



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”

CARRERA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:
DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PRONÓSTICA PARA
ESTRATIFICAR RIESGO DE COLELITIASIS EN ECUADOR

TÍTULO ACADÉMICO:
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
MÉDICO

AUTOR:
ALAVA LINARES GUIDO ANDRES

TUTORA:
María Magdalena Aray Andrade

SAMBORONDÓN, ABRIL 2023

CERTIFICACIÓN DE LA TUTORA

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico al Creador de todo lo que existe quien es la fuente de vida y de inspiración. Gracias a su provisión y amor he podido seguir adelante en cada etapa de mi carrera.

A mi madre, que a través de su motivación y amor he podido lograr lo que ahora es uno de mis sueños más grandes, ser médico.

A mi padre que, aunque no este de forma física conmigo en esta etapa de mi vida, su amor y sus palabras de ánimo resuenan en lo más profundo de mi corazón y de mi mente.

A mis hermanos, familiares y amigos que son fuente de buenas energías y apoyo en momentos de dificultades.

A mi novia que me ha acompañado desde los inicios de mi carrera y ha sido el soporte para no darme por vencido aun en momentos de angustia.

” Sé fuerte y valiente. No tengas miedo ni te desanimas porque el SEÑOR tu Dios estará contigo donde quiera que vayas”. Josué 1:9 (PDT)

ÍNDICE GENERAL

PARTE PRELIMINAR	Pág
Portada	
Certificación de la tutora.....	i
Dedicatoria.....	ii
Índice general.....	iii
Índice de tablas.....	iv
Índice de gráficos.....	v
Resumen.....	vi
Abreviaturas	vii
CAPÍTULO I	
INTRODUCCIÓN	
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Planteamiento del Problema.....	4
1.3. Justificación.....	9
1.4. Objetivos.....	11
1.4.1. Objetivo general.....	11
1.4.2. Objetivos específicos.....	11
1.5. Hipótesis.....	11
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO.	
2.1. Colelitiasis.....	12
2.1.1. Litogénesis biliar.....	13
2.1.2. Factores de riesgo de la litiasis biliar.....	14
2.1.2.1. Factores de riesgo biología humana	15
2.1.2.2 Factores dietéticos.....	18
2.1.3. Epidemiología de la colelitiasis.....	21

2.2. Modelos predictivos para la estimación del riesgo de litiasis biliar	
2.2.1. La historia natural de los cálculos biliares asintomáticos...	22
2.2.2. Modelo de predicción redes neuronales.....	23
2.2.3. Construcción y evaluación de un nomograma	26
CAPÍTULO III METODOLOGÍA.	
3.1. Diseño de Investigación.....	31
3.1.1. Lugar de investigación.....	31
3.1.2. Diseño.....	31
3.1.3. Operacionalización de variables.....	31
3.2. Población y muestra.....	32
3.2.1. Población.....	32
3.2.2. Muestra.....	32
3.2.3. Criterios de inclusión.....	33
3.2.4. Criterios de exclusión.....	33
3.3. Métodos e instrumentos.	
3.3.1. Procedimiento.....	35
3.3.2. Recursos humanos y cronograma de actividades.....	36
3.3.3. Recursos materiales.....	36
3.3.4. Análisis de datos.....	36
3.4. Aspectos éticos y legales.....	36
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	
4.1. Resultados, análisis e interpretación.....	37
4.2. Discusión de resultados.....	53
CAPÍTULO 5 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones.....	57
5.2. Recomendaciones.....	58
Limitaciones del estudio.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS.....	66

Anexo 1.....	66
Anexo 2.	68
Anexo 3.	70
Anexo 4.	72
Anexo 5.	73
Anexo 6.	74
Anexo 7.	76
Anexo 8.	80

ÍNDICE DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Caracterización de los factores de riesgo para colelitiasis en pacientes atendidos en Hospital General IESS, Ceibos Norte, Guayaquil.....	37
Tabla 2. Análisis univariado de los factores de riesgo y la colelitiasis en grupos de estudio de casos y controles.....	38
Tabla 3. Prueba de ajuste de Hosmer y Lemeshow	41
Tabla 4. Resultados de la regresión logística binaria y su ecuación para factores de riesgo en litiasis biliar con método hacia delante de Wald.....	42
Tabla 5 y 6. Prueba de validez del modelo predictivo para litiasis biliar.....	43
Tabla 7. Capacidad de discriminación del modelo predictivo.....	44
Tabla 8. Variables incluidas en la escala PRONOSLIT.....	45
Tabla 9. Estimación del riesgo de colelitiasis mediante la aplicación de la escala PRONOSLIT.....	46
Tabla 10 Estimación del riesgo de colelitiasis mediante la aplicación de la escala PRONOSLIT.....	46
Tabla 11. Correlación entre las probabilidades pronosticadas para la ocurrencia de colelitiasis	51
Tabla 12. Correlación entre las probabilidades observada para la ocurrencia de colelitiasis.....	51
Tabla 13 y 14. Asociación entre estratos de riesgo y el pronóstico de colelitiasis.....	52

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1.	Capacidad de discriminación del modelo predictivo.....	44
Figura 2.	Curva ROC de la escala PRONOSLIT.....	49

