobina subunidad delta (HBD)

Como una enzima clave en el metabolismo de los cuerpos cetónicos, los niveles alterados de HBD pueden indicar disfunción hepática y trastornos metabólicos, que son factores de riesgo para la patología biliar y la coledocolitiasis [8].

Fibrinógeno cadena beta (FGB)

Se ha observado que los niveles elevados de fibrinógeno están asociados con inflamación crónica y enfermedades hepáticas, incluyendo la patología biliar y la coledocolitiasis [8,16].

Oligoelementos

Japer FM, et al. [15], en el mismo estudio publicado en el año 2023, destacaron que en los pacientes con colelitiasis hay una disminución significativa de hierro (Fe), calcio (Ca) y zinc (Zn) en suero. La disminución del Fe se encuentra asociada con una disminución de la enzima óxido nítrico sintetasa, que conlleva a una disminución de la motilidad

Tabla 2. Evaluación de la especificidad de biomarcadores clásicos y nuevos en la patología biliar: Un enfoque multivariable.

Biomarcador	Tipo	Especificidad (1-5)	Comentarios
GGT	Clásico	5	Biomarcador clásico altamente específico de colestasis.
Bilirrubina Total	Clásico	5	Aumento marcado indica obstrucción del flujo biliar.
Bilirrubina Directa	Clásico	5	Elevación específica de patología biliar obstructiva.
ALT/AST	Clásico	3	Elevación moderada e inespecífica, puede acompañar patología biliar.
Fosfatasa Alcalina	Clásico	4	Aumento significativo sugiere colestasis.
Oligoelementos (Fe, Ca, Zn)	Nuevo	5	Deficiencias con alta sensibilidad y especificidad según estudios recientes.
Ácido 3-oxotetradecanoico	Nuevo	3	Asociado a formación de cálculos, pero especificidad no bien establecida.
Ácido 12-hidroxi dodecanoico	Nuevo	3	Potencial biomarcador temprano, pero especificidad aún por determinar.
HBD	Nuevo	2	Indica disfunción hepática general, no específico de patología biliar.
FGB	Nuevo	2	Marcador de inflamación general, no específico de patología biliar.
LPC	Nuevo	4	Prometedor, fuerte asociación con colestasis y obstrucción biliar.
FFA/SCFA	Nuevo	3	Reflejan alteraciones lipídicas generales, especificidad moderada.
CA 19-9	Nuevo	3	Más específico de neoplasias biliares/pancreáticas que de coledocolitiasis.

* GGT: Gamma-glutamil transferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; Fe: Hierro; Ca: Calcio; Zn: Zinc; HBD: Deshidrogenasa beta-hidroxiácido; FGB: Fibrinógeno beta; LPC: Lisofosfatidilcolina; FFA/SCFA: Ácidos grasos libres / Ácidos grasos de cadena corta (Free fatty acids / Short-chain fatty acids); CA 19-9: Antígeno carbohidrato 19-9.

Fuente: elaborada por los autores.

Tabla 3. Biomarcadores clásicos en patología biliar.

Biomarcador	Valor referencia	Forma de medición
Fosfatasa alcalina (FA)	20 - 130 U/L	Sérica
Gamma-glutamil transferasa (GGT)	9-48 U/L hombres 7-32 U/L mujeres	Sérica
Alanino aminotransferasa (ALT)	7 - 56 U/L	Sérica
Aspartato aminotransferasa (AST)	10 - 40 U/L	Sérica
Bilirrubina total (BT)	0,3 - 1,2 mg/dL	Sérica
Bilirrubina directa (BD)	0,1 - 0,3 mg/dL	Sérica
Proteína C reactiva (PCR)	> 10 mg/L	Sérica

Fuente: elaborada por los autores.

vesicular; adicionalmente, el Fe se ve asociado con la alteración de la función de la enzima colesterol 7-α- hidroxilasa, la cual está relacionada con la conversión del colesterol en ácidos biliares.

