



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 745

Colangioscopia SpyGlass® versus cepillado/biopsia por endoscopia para estenosis biliares indeterminadas

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable	 La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación
☐ Moderada	✓ Considerable	✓ Incierto	
✓ Baja*	☐ Menor	☐ No favorable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto		

* Para la calidad de la evidencia se consideró la evidencia indirecta sobre desenlaces clínicamente importantes y la imprecisión.

Colangioscopia SpyGlass® versus otros tratamientos endoscópicos en litiasis biliar dificultosa

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable	 La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación
✓ Moderada*	☐ Considerable	✓ Incierto	
☐ Baja	✓ Menor	☐ No favorable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

* Para la calidad de la evidencia se consideró la inconsistencia entre los ensayos clínicos.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Klappenbach R, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Colangio-pancreatoscopia SpyGlass® para patología bilio-pancreática**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 745, Buenos Aires, Argentina. Enero 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de colangioscopia con SpyGlass® para el diagnóstico de estenosis biliares indeterminadas podría tener un beneficio considerable al indicar en forma temprana una resección quirúrgica mayor o bien evitarla (y sus potenciales beneficios clínicos). Esto sería como resultado de una mayor sensibilidad en el diagnóstico de malignidad con respecto al cepillado o biopsia dirigida por colangiografía endoscópica. Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado en forma directa estos potenciales beneficios clínicos.

Evidencia de moderada calidad sugiere que el uso de litotricia guiada con colangioscopia SpyGlass® para el tratamiento de litiasis biliar dificultosa mejoraría el porcentaje de limpieza del conducto con respecto a otras técnicas endoscópicas, lo cual disminuiría el número de procedimientos endoscópicos subsecuentes o de una exploración quirúrgica de la vía biliar.

Evidencia de muy baja calidad no permite establecer conclusiones acerca de los beneficios y riesgos del uso de SpyGlass® en litiasis pancreática dificultosa o estenosis pancreáticas de causa indeterminada.

Las guías de práctica clínica relevadas recomiendan que el uso de SpyGlass® podría considerarse para el diagnóstico de estenosis biliares indeterminadas con resultados negativos para malignidad en las muestras con técnicas convencionales (cepillado o biopsia por colangiografía endoscópica). Una guía de práctica clínica sobre litiasis biliar dificultosa incluye el uso de SpyGlass® como una de las opciones terapéuticas en los casos en que fallan los tratamientos endoscópicos convencionales de esfinterotomía y/o dilatación papilar con balón. Las políticas de cobertura relevadas no mencionan o no cubren esta tecnología.

No se encontraron evaluaciones económicas en la región sobre esta tecnología.

SPYGLASS® CHOLANGIOPANCREATOSCOPY FOR BILIARY AND PANCREATIC DISEASES

CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests that the use of SpyGlass® cholangioscopy in diagnosis of indeterminate biliary strictures might have a considerable benefit by early indicating the need to perform a major surgical resection or to avoid it (and its potential clinical benefits). This would be as a result of more sensitivity for malignancy diagnosis when compared with endoscopic cholangiography-guided brushing or biopsy. However, there are no studies directly assessing these potential clinical benefits.

Moderate-quality evidence suggests that the use of SpyGlass® cholangioscopic-guided lithotripsy to treat difficult bile duct stones would improve the rate of duct clearance when compared with other endoscopic techniques, which would reduce the number of subsequent endoscopic procedures or bile duct surgical exploration.

Very low-quality evidence does not allow to draw conclusions on the benefits and risks of the use of SpyGlass® in difficult pancreatic stones or indeterminate pancreatic stenosis.

The clinical practice guidelines surveyed recommend that the use of SpyGlass® might be considered to diagnose indeterminate biliary strictures, which are negative for malignancy in samples using the conventional techniques (endoscopic cholangiography biopsy or brushing). One clinical practice guideline on difficult bile duct stones includes the use SpyGlass® as one of the therapeutic options in those cases where conventional endoscopic treatments of sphincterotomy and/or papillary dilatation fail. The coverage policies surveyed do not mention or cover this technology.

No economic assessments have been found for this technology in the region.

