

**DETERMINACIÓN DEL RITIS RATIO EN EL DIAGNÓSTICO DE COLESTASIS**

**RITIS RATIO DETERMINATION IN CHOLESTASIS DIAGNOSE**

María del Mar Meza Cabrera

Residente Cirugía General

Universidad del Cauca

+57 317 357 3183

mariadelmar1020@gmail.com

Jesús Eduardo Díaz Realpe

Cirujano Gastroenterólogo

Docente Departamento Ciencias Quirúrgicas

Universidad del Cauca

## TABLA DE CONTENIDO

1. TÍTULO
2. RESUMEN
3. INTRODUCCIÓN
4. OBJETIVOS
  - 4.1 OBJETIVO GENERAL
  - 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS ESPECIFICOS
5. METODOLOGÍA
  - 5.1 TIPO DE DISEÑO
  - 5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA
  - 5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN
  - 5.4 INSTRUCCIÓN DE RECOLECCIÓN
  - 5.5 ANÁLISIS DE DATOS
  - 5.6 CONSIDERACIONES Y AVAL ÉTICO
6. RESULTADO PRINCIPAL
7. DISCUSIÓN
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FUTURAS
9. REFERENCIAS

**1. TÍTULO:**

**Determinación del ritis ratio en el diagnóstico de colestasis**

## 2. RESUMEN

La colestasis es una condición clínica dada por etiologías diversas, entre ellas de origen intra y extrahepático, benigno y maligno, siendo dentro de las benignas la coledocolitiasis una de las causas más comunes de hospitalización y manejo quirúrgico. Se desarrolla en aproximadamente 10-20% de pacientes con colelitiasis y en 3-10% de pacientes colecistectomizados (14). Dentro de las causas malignas, los cánceres periampulares corresponden al 5% de todos los tumores del tracto gastrointestinal, siendo el 3% de origen pancreático (15). Innumerables consultas al servicio de urgencias aquejan esta patología lo que hace necesaria la adecuada interpretación de las pruebas de laboratorio para iniciar un manejo oportuno.

Este estudio observacional descriptivo de corte transversal, pretende determinar el valor diagnóstico del Ritis Ratio en el estudio de pacientes con colestasis y síndromes ictericos del Hospital Universitario San José en el año 2014, así mismo determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo del test y la correlación con métodos diagnósticos gold standard para las patologías respectivas.

**Introduction:** The cholestasis is a clinical condition caused by many etiologies, intra and extra hepatic, benign and malignant causes, being the choledocolitiasis the most common benign one, representing high rates of hospitalization and surgical management. Cholestasis is a decrease or absence of bile normal flow from the liver to the duodenum. It develops in 10 – 20% of patients with cholelithiasis and in 3-10% of cholecystectomized patients (14). About the malignant causes, periampular tumors contribute to 5% of all gastrointestinal tract tumors, being from pancreatic origin only 3% (15). Cholestasis generates a lot of urgency service medical consultations, so it is necessary to make an adequate interpretation of liver laboratory tests to guide a correct diagnosis and timely treatment.

The present study is a cross sectional descriptive study and aims to determine the diagnostic value of the Ritis Ratio in cholestatic patients and patients with jaundice syndromes in 2014 Hospital Universitario San José registry, and also determine sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and correlation values with gold standard diagnostic methods for related pathologies.

### 3. INTRODUCCIÓN

Una de las funciones del hígado es la producción y secreción de bilis. Cualquier alteración en la secuencia de eventos celulares que resultan en la entrada de bilis al duodeno, impide el proceso de secreción biliar generando así colestasis. El hígado posee la capacidad de secretar componentes a través de la membrana canalicular biliar, tales como sales biliares, fosfolípidos, colesterol, metabolitos de medicamentos. A nivel de la luz intestinal las sales biliares son esenciales para la absorción de las grasas de la dieta y vitaminas liposolubles y por lo tanto su deficiencia genera desordenes en los procesos de coagulación, secundarios al descenso de la concentración de factores dependientes de vitamina K(2).

Las causas de la colestasis pueden ser extrahepáticas, intrahepáticas o ambas. La extrahepática resulta de la obstrucción de los ductos biliares por cálculos, procesos inflamatorios como la colangitis esclerosante primaria y compresión extraluminal por tumores. La intrahepática es causada por desórdenes inflamatorios como la sepsis, cirrosis biliar primaria, enfermedades infiltrativas y granulomatosas como la sarcoidosis, linfoma Hodkin, amiloidosis, toxicidad inducida por drogas, hepatitis viral y alcohólica, colestasis del embarazo o síndromes genéticos(7).

Dentro de las causas de obstrucción biliar se encuentran cálculos de los ductos biliares, estenosis biliar benigna, estenosis biliar maligna (cáncer de páncreas, cáncer ampular, colangiocarcinoma, metástasis nodales, metástasis hepáticas)(13)

La coledocolitiasis es una de las causas más comunes de hospitalización y manejo quirúrgico. Se desarrolla en aproximadamente 10-20% de pacientes con colelitiasis y en 3-10% de pacientes colecistectomizados (14). Dentro de las causas malignas, los cánceres periampulares corresponden al 5% de todos los tumores del tracto gastrointestinal, siendo el 3% de origen pancreático(15)

Las pruebas de función hepática son comúnmente usadas para la evaluación de múltiples enfermedades, usualmente para clasificar si un desorden es hepatocelular o colestásico. Sin embargo, los conocimientos de las razones de las enzimas brindan mayor información en la evaluación del paciente icterico.

El Ritis Ratio es una razón entre las transaminasas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT). ALT está solo presente en el citoplasma del hepatocito, mientras que AST está presente en el citoplasma y mitocondria lo que nos ayuda a entender procesos de lesión hepática concernientes a hipoxia y ciclos anaeróbicos. Se describió hace aproximadamente 50 años por Fernando de Ritis e inicialmente se enfocó para el análisis de hepatitis virales donde el ALT es usualmente mayor que el AST, pero posteriormente se encontró utilidad del índice para el análisis de hepatitis alcohólicas donde el AST es mayor que ALT y otras enfermedades. (13)

Como un método diagnóstico, el Ritis Ratio puede diferenciar además, el sitio de la obstrucción biliar. Cuando está asociado a ictericia, un ritis ratio  $<1.5$  sugiere una colestasis extrahepática. Si es  $>1.5$  indica colestasis intrahepática (mecánica o médica). La colestasis inducida por drogas

(antibióticos, inmunosupresores, antidepresivos tricíclicos, IECAS) usualmente eleva la fosfatasa alcalina, más que la GamaGlutamylTranspeptidasa y una razón ALT/FosfatasaAlcalina <2. (1-2-17-18)

Durante las últimas décadas la mayor utilidad del ritis ratio ha sido en la diferenciación de la enfermedad hepática alcohólica y la no alcohólica. Tanto la AST como ALT necesitan vit B6 para funcionar adecuadamente. Su ausencia en bebedores pesados tiene más impacto en la producción de AST que ALT, haciendo que la razón sea mayor. Un AST/ALT normal debería ser menor a 1. En pacientes con enfermedad hepática alcohólica, el AST/ALT es mayor a 1 en el 92% de los pacientes y mayor a 2 en un 70%, un AST/ALT >2 sugiere fuertemente enfermedad hepática alcohólica. (5)

A lo largo de décadas, se han creado diferentes estudios para mejorar el trabajo original, pero se han encontrado poco aplicables.