La disminución del Ca se encuentra relacionada con una baja contracción vesicular, que genera estasis vesicular, la cual aumenta la precipitación del colesterol, que es un factor predisponente para la formación de cálculos. El Zn tiene una función antioxidante, que contrarresta los efectos del estrés oxidativo y los radicales libres, lo que permite plantear que la deficiencia se relaciona con colecistitis asociada a colelitiasis [15].

Gong J, et al. [8], evaluaron la sensibilidad (S) y la especificidad (E) en pacientes con colelitiasis, dependiendo de si eran hombres o mujeres, comparando los biomarcadores clásicos y los oligoelementos postulados, y encontraron para los hombres: colesterol (S 97 % - E 99 %), fosfatasa alcalina (S 85 % - E 85 %), bilirrubinas (S 82 % - E 69 %), GGT (S 82 % - E 98 %), Fe (S 82 % - E 95 %), Ca (S 98 % - E 30 %) y Zn (S 75 % - E 93 %). En las mujeres, los resultados para las mismas variables fueron: colesterol (S 100 % - E 99 %), fosfatasa alcalina (S 97 % - E 94 %), bilirrubinas (S 80 % - E 80 %), GGT (S 85 % - E 99 %), Fe (S 80 % - E 99 %), Ca (S 80 % - E 75 %), Zn (S 80 % - E 99 %).

Concluyeron que el Fe y el Zn, además de tener una asociación fisiopatológica directa con la patología litiásica biliar, también presentaron valores de sensibilidad y especificidad similares con respecto a los biomarcadores "clásicos" de la colelitiasis. En la comparación por sexos, se pudo inferir que en las mujeres los biomarcadores presentan una mayor precisión en sensibilidad y especificidad, dado que es el grupo con mayores factores predisponentes para dicha patología.

Lisofosfatidilcolina (LPC)

Zhang K, et al. [14], se analizaron muestras de suero de pacientes con colelitiasis sintomática y pacientes control, encontrando una marcada elevación de los valores de lisofosfatidilcolina (LPC.16 - LPC.20) en los pacientes con colelitiasis, por lo que consideraron la LPC un biomarcador potencial de la patología biliar obstructiva por cálculos. El mecanismo biológico es que la LPC es un componente de las lipoproteínas y participa en el transporte y metabolismo de los lípidos. Las alteraciones en su metabolismo podrían contribuir a la formación de cálculos biliares o a la inflamación asociada a la obstrucción biliar.

Se considera un biomarcador de daño celular ya que el aumento de LPC en sangre también puede reflejar daño y lisis de las células de los conductos biliares y la vesícula biliar debido a la obstrucción por cálculos. También es relevante en procesos de detección temprana ya que los cambios en los niveles de LPC podrían ser detectables antes de que se manifiesten otras alteraciones bioquímicas más tardías. Se concluye que, al tener un origen y un mecanismo diferente a los biomarcadores tradicionales, la LPC podría complementar su uso y mejorar la precisión diagnóstica cuando se combina con GGT, bilirrubinas, u otras enzimas.

No obstante, se requieren más estudios para establecer valores de referencia óptimos, evaluar su especificidad frente a otras condiciones y determinar su utilidad clínica real en comparación con las pruebas diagnósticas actuales. En resumen, la LPC parece ser un biomarcador novedoso y prometedor, con un buen potencial para complementar el diagnóstico de patología biliar obstructiva, especialmente cuando se utiliza en conjunto con los biomarcadores tradicionales y otros biomarcadores emergentes, como los oligoelementos.

Ácidos grasos libres (FFA)

Los ácidos grasos libres son un biomarcador producido por el tejido adiposo, asociado al síndrome metabólico y la obesidad. Se considera que los FFA a nivel cardiovascular alteran la vasodilatación endotelial. Zhang K, et al. [14], encontraron elevación de los FFA en pacientes con colelitiasis, y lo consideraron un factor primordial en el engrosamiento de la pared vesicular.