RESUMEN

Introducción: El desarrollo de un índice pronóstico es fundamental para poder comparar resultados clínicos y de investigación entre los profesionales médicos y en los diferentes niveles de atención, en particular para esta investigación adquirir un mayor control en los factores de colelitiasis que tiene como objetivo desarrollar una escala basada en predictores clínicos de la enfermedad. **Objetivo:** Diseñar y validar una escala pronóstica, PRONOSLIT, para estratificar el riesgo de litiasis en vesícula biliar. **Método:** Se realizó un estudio observacional, analítico retrospectivo de casos y controles, con 70 casos y pareado 1 caso por 2 controles, 140 pacientes mayores de 18 años que recibieron atención en el Servicio de Cirugía General en el Hospital General Norte IESS, Ceibos en Guayaquil desde 2017 al 2022. Se empleó la regresión logística binaria con ajustes para obtener el modelo. **Resultados:** Los factores de riesgo predictores de mayor valor que arrojó el modelo de regresión logística Binaria fueron el género, el IMC, valores de LDL y ALT.

Conclusiones: Se determinó que existieron diferencias significativas entre el grupo de casos y el grupo de controles en relación con las variables género, IMC, presión arterial y valores de colesterol, LDL, ALT y AST. Utilizando el modelo de regresión logística binaria se determinó que los factores con mayor asociación a colelitiasis fueron. La escala PRONOSLIT obtuvo una buena capacidad de discriminación para detectar colelitiasis con una sensibilidad de 54.3% y una especificidad de 91.3%

Palabras clave: modelo predictivo, litiasis biliar, escala pronostica, colelitiasis

ABREVIATURAS

SG Siglas en inglés (Symptomatic gallstones; cálculos biliares sintomáticos)

GSD Siglas en inglés (Gallstone Disease; enfermedad de cálculos biliares)

AG Cálculos biliares asintomáticos

GBD Enfermedad de la vesícula biliar

K-80 Colelitiasis CIE-10

BIA Análisis de Impedancia Bioeléctrica

HDL High density lipoprotein

LDL Low density lipoprotein

ALT Alanina aminotransferasa

AST Aspartato aminotransferasa

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

De r Los cálculos biliares crecen dentro de la vesícula biliar o del tracto biliar. Estos cálculos pueden ser asintomáticos o sintomáticos; sólo los cálculos biliares con síntomas o complicaciones se definen como enfermedad de cálculos biliares [1]. La enfermedad de cálculos biliares (GSD, Gallstone Disease; por sus siglas en inglés), es un trastorno digestivo originado por múltiples factores, afectando alrededor del 10% al 20% de los adultos en todo el mundo y se encuentra entre las enfermedades hepatobiliares asociadas con los costos socioeconómicos más altos. Además, se reconoce cada vez más como un problema de salud pública que requiere mucha más atención [2].

Por esta razón, actualmente se exige la aplicación de protocolos de intervención en la práctica clínica que incluyan el enfoque predictivo y permitan trazar estrategias para prevenir eventos adversos. Para el caso de GSD se han identificado factores de riesgo, tales como el género, la edad, el IMC, trastornos metabólicos y valores anormales de perfiles bioquímicos, que son base para establecer modelos de predicción, y poder construir una escala para detección de riesgo de tener cálculos biliares y tomar decisiones especialmente en prevención primaria.

Entre estos estudios tenemos uno realizado en Cleveland, Ohio, USA acerca de “La historia natural de los cálculos biliares asintomáticos, [3] donde se utilizó un análisis de regresión multivariable de riesgo competitivo (muerte) para identificar las variables asociadas con los SG, generando un modelo de predicción para el desarrollo de SG después de

10 años. Este modelo mostró buena discriminación (estadística C, 0,70) y calibración, llegando a la conclusión que, en pacientes médicos generales con AG, los síntomas se desarrollaron aproximadamente en un 2% por año, concluyendo que este modelo predictivo informa a los pacientes sobre su riesgo de SG.

En Shanghái, Yuan, Xiaoqi et.al.[4] evaluaron 8 factores de riesgo importantes, que utilizaron como variable de análisis del perceptrón multicapa, evidenciando que al identificar los factores de riesgo relacionados con la enfermedad de la vesícula biliar, mejora la precisión de predicción de riesgo y proporciona una base teórica para el diagnóstico científico de esta patología. Concluyendo, que el perceptrón multicapa modelo de red neuronal tiene un mejor rendimiento de predicción del riesgo de enfermedad de la vesícula biliar.

En Mongolia, Jian-hui Lu, Gen-xi Tong, Xiang-yun Hu, Rui-fang Guo y Shi Wang [5], analizaron las características de la composición corporal de pacientes con enfermedad de cálculos biliares (GD), análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) y construyeron un modelo de nomograma de enfermedad por cálculos biliares basado en sexo, IMC, BFP y CC con buena discriminación, calibración y capacidad de generalización, y se puede utilizar para la predicción no invasiva y conveniente de la enfermedad por cálculos biliares en la población general.

1.2. Planteamiento del Problema

La colelitiasis es un trastorno caracterizado por la formación de cálculos en la vesícula biliar. Es la condición biliar más común y representa más del 98% de todos los trastornos de la vesícula biliar y del tracto biliar [6]. La prevalencia mundial ha sido reportada hasta un 20% en adultos, es

uno de los trastornos gastrointestinales más prevalentes que puede resultar de una interacción compleja de factores genéticos y ambientales [7].

