

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“MODELO DE REGRESION SIMBOLICA PARA PREDICCION
DE NECESIDAD DE CPRE EN PACIENTES CON SOSPECHA
DE COLEDOCOLITIASIS: VALIDACION PROSPECTIVA. ”**

Por:

DR. CARLOS ALEJANDRO HERRERA FIGUEROA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y
ENDOSCOPIA DIGESTIVA.**

FEBRERO 2021

**MODELO DE REGRESION SIMBOLICA PARA PREDICION
DE NECESIDAD DE CPRE EN PACIENTES CON SOSPECHA
DE COLEDOCOLITIASIS: VALIDACION PROSPECTIVA.**

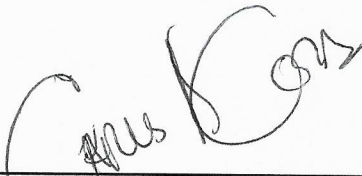
Aprobación de la tesis:



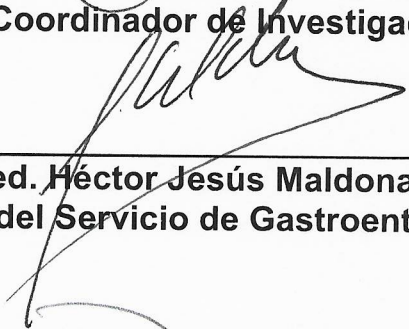
Dr. José Alberto González González
Director de la tesis



Dr. Aldo Azael Garza Galindo
Coordinador de Enseñanza de Posgrado



Dr. Carlos Alejandro Cortez Hernández
Coordinador de Investigación



Dr. med. Héctor Jesús Maldonado Garza
Jefe del Servicio de Gastroenterología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirección de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es un esfuerzo combinado de todo el departamento de Gastroenterología, en especial de mi director de tesis, el Dr. José Alberto González González, mi codirector de tesis, el Dr. Joel Omar Jáquez y al Ing. Luis Torres Treviño por su valiosa contribución y aportación con sus conocimientos y el desarrollo de la fórmula. Y mis compañeros residentes que apoyaron.

Quiero agradecer a mi director de tesis, mi codirector de tesis, mis compañeros en general; y mis pacientes, que son los mejores libros.

Agradezco a mis padres, Carlos y Maria del Rosario, así como a mis hermanos, Evelyn y Carlos Alberto, por todo su apoyo incondicional.

Agradezco asimismo a mi esposa, Rita Pineda por su apoyo incondicional.

INDICE

CAPÍTULO I:	
1: RESUMEN.....	1
CAPÍTULO II:	
2: INTRODUCCIÓN.....	4
3: MARCO TEÓRICO.....	5
4: JUSTIFICACIÓN.....	16
5: PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	16
CAPÍTULO III:	
6: HIPÓTESIS.....	17
CAPÍTULO IV:	
7: OBJETIVOS.....	18
CAPÍTULO V:	
8: MATERIAL Y METODOS.....	19
8.1: Criterios de inclusión y exclusión	19
8.2: Metodología.....	20
8.3: Descripción Procedural.....	20
8.4: Análisis estadístico	21
8.5: Consentimiento informado	22
CAPÍTULO VI:	
9: RESULTADOS.....	23
CAPÍTULO VII:	
10: DISCUSIÓN.....	28

CAPÍTULO VIII:

11: CONCLUSIONES.....34

CAPÍTULO IX:

12: BIBLIOGRAFÍA..... 35

CAPÍTULO X:

13: ANEXOS..... 46

13.1 Glosario de abreviaturas

CAPÍTULO X:

14: RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 47

CAPÍTULO I

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Coledocolitiasis es la presencia de litos en el conducto biliar común¹, es frecuente y existe cierta tendencia a compartir factores de riesgo con enfermedad cardiovascular²⁻⁵. Se puede presentar de forma complicada y no complicada.¹ Para el diagnóstico Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) se considera el Gold Standard, sin embargo presenta hasta 10% de complicaciones graves, por lo cual el uso como método diagnóstico ha sido sustituido por otros no invasivos, reservándola como método terapéutico⁶. La correlación de presencia de coledocolitiasis basada en la probabilidad mejora la sensibilidad y especificidad. Sin embargo aun persiste la necesidad de mejorar la selección de pacientes para indicación de CPRE, se propone el uso de la tecnología para mejorar el rendimiento.

OBJETIVO

Aplicar de forma prospectiva un modelo matemático de regresión simbólica diseñado para predecir coledocolitiasis comparado contra el modelo de predictores clínicos de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE)

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico longitudinal prospectivo para comparar un modelo matemático. El cual se diseño por medio de regresión simbólica, con una base de datos historico del Hospital Universitario. Realizamos una comparación del modelo resultante con el modelo de predictores clínicos, para evaluar su rendimiento diagnóstico. Se incluyó a todo paciente que ingresó a urgencias de adultos del Hospital Universitario de abril 2019 a abril 2020 con sospecha clínica de coledocolitiasis.

Con estos datos se creó una base de datos. Se procedió a su análisis por medio de curvas ROC para determinar el área bajo la curva que mostrara la mejor sensibilidad y especificidad (mediante el índice de Youden) para cada grupo, el procesamiento de datos se realizó en el programa SPSS versión 24.

RESULTADOS

Se evaluaron a 212 pacientes, de los cuales se excluyeron 56 por cumplir algún criterio de exclusión. Se agruparon a los 156 pacientes según los predictores clínicos de la ASGE, 98 pacientes de riesgo alto, 56 pacientes riesgo intermedio y 2 de riesgo bajo. Se decidió excluir a pacientes con colangitis aguda ascendente, coledocolitiasis demostrada por ecografía transabdominal y riesgo bajo. Dejando a 94 pacientes, 38 (40.4%) catalogados como riesgo alto y 56 (59.6%) riesgo intermedio. Se estimó un punto de corte de 0.771 para riesgo alto y 0.364 para riesgo intermedio, según índice de Youden, el cual representa un área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) y precisión de 0.789, 61%, 85.7%, 87.5%, 57.1% y 70.3% respectivamente para riesgo alto y para riesgo intermedio demostró área bajo la curva sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión 0.76, 73.3%, 77.5%, 55%, 88.6% y 76.4% respectivamente.

CONCLUSIÓN

El modelo propuesto demostró un rendimiento mejor que los predictores clínicos de la ASGE y puede ser mejorado o adaptado a otras poblaciones con la introducción de mayor información. El uso de un modelo matemático puede ser una herramienta

útil para apoyar en la selección de pacientes candidatos para realización de CPRE y de esta forma optimizar los recursos.

CAPÍTULO II

2.1 INTRODUCCION

Coledocolitiasis es la presencia de litos dentro del conducto biliar común¹ y es una causa frecuente y existe cierta tendencia a compartir factores de riesgo con enfermedad cardiovascular²⁻⁵. Coledocolitiasis se puede presentar de forma complicada y no complicada.¹ Típicamente dolor asociado náusea y vómitos, suelen existir alteraciones de laboratorio y por lo general sin fiebre y con conteo de glóbulos blancos (GB) y enzimas pancreáticas normales.¹ Las formas complicadas son pancreatitis aguda (PA) y colangitis aguda (CA), y raramente la obstrucción crónica desarrolla cirrosis biliar secundaria.¹ Para el diagnóstico Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) se considera el Gold Standard, sin embargo presenta hasta 10% de complicaciones graves, por lo cual el uso de CPRE como método diagnóstico ha sido sustituido por otros menos invasivos, reservándola como método terapéutico⁶. Las técnicas de imagen pre-CPRE permiten la selección adecuada de pacientes y reduce el riesgo innecesario de procedimientos y sus complicaciones asociadas.⁷ La correlación de presencia de coledocolitiasis basada en la probabilidad mejora la sensibilidad y especificidad. Se ha observado que en pacientes con probabilidad alta, >50% presentan litos, en intermedia 10-49% y baja <10%.^{6,8-12}. Debido a este vacío existente aún en la exactitud diagnóstica se propone el uso de la tecnología actual para mejorar el rendimiento diagnóstico. El objetivo del presente estudio es validar de forma prospectiva un modelo de regresión simbólica para predecir coledocolitiasis, el cual fue desarrollado por

inteligencia artificial por la cual un sistema puede desarrollar la habilidad de “aprender” con datos sin programación específica.