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) se derivan de los FFA y se relacionan con la modulación de la quimiotaxis y la liberación de especies reactivas de oxígeno, mostrando gran relevancia en patologías inflamatorias crónicas. En el estu-

dio de Zhang K, et al. [14], los SCFA que presentaron una relevancia fueron el ácido octanoico y el propiónico, los cuales estaban disminuidos en los pacientes con cálculos biliares, mientras los ácidos butírico e isovalérico se encontraban elevados en los pacientes con colelitiasis. Como conclusión del estudio, consideraron que los anteriores biomarcadores son potenciales biomarcadores de colelitiasis y tienen la posibilidad de ser aplicados en el área clínica para la identificación de pacientes con colelitiasis asintomática.

Ca 19-9

También conocido como "antígeno de cáncer 19-9", es una glicoproteína secretada por las células epiteliales en su mayoría malignas, ubicadas en el tracto gastrointestinal, páncreas, colon o vía biliar. El mecanismo fisiopatológico en la coledocolitiasis no es claro, pero se considera que su elevación está dada por el aumento de la presión en la vía biliar debido a la obstrucción ocasionada por los litos. Gu & Tong [17] concluyeron en su estudio que la elevación del Ca 19-9 en pacientes con coledocolitiasis y sospecha de colangitis, permite la toma de decisiones en una patología que es potencialmente grave.

Otros biomarcadores en estudio

En el 2011, Barbhuiya MA, et al. [18], publicaron un análisis proteómico de la bilis de tres pacientes, con muestras obtenidas durante la colecistectomía, y mediante espectrometría de masas identificaron una serie de proteínas relacionadas con la colelitiasis: (i) Glicoproteínas mucínicas, secretadas por las células epiteliales de la vesícula, se consideran un factor pro-nucleación, el cual es el primer paso descrito en la formación y precipitación de los cristales que conducen a los litos biliares; (ii) Mucina-5AC / mucina-5-B / mucina-6, son proteínas que se encontraron sobre-expresadas en los pacientes con colelitiasis; (iii) Osteopontina, es una glicoproteína que cumple la función de citoquina soluble, la cual se ha encontrado relacionada con la presencia de cálculos de pigmento y colesterol; (iv) Aminopeptidasa N / orosomucoide 1 / orosomucoide 2 / haptoglobina 1, es una serie de proteínas asociadas con la colelitiasis por su efecto pro-nucleación; (v) Proteina transportadora de esteroles 2 (SCP2), se encontró sobre-expresada en la bilis de los pacientes con cálculos y se relaciona con la elevación del colesterol biliar, contribuyendo de manera directa a la formación de cálculos de colesterol.

En el año 2023, los autores Chen & Xie [19], publicaron un estudio que evaluó las disparidades proteómicas de la bilis en pacientes con colelitiasis, comparando aquellos con peso normal versus los obesos, con muestras de bilis obtenidas durante la colecistectomía laparoscópica para posteriormente realizar estudios de espectrometría de masas. Como resultado, propusieron un posible biomarcador "moderno" relacionado con la colelitiasis, denominado APO A-I y APO A-II. Las apoliproteínas son moléculas encargadas del transporte inverso del colesterol y cumplen un papel fundamental en el metabolismo del mismo mediante la activación de la vía de señalización PPAR α. En este estudio se encontró asociación entre la obesidad y la disminución en la expresión de las APO A-I y APO A-II, generando un ambiente litogénico en la vía biliar, por lo que se puede considerar un potencial biomarcador de colelitiasis.

Según esta puntuación, los biomarcadores más específicos para patología biliar obstructiva y coledocolitiasis serían GGT y bilirrubinas (total y directa), seguidos de cerca por los oligoelementos (Fe, Ca, Zn) y la LPC, que emergen como nuevos biomarcadores altamente prometedores y específicos (Tabla 2). Es importante resaltar que esta tabla es una aproximación general y que la especificidad real de cada biomarcador puede variar dependiendo del contexto clínico, la presencia de otras comorbilidades y las características individuales del paciente.