Sin embargo, los cálculos en la vesícula biliar son más comunes en algunas regiones del mundo que en otras. Es así como en países occidentales tiene una prevalencia del 10 al 25% y en América Latina se encontró de 20,5%, 28,5% y 19,4% en Argentina, Chile y Brasil respectivamente [8]. En África, estudios previos han mostrado una prevalencia menor al 5%; ya que es entre 2 y 5 veces mayor en otros continentes [6].

La comorbilidad tiene una alta prevalencia de la enfermedad de cálculos biliares. Esto se evidencia en el estudio realizado en la India Central, “Demographic and Risk Factor Profile in Patients of Gallstone Disease” [9], donde se encontró que el historial familiar de enfermedad de cálculos biliares se encuentra positivo en el 69,44%, de los pacientes, el 22,22% eran sólo diabéticos, el 6,95% solo hipertensos y el 20,83% eran ambos diabéticos + hipertensos.

Además, la edad y el sexo tiene relación con la incidencia de la enfermedad, en el estudio anterior, se obtuvo que, en setenta y dos casos de cálculos biliares la mayor incidencia fue en la quinta y sexta décadas con la incidencia máxima en la sexta década. Las mujeres tuvieron una mayor incidencia de formación de cálculos biliares, encontrando que el 41,67% de los pacientes tenían cálculos biliares asintomáticos.

Existe un incremento en la prevalencia de la litiasis biliar, es así que en EE UU, un estudio titulado “Increasing gallstone disease prevalence and associations with gallbladder and biliary tract mortality in the United States” concluyó que la prevalencia de la litiasis biliar en este país se duplicó durante 3 décadas, posiblemente debido al empeoramiento de los factores de riesgo metabólicos y al crecimiento de la colecistectomía laparoscópica.

Incluyéndose factores de riesgo como prediabetes o diabetes, rigidez hepática e inhibidores de la bomba de protones [10].

Otro punto importante es el mayor riesgo de mortalidad en el sexo masculino, un estudio en Brasil [11] encontró que la tasa de mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en los hombres (15,9 por 1000 pacientes masculinos) que en las mujeres (6,3 por 1000 pacientes mujeres) ($p < 0,05$). Adicionalmente, los hombres presentaron un riesgo de muerte significativamente mayor ($RR=2,5$; $p < 0,05$) y una estancia hospitalaria más prolongada (4,4 días frente a 3,3 días; $p < 0,05$) que las mujeres, en todas las etnias.

En Ecuador según el INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos) la tendencia por colestiasis (K80) según los años desde el 2019 al 2021 se mantiene entre la primera y la segunda causa de morbilidad con 43.673 egresos hospitalarios, y por género en las mujeres con 31.056 (71%)[12]. Entre los años 2020 al 2021 ocupó el segundo lugar entre las diez primeras causas de morbilidad, con una frecuencia de 29.700 y 41.367 egresos hospitalarios respectivamente, con la diferencia de 11.667 egresos entre los 2 años, una variación del 39,3%.

Además, en el año 2021 de los 41.367 egresos hospitalarios hubo 101 defunciones hospitalarias, y 41.266 egresos de altas vivos por esta causa; la distribución por género ocupó el primer lugar, con una frecuencia de 29.188 egresos hospitalarios y una tasa del 32,55% en relación al masculino que ocupó la tercera causa con una frecuencia de 12.179, tasa del 13,87% [13].

De acuerdo con los datos por grupos de edad, la colestiasis empieza aparecer como causa de morbilidad en los egresos hospitalarios en el grupo de 12 a 17 años en el lugar 8 con 958 (4,79%). En los de 18 a 29 años, 30 a 64 años, 65 y más el segundo lugar con una frecuencia de 7.709

(21,44%), 25.849 (38.04%) y los de 65 y más 6777 (49,87%) respectivamente.

En la frecuencia por provincias, las cifras más altas corresponden a Guayas 10.740 y Pichincha 11.658 egresos hospitalarios y de cifras menores Galápagos 69 y Orellana 211 egresos hospitalarios respectivamente [13].

En Guayas, el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, también conocido como Hospital IESS Los Ceibos, perteneciente al IESS ([Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social](#)), se encuentra en Guayaquil funcionando desde el año 2017, cuenta con un área de hospitalización de 450 camas, y consulta externa con especialidades entre las cuales está gastroenterología, servicio y unidad hospitalaria donde se realizó esta investigación. Desde el 2017 hasta el 2022 se han atendido en consulta externa, hospitalización y quirófano con diagnóstico de coleditiasis, (K80) alrededor de 16.000 pacientes.

La evidencia científica ha demostrado que los factores involucrados en la aparición de cálculos en la vesícula incluyen el sexo, la edad, antecedente familiar de cálculos biliares y trastornos metabólicos como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial [14] y de acuerdo con Shaffer, E. la morbilidad de litiasis biliar se incrementa mientras la edad avanza, sobre todo pasados los 40 años se vuelve de 4 a 10 veces más probable de desarrollarla [15]. La obesidad ($IMC \geq 27$) y la diabetes mellitus tipo 2 se han asociado principalmente con el desarrollo de esta enfermedad [16].

Parámetros bioquímicos como niveles altos de ALT y LDL se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cálculos biliares, especialmente un aumento de LDL [17], en la actualidad existen estudios que han propuesto y han evidenciado una correlación entre los parámetros clínicos predisponentes y el desarrollo de litiasis vesicular en pacientes asintomáticos [18,19].