To cite this document in English: Klappenbach R, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Spyglass® cholangiopancreatocopy for biliary and pancreatic diseases.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 745, Buenos Aires, Argentina. January 2020. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

En Argentina en 2018, la incidencia del cáncer de vía biliar extrahepática y vesícula biliar fue 3,7 cada 100.000 habitantes y el de páncreas de 10,9 cada 100.000 habitantes.¹ La evaluación diagnóstica estándar de los pacientes con estenosis biliar incluye laboratorio (con IgG4 para evaluar patología autoinmune), tomografía computada, eco-endoscopia (con o sin punción aspirativa con aguja fina) y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con cepillado/biopsia biliar. Sin embargo, la sensibilidad de las muestras tomadas por CPRE son limitadas, siendo 45% para el cepillado y 60% cuando se lo combina con toma de muestra con pinzas de biopsia endoscópicas.² Hasta el 20% de las estenosis biliares permanecen sin establecer si es de origen maligno o benigno luego de una evaluación que incluya todos los métodos anteriores, lo cual se denomina estenosis biliar indeterminada.³ Estos pacientes requieren una resección quirúrgica mayor (en su mayoría con hepatectomías o pancreatectomías mayores) para su evaluación patológica, aunque entre un 5 y 24% de estas resecciones son finalmente por patologías benignas, lo cual implica riesgos innecesarios de complicaciones severas y mortalidad asociadas a estas cirugías.⁴ Un abordaje alternativo aunque no menos riesgoso es la observación activa, con repetición de los estudios en un tiempo prudencial para evaluar la progresión de la estenosis; esto implica sin embargo el riesgo de progresión de una enfermedad maligna y su potencial pérdida de oportunidad de resección oncológica.

Un grupo especial de estenosis biliares indeterminadas son las asociadas a colangitis esclerosante primaria, particularmente aquellas estenosis dominantes cuando presentan un cambio en su evolución, un aumento de los marcadores tumorales o cuando se propone un trasplante hepático y es necesario descartar una patología maligna. Otra patología que presenta dificultades en el diagnóstico de displasia o cáncer es la neoplasia intraductal papilo-mucinoso (NIPM) de conducto principal pancreático, y su diagnóstico modificaría la conducta quirúrgica entre una de riesgo intermedio de complicaciones (pancreatectomía corporocaudal) a una de riesgo mayor (duodenopancreatectomía total).

La litiasis vesicular tiene una prevalencia del 20% en Argentina, la mitad presenta síntomas y, de éstos, el 10%-15% aproximadamente presentan coledocolitiasis.⁵ Algunas litiasis coledocianas son silentes y podrían no producir complicaciones, pero la mayoría se expresa con obstrucción biliar, colangitis y/o pancreatitis aguda. El tratamiento de la obstrucción biliar es variable y depende de la presencia de litiasis vesicular asociada, del riesgo quirúrgico y de las preferencias del médico y del paciente. Actualmente, la mayoría de los pacientes con litiasis coledociana (diagnosticada por ecografía o resonancia magnética) se tratan con CPRE.⁶ El tratamiento estándar con CPRE consiste en papilotomía y extracción de litos con canastilla de Dormia. Aproximadamente un 15% presenta litiasis biliar dificultosa que no es posible extraerla por este medio, ya sea debido al tamaño (>1,5 cm) o número de litos, su localización (intrahepática, conducto cístico) y/o a características anatómicas (vía biliar distal estrecha, angulación de la vía biliar, etc.). En estos casos podría realizarse dilatación papilar con balón o litotricia (mecánica, electrohidráulica o con láser). En caso de fracaso del tratamiento endoscópico una de las opciones terapéuticas sería la exploración quirúrgica de la vía biliar, que consiste en la mayoría de los casos en la apertura del conducto biliar, extracción de los litos y cierre del conducto. Otra opción para pacientes de alto riesgo es la colocación de stents prolongados.

El tratamiento de la litiasis pancreática, generalmente asociada a pancreatitis crónica, tiene un manejo similares a lo descrito para litiasis coledociana. En este caso, ante el fracaso del tratamiento endoscópico la opción terapéutica sería una derivación del conducto pancreático (pancreato-yeyuno anastomosis).

Se postula el uso de la colangio-pancreatoscopia SpyGlass® para el diagnóstico y eventual tratamiento de estenosis y litiasis biliar y pancreática con el fin de reducir el número de cirugías mayores y sus complicaciones asociadas.

2. Tecnología

El colangio-pancreatoscopia SpyGlass® DS (Boston Scientific®) consiste en un mini-endoscopio (SpyScope®) de un solo uso que se introduce por el canal de trabajo de un duodenoscopio de CPRE y que se adosa a la caña de este duodenoscopio para así poder ser utilizado por el mismo operador. SpyScope® se conecta a un procesador de imágenes y fuente de luz específico, denominado SpyGlass®. Este mini-endoscopio se introduce en la vía biliar o el conducto pancreático y permite visualizar estos conductos. En el caso de las estenosis biliares, permite realizar una evaluación visual de la misma y realizar biopsias mediante una pinza llamada SpyBite® (también de un solo uso). En el caso de la litiasis biliar o pancreática dificultosa permite guiar catéteres de litotricia electrohidráulica o láser bajo visión directa, lo cual es un requisito para la utilización de estos dispositivos.