La tabla 3 resume los valores de referencia de los biomarcadores clásicos en patología biliar y el método para obtener cada biomarcador que puede presentarse cuando hay una alteración en el contexto de patología biliar obstructiva o coledocolitiasis.

La tabla 4 presenta una variedad de nuevos biomarcadores utilizados en la evaluación de la patología biliar y la coledocolitiasis, junto con sus correspondientes valores de referencia y métodos de obtención. Los oligoelementos, con sus valores variables dependientes del oligoelemento específico, son evaluados mediante análisis de sangre y pueden indicar deficiencias asociadas con trastornos biliares. La lisofosfatidilcolina (LPC), para la cual no se ha establecido un rango de referencia, se analiza a través de análisis de sangre u orina, y niveles elevados se han vinculado con la colestasis. Los ácidos grasos libres (FFA), con un rango normal de 0,1 a 0,6 mmol/L, se obtienen mediante análisis de sangre y su elevación se ha asociado con enfermedades del tracto biliar. Por último, el marcador tumoral CA 19-9, determinado a través de análisis de sangre y con un valor de referencia menor a 37 U/mL, puede indicar la presencia de cáncer de vías biliares, páncreas o colangitis en niveles elevados. Esta información proporciona una base importante para la evaluación clínica y el diagnóstico de trastornos biliares y coledocolitiasis.

Discusión

La precisa determinación de la patología biliar y la coledocolitiasis es esencial para una gestión clínica efectiva. Históricamente, los biomarcadores clásicos, como la GGT y la bilirrubina total, han sido fundamentales en este proceso, descartando la presencia de obstrucción del flujo biliar debido a cálculos. Sin embargo, en la búsqueda de mejoras diagnósticas, han surgido nuevos biomarcadores, como los ácidos 3-oxotetradecanoico y 12-hidroxi dodecanoico, aunque su especificidad aún está en fase de cuestionamiento, y otros biomarcadores, como HBD y FGB, que ofrecen indicios de disfunción hepática e inflamación, pero carecen de especificidad para la obstrucción biliar.

Entre las nuevas incorporaciones se resaltan los oligoelementos, que han surgido como candidatos prometedores. Investigaciones como la realizada por Japer FM, et al. [15], explican su asociación fisiopatológica con la formación de cálculos biliares, proporcionando niveles de sensibilidad y especificidad comparables e incluso superiores a los biomarcadores tradicionales. Su potencial se deriva de su complementariedad, capacidad de detección temprana y disponibilidad en la práctica clínica [15].

Por otro lado, la LPC ha llamado la atención como un biomarcador adicional. Su relación con la colestasis y su función en el metabolismo lipídico la convierten en un indicador valioso, capaz de detectar daño celular y ofrecer señales tempranas de obstrucción biliar. Sin embargo, su utilidad clínica requiere mayor validación.

También se ha sugerido que los oligoelementos (hierro, calcio y zinc) podrían ser una excelente opción para complementar el diagnóstico de patología biliar y coledocolitiasis, por las siguientes razones:

- Asociación fisiopatológica: Según el estudio de Japer FM, et al. [15], hay una clara asociación entre las deficiencias de estos oligoelementos y los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la formación de cálculos biliares y disfunción de la vesícula biliar.
- Alta sensibilidad y especificidad: Los valores de sensibilidad y especificidad reportados para

Tabla 4. Nuevos biomarcadores en patología biliar

Oligoelementos	Valor de referencia	Obtención	Observaciones
Lisofosfatidilcolina (LPC)	No hay un rango de referencia establecido	Análisis de sangre u orina	Niveles elevados se han relacionado con colestasis
Ácidos grasos libres (FFA)	0,1 - 0,6 mmol/L	Análisis de sangre	Niveles elevados se han asociado con enfermedad del tracto biliar
CA 19-9	Menor a 37 U/mL	Análisis de sangre	Niveles elevados pueden indicar cáncer de vías biliares, páncreas o colangitis

Fuente: elaborada por los autores.

estos oligoelementos en el diagnóstico de colelitiasis son comparables e incluso superiores a los biomarcadores clásicos como bilirrubinas, FA y GGT, sobre todo en el género femenino, que es más propenso a esta patología.