2.2 MARCO TEORICO

2.2.1 Coledocolitiasis

Se refiere a la presencia de litos dentro del conducto biliar común¹. Coledocolitiasis primaria se debe a la formación de litos dentro del conducto biliar y la forma secundaria, que es la más frecuente, se debe al paso de litos formados desde la vesícula biliar.^{1,4}

2.2.2 Epidemiología

Es una causa frecuente de morbi-mortalidad. De acuerdo a la Tercera Encuesta de Salud Nacional y Evaluación Nutricional en Estado Unidos (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) se estima que 20 millones de Estadounidenses tienen enfermedad de la vesícula biliar (definida por litos vesiculares por ecografía transabdominal o antecedente de colecistectomía) con variaciones en ciertas poblaciones, con la prevalencia más alta en la población México-americana en 8.9%² y en especial mujeres (26.7%), la prevalencia aumenta con la edad y con el índice de masa corporal, y existe cierta tendencia a compartir factores de riesgo con enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, sedentarismo, obesidad, tabaquismo, dieta) aunque existen variaciones en los factores de riesgo según la etnia²⁻⁵. La prevalencia en México se encuentra aproximadamente en 8% en hombres y 20% en mujeres, la prevalencia ha aumentado de 1950 (12.2%) a 15.8% en 1990^{13,14}. Se estima

que 5-20% presentan coledocolitiasis al momento de realización de colecistectomía.¹⁵⁻²³

2.2.3 Presentación clínica

Coledocolitiasis se puede presentar de forma complicada y no complicada.¹

2.3.3.1 Coledocolitiasis no complicada

Típicamente dolor tipo cólico biliar, frecuentemente prolongado, en cuadrante superior derecho o en epigastrio, asociado náusea y vómitos, ocasionalmente se pueden presentar asintomáticos, suelen existir alteraciones de laboratorio que revelan un patrón colestásico, es decir elevación de bilirrubinas (BBss), fosfatasa alcalina (FA) y Gamma-glutamil transferasa (GGT). Por lo general sin fiebre y con conteo de glóbulos blancos (GB) y enzimas pancreáticas normales.¹

Algunos pacientes pueden presentar síntomas intermitentes debido a obstrucción transitoria cuando hay retención de litos, esto debido a efecto de válvula-balón.¹

2.3.3.2 Coledocolitiasis complicada

Las complicaciones más frecuentes son pancreatitis aguda (PA) y colangitis aguda (CA), y raramente la obstrucción crónica desarrolla cirrosis biliar secundaria.¹

2.3.3.2.1 Pancreatitis aguda

Es un proceso inflamatorio agudo del páncreas. El diagnóstico se basa en cumplir 2 de 3 criterios: Dolor abdominal superior, laboratorio (amilasa o lipasa > 3x límite superior normal) e imagen (TAC, RM o ecografía)²⁴. Coledocolitiasis es la etiología más frecuente, sin embargo la historia de pancreatitis no correlaciona con el diagnóstico de coledocolitiasis. Esto es posiblemente a que la causa de PA biliar generalmente se debe al paso del lito y no a su retención dentro del colédoco^{8,11,22,25-28}. El manejo actual consiste en reconocimiento temprano, clasificación de la severidad, fluidoterapia y manejo del dolor.²⁴

2.3.3.2.2 Colangitis aguda

Es una entidad clínica causada por infección bacteriana al sistema biliar, más comúnmente asociada a obstrucción parcial o completa del conducto²⁹, la cual juega un papel importante en su patogénesis, ya que altera los mecanismos de defensa³⁰ y produce aumento de la presión intraductal, con bacteremias y endotoxemias³¹. Clásicamente se presenta con fiebre, dolor abdominal e ictericia (tríada de Charcot), en casos más severos con hipotensión y confusión (Pentada de Reynolds). La presencia de la tríada de Charcot presenta sensibilidad de 26.4% y especificidad de 95.9%, por lo cual se formularon criterios diagnósticos en 2006, el Consenso Internacional en Tokyo (TG07)³², el cual fue actualizado en 2012³³ y 2018³⁴, donde se actualizan los criterios TG13 y TG18 (Tabla 1) llegando a sensibilidad de 91.8% y

especificidad de 77.7%³³. El manejo actual de colangitis aguda se basa en drenaje urgente (CPRE, EUS o cirugía), antibióticos empíricos y fluidoterapia²⁹, con lo que actualmente presenta mortalidad <10%³⁵.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para colangitis aguda (TG13/TG18)³⁴

A. Inflamación sistémica			
A-1. Fiebre y/o escalofríos			
A-2. Datos de laboratorios: Evidencia de respuesta inflamatoria			
B. Colestasis			
B-1. Ictericia			
B-2. Datos de laboratorio: Alteración pruebas de función hepática			
C. Imagen			
C-1. Dilatación biliar			
C-2. Evidencia de la etiología			
Diagnóstico sospechado: un ítem de A + un ítem de B o C			
Diagnóstico confirmado: un ítem de A + un ítem de B + un ítem de C			
Puntos de corte:			
A-1 Fiebre	Temperatura		>38 °C
A-2 Evidencia de respuesta inflamatoria	GB (x1000/ μ L)		<4 o >10
	PCR (mg/dl)		>1
B-1 Ictericia	Bilirrubina (mg/dl)		>2
B-2 Alteración PFH	FA (UI)		>1.5 LSN
	GGT (UI)		>1.5 LSN
	ASAT (UI)		>1.5 LSN
	AALT (UI)		>1.5 LSN
ALAT: alanino aminotransferasa, ASAT: aspartato aminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, GB: Glóbulos blancos, GGT: Gamma glutamiltrnasferesa, LSN: límite superior normal, PCR: proteína C reactiva, PFH: pruebas de función hepáticasUI: Unidades internacionales			
Kiriyaama S, Kazaka, K, Takada, T. et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading acute cholangitis. <i>J Hepatobiliary Pancreat Sci.</i> 2018;25:17-30			

2.2.4 Métodos diagnósticos

2.2.4.1 Predictores clínicos de probabilidad.

La alteración en el patrón bioquímico tiene la mayor utilidad en excluir la presencia de litos. Estudio realizado en 1002 pacientes demostró sensibilidad de 87.5% y especificidad de 53%, con valor predictivo negativo de 97.8% pero únicamente valor predictivo positivo de 15.3%. El marcador más sensible GGT, el más específico es bilirrubina total y el más temprano es aspartato aminotransferasa (ASAT) y alanino aminotransferasa (ALAT)^{9,11,22,36}. Un metaanálisis que incluyó 5 estudios en los cuales participaron 523 pacientes, demostró mayor valor de sensibilidad y especificidad para bilirrubina con punto de corte mayor que 1.23 mg/dl (84% y 91% respectivamente) y FA con valor de corte de 125 IU/L (92% y 79% respectivamente)³⁷, Sin embargo otras revisiones realizadas (Collins et al¹⁵ y Narváez et al⁸), que enlistan a más de 1200 pacientes únicamente evidencian correlación de litos con FA, no así con Bilirrubina, ASAT o GGT.

2.2.4.2 Estudios de imagen

2.2.4.2.1 Ecografía transabdominal.

Resultados por ecografía transabdominal presenta sensibilidad de 56-73% y especificidad 91-99%^{22,37}. Su hallazgo más frecuente es la dilatación del colédoco que presenta sensibilidad 77-87% y su ausencia presenta valor predictivo negativo de 95-96%^{8,9,11,28,37}, se pueden encontrar litos en 9% en ausencia de dilatación del colédoco³⁸. Otro hallazgo muy específico, pero poco sensible (91-97% y 14-23% respectivamente) es la presencia de litos dentro del colédoco^{6,8,9,11,28}, la visualización de pequeños litos <5 milímetros (mm) dentro de la

vesícula representan un riesgo 4 veces mayor de haber presentado migración³⁷.

Por los hallazgos presentados se considera necesario más estudios que evalúen otros métodos no invasivos para diagnosticar coledocolitiasis^{37,38}.