De esta forma se hace necesaria la buena interpretación de las ayudas diagnósticas entre ellas, las pruebas de función hepática, la correlación de sus valores absolutos y sus razones como el Ritis ratio. Al aplicar la razón se obtendría de forma oportuna y sencilla una aproximación a la causa de la colestasis y de esta forma dirigir el tratamiento inicial y las siguientes ayudas diagnósticas a solicitar. Existe poca información al respecto y pocos estudios que apliquen este método, lo cual aumenta la necesidad de investigar acerca de este tema y ver la respuesta en nuestra población.

Se formuló la siguiente pregunta pico para el desarrollo de la investigación:

Población: pacientes ictericos; Intervención: aplicación de ritis ratio; Comparación: causa intrahepática y extrahepática; Outcome: valor diagnóstico de la razón.

#### **4. OBJETIVOS**

4.1. Objetivo General: determinar el Ritis ratio en el diagnóstico de colestasis, en pacientes con síndromes ictericos, en el HUSJ de Popayán, durante año 2014.

4.2. Objetivos Específicos:

- Caracterizar socio demográficamente la población de estudio.
- Describir las características clínicas de los pacientes a estudio.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo del Ritis ratio.
- Determinar la concordancia del Ritis ratio con las pruebas usadas para el diagnóstico del paciente con ictericia (ecografía hepatobiliar, CPRE, TAC abdominal, Colangiografía, cirugía)
- Comparar los resultados del Ritis ratio entre los pacientes con ictericia obstructiva comprobada y los no obstructivos y evaluar su valor diagnóstico

## 5. METODOLOGÍA.

5.1 Tipo de estudio: descriptivo de corte transversal.

5.2. Población: pacientes con ictericia de 18 a 80 años, del servicio de urgencias, que fueron atendidos en el hospital universitario San José durante el año 2014

Muestra: totalidad de la población que consultó en el año 2014 y que cumplió con los criterios de tipificación.

Tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia.

5.3. Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 18 y 95 años.
- Pacientes con ictericia y pruebas de función hepática disponibles.
- Pacientes con etiología de ictericia establecida mediante ecografía, y/o tomografía, y/o, cpre, y/o Colangiografía y/o cirugía.

Criterios de exclusión:

- Nutrición parenteral.
- Estado de sepsis.
- Historia clínica incompleta

5.4 Técnica de recolección de datos. Se desarrolló un modelo de instrumento que incluyó las variables que se presentan en la siguiente tabla y se recolectó la información de las historias clínicas seleccionadas.



## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### Determinación del Ritis ratio en el diagnóstico de colestasis

Edad	.....			
Género	fem .....	masc.....		
Procedencia	urbano.....	rural.....		
Dolor	si.....	no.....		
Tiempo de dolor	.....			
Ictericia	si.....	no.....		
Tiempo ictericia	.....			
Ingesta alcohol	si.....	no.....		
IMC	<30.....	>30.....		
Pérdida de peso kg	.....			
Ast	.....			
Alt	.....			
Ast/Alt	1.....	<1.5.....	>1.5.....	>2.....
FA	.....			
BBT	.....			
BBD	.....			
Albumina	.....			
Prot. Totales	.....			
Tiempos de coag.	prolongado.....	normal.....		
TAC	Obstructivo.....	No obstructivo.....		
Cpre	Obstructivo.....	No obstructivo.....		
Colangiografía	Obstructivo.....	No obstructivo.....		
Ecografía	Obstructivo.....	No obstructivo.....		
Cirugía	Obstructivo.....			

## Operacionalización de variables

Objetivo	VARIABLES	Definición	Operacionalización	Tipo	Escala
Caracterización sociodemográfica de la población de estudio	Edad	Número de años	Abierto	Cuantitativo Razón	Discreta
Caracterización sociodemográfica de la población de estudio	Genero	Sexo	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal
Caracterización sociodemográfica de la población de estudio	Procedencia	Lugar donde reside	Abierto	Cualitativo	Nominal
Características clínicas	Dolor abdominal	Sensación de discomfórt y malestar	Si No	cualitativo	Nominal
Características clínicas	Tiempo de aparición de la ictericia	Número de días de inicio de la ictericia	Abierto	Cuantitativo	Discreta
Características clínicas	Pérdida de peso	Numero de kg perdidos en 6 meses	Abierto	Cuantitativo	Continua
Examen de pruebas de función hepática	AST	Aspartato amino transferasa	abierto	Cuantitativo	Continua
Examen de pruebas de función hepática	ALT	Alanino amino transferasa	abierto	Cuantitativo	Continua
Examen de pruebas de función hepática	AST/ALT	Razón de AST y ALT. Ritis ratio	Normal = 1 <1.5 >1.5 >2	Cuantitativo	Continua

Examen de pruebas de función hepática	FA	Fosfatasa Alcalina	abierto	cuantitativo	Continua
Examen de pruebas de función hepática	BT	Bilirrubina total	abierto	cuantitativo	Continua
Examen de pruebas de función hepática	BD	Bilirrubina directa	abierto	cuantitativo	Continua
Examen de pruebas de función hepática	Albumina		abierto	cuantitativo	Continua
Examen de pruebas de función hepática	Proteínas totales		abierto	cuantitativo	Continua
Examen de pruebas de función hepática	Tiempos de coagulación		Prolongado normal	cuantitativo	Nominal
Imágenes diagnósticas	TAC	Tomografía abdominal	Obstrucciona No obstrucciona	cuantitativo	Nominal
	CPRE		Obstrucciona No obstrucciona	cuantitativo	Nominal
	Colangiografía		Obstrucciona No obstrucciona	cuantitativo	Nominal
	Ecografía		Obstrucciona No obstrucciona	cuantitativo	Nominal
Procedimiento quirúrgico	Cirugía		Obstrucciona No obstrucciona	cuantitativo	Nominal

#### 5.4. Análisis de datos

Para el análisis descriptivo se tuvo en cuenta lo siguiente: a las variables nominales se les aplico medidas de proporción y las variables cuantitativas fueron analizadas con medidas de tendencia central y dispersión según su distribución simétrica o asimétrica. Se calculó promedio, porcentaje, sensibilidad y especificidad para el valor de Ritis ratio enfocado a colestasis extrahepática, así como su valor predictivo positivo y negativo.