- Complementariedad: Al tener un mecanismo de acción diferente a los biomarcadores tradicionales, los oligoelementos pueden aportar información adicional y complementaria, mejorando el poder diagnóstico cuando se utilizan en conjunto con GGT, bilirrubinas, u otros.
- Detección temprana: Al estar relacionados con alteraciones metabólicas y deficiencias nutricionales, los cambios en los niveles de oligoelementos podrían ser un indicador temprano de riesgo para desarrollar patología biliar, antes de que se manifiesten otros síntomas o alteraciones bioquímicas más evidentes.
- Accesibilidad: La medición de oligoelementos en sangre es un procedimiento relativamente sencillo y accesible en la mayoría de los laboratorios clínicos, lo que facilita su incorporación como prueba complementaria.

Si bien se requieren más estudios para validar su uso clínico, la evidencia actual sugiere que los oligoelementos tienen un gran potencial como biomarcadores nuevos y altamente específicos para la patología biliar y coledocolitiasis, pudiendo mejorar la precisión diagnóstica cuando se utilizan en combinación con los biomarcadores tradicionales

Conclusiones

Este estudio lleva a cabo una revisión amplia de múltiples biomarcadores empleados para predecir la coledocolitiasis a lo largo de diversos años y escenarios médicos. Las investigaciones realizadas en este decenio se centran en la eficacia de los biomarcadores en contextos hospitalarios, y exploran la viabilidad de la bilirrubina total como un indicador predictivo, el valor diagnóstico de GGT y FA en la detección de coledocolitiasis secundaria a colelitiasis y la utilidad de diversos biomarcadores para evaluar la gravedad de la colangitis aguda.

A través de esta revisión sistemática, se busca dilucidar el panorama cambiante en el uso de biomarcadores y sus implicaciones para la práctica clínica en el abordaje de los pacientes con trastornos biliares. En el análisis comparativo con los biomarcadores “nuevos” se concluye que los oligoelementos, como la LPC, representan avances significativos en el diagnóstico de patología biliar y coledocolitiasis. Su inclusión podría mejorar la precisión diagnóstica y abrir nuevas perspectivas en el manejo de estas condiciones. No obstante, la investigación adicional es crucial para confirmar su eficacia y establecer su lugar en la práctica clínica.

En síntesis, de los hallazgos de esta revisión y la comparación de los biomarcadores clásicos con los nuevos se concluye lo siguiente:

- GGT, Bilirrubina total y directa: Estos son los biomarcadores “clásicos” más específicos para la patología biliar obstructiva, como la coledocolitiasis. Una elevación significativa de GGT junto con hiperbilirrubinemia sugiere fuertemente obstrucción del flujo biliar por cálculos.
- Ácido 3-oxotetradecanoico y ácido 12-hidroxi dodecanoico: Aunque se han asociado con formación de cálculos biliares e inflamación vesicular, aún se consideran biomarcadores “nuevos” y su especificidad no está tan bien establecida.
- HBD y FGB: Los niveles alterados pueden indicar disfunción hepática y procesos inflamatorios, pero no son específicos de patología biliar obstructiva.
- Oligoelementos (Fe, Ca, Zn): La deficiencia de estos oligoelementos tiene una buena sensibilidad y especificidad para colelitiasis, y son comparables a los biomarcadores clásicos, especialmente en mujeres. Su asociación fisiopatológica con la formación de cálculos biliares los hace biomarcadores prometedores.
- LPC y FFA: Aunque se han encontrado elevados en colelitiasis, reflejan más bien alteraciones lipídicas generales, por lo que su especificidad para patología biliar obstructiva es menor.