SpyGlass® ha sido aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 2017 y por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) en 2014 para la primera versión y en 2018 para la última.^{7,8}

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca del desempeño diagnóstico, eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de colangio-pancreatoscopia SpyGlass® para estenosis biliares y pancreáticas indeterminadas y para litiasis dificultosas biliares y pancreáticas.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	1) Estenosis biliares y pancreáticas indeterminadas. 2) Litiasis biliar o pancreáticas dificultosas.
Intervención	1) Colangio-pancreatoscopia con SpyGlass® con biopsia. 2) Litotricia electrohidráulica o con láser guiada con SpyGlass®
Comparador	1) Resección quirúrgica mayor u observación activa. 2) Colangiopancreatoscopia retrógrada endoscópica convencional, cirugía de exploración biliar.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: 1) Sobrevida global, complicaciones relacionadas a una cirugía mayor innecesaria o al retraso de una resección quirúrgica, modificación en la conducta médica, desenlaces de precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad). 2) complicaciones relacionadas a una exploración biliar o derivación pancreática, número de procedimientos endoscópicos, porcentaje de limpieza del conducto. Seguridad: eventos adversos serios y no serios relacionadas al procedimiento endoscópico.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de precisión diagnóstica, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron cuatro ECAs, tres RS, dos estudios observacionales, siete GPC, una evaluación económica, una ETS y cuatro informes de políticas de cobertura de colangio-pancreatoscopia SpyGlass® para patología bilio-pancreática.

5.1 Eficacia y seguridad

Estenosis biliar indeterminada

Gerges y cols. publicaron en 2019 un ECA en el que aleatorizaron pacientes con estenosis de tercio proximal y medio de vía biliar, de origen indeterminado en la resonancia magnética, a recibir CPRE con cepillado (n=27) o colangioscopia con SpyGlass® (n=30).⁹ Las lesiones fueron finalmente caracterizadas como malignas si presentaban: un resultado positivo en la citología/biopsia de la endoscopia o de una cirugía posterior, y benignas si no había evidencia de malignidad a los seis meses de seguimiento. El diagnóstico final de malignidad (prevalencia) fue 69% en el grupo SpyGlass® y 48% en el grupo de cepillado. SpyGlass® mostró una mejor sensibilidad (SpyGlass® 68,2% versus cepillado 21,4%; p<0,01), sin diferencias en la especificidad (SpyGlass® 62,5% versus cepillado 84,6%; p=0,2). No hubo eventos adversos serios relacionados al procedimiento diagnóstico; cinco pacientes presentaron eventos adversos leves manejados en forma conservadora, dos en el grupo SpyGlass® (dos pancreatitis) y tres en el grupo cepillado (una colangitis, una colecistitis y un sangrado).

Prat y cols. publicaron en 2018 un estudio prospectivo de corte transversal en el que incluyeron 48 pacientes con estenosis biliar indeterminada y 13 pacientes con colangitis esclerosante primaria con sospecha de estenosis maligna a los que le realizaron SpyGlass®.⁴ Midieron la exactitud diagnóstica previa y posterior a la realización de colangioscopia con respecto al diagnóstico final obtenido con biopsia positiva o seguimiento a 24 meses. Los pacientes tenían una evaluación previa exhaustiva que incluía tomografía computada, resonancia magnética y eco-endoscopia. Los criterios de inclusión de estenosis biliar indeterminada fueron ausencia de causa evidente en métodos por imagen, ausencia de masa punzable con eco-endoscopia y al menos una CPRE con cepillado no diagnóstica. Los criterios de inclusión para colangitis esclerosante primaria fueron presencia de estenosis dominante, necesidad de exclusión de colangiocarcinoma previo a trasplante hepático o CA 19.9 >130 UI/ml o pérdida de peso. La prevalencia global de malignidad fue 33% para estenosis indeterminadas y 15% para colangitis esclerosante primaria. El diagnóstico adecuado fue mejor con SpyGlass®, tanto en estenosis indeterminadas (85,4% versus 56,2%; $p<0,01$) como en colangitis esclerosante primaria (69,2% versus 15,4%; $p<0,05$). SpyGlass® modificó el manejo de los pacientes en el 58% de los casos con estenosis indeterminadas y en 69% con colangitis esclerosante primaria. La sensibilidad y especificidad de la impresión visual de SpyGlass® fue 63,6% (IC95%: 40,7% a 82,8%) y 100% (IC 95%: 93% a 100%), respectivamente; junto a la biopsia la sensibilidad se redujo a 54,5% (IC95%: 32,2% a 75,6%) y la especificidad se mantuvo igual.