Para la relación de las variables de interés con la dependiente se aplicaron fórmulas de asociación de medidas no paramétricas para muestras no relacionadas por variable no numeral U. Mann-

Whitney, teniendo en cuenta un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Además se calculó la correlación para magnitud de asociación de Pearson.

El programa estadístico utilizado fue PSPP.

#### 5.5. Consideraciones y aval ético

Acorde con la metodología planteada es un proyecto descriptivo de corte transversal que requirió la aplicación de un formato que contiene las variables establecidas, no se realizó intervención directa.

Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, se considera esta investigación como un proceso sin riesgo dado que se efectuó la revisión de historias clínicas y en la cual no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada sobre los individuos que participaron en el estudio. No requirió el diligenciamiento de consentimiento informado

Manejo de la confidencialidad de la información: la confidencialidad de la información se ampara en lo estipulado en la resolución 1995 de 1999, en cumplimiento de estándares de calidad.

Efectos adversos: no implica riesgos o complicaciones en la salud del individuo, considerando que es un estudio observacional.

Ver anexo 1

## **6. RESULTADOS**

Ver anexo 2. Artículo

## 7. DISCUSIÓN

En el presente estudio la principal causa de colestasis en 129 pacientes estudiados fue la extrahepática con un porcentaje del 69%.

Dentro de este grupo el 56.2% correspondió a enfermedad benigna principalmente coledocolitiasis y barro biliar y un porcentaje importante de 26.8% secundario a enfermedad maligna (colangiocarcinoma, cáncer de páncreas, cáncer de vesícula, hepatocarcinoma). En el estudio de Yosleidys Socarrás Cortada, (Comportamiento del íctero obstructivo extrahepático en los hospitales "V. I. Lenin" y "Lucía Iñiguez Landín". Holguín. 2002-2005), se encontró que el 48% correspondió a litiasis biliar y el 32% a patología neoplásica, encontrando valores similares al presente trabajo.

El 31% de los pacientes cursaron con colestasis intrahepática, siendo la cirrosis la principal causa con un porcentaje de 57%. En el artículo "Aproximación al diagnóstico patológico de las enfermedades colestásicas, de Rocío del Pilar López Panqueva" (publicado en la revista Colombiana de Gastroenterología 2014), menciona la cirrosis biliar primaria como la primera causa de colestasis intrahepática (sin embargo no hay valor de porcentaje).

Independiente de la causa, el 89.1% de los pacientes tuvieron valores del Ritis Ratio  $<1.5$ , aclarando que en diversos estudios se ha aplicado esta razón para evaluar las hepatitis virales y las NASH con valores de referencia  $<1$ . En el artículo "Evaluation of De Ritis ratio in liver-associated diseases" (International Journal of Medical Science and Public Health | 2016 | Vol 5 | Issue 09), en la hepatitis aguda viral se ha reconocido que hay aumento considerable de AST y ALT. De Ritis fue el primero en describir que ALT es usualmente mayor que AST y su razón será menor a 1 (0.5 a 0.7).  $AST/ALT <1$  usualmente vista en enfermedad hepática aguda o en la crónica con fibrosis extensa.

Al categorizar el valor del Ritis Ratio según su causa (intra - extrahepática), las dos tienen la mayoría de sus datos en el rango de valores  $<1.5$ , siendo la causa extrahepática la que con más frecuencia presenta dicho valor. No hay estudios disponibles para comparar los resultados obtenidos.

La sensibilidad del ritis ratio para diferenciar una colestasis de origen intrahepático de una de origen extrahepático es buena con un valor del 92% (a favor del origen extrahepático), pero debido a que las dos causas tienen valores  $<1.5$ , su especificidad no es adecuada de 8% en el presente estudio. El valor predictivo positivo para colestasis extrahepática fue del 70% y el valor predictivo negativo fue del 30%. En el artículo "Interpretation of Abnormal Liver Function Tests" (Mathew Strasser, Doa, Hosp Med Clin 3 (2014) e139–e148) mencionan que valores de  $AST/ALT$  ratio de 2:1 o mayores sugieren hepatitis alcohólica. Valores de  $AST/ALT <1$  sugieren hepatitis viral. Harinaruta en su estudio conceptúa que la hepatitis alcohólica tiene valores de  $AST/ALT >1.5 - 2$ . Con esto concluimos que existen valores establecidos para patologías pero no mencionan sensibilidad ni especificidad y no hay comparación de estos parámetros para colestasis extrahepática.

Un hallazgo adicional importante fue la relación de asociación no paramétrica (Mann Whitney) entre el valor de fosfatasa alcalina y la causa de la colestasis; presentó significancia estadística con un valor de p de 0.001 determinando que valores de FA (>500 - 1000), tienen mayor probabilidad de tratarse de una colestasis extrahepática. Así mismo para la ALT, valores entre 50 y 500 están relacionados con colestasis extrahepática con un p significativa de 0.034. En el artículo "Interpretation of Abnormal Liver Function Tests (Mathew Strasser, Doa, Hosp Med Clin 3 (2014) e139–e148) anotan que la obstrucción biliar aumenta la síntesis de fosfatasa alcalina incrementando así sus valores plasmáticos.

Como principal aporte del presente estudio, se identificaron parámetros que sirven de orientación hacia una posible causa de la colestasis, ya sea de origen intrahepático o extrahepático.

Valores de RITIS ratio <1.5 + fosfatasa alcalina >500 + ALT entre 50 y 500 indicaría una colestasis de origen extrahepático.

Así mismo, valores de RITIS ratio >1.5 + fosfatasa alcalina normal o baja + ALT >500 orientaría a una colestasis intrahepática

## 8. CONCLUSIONES

- El ritis ratio puede representar una buena herramienta en el enfoque inicial del paciente icterico brindando una buena sensibilidad del 92% y un valor predictivo positivo de 70%.
- Esto infiere la necesidad de una buena interpretaci3n de las ayudas diagn3sticas entre ellas, las pruebas de funci3n hep3tica, la correlaci3n de sus valores absolutos y sus razones como el ritis ratio y al aplicar esta raz3n se obtendr3a de forma oportuna y sencilla una aproximaci3n a la causa de la colestasis y de esta forma dirigir el tratamiento inicial y las siguientes ayudas diagn3sticas a solicitar.
- Valores de Ritis ratio  $<1.5$  + fosfatasa alcalina  $>500$  + ALT entre 50 y 500 indicaría una colestasis de origen extrahepática.
- Así mismo, valores de RITIS ratio  $>1.5$  + fosfatos a alcalina normal o baja + ALT  $>500$  orientaría a una colestasis intrahepática
- Existe poca informaci3n al respecto y pocos estudios que apliquen este m3todo, lo cual aumenta la necesidad de investigar acerca de este tema y ver el comportamiento en nuestra poblaci3n.



## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1. Andrea A.Gossard, MS CNP\* Jayant A. Talwalkar MD MPH. "Cholestatic Liver Disease." Med Clin N Am 98 (2014): 73-85.
- 2. Andrew S.deLemos, MDa b Lawrence S. Friedman MDa b c d \*. Systemic Causes of Cholestasis. Clin Liver Dis 17, 301-17. 2013.
- 3. Bruce Y.Tung, MD and Robert L. Carithers Jr MD. CHOLESTASIS AND ALCOHOLIC LIVER DISEASE. CLINICS IN LIVER DISEASE 3, 585-601. 1999.
- 4. Christopher B.O'Brien, MD FACG. The Hospitalized Patient with Abnormal Liver Function Tests. Clin Liver Dis 13, 179-92. 2009.
- 5. David EJ Jones. Complications of cholestasis. MANAGEMENT PROBLEMS IN LIVER DISEASE 39:10, 605-06. 2011.
- 6. Dr.Vidya.S.Patil<sup>1</sup>, Dr. P. B. Desai<sup>2</sup> Dr. M. V. Kodliwadmath<sup>3</sup> Dr. Indumati. V<sup>4</sup>. Utility of Gamma Glutamyltransferase and AST/ALT (De Ritis) ratio in Alcoholic liver diseases . International Journal of Medical Sciences and Technology 4, 1-5. 2011.
- 7. Gerd A.Kullak-Ublick, MD and Peter J. Meier MD. MECHANISMS OF CHOLESTASIS. CLINICS IN LIVER DISEASE 4, 357-85. 2000.
- 8. Lucas Maillette de Buy Wenniger, Ulrich Beuers. "Bile salts and cholestasis." Digestive and Liver Disease 42 (2010): 409-18.
- 9. Mathew Strasser, DOa Dushyant Singh MD b \*. Interpretation of Abnormal Liver Function Tests. Hosp Med Clin 3, e139-e148. 2014.
- 10. MICHAEL TRAUNER, M. D. PETERJ. MEIER M. D. ANDJAMESL. BOYER. **MOLECULAR PATHOGENESIS OF CHOLESTASIS**. The New England Journal of Medicine 339, 1217-27.
- 11. Thierry Claudel , Gernot Zollner, Martin Wagner a Michael Trauner. Role of nuclear receptors for bile acid metabolism, bile secretion, cholestasis, and gallstone disease. Biochimica et Biophysica Acta 1812, 867-78. 2010
- 12. Tinsay A.Woreta, MD Saleh A. Alqahtani MD. Evaluation of Abnormal Liver Tests. Med Clin N Am 98, 1-16. 2014.
- 13. Philip Hall, Johnny Cash, what is the real function of the liver "function" tests?, ulster med j, 2012: 81 (1): 30-36
- 14. Thomas H Magnuson, jeffrey S Bender, Mark D Duncan, Steven A Ahrendt, John W Harmon, Fintan Regan, Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction, American College of Surgeons, vol 189:63-71

- 15. Chun Chia Chen, The efficacy of endoscopic ultrasound for de diagnosis of common bile duct stones as compared to CT, MRCP, ERCP, journal of the chinese medical association, 2012, vol 75: 301-302
- 16. Juan M Sarmiento, David M Nagosmney, Michel B Farbel, Periampulary cancers, are there differences?, Surg Clin N AM 2001, vol 81:543-555
- 17. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK, Evaluation of abnormal liver function tests, Postgrad Med J. 2016 Apr;92(1086):223-34
- 18. Kumari Shipra Parma et al, Evaluation of De Ritis ratio in liver-associated diseases, International Journal of Medical Science and Public Health 2016, Vol 5, Issue 09, 1783-1788.

Anexo 2.

## DETERMINACIÓN DEL RITIS RATIO EN EL DIAGNÓSTICO DE COLESTASIS

### RITIS RATIO DETERMINATION IN CHOLESTASIS DIAGNOSE

Maria del Mar Meza C\*, Jesús Eduardo Díaz R\*\*

#### RESUMEN

**Introducción:** La colestasis es una condición clínica dada por etiologías diversas, entre ellas de origen intra y extrahepático, benigno y maligno. Las pruebas de función hepática son comúnmente usadas para la evaluación de múltiples enfermedades, usualmente para clasificar si un desorden es hepatocelular o colestático. El Ritis Ratio es una razón entre las transaminasas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) y dependiendo de su valor da información acerca de la posible causa de la colestasis. El objetivo de este estudio es evaluar el valor diagnóstico de esta razón en pacientes con ictericia. **Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal. Se incluyeron historias clínicas de pacientes con ictericia de 18 a 95 años del Hospital Universitario San José durante el año 2014. Criterios de inclusión: pacientes con ictericia y pruebas de función hepáticas completas y disponibles, etiología establecida. Criterios de exclusión: nutrición parenteral, estado de sepsis y hepatopatías congénitas. **Resultados:** 129 historias clínicas evaluadas, 89% con valor de ritis ratio <1.5, 69% colestasis extrahepática y 31% colestasis intrahepática, sensibilidad 92%, especificidad 8%, VPP 70%, VPN 30%. **Conclusiones:** el ritis ratio es una razón útil para el estudio inicial del paciente icterico con buena sensibilidad para guiar acerca de la causa de la colestasis pero mala especificidad. Es una herramienta para tener en consideración y de esta forma enfocar oportunamente la conducta médica a seguir.

Palabras clave: colestasis, ictericia, ritis ratio, pruebas de función hepática, métodos diagnósticos.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cholestasis is a clinical condition caused by intra and extra hepatic, benign and malignant causes. Liver function tests are commonly used for assessment of hepatic and other multiple conditions. They are frequently used to differentiate between hepatocelular or cholestatic disorders. The Ritis ratio [aspartato amino transferase (AST) / alanino amino transferase (ALT)], may guide clinicians about a possible cholestatic cause. The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of this ratio in patients with jaundice syndromes. **Methods:** a descriptive 1 year (2014) cross sectional study was performed to include subjects between ages 18-95 with jaundice from a Colombian reference university hospital. Inclusion criteria: only patients with complete Liver tests were included and jaundice cause established. Exclusion criteria: total parenteral nutrition, sepsis and congenital hepatic disease. **Results:** 129 history records were evaluated, 89% with RITIS ratio < 1.5, 69% with extra hepatic cholestasis and 31% with

intrahepatic cholestasis, 92% sensitivity and 8% specificity, 70% positive predictive value and 30% negative predictive value. **Conclusions:** the RITIS ratio is a useful tool for the jaundice patient initial study with good sensitive value to guide about the possible cholestatic cause but with low specificity value. It is a resource to have in consideration to timely focus the medical conduct.