2.2.4.2.2 Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética (Colangio-RM)

Presenta la ventaja de ser un estudio no invasivo y libre de radiación. Con sensibilidad de 77-97% y especificidad de 93-100%³⁹⁻⁴⁵. Sin embargo esto disminuye con el tamaño de los litos, <6 mm se ha reportado sensibilidad 33-71%^{37,41,43,46,47}.

2.2.4.2.3 Ultrasonido Endoscópico (EUS)

Permite la visualización de la vía biliar común con un rendimiento excelente. Con sensibilidad 93-97%, especificidad 93-100%^{6,40,41,44,48-53}. Dos metaanálisis en los cuales se incluyó 25 ensayos cada uno y más de 2500 pacientes reporta sensibilidad 89-94% y especificidad 94-95% para detectar coledocolitiasis^{54,55}, mantiene alta sensibilidad con litos pequeños (<5 mm)^{6,47,50,51,56,57}. Presentando una tasa baja de complicaciones (0.1-0.3%)^{6,52,58,59}. En un ensayo prospectivo aleatorizado que comparó el desenlace de EUS seguido de CPRE (33 pacientes) contra CPRE directa (32 pacientes), presentó tasas

similares de diagnóstico en ambos grupos, sin embargo en el grupo de CPRE directo presentó mayor tasa de complicaciones.⁶⁰

2.2.4.2.4 Colangiografía transoperatoria

Consiste en la colocación de un catéter a través del conducto cístico hasta llegar al conducto biliar común posterior a la realización de colecistectomía, procedimiento más o menos sencillo. Con elevada sensibilidad y especificidad, pero requiere de habilidad del cirujano para realizarse, en manos expertas se realiza hasta en 96% de los pacientes¹⁵, aumenta el tiempo quirúrgico y se asocia a ciertas complicaciones.

2.2.4.2.5 Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica (CPRE):

Se considera el Gold Standard para el diagnóstico de coledocolitiasis con sensibilidad 89-93% y especificidad de 100%. Pero con alto riesgo de efectos adversos, que a pesar de nuevos métodos para reducir las complicaciones se estima que de forma global se presentaran en cerca del 1% complicaciones mayores⁷ (pancreatitis 0.6-6.7%, infección 0.6-5%, hemorragia 0.3-2% y perforación 0.1-1.1%)^{6,7}, por lo cual el uso de CPRE como método diagnóstico ha sido sustituido por otros menos invasivos, reservándola como método terapéutico⁶, obteniendo tasas de éxito de 99% (80% CPRE con esfinterotomía y técnica canasta/balón y 99% con técnicas avanzadas)^{61,62}. Las técnicas de imagen pre-CPRE permiten la selección adecuada de pacientes y

reduce el riesgo innecesario de procedimientos y sus complicaciones asociadas.⁷

2.2.5 Abordaje diagnóstico

En pacientes quienes se sospeche clínicamente coledocolitiasis por la presencia de dolor abdominal en cuadrante superior derecho o epigastrio, PA biliar o colelitiasis, la evaluación inicial incluye enzimas hepáticas que evidencian un patrón de colestasis primaria (Elevación de bilirrubinas, FA y GGT), así también se debe obtener biometría hemática completa y ecografía transabdominal⁶. Dada la baja sensibilidad y especificidad que cada factor presenta, se hace necesario realizar un enfoque en el que se organicen los datos para alcanzar una mayor sensibilidad y especificidad.

Con los resultados de laboratorio y ecografía se estadifica al paciente según valor dado de los predictores, en riesgo de coledocolitiasis (alto, intermedio y bajo riesgo), el manejo subsecuente depende de ello^{6,12,63} (Tabla 2).

Tabla 2. Predictores de coledocolitiasis¹²

Probabilidad Alta

- Litos en colédoco visualizados por ecografía transabdominal
- Clínica de colangitis ascendente
- Bilirrubina > 4 mg/dl + colédoco dilatado por ecografía transabdominal

Intermedio

- Alteración en bioquímica hepática
- Edad mayor que 55 años
- colédoco dilatado por ecografía transabdominal

Baja

- Ausencia de factores

Buxbaum, J. L. Abbas, Syed, Sultan, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):1075-1105

La correlación de presencia de coledocolitiasis basada en la probabilidad mejora la sensibilidad y especificidad. Se ha observado que en pacientes con probabilidad alta >50% presentan litos, en intermedia 10-49% y baja <10%.^{6,8-12}.

2.2.6 Inteligencia artificial

2.2.6.1 Inteligencia artificial

Es la habilidad de una computadora para realizar una tarea asociada a seres inteligentes, incluyendo funciones “cognitivas”, que puede simular la mente humana, tales como la habilidad de “aprender”⁶⁴. Se basa en el desarrollo de algoritmos que deben ejecutar tareas⁶⁵. Las características de tecnologías de asistencia en inteligencia artificial es

una perspectiva excitante y tiene un número enorme de aplicaciones para mejorar la personalización en el cuidado de la salud.⁶⁴

2.2.6.2 Machine learning

Machine learning (ML) se refiere al área de la ciencias de la computación, por la cual un sistema puede desarrollar la habilidad de “aprender” con datos sin programación específica, término apilado por Arthur Samuel, pionero en la programación.⁶⁶ ML se basa en enseñarle a un sistema de computadora a reconocer patrones, por lo cual un sistema de computadora puede desarrollar un algoritmo para hacer una predicción sobre datos por reconocimiento de patrones o características que relacionan el dato con la predicción específica, involucra a un humano para determinar las características de la base de datos, teniendo dominio en el tema⁶⁵. El algoritmo o modelo predicho puede adaptarse a nuevas circunstancias.⁶⁴

2.2.6.3 Diferencia entre programa de computadora y ML

En un programa de computación se ingresan los datos, se procesan y da un resultado, un programador estipula como los datos ingresados deben de ser procesados. En ML, los datos ingresados y el resultado son determinados, y la máquina determina el proceso por el cual, los datos introducidos producen el resultado final. Este proceso puede luego predecir resultados desconocidos con nuevos datos ingresados.⁶⁷

2.2.6.4 Redes neuronales

Su nombre deriva de las similitudes al cerebro humano, este método en esencia simula neuronas interconectadas densamente en orden para reconocer patrones, extraer características o aprender cosas sobre datos y para predecir un resultado⁶⁴.

2.2.6.5 Modelo de regresión simbólica

El análisis de regresión es una técnica estadística que busca deducir el patrón de una serie de datos o investigar la relación estadística entre una variable dependiente y una o más variables independientes. En sistemas biológicos, en los cuales la presencia o ausencia de una condición no es lineal, es necesario la utilización de modelos que tomen en cuenta relaciones minúsculas. La regresión simbólica, una aplicación de la programación genética (GP), tiene el mismo objetivo pero con un espectro mucho mayor de búsqueda y menos limitaciones.⁶⁸

La programación genética (GP) es un método de aprendizaje de máquinas inspirado en sistemas biológicos, que involucra programas de computadora para desarrollar una tarea. Cuando la tarea es construir un modelo matemático empírico de datos adquiridos de un proceso o sistema, la GP a menudo se conoce como regresión simbólica. A diferencia del análisis de regresión tradicional (en el que el usuario debe especificar la estructura del modelo), GP evoluciona

automáticamente tanto la estructura como los parámetros del modelo matemático⁶⁹.

2.3 Justificación

Obstrucción del conducto colédoco es una patología frecuente, y que a pesar que ha sido ampliamente estudiada su manejo continua siendo discutido. Con el avance de métodos diagnósticos así como las destrezas y experiencias adquiridas se hace necesario realizar estudios que actualicen estos factores. Se plantea buscar marcadores que ayuden en el diagnóstico y diferenciar litos retenido y migrado. La selección de pacientes para realizar CPRE es un aspecto muy importante, por los aspectos económicos y posibles complicaciones. Al realizar selección adecuada de pacientes para estudios o procedimientos adicionales, se reducirían costos, complicaciones y días de estancia. Evitar el uso innecesario de CPRE evitaría sus complicaciones. Aprovechando el avance de la tecnología, la mejora en los sistemas de computación, se pretende el uso de inteligencia artificial y un modelo de regresión simbólica que sirva para predecir la presencia de coledocolitiasis y aportar evidencia que aclare el manejo de pacientes con esta patología en especial en este grupo que existe más controversia.