Sin embargo, aunque se tiene conocimiento de los factores que pueden desarrollar la aparición de cálculos en la vesícula, hasta la presente en toda

la revisión bibliográfica realizada en las bases de datos con palabras claves tanto en inglés y español: colelitiasis biliar, litiasis biliar, modelo predictivo, validación de escala, score validation, gallstone, no se hallaron estudios en los que se han realizado modelos y escalas para predecir el riesgo de desarrollar litiasis biliar usadas en niveles de atención primaria, y para poblaciones como la del Ecuador.

La hipótesis que dirigió esta investigación fue: La escala PRONOSLIT según el modelo de regresión logística binaria tiene capacidad para estratificar el riesgo de presentar litiasis biliar.

1.3. Justificación

El desarrollo de un índice pronóstico es fundamental para poder comparar resultados clínicos y de investigación entre los profesionales médicos y en los diferentes niveles de atención. La información del pronóstico puede proporcionar aspectos básicos para la discusión de los objetivos en estrategias de prevención y diagnóstico oportuno, reducir costos por morbilidad y adquirir un mayor control en los factores de riesgo de colelitiasis.

En este contexto el objetivo del presente estudio es desarrollar una escala basada en predictores clínicos de la enfermedad, con el fin de que los profesionales médicos especialmente para los que laboran en los niveles de atención primaria hagan uso de una herramienta pronóstica para desarrollar colelitiasis en la población en general.

El uso de este instrumento contribuirá en la disminución de la demanda alta en costos quirúrgicos, la asociación de su aparición con varias enfermedades y sus complicaciones y en particular el conocimiento del perfil del paciente y de la población con litiasis biliar.

Los beneficiarios directos son la población que asiste a lugares de atención médica y que estarían en riesgo de presentar colelitiasis debido a sus factores de riesgo relacionados. Los beneficiarios indirectos son los profesionales del equipo de salud en niveles de atención primaria, los investigadores y el Ministerio de Salud pública del Ecuador.

El presente trabajo de investigación se ubica dentro de las prioridades de investigación en salud del MSP 2013–2017, específicamente en la línea 16, vinculada a los estudios sobre Gastroenterología y la sub línea enfermedades de vesícula y de la vía biliar. La viabilidad del trabajo está enmarcada en la línea de investigación de Salud pública en la sublínea de Enfermedades crónicas no transmisibles de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UEES.

Siendo el Hospital General del IESS Norte, Ceibos de Guayaquil una plaza para becarios de la UEES en el internado rotativo y como parte de la colaboración y participación de las UAD (Unidad de Asistencia Docente) hizo factible su realización para que se otorgue y se cumpla con los permisos y autorizaciones en el acceso de la información.

1.4. Objetivos

Objetivo general.

Diseñar y validar una escala pronóstica, PRONOSLIT, para estratificar el riesgo de litiasis en vesícula biliar basada en la población del Hospital General del Norte IESS, Ceibos.

1.5. Objetivos específicos

1. Determinar los factores de riesgo asociados a litiasis en vesícula biliar en la población estudiada.
2. Elaborar la escala pronóstica para litiasis biliar utilizando el análisis de regresión logística binaria
3. Estimar la validez de la escala en un primer abordaje en construcción y criterio con una muestra

1.6. Hipótesis

H0: La escala pronóstica PRONOSLI no tiene un buen rendimiento para ser una herramienta con capacidad de estratificación del riesgo de litiasis en vesícula biliar para población ecuatoriana

H1: La escala pronóstica PRONOSLI tiene un buen rendimiento para ser una herramienta con capacidad de estratificación del riesgo de litiasis en vesícula biliar para población ecuatoriana.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1. Colelitiasis

El término colelitiasis es una condición médica caracterizada por la presencia de cálculos en la vesícula o los conductos biliares. Es una enfermedad común del tracto biliar, que frecuentemente se manifiesta con dolor en epigastrio acompañado de náuseas y vómitos.

Los cálculos biliares se forman en el tracto biliar, principalmente en la vesícula biliar. Alrededor del 10-15% de los pacientes con cálculos biliares tienen cálculos simultáneos en la vesícula y el conducto biliares común, mientras que los cálculos intrahepáticos ocurren con menor frecuencia. Según la composición química, existen tres tipos principales de cálculos: colesterol, pigmento (bilirrubina) y cálculos mixtos [20].

Estos depósitos endurecidos pueden estar compuestos de colesterol, bilirrubina o una mezcla de ambos, y pueden variar en tamaño desde pequeñas formaciones hasta varios centímetros de ancho. Se cree que tienden a formarse cuando existe un desequilibrio en la composición química de la bilis, lo que puede llevar a la precipitación de cristales de colesterol o bilirrubina.

Se trata de una enfermedad digestiva común, que ocurre en el 10-20% de la población en los países occidentales, y aproximadamente el 25% de estos pacientes eventualmente requieren extirpación quirúrgica debido a síntomas graves[21].