**Introduction:** The cholestasis is a clinical condition caused by many etiologies, intra and extra hepatic, benign and malignant causes, being the most common benign one, the choledocolitiasis representing high rates of hospitalization and surgical management. Cholestasis is a decrease or absence of bile normal flow from the liver to the duodenum. It develops in 10 – 20% of patients with cholelithiasis and in 3-10% of cholecystectomized patients (14). About the malignant causes, periampular tumors contribute to 5% of all gastrointestinal tract tumors, being from pancreatic origin only 3% (15). Cholestasis generates a lot of urgency service medical consultations, so it is necessary to make an adequate interpretation of liver laboratory tests to guide a correct diagnosis and timely treatment.

The present study is a cross sectional descriptive study and aims to determine the diagnostic value of the Ritis Ratio in cholestatic patients and patients with jaundice syndromes in 2014 Hospital Universitario San José registry, and also determine sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and correlation values with gold standard diagnostic methods for related pathologies.

Key words: cholestasis, jaundice, ritis ratio, liver function tests, diagnostic methods.

## INTRODUCCIÓN

La colestasis es una condición clínica dada por etiologías diversas, entre ellas de origen intra y extrahepático, benigno y maligno, siendo dentro de las benignas la coledocolitiasis una de las causas más comunes de hospitalización y manejo quirúrgico. Se trata de una disminución o ausencia del flujo normal de la bilis desde el hígado hasta el duodeno. Se desarrolla en aproximadamente 10-20% de pacientes con coledocolitiasis y en 3-10% de pacientes colecistectomizados (14). Dentro de las causas malignas, los cánceres periampulares corresponden al 5% de todos los tumores del tracto gastrointestinal, siendo el 3% de origen pancreático(15). Innumerables consultas al servicio de urgencias aquejan esta patología lo que hace necesaria la adecuada interpretación de las pruebas de laboratorio para iniciar un manejo oportuno .

Las causas de la colestasis pueden ser extrahepáticas, intrahepáticas o ambas. La causa extrahepática resulta de la obstrucción de los ductos biliares por litos, procesos inflamatorios por colangitis esclerosante primaria, estenosis biliar benigna y compresión extraluminal por tumores o procesos estenóticos biliares malignos secundarios a cáncer de páncreas, cáncer ampular, colangiocarcinoma, metástasis nodales y metástasis hepáticas (13). La colestasis intrahepática es causada por desórdenes inflamatorios como la sepsis, cirrosis biliar primaria, enfermedades infiltrativas y granulomatosas como la sarcoidosis, linfoma Hodkin, amiloidosis, toxicidad inducida por drogas, hepatitis viral y alcohólica, colestasis del embarazo o síndromes genéticos(7).

Las pruebas de función hepática son comúnmente usadas para la evaluación de múltiples enfermedades, usualmente para clasificar si un desorden es hepatocelular o colestásico. Sin

embargo, el conocimiento de las razones de las enzimas brindan mayor información en la evaluación del paciente icterico.

El Ritis Ratio es una razón entre las transaminasas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT). ALT está solo presente en el citoplasma del hepatocito, mientras que AST está presente en el citoplasma y mitocondria lo que nos ayuda a entender procesos de lesión hepática concernientes a hipoxia y ciclos anaeróbicos. Se describió hace aproximadamente 50 años por Fernando de Ritis e inicialmente se enfocó para el análisis de hepatitis virales donde el ALT es usualmente mayor que el AST, pero posteriormente se encontró utilidad del índice para el análisis de hepatitis alcohólicas donde el AST es mayor que ALT y otras enfermedades (9).

Como un método diagnóstico, el Ritis Ratio puede brindar información, acerca del sitio de

la obstrucción biliar. Cuando está asociado a ictericia, un ritis ratio <1.5 sugiere una colestasis extrahepática. Si es >1.5 indica colestasis intrahepática (mecánica o médica). La colestasis inducida por drogas (antibióticos, inmunosupresores, antidepresivos triciclicos, IECAS) usualmente eleva la fosfatasa alcalina, más que la GamaGlutamylTranspeptidasa y una razón ALT/FosfatasaAlcalina <2 (1-2). Ver Tabla 1

Tabla 1. Valores de ritis ratio. Tomado de Philip Hall, Johnny Cash, what is the real function of the liver "function" tests?, ulster med j, 2012: 81 (1): 30-36

	ALP	AST	ALT	GGT	Other Features
<b>Cholestasis</b>	↑↑	↑	↑	↑↑	AST:ALT <1.5 suggests extrahepatic AST:ALT >1.5 suggests intrahepatic
<b>Primary Biliary Cirrhosis</b>	↑↑↑	↑/N	↑/N	↑↑	Raised AST:ALT may indicate cirrhosis
<b>Primary Sclerosing Cholangitis</b>	↑↑	↑/N	↑/N	↑↑	AST:ALT >1 may indicate cirrhosis AST:ALT >1.12 indicates risk of oesophageal varices
<b>Alcoholic liver disease</b>	↑/N	↑	↑	↑↑	AST:ALT > 2
<b>NAFLD/NASH</b>	↑/N	↑	↑	↑	AST:ALT <1 unless cirrhosis present
<b>Wilson's disease</b>	↑	↑↑	↑↑	↑	ALP:bilirubin < 4 AST:ALT > 2.2
<b>Hepatitis B/C</b>	↑	↑↑/N	↑↑/N	↑	AST:ALT >1 indicates cirrhosis AST:platelet >1.5 indicates at least moderate fibrosis Enzymes may all be normal
<b>Autoimmune hepatitis</b>	↑	↑↑	↑↑	↑	Persistently high transaminases indicate poor prognosis
<b>Ischaemic injury/ shock liver</b>	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	
<b>Toxic injury</b>	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	

Durante las últimas décadas se ha utilizado el Ritis ratio en la diferenciación de la enfermedad hepática alcohólica y la no alcohólica. Tanto la AST como ALT necesitan vit B6 para funcionar adecuadamente. Su ausencia en bebedores pesados tiene más impacto en la producción de AST que ALT, haciendo que la razón sea mayor. Un AST/ALT normal debería ser menor a 1. En pacientes con enfermedad hepática alcohólica, el AST/ALT es mayor a 1 en el 92% de los pacientes y >2 en un 70%- un AST/ALT >2 sugiere fuertemente enfermedad hepática alcohólica (5).