2.4 Pregunta de investigación

¿Utilizar un modelo matemático de regresión simbólica para predicción de coledocolitiasis reduce la utilización innecesaria de CPRE comparado con el método de predictores clínicos de la ASGE

CAPÍTULO III

3 HIPÓTESIS

Utilizar un modelo de regresión simbólica es mejor para la predicción de coledocolitiasis reduciendo la utilización innecesaria de CPRE comparado con el método de predictores clínicos.

CAPÍTULO IV

4. OBJETIVOS

3.2 Objetivo específico

- Comparar de forma prospectiva un modelo de regresión simbólica para predecir coledocolitiasis.

3.3 Objetivos generales

- Determinar la exactitud diagnóstica de un modelo de regresión simbólica para predicción de coledocolitiasis.

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 Tipo de estudio

Estudio observacional analítico longitudinal prospectivo

5.2 Población

Pacientes atendidos en emergencia de adultos, departamento de Medicina Interna o cirugía del Hospital Universitario (HU) José Eleuterio González con sospecha clínica de coledocolitiasis.

5.3 Selección de la muestra

Se incluirá a todo paciente edad igual o mayor que 18 años con sospecha de coledocolitiasis atendidos en emergencia de adultos, departamento de Medicina Interna y cirugía del Hospital Universitario José Eleuterio González ingresados de junio 2019 a junio 2020.

5.4 Criterios de inclusión

1. Pacientes \geq 18 años con sospecha clínica de coledocolitiasis por cólico biliar, alteración de pruebas de función hepáticas compatible, pancreatitis biliar, dilatación de colédoco.

5.5 Criterios de Exclusión

1. Paciente con antecedente de colecistectomía

2. Antecedente de CPRE previa o cirugía que involucre vía biliar
3. Paciente que no se le pudo dar seguimiento
4. Paciente con patología de base que provoque alteración de PFH

5.6 Metodología

Tomando una base de datos histórico del Hospital Universitario, de variables clínicas, de laboratorio e imagen, de pacientes con sospecha de coledocolitiasis, utilizando un método de regresión simbólica, se generan varias ecuaciones formadas al azar, a cada ecuación se le deduce su coeficiente de correlación lineal (correlación de Pearson). Se ordenan las ecuaciones en orden descendente. Esas ecuaciones se cruzan para formar hijas, se reemplazan las peores ecuaciones con estas nuevas y se repite el proceso, hasta alcanzar una ecuación con un valor de correlación de Pearson aceptable, el cual se encuentran en 0.84. Se realizó una comparación del modelo matemático con los predictores clínicos de la ASGE. Para lo cual se incluyó a todo paciente que ingrese a urgencias de adultos del Hospital Universitario con sospecha clínica de coledocolitiasis, que cumpla con el criterio de inclusión, se realiza manejo habitual en base a método de predictores clínicos, obteniendo estudios de laboratorios y de imagen, y se realizará el manejo habitual de los paciente en base a método de predictores clínicos. Se realiza el cálculo con la ecuación obtenida, y se da seguimiento hasta el alta del paciente, el cálculo obtenido de la ecuación no se tomara en cuenta para las decisiones en el manejo del paciente. Se tomará del expediente clínico las variables estudiadas como glóbulos blancos, valores de bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, ASAT, ALAT, FA, GGT al ingreso. Se realizará ecografía transabdominal al ingreso

por el departamento de radiología diagnóstica del HU y se tomará del informe el tamaño del colédoco en mm, presencia de litos en vesícula y litos en colédoco. Se realizará CPRE, colangioRM o colangioTransoperatorio y se tomará alguno como confirmatorio de coledocolitiasis, y su ausencia lo descartaría.

Con estos datos se creó una base de datos en SPSS.

5.7 Consentimiento informado

Debido a que en el presente estudio únicamente se tomara en cuenta los datos de forma anónima de los pacientes y los valores obtenidos de la ecuación no determinarán la conducta a seguir o no modificarán el tratamiento estándar, no se requiere consentimiento informado.

5.8 Análisis estadístico.

Con la base de datos en SPSS se utilizará Se realizaron curvas ROC para cada grupo de pacientes. Posteriormente se realizó el análisis para determinar el área bajo la curva con mejor sensibilidad y especificidad.

A demás se obtuvieron medidas de tendencia central, media, mediana y dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas además de usar frecuencia y porcentajes para variables categóricas o cuantitativas.

5.9 Variables a estudiar

- Edad
- Sexo

- Hora y fecha de ingreso
- Bilirrubina
- ASAT
- ALAT
- GGT
- Pancreatitis aguda biliar
- Coledoco (mm)
- Coledocolitiasis por Ultrasonido endoscópico
- Coledocolitiasis por CPRE, Colangio RM o Colangiotoroperatorio.

CAPÍTULO VI

5. RESULTADOS

De esta corte de pacientes obtenidos de forma prospectiva tratando de predecir la no necesidad de CPRE, se incluyeron 212 pacientes con sospecha de colédocolitiasis. Fueron excluidos 56 pacientes, 24 por antecedente personal de colecistectomía, 7 por antecedentes de CPRE previa o antecedente quirúrgico, 11 por pérdida en el seguimiento y 14 por concluir en diagnóstico diferente a colédocolitiasis. Así también se decidió no incluir a aquellos pacientes con CA ascendente, colédocolitiasis demostrada por ecografía transabdominal y riesgo bajo, debido a que estos grupos de pacientes existe mejor duda diagnóstica (62 pacientes).

Resultando en 94 pacientes incluidos para la comparación de la fórmula. En la tabla 1 podemos observar las características generales.

Tabla No. 1 Características Generales

No. De pacientes	94
Edad (años, RIQ)	29.5.1 (23-43)
Genero (n, %)	
Masculino	27 (28.7)
Femenino	67 (71.3)
Pancreatitis Aguda (n, %)	33 (35.1)
Coledo (cm, σ)	
Ecografía	7.9 \pm 3.24
CPRE o RM	8.9 \pm 3.18
Leucocitos (K/uL, σ)	11.4 \pm 5
Bilirrubina total (mg/dL, RIQ)	4.4 (1.42-7.15)
Bilirrubina directa (mg/dL, RIQ)	2.5 \pm (0.6-4.12)
ASAT (UI/L, σ)	191.6 \pm 141
ALAT (UI/L, σ)	282.94 (\pm 221)
FA (UI/L, σ)	231.2 \pm 191.1
Probabilidad clínica según ASGE (n, %)	
Alta	38 (40.4)
Intermedia	56 (59.6)
Estudio definitivo (n, %)	
CPRE	62 (66)
Colangio-RM	29 (30.8)
Otro	3 (3.2)
Tiempo Ingreso-Estudio (Días, σ)	3.78 (\pm 2.7)
Presencia de lito (n, %)	
Si	57 (60.6)
No	37 (39.4)

ALAT: Alanina aminotransferasa. ASAT: Aspartato aminotransferasa. ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Cm: Centímetros. CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. FA: Fosfatasa alcalina. RIQ: Rango intercuartil. RM: resonancia magnética.

De estos 94 pacientes, se formaron dos grupos según su probabilidad clínica de colédocolitis, quedando 38 pacientes (40.4%) catalogados como riesgo alto y 56 (59.6%) como riesgo intermedio. De los 94 pacientes, en 57 (60.6%) se demostró la presencia de colédocolitis, 62 (66%) fueron estudiados por CPRE y el resto por

colangio-RM (29 pacientes, 30.8%) y únicamente 3 pacientes por otro método. Con los valores obtenidos en el modelo matemático de predicción se graficaron curvas ROC para pacientes con riesgo alto y otra para riesgo intermedio.