Navaneethan y cols. publicaron en 2015 una RS (búsqueda hasta octubre 2014) sobre la precisión diagnóstica de SpyGlass® para estenosis biliares. Incluyeron 10 estudios observacionales (456 pacientes), calificados en general con bajo riesgo de sesgos según el instrumento QUADAS.¹⁰ La prevalencia de malignidad fue del 56,8%. La sensibilidad y especificidad global fue 60,1% (IC95%: 54,9% a 65,2%) y 98,0% (IC95%: 96,0% a 99,0%), respectivamente. En el subgrupo de 4 estudios que incluyeron pacientes (n 125) con estenosis indeterminadas, con CPRE con cepillado previo negativo o indeterminado, la sensibilidad fue 74,7% (IC95%: 63,3% a 84,0%) y la especificidad fue 93,3% (IC95%: 85,1% a 97,8%).

Badshah y cols. publicaron en 2019 una RS (búsqueda hasta noviembre 2017) en la que evaluaron la precisión diagnóstica de SpyGlass®.¹¹ Incluyeron 15 estudios observacionales (búsqueda hasta noviembre de 2017), diez de los cuales estaban incluidos en el estudio de Navaneethan 2015. La RS no diferenció la indicación de estenosis indeterminada ni calificó la calidad de los estudios con una herramienta validada. SpyGlass® mostró una sensibilidad de 71,9% (IC95%: 66% a 77%), una especificidad de 99,1% (IC95%: 97% a 99%) y un área bajo la curva ROC de 0,98.

Litiasis biliar

Angsuwatcharakon y cols. publicaron en 2019 un ECA en el que aleatorizaron 32 pacientes con litiasis coledociana dificultosa y fracaso de la CPRE con papilotomía y dilatación papilar, a recibir litotricia mecánica o litotricia con láser guiada con SpyGlass®.¹² Los pacientes que fallaban a la intervención asignada se consideraban como falla en la limpieza del conducto y podían cruzarse a la otra intervención. La litotricia con láser guiada con SpyGlass® tuvo mayor porcentaje de limpieza del conducto (100% versus 63%; $p<0,01$), con tres pacientes en el grupo litotricia mecánica que no pudieron resolverse en la misma sesión (incluida litotricia con SpyGlass®) y requirieron procedimientos endoscópicos adicionales. No hubo diferencias en los eventos adversos, con dos casos leves en el grupo litotricia mecánica y uno en el grupo SpyGlass®.

Franzini y cols. publicaron en 2018 un ECA sobre el uso de dilatación papilar (n=50) o SpyGlass® con litotricia electro-hidráulica (n=48) en pacientes con coledocolitiasis dificultosa, definida como litiasis múltiple (más de 10), tamaño mayor de 15 mm, desproporción entre el tamaño del cálculo y el

conducto biliar distal o estenosis biliar con un cálculo por encima.¹³ No hubo diferencias significativas en la tasa de limpieza del conducto (77,1% versus 72%; $p>0,05$). Tampoco hubo diferencia en el porcentaje de eventos adversos (SpyGlass® 4,2% versus dilatación 12%; $p>0,05$), todas las cuales fueron manejadas en forma satisfactoria.

Buxbaum y cols. publicaron en 2017 un ECA en el que aleatorizaron pacientes con litiasis coledociana mayor a 1 cm a recibir SpyGlass® con litotricia con láser ($n=42$) o tratamiento convencional ($n=18$), que consistió en litotricia mecánica y/o dilatación papilar.¹⁴ El tratamiento con SpyGlass® tuvo un mayor porcentaje de limpieza del conducto (93% versus 67%; $p<0,01$); los nueve pacientes que fallaron al tratamiento endoscópico requirieron exploración quirúrgica de la vía biliar. No hubo diferencias significativas en el número de endoscopias entre los grupos. No hubo diferencia significativa en el porcentaje de eventos adversos (9,5% versus 11%); un paciente del grupo convencional falleció por una colangitis post-CPRE.

Estenosis pancreática indeterminada

El Hajj y cols. publicaron en 2017 una serie de casos de 79 pacientes (manejados durante 13 años en un centro) con estenosis del conducto pancreático indeterminada o sospecha de neoplasia intraductal mucinosa de páncreas a los que se les realizaron 102 pancreatoscopias, con SpyGlass® o con otro dispositivo.¹⁵ La prevalencia de malignidad fue 42%, y la sensibilidad y especificidad de la pancreatoscopia para detectarla fue 91% y 95%, respectivamente. Cinco pacientes presentaron eventos adversos serios, cuatro con pancreatitis aguda (incluyendo una grave y una moderada) y uno con sangrado que requirió terapia endoscópica y transfusión. Otros siete pacientes presentaron dolor abdominal que requirió internación por más de 24 hs.