La medición de las transaminasas fue descrita por Karmen et al en 1954 y solo tres años después De Ritis publicó la razón. Se debe mencionar que la malnutrición afecta los niveles de las transaminasas ya que bajos niveles de vit b12 disminuye su actividad. (18)

Este estudio observacional descriptivo de corte transversal, pretende determinar el valor diagnóstico del ritis ratio en el estudio de pacientes con colestasis y síndromes ictericos del Hospital Universitario San José en el año 2014, así mismo determinar la sensibilidad, especificidad, VPP , VPN del test y la correlación con métodos diagnósticos gold standard para las patologías respectivas.

## **MÉTODOS**

Estudio de tipo descriptivo de corte transversal. Se incluyeron historias clínicas de pacientes con ictericia de 18 a 95 años de edad atendidos en el Hospital Universitario San José durante el año 2014. La muestra fue la totalidad de la población que consultó en el año 2014 y que cumplió los criterios de tipificación. Tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia. Dentro de los criterios de inclusión se determinó pacientes con ictericia y pruebas de función hepáticas completas y disponibles, etiología establecida mediante pruebas de laboratorio adicionales dependiendo de la patología médica o quirúrgica y por medio de resultados de ecografía, tomografía, CPRE, colangiografía y procedimiento quirúrgico. Se excluyeron pacientes con nutrición parenteral, estado de sepsis y hepatopatías congénitas.

Se evaluaron 208 historias clínicas, de las cuales se excluyeron 79 por criterios de exclusión, quedando 129 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Se analizaron variables sociodemográficas de edad, género, procedencia (rural - urbana); variables clínicas : presencia de dolor, número de días de dolor, presencia de ictericia al examen físico según el observador, número de días de ictericia y pérdida de peso; variables de laboratorio: valores de AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanino aminotransferasa), FA (fosfatasa alcalina), Bilirrubinas total y directa, albúmina y proteínas totales; variables imagenológicas clasificando los resultados de obstrucción vs no obstrucción de TAC (tomografía axial computarizada de abdomen), CPRE (colangiopancreatografía endoscópica retrógrada), ecografía hepatobiliar, CRM.

Se calculó el valor de ritis ratio como variable principal del estudio y su correlación con las pruebas consideradas gold standard..

Para el análisis descriptivo se tuvo en cuenta lo siguiente: a las variables nominales se les aplico medidas de proporción y las variables cuantitativas fueron analizadas con medidas de tendencia central y dispersión según su distribución simétrica o asimétrica. Se calculó promedio, porcentaje, sensibilidad y especificidad para el valor de Ritis ratio enfocado a colestasis extrahepática, así como su valor predictivo positivo y negativo.

Para la relación de las variables de interés con la dependiente se aplicaron fórmulas de asociación de medidas no paramétricas para muestras no relacionadas por variable no numeral U. Mann-Whitney, teniendo en cuenta valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Además se calculó la correlación para magnitud de asociación de Pearson.

El programa estadístico utilizado fue PSPP.

## RESULTADOS

Se presentan resultados de los 129 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

La edad promedio fue 60.57 años de edad con una desviación estándar de 18.5 años; según los grupos de edad según la OMS (18-35, 36-64, >65 años), el 51.2% de los pacientes corresponden a mayores de 65 años. La distribución de género fue equivalente con un 50.4% correspondiente para el género femenino y 49.6% género masculino. La procedencia fue similar con un 49.6% procedente del área rural y 50.4% del área urbana.

La ictericia al examen físico según el observador se presentó en el 91.5% de los casos con un promedio de días de ictericia de 15.2 días, siendo el valor mínimo 0 días y el valor máximo 365 días.

El dolor fue referido en un 76% de los casos con un promedio de días de dolor de 19 días.

La variable pérdida de peso no pudo ser calculada debido a que en un 81.4% de las historias clínicas no estaba referido este ítem.

Dentro de las variables imagenológicas, la TAC, ecografía, colangiografía y Cpre no fueron realizados a todos los pacientes, pero a los pacientes a los cuales se les realizó se encontró que los estudios con mayor reporte de obstrucción extrahepática fueron la ecografía y la CPRE. (tabla 2). Las causas de colestasis extrahepática e intrahepática encontradas en nuestra población de estudio se resumen en la tabla 3.

De acuerdo a los resultados imagenológicos y quirúrgicos se encontró que el 69% (n=89) de los pacientes presentaron una colestasis de origen extrahepática y el 31% (n=40) restante presentaron una colestasis de origen intrahepática.

De los 129 registros de historias clínicas estudiados, el ritis ratio  $< 1.5$  se presentó en el 89.1% de los casos,  $> 1.5$  en el 7.8% y el valor neutral 1.5 en el 3.1%.

La sensibilidad del ritis ratio para diagnosticar la causa de la colestasis (intra o extrahepática) fue del 92% y la especificidad del 8%. (tabla 4)

Así mismo, el valor predictivo positivo (VPP) de la razón AST/ALT (ritis ratio) fue del 70% y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 30%.

La relación no paramétrica para muestras no relacionadas (U Mann Whitney) entre variables de laboratorio (fosfatasa alcalina y ALT) y la causa de la colestasis, con una  $p$  significativa informan que valores de FA mayores de 50 – 1000 están relacionados con una colestasis extrahepática ( $p=0.001$ ) y valores de ALT entre 50 – 500 están relacionados igualmente con colestasis extrahepática ( $p=0.034$ ), valores  $> 1000$  son más sugerentes de hepatopatía. (tabla 5).

La correlación de Pearson entre edad y días de ictericia informa una magnitud de asociación débil entre presencia de ictericia de más de 15 días en pacientes mayores de 65 años con una  $p$  significativa de 0.001. (tabla 6)

La correlación de Pearson entre edad y diagnóstico final informa que la colestasis extrahepática se encuentra en la población de edad  $> 65$  años y la intrahepática en la población con rango de edad entre 36 y 64 años ( $p=0.047$ ). (tabla 7)

La correlación ritis ratio y diagnóstico final no dio significancia estadística, así mismo con respecto a género – diagnóstico final y género – días de ictericia.