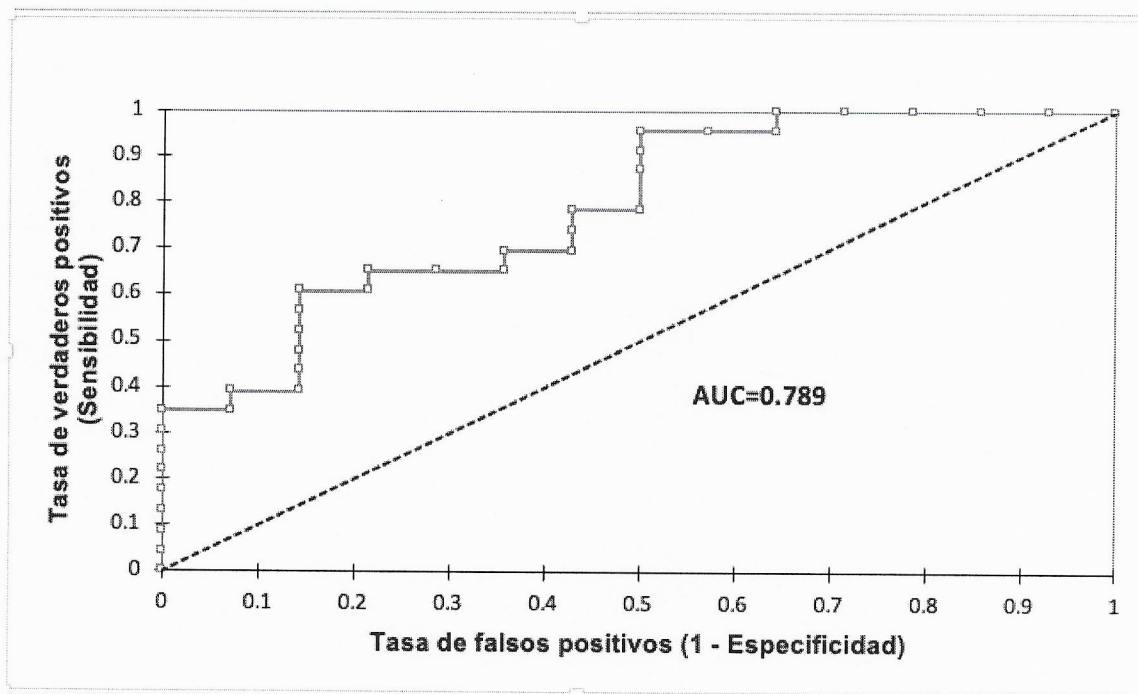
En la tabla 2 y gráfica 1 podemos observar los resultados para el grupo de pacientes de alto riesgo. Se estimó un mejor punto de corte de 0.771 con un área bajo la curva de 0.789. En 16 pacientes, se catalogaron como positivos para colédocolitiasis y esta se confirmó en 14 pacientes (87.5%). Se determinó como negativos para litiasis en 22 pacientes y en 13 de ellos no tenían litiasis (59%). En los pacientes con alto riesgo, el valor de la fórmula para sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fue de 61%, 85.7%, 87.5% y 57.1% respectivamente con una exactitud de 70.3% (tabla 2, gráfica 1).

Tabla No. 2

Área debajo de la curva (AUC):

AUC	Error estándar	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
0.789	0.076	0.641	0.937

Gráfica no. 1



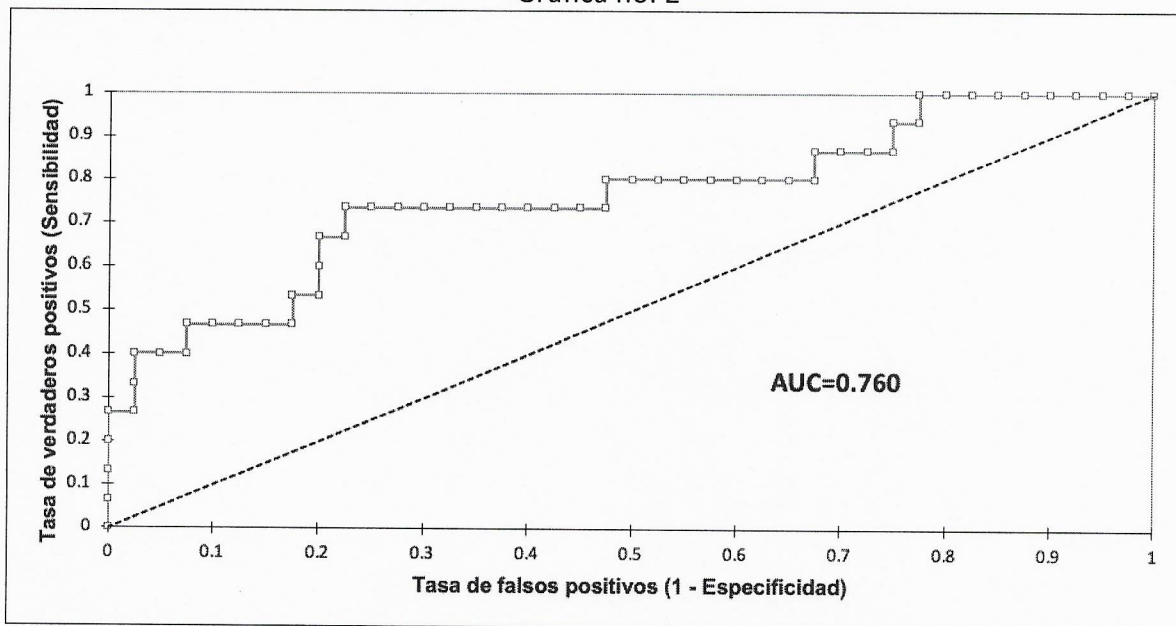
En la tabla 3 y gráfica 2 se representa el resultado de pacientes con riesgo intermedio de colédocolitis. Se estimó un punto de corte de 0.364, el cual representa un área bajo la curva de 0.76. En el grupo catalogado como positivo para la presencia de colédocolitis tuvimos a 21 pacientes y en 12 pacientes (57%) se encontró colédocolitis. En el grupo negativo encontramos a 35 pacientes y en 31 pacientes (89%) se confirmó la ausencia de colédocolitis. La fórmula aplicada demostró una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud de 73.3%, 77.5%, 55%, 88.6% y 76.4% respectivamente.

Tabla No. 3

Área debajo de la curva (AUC):

AUC	Error estándar	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
0.760	0.079	0.604	0.916

Gráfica no. 2



CAPÍTULO VII

6. DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos el rendimiento diagnóstico de un modelo de regresión simbólica, el cual está integrado a una APP en los pacientes con sospecha de colédocolitiasis, tratando de mejorar la predicción de los criterios propuestos por la ASGE en la indicación de CPRE.¹²

ERCP ha convertido la extracción de litos de los conductos biliares de un procedimiento quirúrgico mayor a un procedimiento mínimamente invasivo¹². Sin embargo, existe riesgo de efectos adversos significativos tanto del procedimiento como asociados a la sedación (10%-25%)⁷⁰. Esto ha puesto de relieve la necesidad de mejorar la identificación de los candidatos para este procedimiento y de reservarse para los pacientes que tienen la mayor de probabilidad de colédocolitiasis.¹²

Para tal propósito existen varias modalidades diagnósticas las cuales tienen elevada sensibilidad y especificidad, tales como, Colangio-resonancia magnética, EUS, colangiograma transoperatorio entre otros). Sin embargo, la utilización rutinaria de estos procedimientos en los pacientes representan un mayor costo para el paciente y el sistema de salud. Basado en esto, y con el objetivo de optimizar el manejo de pacientes se han propuesto y actualizado los criterios de predictores clínicos por la ASGE¹².

Al aplicar nuestro modelo a los pacientes con riesgo alto, bilirrubina total >4 y dilatación del colédoco, la sensibilidad y el VPP fue de 61% y 85.7% para

colédocolitis respectivamente. Los valores con estos criterios en los trabajos de Suarez⁹, Adams⁷¹ y He⁷², la sensibilidad fue de 17% a 20% y el VPP de un 59% a 78% (ver tabla no 4).