2.1.1. Litogénesis biliar

Los cálculos biliares resultan de la concreción o acumulación de compuestos de la bilis. Se trata de un problema de salud más característico de los países occidentales. Es una afección común que conduce a una carga de atención médica significativa en el mundo occidental, con un estimado de entre el 10% a 15% entre los adultos afectados [21]. A medida que la incidencia de obesidad y edad avanzada han aumentado en la población, también lo ha hecho la frecuencia de colelitiasis. El desarrollo de cálculos biliares ocurre cuando se altera el equilibrio cuidadoso entre los componentes de la bilis y puede ser precipitado por múltiples condiciones [22]

Otros han clasificado los cálculos biliares en 4 categorías que son los cálculos de colesterol, cálculos de pigmento negro (bilirrubinato de calcio), cálculos de color marrón y cálculos mixtos que consisten tanto en colesterol como en bilirrubinato de calcio. Sin embargo, este método de clasificación depende de la apariencia y el color externos de los cálculos biliares y no refleja con precisión los casos en que la morfología interna de los cálculos biliares es diferente de la externa [23].

Los cálculos biliares, son masas sólidas formadas a partir de precipitados biliares. Se conocen dos variedades de cálculos biliares: de colesterol y de pigmentos biliares. Los primeros son de color verde-amarillo y están hechos principalmente de colesterol endurecido; se encuentran predominantemente en mujeres y personas obesas, están asociados con la bilis sobresaturada con colesterol. Representan el 80% de los cálculos biliares y están más comúnmente involucrados en la obstrucción y la inflamación [24].

Se conoce actualmente que los tres componentes principales de los cálculos de la vía biliar son el colesterol, el bilirrubinato de calcio y el carbonato de calcio. Los cálculos biliares se forman cuando la bilis se endurece en pedazos de material sólido. Este proceso requiere tres condiciones. La primera es que la bilis debe sobresaturarse con colesterol. Esto puede ocurrir cuando hay abundante colesterol con cantidades normales de sales biliares o niveles normales de colesterol con cantidades disminuidas de sales biliares [25].

La segunda condición es la nucleación acelerada de cristales de colesterol o la transición rápida de líquido a cristal. Esto ocurre cuando hay factores de nucleación en exceso o la ausencia de inhibidores de nucleación. La tercera condición para la formación de cálculos biliares es la hipomotilidad de la vesícula biliar, una condición en la que los cristales permanecen en la vesícula lo suficiente como para formar cálculos [25].

2.1.2. Factores de riesgo para la litiasis renal

En cuanto a los factores de riesgo, se ha mencionado que estos pueden ser genéticos y no genéticos. Es de gran importancia conocer la interacción existente entre las alteraciones metabólicas, el estilo de vida y factores genéticos para el desarrollo de cálculos biliares para así otorgar prevención oportuna, con la consiguiente disminución de la incidencia de esta y de sus complicaciones [26].

La edad es un factor de riesgo que se incrementa a medida que aumenta la edad. El género predominantemente femenino. La raza, mayor prevalencia en caucásicos y personas de origen hispano. Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m². Reducción de peso >1.5 kg/semana. Multiparidad, ≥ 2

partos. Enfermedades del íleon, Enfermedad de Crohn y resección ileal. Diabetes mellitus tipo 1 y 2. Trasplante de órganos de riñón y médula ósea. Fármacos los anticonceptivos orales (ACOS), Ceftriaxona; Bezafibrato; análogos de la Somatostatina [26].

2.1.2.1. Factores de riesgo relacionados con biología humana

Entre los factores de riesgos relacionados con biología humana se encuentran la edad, género, susceptibilidad genética, embarazo, diabetes mellitus, dislipidemias, embarazo.

Edad

Las diferencias en la prevalencia de colelitiasis entre mujeres y hombres jóvenes son significativamente grandes, siendo más frecuente en el primer grupo. Sin embargo, esta diferencia alcanza una meseta al aumentar la edad en ambos sexos. A mayor edad, existe mayor riesgo de desarrollar cálculos biliares [27].

Género

La prevalencia de cálculos biliares es mayor en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad. Sin embargo, las diferencias en la prevalencia entre mujeres y hombres son mayores en los adultos más jóvenes en comparación con los adultos mayores. Este factor se estudió en una cohorte de 46.139 personas, de las cuales 29.739 se sometieron a una ecografía abdominal, la prevalencia de la enfermedad de cálculos biliares fue de dos a tres veces mayor para las mujeres en comparación con los hombres antes de los 50 años, pero menos del doble de la tasa que la de las edades superiores a los 50 años [27].

Susceptibilidad genética

Los estudios de antecedentes familiares sugieren que la genética tiene un papel importante en el desarrollo de cálculos biliares. En un estudio de 105 pacientes con cálculos biliares usando ultrasonografía; se encontró colelitiasis en 51 de 330 (15,5 %) familiares de primer grado, en comparación con 12 de 330 (3,6 %) de los controles emparejados. El riesgo de cálculos biliares fue mayor en las mujeres de la familia [28].

De los estudios con gemelos se determina que aproximadamente el 25 por ciento del riesgo de enfermedad por cálculos biliares está determinado por una predisposición genética subyacente. Las mutaciones en el transportador de colesterol hepático ABCG8 confieren la mayor parte del riesgo genético de desarrollar cálculos biliares [29]. Se ha observado que la etnicidad y las variantes genéticas entre poblaciones influyen sustancialmente en la aparición y evolución de la litiasis biliar [29]

En un estudio publicado recientemente [30] cuyo objetivo evaluó la expresión del ADN mitocondrial, la actividad del complejo de la cadena respiratoria mitocondrial y el metabolismo del colesterol en una población china utilizando tecnología trans mitocondrial demostró que había un riesgo elevado de desarrollar cálculos biliares en individuos con variantes personales y familiares de la expresión del ADN mitocondrial. Los resultados mostraron que estas variaciones interrumpieron vías celulares y moleculares específicas, modificaron el transporte de colesterol y aumentan los riesgos de enfermedad de cálculos biliares. Se menciona que este tipo de variantes ha sido poco estudiado y los resultados de este estudio presentaron hallazgos novedosos y diferentes

a los resultados de estudios provenientes de otras regiones del mundo, lo que lleva a la conclusión de que la etnicidad y las variantes genéticas deberían ser factores a considerar para la dinámica en el del desarrollo de la enfermedad de cálculos biliares [30].