- Ca 19-9: Es un biomarcador más específico para neoplasias de vías biliares y páncreas. Puede estar elevado en coledocolitiasis por obstrucción biliar, pero no es tan específico como los biomarcadores clásicos.

Cumplimiento de normas éticas

Consentimiento informado: Este artículo es una revisión de literatura y, al no involucrar experimentos con seres humanos, se clasifica sin riesgo acorde a la Resolución N° 008430 de 1993, por lo tanto, no se requiere diligenciamiento de consentimiento informado. Este documento se adhiere a las guías PRISMA para revisiones sistemáticas, proporcionando una declaración transparente sobre los criterios de inclusión y exclusión de estudios y una metodología rigurosa.

Conflictos de interés: Los autores declararon no tener conflictos de intereses que puedan influir en la revisión o interpretación de los datos. Asimismo, todos los estudios, datos y materiales utilizados en esta revisión son correctamente citados y acreditados, respetando los derechos de autor y la propiedad intelectual.

Uso de Inteligencia Artificial: En la realización de esta revisión sistemática sobre biomarcadores clásicos y nuevos como predictores potenciales en patología biliar y coledocolitiasis, se utilizaron tecnologías asistidas por inteligencia artificial para optimizar la búsqueda y selección de estudios relevantes. Estas herramientas permitieron una identificación más eficiente y exhaustiva de la literatura existente, mejorando la precisión y alcance de los resultados obtenidos. La inteligencia artificial también se empleó en el análisis y síntesis de datos, asegurando un procesamiento de información más robusto y reduciendo el sesgo humano. Todas las decisiones y conclusiones derivadas del uso de estas tecnologías fueron revisadas y validadas por los autores para garantizar la integridad y confiabilidad de la revisión.

Fuentes de financiación: Este estudio no recibió ninguna fuente específica de financiación de agencias del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores

- Diseño y concepción del estudio: Luz Elena Triana.
- Adquisición de datos: Juan Erazo, Frank Suaza.
- Análisis e interpretación de datos: Luz Elena Triana, Juan Erazo, Frank Suaza.
- Redacción del manuscrito: Luz Elena Triana, Juan Erazo, Frank Suaza.
- Revisión crítica: Naydu Acosta, Luis Pino.

Referencias

1 Zarate AJ, Torrealba A, Patiño B, Alvarez M, Raue M. Colelitiasis. En: Manual de enfermedades digestivas quirúrgicas. Universidad Finis Terrae – Escuela de Medicina; 2018. p. 1-6. Disponible en: https://medfinis.cl/img/manuales/colelitiasis.pdf [consultado el 3 de febrero de 2024].

2 Laura-Sandoval KE, Mandarachi-Flores JB. Utilidad del PCR y marcadores inflamatorios como indicadores de colecistitis aguda en pacientes del servicio de cirugía general en el Hospital Militar Central, 2021. Tesis Facultad de Medicina Humana. Repositorio Universidad Nacional del Centro del Perú. Fecha de consulta: 10 de febrero de 2024. Disponible en: http://hdl.handle.net/20.500.12894/8394.