Tabla no. 4 Rendimientos Diagnósticos de Criterios ASGE; Riesgo Alto.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Obtenidos en este estudio				
Riesgo alto	61%	85.5%	87.5%	57.1%
BT >4 mg/dl y Colédoco Dilatado				
Suarez ⁹	20%	94%	70%	63%
Adams ⁷¹	17%	93%	59%	58%
He ⁷²	19% (17-22)	96% (95-97)	78% (73-83)	58% (53-61)

BT: bilirubina total. VPP: valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

La sensibilidad y especificidad de los marcadores que determinan el predictor de riesgo intermedio tiene una amplia variación. Se ha demostrado una sensibilidad alta con especificidad baja en alteraciones de PFH (cualquier alteración compatible excluyendo BT), sensibilidad de 75%-99%, especificidad 1%-52%, VPP 48%-70% y VPN 50%-79%^{8,11,26,72}. Para BT con elevaciones leves, presenta sensibilidad y especificidad intermedia (32-61% y 63-82%) con VPP 54-75% y VPN 43-73%^{8,11,26}, mejorando cuando el valor de corte se encuentra por arriba de 4 mg/dl (sensibilidad 20-61%, especificidad 44-95%, VPP 54-74% y VPN 38-67%)^{8,9,11,26,71,72} o con valores debajo de 4 mg/dl con dilatación del cóledoco (sensibilidad 22-38%, especificidad 80-91%, VPP 59-74% y VPN 44-70%)^{8,72}.

En el presente estudio el grupo de pacientes catalogados (según ASGE) en riesgo intermedio la fórmula encontró una exactitud para colédocolitis de 76.4%, sensibilidad de 73.3%, especificidad de 77.5%, VPP de 55% y VPN de 88.6%, siendo este último el más elevado en comparación con los marcadores aislados de los predictores clínicos. (ver tabla 5)

Tabla no. 5 Rendimientos Diagnósticos de Criterios ASGE: Riesgo Intermedio

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Obtenidos en este estudio				
Riesgo intermedio	73.3%	77.5%	55%	88.6%
Alteración de PFH				
Narváez ⁸	99%	1%	57%	50%
Magalhaes ¹¹	90%	21%	70%	51%
Rubin ²⁶	98%	7%	57%	68%
He ⁷²	77% (75-80)	50% (48-52)	50% (48-53)	77% (74-79)
Elevación BT >1.8 y <4 mg/dl				
Narváez ⁸	22%	80%	59%	44%
Magalhaes ¹¹	61%	67%	75%	51%
Rubin ²⁶	32%	63%	54%	43%
Elevación BT >4 mg/dl				
Narváez ⁸	61%	44%	59%	47%
Suarez ⁹	30%	84%	57%	63%
Magalhaes ¹¹	43%	71%	74%	38%
Rubin ²⁶	41%	79%	72%	51%
Adams ⁷¹	30%	83%	56%	60%
He ⁷²	22% (20-25)	94% (92-95)	69% (54-74)	65% (63-67)

Colédoco Dilatado

Narváez ⁸	82%	33%	62%	59%
He ⁷²	75% (72-77)	63% (60-65)	57% (54-59)	79% (77-81)
Rubin ²⁶	58%	61%	66%	53%
Magalhaes ¹¹	84%	49%	77%	60%

Edad > 55 años

Narváez ⁸	37%	75%	65%	47%
He ⁷²	60% (57-62)	54% (51-56)	46% (43-48)	67 (64-69)
Rubin ²⁶	18%	86%	63%	45%
Magalhaes ¹¹	79%	38%	72%	48%

BT: bilirubina total. PFH: Pruebas de función hepática. VPP: valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

La fórmula demostró buen rendimiento en el grupo de alto riesgo en el valor predictivo positivo. Demostrando lito en 14 de 16 pacientes (87.5%). Mientras que en el grupo de riesgo intermedio la fórmula reportó un alto VPN del 89% (31 de 35 pacientes no tuvieron colédocolitiasis).

El campo de la inteligencia artificial para predecir necesidad de CPRE en pacientes con colédocolitiasis ya ha sido explorado previamente aunque de forma limitada ⁷³. Jovanovic, et al. Desarrollaron un modelo por medio de redes neuronales artificiales (ANN) y una fórmula por modelo de regresión logística multivariable. Para ANN encuentran un área bajo la curva de 0.884 (95% CI, 0.831-0.938; P< .001) con sensibilidad de 92.7% (95% CI, 75.28-84.72). especificidad de 68.42% (95% CI, 54.62-79.73) y VPP de 92.34% (95% CI, 87.97-95.27) y VPN de 69.64% (95 CI, 55.74-80.84), con precisión diagnóstica de 92% en hallazgos positivos y 69% para

hallazgos negativos y un valor de área bajo la curva ROC 0.787 para el modelo de regresión logística multivariable (95% CI, 0.72-0.854; $P < .001$). En este estudio obtuvieron mejor rendimiento diagnóstico para ANN y muy similar al nuestro para el modelo de regresión logística multivariable. A pesar que presenta mejor rendimiento es difícil de implementar en la práctica debido a poca distribución y requerir conocimiento, a diferencia del modelo basado en regresión logística multivariable que al igual que nuestro modelo de regresión simbólica, no requiere equipo o conocimiento adicional.

El presente estudio aplica un modelo de regresión simbólica, diseñado por programación genética para apoyar al diagnóstico de colédocolitis, el cual no ha sido explorado previamente, por lo cual consideremos un método innovador el cual puede ser modificado o adaptado a otras poblaciones, consideramos que las fortalezas de nuestro trabajo es que se recolectaron datos de forma prospectiva, que en la mayoría de ellos se aplicó la fórmula y en un lapso promedio de 72 horas se sometieron al estudio diagnóstico para colédocolitis y a la mayoría se llevó a una CPRE. Las debilidades de nuestro estudio es que se realizó en un solo centro de referencia, se obtuvo en una sola población y un solo centro.

El principal aporte de este estudio es la validación de un modelo diseñado por inteligencia artificial para predicción de colédocolitis y nos confirma que es posible el apoyo de las nuevas tecnologías en el manejo de patologías como colédocolitis. Podemos concluir que para pacientes con alto riesgo representa un VPP más alto que los predictores clínicos, por lo cual apoya el diagnóstico en este grupo y para el grupo de riesgo intermedio, presenta un valor VPN más alto que

cualquier predictor, lo que ayudaría a descartar colédocolitiasis y evitar estudios o procedimientos adicionales, incluyendo CPRE.

En base a esto la utilización de inteligencia artificial pudiera ser una herramienta más para el manejo de los pacientes con patología biliar, optimizando recurso. El actual modelo que proponemos puede ser utilizado y es capaz de realizarse cambios o mejoras, según se incluyan más datos o se modifique la población de estudio.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

El uso de la inteligencia artificial puede ser una herramienta útil para apoyar en la selección de pacientes candidatos para realización de CPRE y de esta forma optimizar los recursos. El modelo propuesto demostro un rendimiento mejor que los predictores clínicos actuales y puede ser mejorado o adaptado a otras poblaciones con la introducción de mayor información.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Arain MA, Freeman ML. Choledocholithiasis: Clinical manifestations, diagnosis, and management. 2017.
<https://www.uptodate.com/contents/choledocholithiasis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management>.
https://www.uptodate.com/contents/choledocholithiasis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search_result&selectedTitle=1~110&usage_type=default&display_rank=1.
2. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117(3):632-639. doi:10.1016/S0016-5085(99)70456-7
3. Liu T, Wang W, Ji Y, et al. Association between different combination of measures for obesity and new-onset gallstone disease. *PLoS One*. 2018;13(5):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0196457
4. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):1-17. doi:10.1038/nrdp.2016.24
5. Chuang SC, Hsi E, Lee KT. Genetics of Gallstone Disease. *Adv Clin Chem*. 2013;60:143-185. doi:10.1016/B978-0-12-407681-5.00005-2
6. 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
7. Nalankilli K, Kannuthurai S, Moss A. A modern approach to ERCP: Maintaining efficacy while optimising safety. *Dig Endosc*. 2016;28(1):70-76. doi:10.1111/den.12592
8. Narváez Rivera RM, González González JA, Monreal-Robles R, et al. Accuracy of ASGE criteria for the prediction of choledocholithiasis. *Rev*

Española Enfermedades Dig. 2016;108(6):309-314.