Tabla 2. Resultado de variables imagenológicas

	TAC	CPRE	Colangi resonancia	Ecografía
<b># ptes a los que se realizó el examen</b>	17 (13.2%)	<b>72 (55.9%)</b>	8 (6.3%)	<b>93 (72.1%)</b>
<b>Resultado obstructivo</b>	8 (6.2%)	<b>62 (48.1%)</b>	6 (4.7%)	<b>54 (41.9%)</b>
<b>Resultado no obstructivo</b>	7 (5.4%)	3 (2.3%)	2 (1.6%)	39 (30.2%)

Tabla 3. Causas de colestasis intra y extrahepática

<b>COLESTASIS EXTRAHEPÁTICA</b>	<b>%</b>	<b>COLESTASIS INTRAHEPÁTICA</b>	<b>%</b>
Litiasis intrahepática	1.1	Hepatopatía	2.5
Adenoma de papila	2.2	Pancreatitis no biliar	10
Áscaris en colédoco	7	Cirrosis no especificada	30
Colangiocarcinoma	12.4	Cirrosis alcohólica	5.5
Estenosis biliar postoperatoria	2.2	Cirrosis autoinmune	12
Coledocolitiasis – barro biliar	56.2	Hepatitis	12.5



<b>Lesión de vía biliar postoperatoria</b>	3.4	Cirrosis no alcohólica	5
<b>Neoplasia de la cabeza del páncreas</b>	6.7	NASH	7.5
<b>Neoplasia antropilórica con compromiso de vía biliar</b>	1.1	Carcinomatosis	5
<b>Neoplasia hepática con compresión extrínseca a la vía biliar</b>	2.2	Hepatocarcinoma	2.5
<b>Neoplasia periampular</b>	2.2	Paludismo	2.5
<b>Fístula biliar</b>	1.1	Hepatitis tóxica	2.5
<b>Neoplasia de vesícula biliar</b>	1.1	Síndrome de Gilbert	2.5
<b>Stent biliar obstruido</b>	1.1	Cirrosis total	57
<b>Neoplasia total</b>	26.8		

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad del ritis ratio

	<b>GOLD STANDARD (+)</b>	<b>GOLD STANDARD (-)</b>
	<b>Imágenes - cirugía</b>	<b>Imágenes - cirugía</b>
<b>TEST (+)</b>	81 (a)	34 (b)
<b>Ritis Ratio &lt; 1.5</b>		
<b>TEST (-)</b>	7 (c)	3 (d)
<b>Ritis Ratio &gt; 1.5</b>		

Formulas: Sensibilidad  $a/(a+c)$ , Especificidad  $d/(b+d)$ , VPP  $a/(a+b)$ , VPN  $d/(c+d)$

Tabla 5. U Mann Whitney

**DIAGNOSTICO FINAL**

**P**

	<b>Colestasis extrahepática</b>	<b>Colestasis intrahepática</b>	
<b>FOSFATASA ALCALINA</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	
<b>0-50</b>	0	1	
<b>51-500</b>	53	33	0,001
<b>501-1000</b>	26	4	
<b>&gt;1000</b>	10	1	
<b>ALT</b>			
<b>0-50</b>	7	13	
<b>51-500</b>	71	21	0,034
<b>501-1000</b>	9	3	
<b>&gt;1000</b>	2	3	

Tabla 6. Correlación de Pearson edad – días de ictericia

EDAD Y DIAS DE ICTERICIA		DIAS DE ICTERICIA				P	PV
		MENOS DE 3	ENTRE 3 Y 7 DIAS	ENTRE 8-15 DIAS	MAS DE 15 DIAS		
GRUPOS DE EDAD	18-35 AÑOS	8	3	2	4		
	36-64 AÑOS	14	4	5	23		
	>65 AÑOS	10	5	13	38	0,001	2.81
Total		32	12	20	65		

Tabla 7. Correlación edad – diagnóstico final

EDAD – DIAGNÓSTICO FINAL		DIAGNOSTICO FINAL		Total	P
		colestasis extrahepática	colestasis intrahepática		
GRUPOS DE EDAD	18-35 AÑOS	n	n	17	
		12	5		
	36-64 AÑOS	25	21	46	0,047
	>65 AÑOS	52	14	66	
Total		89	40	129	

## DISCUSIÓN

*En el presente estudio la principal causa de colestasis en 129 pacientes estudiados fue la extrahepática con un porcentaje del 69%.*

*Dentro de este grupo el 56.2% correspondió a enfermedad benigna principalmente coledocolitiasis y barro biliar y un porcentaje importante de 26.8% secundario a enfermedad maligna (colangiocarcinoma, ca de páncreas, ca de vesícula, hepatoca). En el estudio de Yosleidys Socarrás Cortada, (Comportamiento del íctero obstructivo extrahepático en los hospitales "V. I. Lenin" y "Lucía Iñiguez Landín". Holguín. 2002-2005), se encontró que el 48% correspondió a litiasis biliar y el 32% a patología neoplásica, encontrando valores similares al presente trabajo.*

*El 31% de los pacientes cursaron con colestasis intrahepática, siendo la cirrosis la principal causa con un porcentaje de 57%. En el artículo "Aproximación al diagnóstico patológico de las enfermedades colestásicas, de Rocío del Pilar López Panqueva" (publicado en la revista Colombiana de Gastroenterología 2014), menciona la cirrosis biliar primaria como la primera causa de colestasis intrahepática (sin embargo no hay valor de porcentaje).*

*Independiente de la causa el 89.1% de los pacientes tuvieron valores del Ritis Ratio  $<1.5$ , aclarando que en diversos estudios se ha aplicado esta razón para evaluar las hepatitis virales y las NASH con valores de referencia  $<1$ . En el artículo "Evaluation of De Ritis ratio in liver-associated diseases" (International Journal of Medical Science and Public Health | 2016 | Vol 5 | Issue 09), en la hepatitis aguda viral se ha reconocido que hay aumento considerable de AST y ALT. De Ritis fue el primero en describir que ALT es usualmente mayor que AST y su razón será menor a 1 (0.5 a 0.7). AST/ALT  $<1$  usualmente vista en enfermedad hepática aguda o en la crónica con fibrosis extensa.*

*Al categorizar el valor del Ritis Ratio según su causa (intra - extrahepática), las dos tienen la mayoría de sus datos en el rango de valores  $<1.5$ , siendo la causa extrahepática la que con más frecuencia presenta dicho valor. No hay estudios disponibles para comparar el resultados obtenidos.*

*La sensibilidad del ritis ratio para diferenciar una colestasis de origen intrahepático de una de origen extrahepático es buena con un valor del 92% (a favor del origen extrahepático), pero debido a que las dos causas tienen valores  $<1.5$ , su especificidad no es adecuada de 8% en el presente estudio. El valor predictivo positivo para colestasis extrahepática fue del 70% y el valor predictivo negativo fue del 30%. En el artículo "Interpretation of Abnormal Liver Function Tests" (Mathew Strasser, Doa, Hosp Med Clin 3 (2014) e139–e148) mencionan que valores de AST/ALT ratio de 2:1 o mayores sugieren hepatitis alcohólica. Valores de AST/ALT  $<1$  sugieren hepatitis viral. Harinaruta en su estudio conceptúa que la hepatitis alcohólica tiene valores de AST/ALT  $>1.5 - 2$ . Con esto concluimos que existen valores establecidos para patologías pero no mencionan sensibilidad ni especificidad y no hay comparación de estos parámetros para colestasis extrahepática.*