Embarazo

El embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de cálculos biliares de colesterol. El embarazo se asocia tanto con un cambio cualitativo en la composición de la bilis como con un retraso en el vaciamiento de la vesícula biliar, los cuales promueven la formación de cálculos. El riesgo aumenta con la frecuencia y el número de embarazos [27].

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se asocia con un mayor riesgo de cálculos biliares de colesterol. En un estudio de casos y controles se comparó a 336 pacientes que tenían cálculos biliares o se habían sometido a una colecistectomía con 336 controles. La diabetes mellitus fue más frecuente en los pacientes con enfermedad de la vesícula biliar (11,6 frente a 4,8 por ciento).

En otro estudio de casos y controles, solo se pudo demostrar una mayor prevalencia de cálculos biliares en la diabetes en mujeres, 42 frente a 26 por ciento en mujeres no diabéticas. No se ha comprendido bien cómo la diabetes mellitus predispone a los cálculos biliares. La resistencia a la insulina hepática parece ser importante. Otros factores contribuyentes pueden ser la hipertrigliceridemia y la neuropatía autonómica que conducen a estasis biliar debido a la hipomotilidad de la vesícula biliar [27].

Dislipidemia

El colesterol elevado que no es lipoproteína de alta densidad (HDL) puede ser un factor de riesgo para los cálculos biliares. En un estudio que utilizó el metanálisis año 2016, se incluyó a 2848 personas sin cálculos biliares al inicio del estudio, la incidencia acumulada de cálculos biliares después de un seguimiento medio de 12 años fue del 0,6 % por año. El colesterol no HDL se asoció con un mayor riesgo de cálculos biliares (OR ajustado 1,2, IC del 95%: 1,07 a 1,32); sin embargo, hubo heterogeneidad estadística significativa en los estudios incluidos. Los niveles de colesterol HDL y triglicéridos no se asociaron con el riesgo de cálculos biliares en el metaanálisis [27].

2.1.2.2. Los factores dietéticos y relacionados con el estilo de vida y litiasis biliar

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de cálculos biliares de colesterol, presumiblemente debido a una mayor síntesis y secreción de colesterol [27]. El riesgo es particularmente alto en las mujeres, en las que tienen obesidad de clase 3 (mórbida) y en los grupos de edad más jóvenes en los que se ha informado que el riesgo se triplica [27]. La obesidad también se asocia con un aumento del riesgo de cálculos biliares sintomáticos [27].

Pérdida de peso rápida

Las altas tasas de formación de cálculos biliares también se han asociado con la pérdida de peso rápida en pacientes con dietas muy bajas

en calorías (dietas que contienen menos de 800 kcal por día) o después de un bypass gástrico.

En estudios observacionales, se han notificado cálculos biliares una media de 7,5 años después de la cirugía [27]. El mecanismo por el cual esto ocurre no se comprende completamente. Un informe evaluó los cambios en la bilis de la vesícula biliar durante los períodos de pérdida de peso. El contenido de mucina biliar aumentó 18 veces y la concentración de calcio biliar aumentó un 40 por ciento.

Estos factores pueden promover la nucleación de colesterol y la formación de cálculos. A diferencia de la población general, en la que la gran mayoría de los cálculos biliares son asintomáticos, es más probable que las personas con colelitiasis relacionada con la pérdida de peso sean sintomáticas [27].

Medicamentos

Son varios los medicamentos que pueden promover la formación de cálculos biliares. El uso de fibratos se ha asociado con un aumento de la litogenicidad de la bilis y un aumento del riesgo de cálculos biliares. Los fibratos reducen la secreción de ácidos biliares al inhibir la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos biliares, colesterol 7-alfa-hidroxilasa; esto da como resultado bilis sobresaturada de colesterol y precipitación de cálculos.

En un estudio observacional de 659 pacientes dislipidémicos tratados con bezafibrato y ezetimiba, se desarrollaron cálculos biliares en 4 (0,6 por ciento) a los 12 meses. En un estudio de población que incluyó a 5466 individuos, el uso de un fibrato (principalmente fenofibrato) se asoció

de forma independiente con un mayor riesgo de formación de cálculos biliares (riesgo relativo ajustado 1,7; IC del 95%: 1-2,7) [27].

La Ceftriaxona puede causar sedimentos biliares. Se ha informado colelitiasis con el uso prolongado (tres semanas) a dosis altas. La excreción biliar representa hasta el 40 por ciento de la eliminación de ceftriaxona y las concentraciones del fármaco en la bilis pueden alcanzar 200 veces las del suero. Cuando está sobresaturada, la ceftriaxona forma complejos con el calcio y se precipita fuera de la bilis. Este proceso probablemente se potencia en pacientes de la unidad de cuidados intensivos que no reciben alimentación enteral y tienen estasis biliar [27].