doi:10.17235/reed.2017.4511/2016

9. Suarez AL, LaBarre NT, Cotton PB, Payne KM, Coté GA, Elmunzer BJ. An assessment of existing risk stratification guidelines for the evaluation of patients with suspected choledocholithiasis. *Surg Endosc.* 2016;30(10):4613-4618. doi:10.1007/s00464-016-4799-8
10. Singhvi G, Ampara R, Baum J, Gumaste V. ASGE guidelines result in cost-saving in the management of choledocholithiasis. *Ann Gastroenterol.* 2016;29(1):85-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4700852/>.
11. Magalhães J, Rosa B, Cotter Joana Magalhães J, Cotter J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: From guidelines to clinical practice. *World J Gastrointest Endosc Febr.* 2015;7(2):128-134. doi:10.4253/wjge.v7.i2.128
12. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):1075-1105.e15. doi:10.1016/j.gie.2018.10.001
13. Méndez Sánchez N, Uribe Esquivel M, Jessurun Solomou J, Cervera Ceballos E, Bosques Padilla F. Epidemiology of gallstone disease in Mexico. *Rev Invest Clin.* 1990;42 Suppl:48-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19256134>. Accessed August 13, 2018.
14. Méndez Sánchez N, Jessurun J, Ponciano-Rodríguez G, Alonso-De-Ruiz P, Uribe M, Hernández-Avila M. Prevalence of gallstone disease in Mexico. *Dig Dis Sci.* 1993;38(4):680-683. doi:10.1007/BF01316800

15. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: Natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg.* 2004;239(1):28-33. doi:10.1097/01.sla.0000103069.00170.9c
16. Hunter JG. Laparoscopic transcystic common bile duct exploration. *Am J Surg.* 1992;163(1):53-58. doi:10.1016/0002-9610(92)90252-M
17. Petelin JB. Laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc.* 2003;17(11):1705-1715. doi:10.1007/s00464-002-8917-4
18. Neuhaus H, Feussner H, Ungeheuer A, Hoffmann W, Siewert J, Classen M. Prospective evaluation of the use of endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy.* 1992;24(9):745-749. doi:10.15713/ins.mmj.3
19. Houdart R, Perniceni T, Darne B, Salmeron M, Simon J. Predicting common bile duct lithiasis: determination and prospective validation of a model predicting low risk. *Am J Surg.* 1995;170(1):38-43. [https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(99\)80249-9/pdf](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(99)80249-9/pdf).
20. O'Neill CJ, Gillies DM, Gani JS. Choledocholithiasis: Overdiagnosed endoscopically and undertreated laparoscopically. *ANZ J Surg.* 2008;78(6):487-491. doi:10.1111/j.1445-2197.2008.04540.x
21. Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg.* 1999;229(3):362-368. doi:10.1097/00000658-199903000-00009
22. Kama NA, Atili M, Doganay M, Kologlu M, Reis E, Dolapci M. Practical

- recommendations for the prediction and management of common bile duct stones in patients with gallstones. *Surg Endosc.* 2001;15(9):942-945. doi:10.1007/s00464-001-0005-7
23. Riggle AJ, Cripps MW, Liu L, et al. An analysis of omitting biliary tract imaging in 668 subjects admitted to an acute care surgery service with biochemical evidence of choledocholithiasis. *Am J Surg.* 2015;210(6):1140-1146. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.06.031
24. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4):e1-e15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063
25. Hauer-Jensen M, Karesen R, Solheim K, Viddal K O. Predictive Ability of Choledocholithiasis Indicators A Prospective Evaluation. *Ann Surg.* 1985;202(1):64-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1250838/pdf/annsurg00101-0072.pdf>. Accessed August 10, 2018.
26. Rubin MIN, Thosani NC, Tanikella R, Wolf DS, Fallon MB, Lukens FJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: Testing the current guidelines. *Dig Liver Dis.* 2013;45(9):744-749. doi:10.1016/j.dld.2013.02.005
27. Tranter SE, Thompson MH. Spontaneous passage of bile duct stones: frequency of occurrence and relation to clinical presentation. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85(3):174-177. doi:10.1308/003588403321661325
28. Panda N, Chang Y, Chokengarmwong N, et al. Gallstone pancreatitis and choledocholithiasis: Using imaging and laboratory trends to predict the

- likelihood of persistent stones at cholangiography. *World J Surg.* 2018;1-7.
doi:10.1007/s00268-018-4618-6
29. Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2018;9(1):1-7. doi:10.4291/wjgp.v9.i1.1
30. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci.* 1992;37(5):689-696.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1563308>. Accessed August 12, 2018.
31. Buyukasik K, Burak Toros A, Bektas H, Ari A, Mehdi Deniz M, Rishi AK. Diagnostic and Therapeutic Value of ERCP in Acute Cholangitis. *ISRN Gastroenterol.* 2013. doi:10.1155/2013/191729
32. Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, et al. Results of the Tokyo Consensus Meeting Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:114-121.
doi:10.1007/s00534-006-1163-8
33. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:548-556. doi:10.1007/s00534-012-0537-3
34. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):17-30. doi:10.1002/jhbp.512
35. Zhang W-Z, Chen Y-S, Wang J-W, Chen X-R. Early diagnosis and treatment of severe acute cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2002;8(1):150-152.
doi:10.3748/wjg.v8.i1.150
36. Yang M-H, Chen T-H, Wang S-E, et al. Biochemical predictors for absence

- of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2008;22(7):1620-1624. doi:10.1007/s00464-007-9665-2
37. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, et al. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones (Review) Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;26(2):CD011548. doi:10.1002/14651858.CD011548.Copyright
38. Boys JA, Doorly MG, Zehetner J, Dhanireddy KK, Senagore AJ. Can ultrasound common bile duct diameter predict common bile duct stones in the setting of acute cholecystitis? *Am J Surg.* 2014;207(3):432-435. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.10.014
39. Kaltenthaler E, Bravo Vergel Y, Chilcott J, et al. *A Systematic Review and Economic Evaluation of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography Compared with Diagnostic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Executive Summary MRCP Compared with Diagnostic ERCP.* Vol 8.; 2004. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0015066/pdf/PubMedHealth_PMH0015066.pdf. Accessed August 10, 2018.
40. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(2):248-254. doi:10.1016/j.gie.2005.12.038
41. Polistina FA, Frego M, Bisello M, Manzi E, Vardanega A, Perin B. Accuracy of magnetic resonance cholangiography compared to operative endoscopy in

- detecting biliary stones, a single center experience and review of literature. *World J Radiol.* 2015;7(4):70-78. doi:10.4329/wjr.v7.i4.70
42. Shanmugam V, Beattie GC, Yule SR, Reid W, Loudon MA. Is magnetic resonance cholangiopancreatography the new gold standard in biliary imaging? *Br J Radiol.* 2005;78(934):888-893. doi:10.1259/bjr/51075444
43. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med.* 2003;139(7):547-557. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530225>. Accessed August 12, 2018.
44. Yaghoobi M, Meeralam Y, Al-Shammari K. Diagnostic accuracy of EUS compared with MRCP in detecting choledocholithiasis: a meta-analysis of diagnostic test accuracy in head-to-head studies. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(6):986-993. doi:10.1016/j.gie.2017.06.009
45. Chandra Parashari U, Khanduri S, Bhadury S, Upadhyay D, Kishore K. Diagnostic role of magnetic resonance cholangiopancreatography in evaluation of obstructive biliopathies and correlating it with final diagnosis and clinical profile of patients. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(1):131-138. doi:10.4103/0976-9668.149110
46. Aljebreen A, Azzam N, Eloubeidi MA. Prospective study of endoscopic ultrasound performance in suspected choledocholithiasis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(5):741-745. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05318.x
47. Kondo S, Isayama H, Akahane M, et al. Detection of common bile duct stones: Comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic

resonance cholangiography, and helical-computed- tomographic cholangiography. *Eur J Radiol.* 2005;54(2):271-275.