3 Gaitán JA, Martínez VM. Enfermedad litiásica biliar, experiencia en una clínica de cuarto nivel, 2005-2011. Rev Colomb Cir. 2014;29:188-96. https://doi.org/10.30944/20117582.397

4 Ureña SY, Salazar-Muente F, Barriga-Briceño JA, Vera-Calderón A, Suárez-Arellano D. Cálculos complejos o difíciles en la endoscopia de vía biliar (CPRE): dilatación con balones de gran diámetro y otros métodos de manejo. Experiencia acumulada en un centro endoscópico de referencia 2009-2018. Rev Gastroenterol Perú. 2021;41:94-102. https://doi.org/10.47892/rgp.2021.412.1285

5 Ye S, Lyu Y, Wang B. The predictive value of different laboratory indicators based on the 2018 Tokyo guidelines for the severity of acute cholangitis. J Emerg Med. 2023;65:e280-e289. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2023.05.013

6 Quiroga-Meriño LE, Estrada-Brizuela Y, Méndez-León R, Hernández-Agüero M. Valor de la colangiografía transcística videolaparoscópica en pacientes con sospecha de coledocolitiasis. Rev Arch Med Camagüey. 2020;24:e6635.

7 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

8 Gong J, Feng Y, Mei Y, Han S, Sun X, Niu P, et al. Plasma metabolomics and proteomics reveal novel molecular insights and biomarker panel for cholelithiasis. J Pharm Biomed Anal. 2024;238:115806. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115806

9 Nuñez-Sam S. Eficacia de la gammaglutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina como biomarcador predictor de coledocolitiasis en pacientes atendidos en el Hospital de Vitarte. Periodo enero – diciembre 2019. Repositorio Universidad Privada San Juan Bautista. 2020. Fecha de consulta: 10 de febrero de 2024. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.14308/2486.

10 Valentín-Gamazo I, González E, Maderuelo V, Salanova M, Aguado A, Suero C, et al. ¿Sospecho coledocolitiasis?

Valor de la bilirrubina total al ingreso como predictor único de coledocolitiasis. Revista Acircal. 2022;9:1-14.

11 Guzmán-Julca AO, Monzón-Ascencio ET. Valor diagnóstico de gammaglutamil-transferasa y fosfatasa alcalina como predictor de coledocolitiasis secundaria a colelitiasis. Universidad Nacional de Trujillo. 2024. Fecha de consulta: 10 de febrero de 2024. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.14414/20776.

12 Ferkingstad E, Sulem P, Atlason BA, Sveinbjornsson G, Magnusson MI, Styrmisdottir EL, et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease. Nat Genet. 2021;53:1712-21. https://doi.org/10.1038/s41588-021-00978-w

13 Pietzner M, Wheeler E, Carrasco-Zanini J, Cortes A, Koprulu M, Wörheide MA, et al. Mapping the proteo-genomic convergence of human diseases. Science. 2021;374:eabj1541. https://doi.org/10.1126/science.abj1541

14 Zhang K, Wang Y, Cui X, Wang W, Li Y. Features of metabolite changes in disease evolution in cholecystolithiasis. Dig Dis Sci. 2024;69:275-88. https://doi.org/10.1007/s10620-023-08134-6

15 Japer FM, Mohammed NY. Investigation study for some trace elements and biliary biomarkers in the cholelithiasis patients. Adv Res J Med Clin Sci. 2023;9:1227-36.

16 Lee J, Byun J, Shim G, Oh YK. Fibroblast activation protein activated antifibrotic peptide delivery attenuates fibrosis in mouse models of liver fibrosis. Nat Commun. 2022;13:1516. https://doi.org/10.1038/s41467-022-29186-8

17 Gu W, Tong Z. Serum carbohydrate antigen 199 as a biomarker for evaluating patients with choledocholithiasis. Gastroenterol Res Pract. 2020;2020:2739612. https://doi.org/10.1155/2020/2739612

18 Barbhuiya MA, Sahasrabuddhe NA, Pinto SM, Muthusamy B, Singh TD, Nanjappa V, et al. Comprehensive proteomic analysis of human bile. Proteomics. 2011;11:4443-53. https://doi.org/10.1002/pmic.201100197

19 Chen MZ, Xie P, Wu XC, Tan ZH, Qian H, Ma ZH, et al. Comparison of biliary protein spectrum in gallstone patients with obesity and those with normal body weight. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2024;23:385-92. https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.11.007