Litiasis pancreática

Gerges y cols. publicaron en 2019 una RS (búsqueda hasta agosto 2018) sobre el uso de litotricia guiada con pancreatoscopia para litiasis pancreática por pancreatitis crónica. Incluyeron 17 estudios observacionales ($n=225$). La limpieza del conducto fue reportada entre 37,5%-100%, con un porcentaje de eventos adversos de entre 0% y 30%, sin mortalidad registrada.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Una ETS del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de 2015 establece que, debido a que la evidencia proviene de estudios observacionales no controlados, no pueden sacarse conclusiones sobre las ventajas potenciales de usar el sistema para obtener biopsias específicas en comparación con métodos sin visualización directa.¹⁶ Del mismo modo, no está claro qué proporción de personas con cálculos podría beneficiarse de la visualización directa con el sistema en comparación con los enfoques no colangioscópicos.

5.3 Costos de la tecnología

El precio del catéter para colangio-pancratoscopia SpyScope® (descartable) es aproximadamente ARS 269.000 (pesos argentinos), equivalentes a USD 4.270 (dólares estadounidenses),¹⁷ y de la pinza de biopsia SpyBite® (descartable) es ARS 29.700, equivalentes a USD 471. La consola SpyGlass® se suele concesionar a préstamo para el procedimiento por los productores de la tecnología.

Deprez y cols. publicaron en 2017 un análisis de costos en base a árboles de decisión para las indicaciones de estenosis biliares indeterminadas y de litiasis biliar dificultosa.¹⁸ Utilizaron la perspectiva del hospital de Bélgica. El costo de SpyScope® fue € 1.760 (euros) y de SpyBite® € 340. SpyGlass® mostró una reducción de costos totales, tanto para las estenosis biliares indeterminadas (€-

12.990, reducción de 5%), como para el tratamiento de la litiasis coledociana (€-72.755, reducción de 11%).

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

Las GPC del grupo de expertos de Asia del Pacífico (*Asia-Pacific consensus recommendations*) sobre toma de biopsias endoscópicas en estenosis biliares de 2018² y sobre manejo mini-invasivo del colangiocarcinoma de 2013¹⁹ recomiendan el uso de la colangioscopia podría considerarse para el diagnóstico de estenosis biliares indeterminadas con resultados negativos para malignidad en las muestras con técnicas convencionales (cepillado o biopsia por colangiografía endoscópica). La GPC de la Sociedad Británica de Gastroenterología (*British Society of Gastroenterology*) de 2019²⁰ sobre colangitis esclerosante primaria recomienda el uso de distintas técnicas de toma de biopsia en caso de sospecha de colangiocarcinoma, dentro de las cuales se encuentra la biopsia guiada por colangioscopia.

La GPC de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE, del inglés *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) de 2019⁶ sobre manejo endoscópico de la litiasis coledociana recomienda el uso de litotricia electro-hidráulica o con láser guiada por colangioscopia en la litiasis biliar dificultosa, luego del fracaso de la limpieza del conducto con papilotomía y/o dilatación papilar, y en conjunto con otras opciones como la litotricia mecánica o la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada). La GPC de la Sociedad Estadounidense de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE, del inglés *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*) de 2010²¹ menciona que, el tiempo adicional y el costo de la colangioscopia y de la ecografía endocanalicular limitan su uso, aunque cabe mencionar que la fecha de realización de esta guía no se habían publicado la mayoría de los estudios clínicos sobre estas tecnologías.

La GPC del Grupo de Estudio Europeo sobre Tumores Quísticos del Páncreas (*European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas*) de 2018²² sugiere que la pancreatoscopia podría ser útil en casos seleccionados de neoplasia intraductal papilo-mucinoso de conducto pancreático principal, al determinar la presencia de displasia o cáncer a nivel cefálico, lo cual modificaría la cirugía de realizar, de una pancreatectomía corporo-caudal a una duodeno-pancreatectomía total. La GPC del Consenso Internacional de Fukuoka de 2017²³ sobre neoplasia intraductal papilo-mucinoso, no menciona el uso de pancreatoscopia en el algoritmo de manejo de esta patología.