Análogos de somatostatina, la administración prolongada de análogos de somatostatina en el tratamiento de la acromegalia se ha asociado con cálculos biliares. Hasta el 25 por ciento de los pacientes desarrollan cálculos biliares o sedimentos de colesterol asintomáticos durante los primeros 18 meses de tratamiento con octreotida [56,57]. El uso de somatostatina predispone a la formación de cálculos biliares al prolongar el tránsito intestinal, dificultar el vaciado de la vesícula biliar mediante la reducción de la liberación de colecistoquinina e inducir cambios litogénicos en la bilis [27].

La terapia con estrógenos se asocia con tasas más altas de cálculos biliares y enfermedad de la vesícula biliar. Estas asociaciones se han observado tanto en mujeres que reciben terapia hormonal para la menopausia como en hombres que reciben terapia con estrógenos. El riesgo de cálculos biliares y enfermedad de cálculos biliares en mujeres que reciben terapia hormonal para la menopausia se analiza en detalle por separado [27].

Los anticonceptivos orales solo tienen un efecto transitorio sobre la formación de cálculos biliares. Las mujeres menores de 40 años y las que toman preparaciones de estrógeno en dosis altas (>50 mcg) tienen el mayor riesgo adicional. En apoyo de esta hipótesis, un estudio de casos y controles encontró una incidencia ligeramente mayor de cálculos biliares poco después de comenzar con los anticonceptivos orales, un efecto que desapareció después de 10 años. Se observó una relación similar en un metaanálisis de estudios epidemiológicos [27]

2.1.3. Epidemiología de la colelitiasis

La colelitiasis es una de las patologías gastrointestinales más frecuentes tratadas con manejo invasivo a nivel mundial en gastroenterología, cirugía general y cirugía digestiva. La prevalencia de esta enfermedad varía según la región, con aproximadamente el 15 % de la población de EE. UU. reportada con enfermedad de cálculos biliares, y el 20 % de los pacientes con enfermedad de cálculos biliares tienen síntomas y/o requieren complicaciones para el tratamiento quirúrgico [27].

El número de colecistectomías sigue siendo elevado, oscilando entre 190.000 y 700.000 al año por país. Como existen numerosos factores de riesgo para el desarrollo de cálculos biliares, y la enfermedad de cálculos biliares es un factor de riesgo potencial para el cáncer de vesícula biliar, la identificación de predictores para el manejo temprano y seguro de esta afección es de interés para la investigación actual en cirugía [22]. Además, las investigaciones intrahospitalarias, el manejo farmacológico y el reingreso a los servicios de urgencias por síntomas moderados o graves conllevan altos costes sanitarios [22].

2.2. Modelos predictivos para la estimación del riesgo de litiasis biliar

2.2.1. La historia natural de los cálculos biliares asintomáticos: un estudio longitudinal y un modelo de predicción (The Natural History of Asymptomatic Gallstones: A Longitudinal Study and Prediction Model, Clinical Gastroenterology and Hepatology).

En Cleveland, Ohio, USA [3] con el objetivo de determinar la tasa de desarrollo de síntomas en una población contemporánea, determinar los factores asociados con la progresión a cálculos biliares sintomáticos (SG) y desarrollar un modelo de predicción clínica utilizando un diseño de cohorte retrospectivo. El tiempo hasta la primera SG se mostró utilizando las curvas de Kaplan-Meier. Se utilizó el análisis de regresión multivariable de riesgo competitivo para identificar las variables asociadas con los SG. Se generó un modelo de predicción para el desarrollo de SG después de 10 años y se trazaron curvas de calibración.

Los participantes fueron pacientes con AG (cálculos biliares asintomáticos) basados en ultrasonido o tomografía computarizada de la población médica general. De 1996 a 2016 se identificaron 22.257 pacientes (51 % mujeres) con AG; El 14,5 % desarrolló SG con una mediana de seguimiento de 4,6 años. La incidencia acumulada fue del 10,1 % ($\pm 0,22$ %) a los 5 años, del 21,5 % ($\pm 0,39$ %) a los 10 años y del 32,6 % ($\pm 0,83$ %) a los 15 años. En un modelo multivariable, los predictores más fuertes de desarrollo de SG fueron el sexo femenino (cociente de riesgos instantáneos [HR], 1,50; IC 95 %, 1,39–1,61), edad más joven (HR por 5 años, 1,15; IC 95 %, 1,14–1,16), cálculos múltiples (HR, 2,42; IC 95 %, 2,25–2,61), pólipos en la vesícula biliar (HR, 2,55; IC 95 %, 2,14–3,05), cálculos grandes (HR, 2,03; IC 95 %, 1,80–2,29) y anemia hemolítica crónica (CRI, 1,90; IC 95 %, 1,33–2,72) [3]

El modelo mostró buena discriminación (estadística C, 0,70) y calibración, llegando a la conclusión que en pacientes médicos generales con AG, los síntomas se desarrollaron aproximadamente en un 2% por año. Se podría utilizar un modelo predictivo con una buena calibración para informar a los pacientes sobre su riesgo de SG [3].

2.2. 2. Modelo de predicción de riesgo de enfermedad de la vesícula biliar en personas de mediana edad y ancianos de Shanghái basado en redes neuronales. (Risk Prediction Model of Gallbladder Disease in Shanghai Middle-Aged and Elderly People Based on Neural Networks) [4].