doi:10.1016/j.ejrad.2004.07.007

48. Kohut M, Nowakowska-Dulawa E, Marek T, Kaczor R, Nowak A. Accuracy of linear endoscopic ultrasonography in the evaluation of patients with suspected common bile duct stones. *Endoscopy.* 2002;34(4):299-303.
doi:10.1055/s-2002-23641
49. Lachter J, Rubin A, Shiller M, et al. Linear EUS for bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(1):51-54. doi:10.1016/S0016-5107(00)70387-7
50. Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G, Marty O, Hadengue A, Amouyal P. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with “idiopathic” acute pancreatitis. *Am J Med.* 2000;109(3):196-200. doi:10.1016/S0002-9343(00)00478-2
51. Amouyal P, Amouyal G, Levy P, et al. *Diagnosis of Choledocholithiasis by Endoscopic Ultrasonography.* Vol 106.; 1994.
[https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(94\)90768-4/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(94)90768-4/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F). Accessed August 12, 2018.
52. Canto MIF, Chak A, Stellato T, Sivak M V. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 1998;47(6):439-448. doi:10.1016/S0016-5107(98)70242-1
53. Leszczyszyn J. Choledocholithiasis diagnostics – endoscopic ultrasound or endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *J Ultrason.*

- 2014;14(57):125-129. doi:10.15557/JoU.2014.0012
54. Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(2):235-244. doi:10.1016/j.gie.2007.09.047
55. Garrow D, Miller S, Sinha D, et al. Endoscopic Ultrasound: A Meta-analysis of Test Performance in Suspected Biliary Obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(5):616-623. doi:10.1016/j.cgh.2007.02.027
56. Aubé C, Delorme B, Yzet T, et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: A prospective, comparative study. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(1):55-62. doi:10.2214/ajr.184.1.01840055
57. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: A prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc.* 1997;45(2):143-146. doi:10.1016/S0016-5107(97)70237-2
58. Bournet B, Miguères I, Delacroix M, et al. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. *Endoscopy.* 2006;38(4):349-354. doi:10.1055/s-2005-921173
59. Mortensen MB, Fristrup C, Holm FS, et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 2005;37(2):146-153. doi:10.1055/s-2005-861142
60. Lee YT, Chan FKL, Leung WK, et al. Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by

- choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(4):660-668. doi:10.1016/j.gie.2007.07.025
61. Brown NG, Camilo J, Nordstrom E, et al. Advanced ERCP techniques for the extraction of complex biliary stones: a single referral center's 12-year experience. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(5):626-631. doi:10.1080/00365521.2018.1441434
62. Doshi B, Yasuda I, Ryozaawa S, Lee GH. Current endoscopic strategies for managing large bile duct stones. *Dig Endosc.* 2018;30(1):59-66. doi:10.1111/den.13019
63. Al-Jiffry BO, Khayat S, Abdeen E, Hussain T, Yassin M. A scoring system for the prediction of choledocholithiasis: A prospective cohort study. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):57-63. doi:10.5144/0256-4947.2016.57
64. Ruffle JK, Farmer AD, Aziz Q. Artificial Intelligence-Assisted Gastroenterology—Promises and Pitfalls. *Am J Gastroenterol.* 2018;114(3):1-7. doi:10.1038/s41395-018-0268-4
65. van Hartskamp M, Consoli S, Verhaegh W, Petkovic M, van de Stolpe A. Use of Artificial Intelligence in Clinical Healthcare Applications: Viewpoint. *Interact J Med Res.* 2019;8(2):1-8. doi:10.2196/12100
66. Arthur L S. Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM J.* 1959;3(3):535-554. doi:10.1109/76.257218
67. Han S-H, Kim KW, Kim S, Youn YC. Artificial neural network: Understanding the basic concepts without mathematics. *Dement Neurocognitive Disord.* 2018;17(3):83. doi:10.12779/dnd.2018.17.3.83
68. Alberto R, Parra M. Programación genética: La regresión simbólica.

2007;3(1):76-85.

69. Searson D, Leahy D, Willis M. GPTIPS: an open source genetic programming toolbox for multigene symbolic regression. *Proc Int multiconference Eng Comput Sci.* 2010;1(1):77-80.
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.302.6823&rep=rep1&type=pdf>.
70. 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
71. Adams MA, Hosmer AE, Wamsteker EJ, et al. Predicting the likelihood of a persistent bile duct stone in patients with suspected choledocholithiasis: Accuracy of existing guidelines and the impact of laboratory trends. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(1):88-93. doi:10.1016/j.gie.2014.12.023
72. He H, Tan C, Wu J, et al. Accuracy of ASGE high-risk criteria in evaluation of patients with suspected common bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(3):525-532. doi:10.1016/j.gie.2017.01.039
73. Jovanovic P, Salkic NN, Zerem E. Artificial neural network predicts the need for therapeutic ERCP in patients with suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(2):260-268. doi:10.1016/j.gie.2014.01.023

CAPÍTULO X:

13: ANEXOS

13.1: GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ALT: Alanino aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

ASGE: Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal

BBss: Bilirrubina

CA: Colangitis aguda

CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

EUS: Ultrasonido endoscópico

FA: Fosfatasa alcalina

GB: Glóbulos Blancos

GGT: Gamma-gutamil transferasa

ML: Machine learning

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey

PA: Pncreatitis aguda

PCR: Proteína C reactiva

PFH: Pruebas de función hepática

TAC: Tomografía axial computarizada

TG07: Consenso Internacional en Tokyo 2007

TG13: Consenso Internacional en Tokyo 2013

TG18: Consenso Internacional en Tokyo 2018

UI: unidades internacionales

RM: Resonancia magnética

CAPÍTULO XI

14: RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Carlos Alejandro Herrera Figueroa

Candidato a Médico Subespecialista en Gastroenterología y Endoscopia
Digestiva.

Tesis: "Modelo de Regresion Simbólica para Prediccion de Necesidad de CPRE
en Pacientes con Sospecha de Coledocolitiasis: Validacion Prospectiva
Campo: Ciencias de la Salud.

Datos Personales: Nacido en Guatemala, Guatemala, el día 13 de Septiembre
de 1987, hijo del Dr. Carlos E. Herrera REcinos, y de la Dra. María del Rosario
Figueroa Urbina. Segundo de tres hijos.

Educación: Realizó su educación primaria durante los primeros 5 años en la
Colegio mixto Alfred Binet (1993-1997), cursando el sexto año en el Colegio
Sagrada Familia (1998). Continuo su educación básica en Instituto Mixco INEBA-
ENCA, Amatitlan. (1999-2001) y completo el Bachillerato en Ciencias y Letras
con Orientación en Medicina en el Instituto Guillermo Putzey (2002-2004).
Realizó la licenciatura de Médico y Cirujano en la Facultad de Medicina de la
Universidad De San Carlos de Guatemala del año 2005 al año 2012.

Realizó su especialidad en Medicina Interna desde enero de 2013 hasta
diciembre de 2017, en el Hospital Nacional San Juan de Dios, Avalado por la
Universidad San Carlos de Guatemala.

Actualmente residente de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, con
propósito de terminar dicha residencia en febrero de 2021.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirección de Estudios de Posgrado

Presente.-

Por medio de la presente se le informa, que se realizó la utilización de la herramienta Turnitin y no se considera que exista evidencia de plagio en el trabajo de tesis del Dr. Carlos Alejandro Herrera Figueroa, presentando un índice de similitud de 11%.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, me despido de usted.

Atentamente.-

Monterrey N.L., 15 de diciembre del 2020

Dr. med. Héctor Jesús Maldonado Garza

Jefe del Servicio de Gastroenterología y

Endoscopia Digestiva



SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

CLÍNICA DE ESPECIALIDADES II 2°. PISO

(Edificio Eugenio Clariond) Av. Madero y Gonzalitos Apdo. Postal 1-4469

C.P. 64460 Col. Mitras Monterrey, N.L., México. Tel. Directo y Fax: (01) 8333 3664 y 8348 6068

www.gastroenterologia.org

INFORME DE ORIGINALIDAD

11 %

INDICE DE SIMILITUD

10 %

FUENTES DE
INTERNET

3 %

PUBLICACIONES

3 %

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

revistas.unilibre.edu.co

Fuente de Internet

1 %

2

es.slideshare.net

Fuente de Internet

1 %

3

Submitted to Universidad Cesar Vallejo

Trabajo del estudiante

1 %

4

creativecommons.org

Fuente de Internet

1 %

5

scielo.isciii.es

Fuente de Internet

<1 %

6

www.scielo.org.pe

Fuente de Internet

<1 %

7

www.thieme-connect.com

Fuente de Internet

<1 %

8

pennstatehershey.adam.com

Fuente de Internet

<1 %

9

repositorio.unan.edu.ni

Fuente de Internet

<1 %