***Un hallazgo adicional importante fue la relación de asociación no paramétrica (Mann Whitney) entre el valor de fosfatasa alcalina y la causa de la colestasis; presentó significancia estadística con un valor de p de 0.001 determinando que valores de FA (>500 - 1000), tienen mayor probabilidad de tratarse de una colestasis extrahepática. Así mismo para la ALT, valores entre 50 y 500 están relacionados con colestasis extrahepática con un p significativa de 0.034. En el artículo "Interpretation of Abnormal Liver Function Tests (Mathew Strasser, Doa, Hosp Med Clin 3 (2014) e139–e148) anotan que la obstrucción biliar aumenta la síntesis de fosfatasa alcalina incrementando así sus valores plasmáticos.***

***Como principal aporte del presente estudio, se identificaron parámetros que sirven de orientación hacia una posible causa de la colestasis, ya sea de origen intrahepático o extrahepático.***

***Valores de RITIS ratio <1.5 + fosfatos a alcalina >500 + ALT entre 50 y 500 indicaría una colestasis de origen extrahepático.***

***Así mismo, valores de RITIS ratio >1.5 + fosfatasa alcalina normal o baja + ALT >500 orientaría a una colestasis intrahepática***

## **CONCLUSION**

El ritis ratio puede representar una buena herramienta en el enfoque inicial del paciente icterico brindando una buena sensibilidad del 92% y un valor predictivo positivo de 70%. Esto infiere la necesidad de una buena interpretación de las ayudas diagnósticas entre ellas, las pruebas de función hepática, la correlación de sus valores absolutos y sus razones como el ritis ratio y al aplicar esta razón se obtendría de forma oportuna y sencilla una aproximación a la causa de la colestasis y de esta forma dirigir el tratamiento inicial y las siguientes ayudas diagnósticas a solicitar. Existe poca información al respecto y pocos estudios que apliquen este método, lo cual aumenta la necesidad de investigar acerca de este tema y ver la respuesta en nuestra población.

El principal aporte se basa en la sumatoria de parámetros que contribuyen al diagnóstico precoz de carácter clínico con base en laboratorios. Esta sumatoria se explica a continuación:

***Valores de RITIS ratio <1.5 + fosfatos a alcalina >500 + ALT entre 50 y 500 indicaría una colestasis de origen extrahepática.***

***Así mismo, valores de RITIS ratio >1.5 + fosfatos a alcalina normal o baja + ALT >500 orientaría a una colestasis intrahepática***

## BIBLIOGRAFIA

- 1. Andrea A.Gossard, MS CNP\* Jayant A. Talwalkar MD MPH. "Cholestatic Liver Disease." *Med Clin N Am* 98 (2014): 73-85.
- 2. Andrew S.deLemos, MDa b Lawrence S. Friedman MDa b c d \*. Systemic Causes of Cholestasis. *Clin Liver Dis* 17, 301-17. 2013.
- 3. Bruce Y.Tung, MD and Robert L. Carithers Jr md. Cholestasis and alcoholic liver disease. *clinics in liver disease* 3, 585-601. 1999.
- 4. Christopher B.O'Brien, MD FACG. The Hospitalized Patient with Abnormal Liver FunctionTests. *Clin Liver Dis* 13, 179-92. 2009.
- 5. David EJ Jones. Complications of cholestasis. *MANAGEMENT PROBLEMS IN LIVER DISEASE* 39:10, 605-06. 2011.
- 6. Dr.Vidya.S.Patil<sup>1</sup>, Dr. P. B. Desai<sup>2</sup> Dr. M. V. Kodliwadmath<sup>3</sup> Dr. Indumati. V4. Utility of Gamma Glutamyltransferase and AST/ALT (De Ritis) ratio in Alcoholic liver diseases . *International Journal of Medical Sciences and Technology* 4, 1-5. 2011.
- 7. Gerd A.Kullak-Ublick, MD and Peter J. Meier MD. MECHANISMS OF CHOLESTASIS. *CLINICS IN LIVER DISEASE* 4, 357-85. 2000.
- 8. Lucas Maillette de Buy Wenniger, Ulrich Beuers. "Bile salts and cholestasis." *Digestive and Liver Disease* 42 (2010): 409-18.
- 9. Mathew Strasser, DOa Dushyant Singh MDb \*. Interpretation of Abnormal Liver Function Tests. *Hosp Med Clin* 3, e139-e148. 2014.
- 10. Michael Trauner, m. d. Peterj. Meier m. d. Andjamesl. Boyer. Molecular pathogenesis of cholestasis. *The New England Journal of Medicine* 339, 1217-27.
- 11. Thierry Claudel , Gernot Zollner, Martin Wagner a Michael Trauner. Role of nuclear receptors for bile acid metabolism, bile secretion, cholestasis, and gallstone disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1812, 867-78. 2010
- 12. Tinsay A.Woreta, MD Saleh A. Alqahtani MD. Evaluation of Abnormal Liver Tests. *Med Clin N Am* 98, 1-16. 2014.
- 13. Philip Hall, Johnny Cash, what is the real function of the liver "function" tests?, *ulster med j*, 2012: 81 (1): 30-36
- 14. Thomas H Magnuson, jeffrey S Bender, Mark D Duncan, Steven A Ahrendt, John W Harmon, Fintan Regan, Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction, *American College of Surgeons*, vol 189:63-71
- 15. Chun Chia Chen, The efficacy of endoscopic ultrasound for de diagnosis of common bile duct stones as compared to CT, MRCP, ERCP, *journal of the chinese medical association*, 2012, vol 75: 301-302

- 16. Juan M Sarmiento, David M Nagosmney, Michel B Farbel, Periampulary cancers, are there differences?, Surg Clin N AM 2001, vol 81:543-555
- 19. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK, Evaluation of abnormal liver function tests, Postgrad Med J. 2016 Apr;92(1086):223-34
- 20. Kumari Shipra Parma et al, Evaluation of De Ritis ratio in liver-associated diseases, International Journal of Medical Science and Public Health 2016, Vol 5, Issue 09, 1783-1788.

Popayán, 12 de Junio de 2017

Departamento de Cirugía

Facultad Ciencias de la Salud

Universidad del Cauca

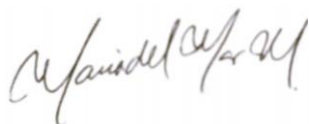
Asunto: Entrega trabajo de grado titulado "Determinación del Ritis ratio en el diagnóstico de colestasis"

Cordial saludo.

Con la presente se hace entrega del trabajo de grado titulado "Determinación del Ritis ratio en el diagnóstico de colestasis", perteneciente a la estudiante María del Mar Meza, residente de IV año de Cirugía General.

Se entregan 3 copias del informe final y 3 DVD rotulados.

Atentamente



Maria del Mar Meza Cabrera

C.C 1061694232