Las políticas de cobertura relevadas no mencionan o no cubren esta tecnología.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución		País	Año	Estenosis biliar indeterminada	Litiasis biliar dificultosa	Neoplasia intraductal de páncreas
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{24,25}	Argentina	2004/2016	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁶	Brasil	2019	NM	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ²⁷	Brasil	2019	NM	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ²⁸	Chile	2016	NM*	NM*	NM*
	POS (#) ²⁹	Colombia	2019	NM*	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁰	Uruguay	2019	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES					
	Department of Health ³¹	Australia	2019	NM	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³²	Canadá	2019	NM	NM	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³³	Francia	2019	NM	NM	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁴	EE.UU.	2019	NM	NM	NM
	Aetna ³⁵	EE.UU.	2019	NM	NM	NM
	Anthem ³⁶	EE.UU.	2019	NM	NM	NM
	Cigna ³⁷	EE.UU.	2019	NM	NM	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³⁸	Reino Unido	2019	NM	NM	NM
GPC	Asia–Pacific consensus recommendations ^{2,19}	Asia	2013 y 2018	Sí	-	-
	British Society of Gastroenterology ²⁰	Reino Unido	2019	Sí (en CEP)‡	-	-
	European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) ⁶	Europa	2019	-	Sí	-
	American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) ²¹	EE.UU.	2010	-	No	-
	International Consensus Fukuoka Guidelines ²³	Internacional	2017	-	-	NM
	European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas ²²	Europa	2018	-	-	Sí (en NIPM)†

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. †Puede usarse en para evaluar la ubicación y extensión de la neoplasia intraductal papilo-mucinoso (NIPM) de conducto principal y/o para diferenciarlo de la pancreatitis crónica (GRADO 2C, acuerdo débil). ‡ CEP: colangitis esclerosante primaria.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Boston Scientific, Asociación Argentina de Cirugía, Sociedad Argentina de Gastroenterología y al Capítulo Argentino de la International Hepato-Pancreato-Biliary Association.

Informe de Respuesta Rápida

Colangio-pancreatoscopia SpyGlass® para patología bilio-pancreática

Fecha de realización: Enero 2019

ISSN 1668-2793

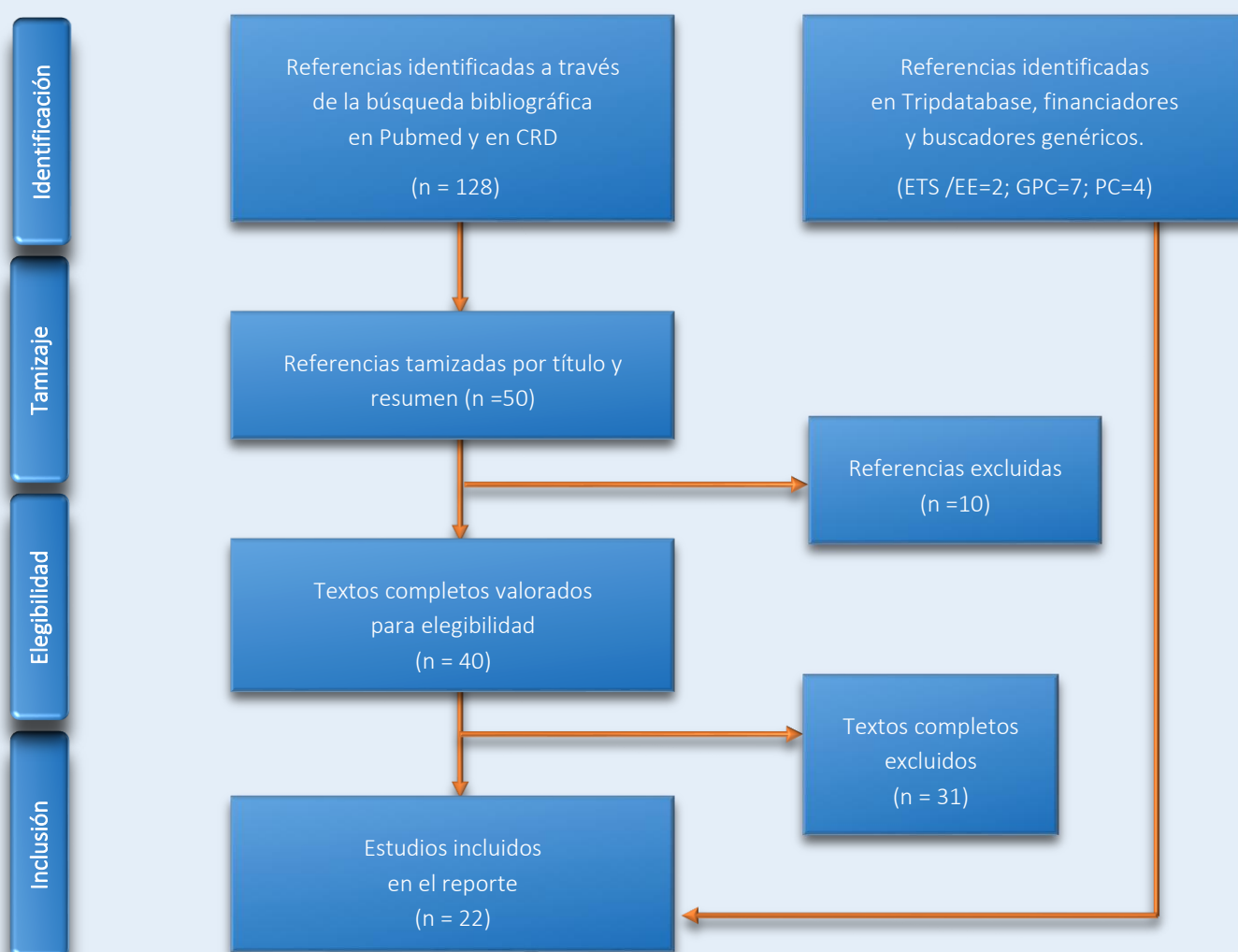
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 03/12/19. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (cholangiopancreatoscop*[tiab] OR cholangioscop*[tiab] OR pancreatoscop*[tiab] OR spyglass[tiab]) AND ((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]) OR specificity[Title/Abstract])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	- Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó - Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó - Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	- Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó - Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Colangio-pancreatoscopia SpyGlass® para patología bilio-pancreática

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales guías de práctica clínica y estudios primarios identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

- 1) **Estenosis biliar indeterminada.** Pacientes con diagnóstico de estenosis biliar indeterminada que de otra forma sería candidato a una cirugía de resección mayor (hepatectomía o pancreatectomía). Para considerarse estenosis indeterminada debe presentar resultados inconclusos en todos los siguientes:
 - Laboratorio con IgG4.
 - Tomografía computada dinámica de hígado.
 - Eco-endoscopia con punción aspiración con aguja fina en caso de ser posible.
 - Colangiografía retrógrada con cepillado y/o biopsia.
- 2) **Litiasis biliar dificultosa.** Pacientes con todos los siguientes:
 - litiasis biliar dificultosa definida por: tamaño (>1,5 cm) o número de litos, su localización (intrahepática, conducto cístico) y/o a características anatómicas (vía biliar distal estrecha, angulación de la vía biliar, lito impactado)
 - Fracaso a tratamiento con CPRE estándar, dilatación papilar con balón y litotricia mecánica.
 - Alto riesgo quirúrgico o colecistectomía previa.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

No aplica



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Estenosis biliar indeterminada. Resumen de historia clínica, solicitud por un cirujano o gastroenterólogo hepato-pancreato-biliar justificando la indicación como paso previo a una resección mayor (hepatectomía o pancreatectomía), laboratorio (con IgG4), tomografía computada dinámica de hígado, eco-endoscopia con o sin punción aspiración con aguja fina, colangiografía retrógrada con cepillado y/o biopsia, resultados anatomo-patológicos.

Litiasis biliar dificultosa. Resumen de historia clínica, solicitud por un cirujano o gastroenterólogo hepato-pancreato-biliar justificando la indicación e informes de ecografía, resonancia magnética y CPRE previas.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory (GCO). 2019. <http://gco.iarc.fr/>. Accessed December 1, 2019.
2. Sun B, Moon JH, Cai Q, et al. Review article: Asia-Pacific consensus recommendations on endoscopic tissue acquisition for biliary strictures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(2):138-151. doi:10.1111/apt.14811
3. Xie C, Aloreidi K, Patel B, et al. Indeterminate biliary strictures: a simplified approach. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(2):189-199. doi:10.1080/17474124.2018.1391090
4. Prat F, Leblanc S, Foissac F, et al. Impact of peroral cholangioscopy on the management of indeterminate biliary conditions: a multicentre prospective trial. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(3):236-243. doi:10.1136/flgastro-2018-100985
5. Brasca AP, Pezzotto SM, Berli D, et al. Epidemiology of gallstone disease in Argentina: prevalences in the general population and European descendants. *Dig Dis Sci*. 2000;45(12):2392-2398. doi:10.1023/a:1005647226746
6. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472-491. doi:10.1055/a-0862-0346
7. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). SpyGlass. 2017. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2682-17.pdf. Accessed December 22, 2019.
8. Food and Drug Administration (FDA). SpyGlass. 2014. <https://www.accessdata.fda.gov/CDRH510K/K142922.pdf>. Accessed December 22, 2019.
9. Gerges C, Beyna T, Tang RSY, et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized multicenter trial (with video). *Gastrointest Endosc*. November 2019. doi:10.1016/j.gie.2019.11.025
10. Navaneethan U, Hasan MK, Lourdasamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes RH. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(4):608-14.e2. doi:10.1016/j.gie.2015.04.030
11. Badshah MB, Vanar V, Kandula M, et al. Peroral cholangioscopy with cholangioscopy-directed biopsies in the diagnosis of biliary malignancies: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):935-940. doi:10.1097/MEG.0000000000001402
12. Angsuwatcharakon P, Kulpacharapong S, Ridditit W, et al. Digital cholangioscopy-guided laser versus mechanical lithotripsy for large bile duct stone removal after failed papillary large-balloon dilation: a randomized study. *Endoscopy*. 2019;51(11):1066-1073. doi:10.1055/a-0848-8373
13. Franzini T, Moura RN, Bonifacio P, et al. Complex biliary stones management: cholangioscopy versus papillary large balloon dilation - a randomized controlled trial. *Endosc Int open*. 2018;6(2):E131-E138. doi:10.1055/s-0043-122493
14. Buxbaum J, Sahakian A, Ko C, et al. Randomized trial of cholangioscopy-guided laser lithotripsy versus conventional therapy for large bile duct stones (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2018;87(4):1050-1060. doi:10.1016/j.gie.2017.08.021
15. El Hajj II, Brauer BC, Wani S, Fukami N, Attwell AR, Shah RJ. Role of per-oral pancreatoscopy in the evaluation of suspected pancreatic duct neoplasia: a 13-year U.S. single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(4):737-745. doi:10.1016/j.gie.2016.07.040
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The SpyGlass direct visualisation system for diagnostic and therapeutic procedures during endoscopy of the biliary system. 2015. <http://nice.org.uk/guidance/mib21>. Accessed December 1, 2019.
17. Banco de la Nación Argentina. Cotización de billetes. <http://www.bna.com.ar/>. Accessed November 8, 2019.
18. Deprez PH, Garces Duran R, Moreels T, et al. The economic impact of using single-operator cholangioscopy for the treatment of difficult bile duct stones and diagnosis of indeterminate bile duct strictures. *Endoscopy*. 2018;50(2):109-118. doi:10.1055/s-0043-121268
19. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(4):593-607. doi:10.1111/jgh.12128
20. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68(8):1356-1378. doi:10.1136/gutjnl-2018-317993
21. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):1-9. doi:10.1016/j.gie.2009.09.041
22. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804. doi:10.1136/gutjnl-2018-316027
23. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus

- Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738-753. doi:10.1016/j.pan.2017.07.007
24. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Programa Médico Obligatorio (PMO). <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Published 2004. Accessed November 1, 2019.
 25. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Resolución 400/2016 - Sistema Unico de Reintegro (SUR). 2016. <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/20161028>. Accessed November 1, 2019.
 26. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). CONITEC. 2019. <http://conitec.gov.br/>. Accessed November 1, 2019.
 27. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Pareceres Técnicos da ANS. 2019. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=sbrt&f=1>. Accessed November 1, 2019.
 28. Régimen de Garantías Explícitas en Salud (AUGE). Listado de Prestaciones Específicas (LPE). 2016. http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado_Prestaciones_Especificas_Anexo_Decreto_AUGE_2016.pdf. Accessed November 10, 2019.
 29. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. POS Populi. 2019. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>. Accessed November 1, 2019.
 30. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Técnicas. 2019. <http://www.fnr.gub.uy/tecnicas>. Accessed November 1, 2019.
 31. Australian Government Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Accessed December 1, 2019.
 32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/>. Published 2019. Accessed November 1, 2019.
 33. Haute Autorité de Santé (HAS). 2019. <http://www.has-sante.fr>. Accessed November 1, 2019.
 34. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Formulary Guidance. 2019. <https://www.cms.gov>. Accessed November 8, 2019.
 35. Aetna. Medical Clinical Policy Bulletins. 2019. <https://www.aetna.com/health-care-professionals/clinical-policy-bulletins/medical-clinical-policy-bulletins.html#>. Accessed December 1, 2019.
 36. Anthem. Medical Policies. 2019. <https://www.anthem.com>. Accessed December 1, 2019.
 37. Cigna. Coverage Policies. 2019. <https://cignaforhcp.cigna.com/web/public/resources>. Accessed December 1, 2019.
 38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2019. <https://www.nice.org.uk>. Accessed December 1, 2019.