En Shanghái, Yuan, Xiaoqi., et.al., analizaron que el reconocer los factores de riesgo relacionados con la enfermedad de la vesícula biliar, mejora la precisión de predicción de riesgo, y proporciona una base teórica para el diagnóstico científico y la universalidad de la enfermedad de la vesícula biliar. Se seleccionaron 3.462 datos de pacientes de mediana edad y ancianos en un hospital general, y se dividió el grupo de acuerdo a si tenían la enfermedad de la vesícula biliar según los resultados del diagnóstico de ultrasonido doppler [4].

El análisis evaluó 8 factores de riesgo importantes, que se utilizaron como variable de análisis del perceptrón multicapa. Se realizan operaciones de preprocesamiento de datos tales como limpieza de datos, integración y dimensionar en vista de las irregularidades en cuanto a pérdida de datos, y a la complejidad del campo y la desviación del sistema de estructuras de datos, tales como registros médicos electrónicos y

resultados. Se descartan los valores faltantes y datos que son irrazonables, se completan los datos que faltan de variables continuas con los valores medios de la muestra para los índices de lípidos en sangre y los índices de función hepática en las variables, y utilizar el máximo y mínimo método de normalización. Se realiza principalmente datos sobre colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, γ -GT, AKP, ALT y AST [4].

De acuerdo con los resultados del análisis descriptivo, los hombres tienen una mayor proporción de la enfermedad de la vesícula biliar que las mujeres. Los mayores entre 81-90 tienen la tasa más alta de enfermedad de la vesícula biliar. Las personas con IMC obesos tienen la enfermedad de vesícula biliar con más alta tasa, y aquellos con baja presión arterial tienen la tasa más baja de enfermedad de la vesícula biliar.

Para datos cualitativos como sexo, edad, IMC, sangre, presión, etc., se utilizó la prueba de la tarjeta, y para las variables continuas tales como colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, etc., se usó ANOVA para el análisis estadístico. Siete factores de riesgo que afectan la aparición de la enfermedad de vesícula biliar fueron examinados. Los resultados del análisis factorial son: género ($F = 31.52$, $P < 0.01$), IMC ($\chi^2 = 9.01$, $P = 0.03$), presión arterial ($\chi^2 = 8.28$, $P = 0.04$), HDL ($F = 5.16$, $P = 0.02$), enzima γ -GT ($F = 3.86$, $P = 0.05$), AKP ($F = 5.17$, $P = 0.02$), ALT ($F = 4.38$, $P = 0.04$), AST ($F = 10.71$, $P < 0.01$).Hubo una diferencia significativa entre los que tienen la enfermedad y los individuos sanos [4].

Se hizo la comparación de efectividad de dos modelos de predicción: Eligieron el valor calculado por la fórmula del modelo de predicción como variable de prueba y la enfermedad de la vesícula biliar como variable de estado. Combinando variables de prueba y de estado, trazan las curvas

ROC de los dos modelos. La precisión de predicción general del modelo de regresión logística binaria es 75,60 %, el AUC es 0,81, el IC del 95 % es 0,80—0,83 , el índice de Youden máximo es 0,42, la sensibilidad es 74,48 y la especificidad es 57,60.

Actualmente, el valor de corte es 0,22, es decir, cuando el valor de corte excede 0.22, es más probable que sufra de la enfermedad de la vesícula biliar. La predicción general la velocidad de la red neuronal perceptrón multicapa del modelo de predicción es 76,00 %, el AUC es 0,82, el IC del 95 % es 0,80—0,83, el valor máximo del índice de Youden es 0.44, y la sensibilidad es 79.51. La especificidad es 64,23, y el valor de corte es 0,27 en este momento, es decir, cuando el valor de corte es mayor o igual a 0,27, la posibilidad de padecer una enfermedad de la vesícula biliar es más alto [4].

Este estudio sólo incluyó parte de la información clínica de los pacientes, lo que puede conducir a la pérdida de parte del rendimiento diagnóstico. Además, diferentes configuraciones afectaron la efectividad de predicción del modelo, como los parámetros de red, las funciones de activación, los valores iniciales y la cantidad de neuronas de capa oculta. Para obtener una eficiencia de predicción estable, deberán hacer uso integral de diversas técnicas de datos. Al mismo tiempo, necesitan rastrear la configuración de parámetros del modelo de red neuronal percibida de múltiples capas y la selección del número de neuronas de capa oculta [4].

La conclusión a la que llegaron es que el perceptrón multicapa, modelo de red neuronal, tiene un mejor rendimiento de predicción del riesgo de enfermedad de la vesícula biliar. De acuerdo con las muestras de prueba, la sensibilidad, especificidad y AUC de la predicción del modelo

son mejores que los indicadores correspondientes de la regresión logística binaria. La red neuronal perceptrón multicapa es un modelo adecuado para el análisis no lineal de complejas interacciones entre múltiples variables, y no tiene estrictos requisitos sobre la forma de distribución de los datos. Tiene ventajas metodológicas sobre el modelo de regresión logística y por lo tanto se desempeña mejor en la predicción de enfermedades [4].

2.2.3. Construcción y evaluación de un nomograma para predecir la enfermedad de cálculos biliares basado en la composición corporal. (Construction and evaluation of a nomogram to predict gallstone disease based on body composition).

Realizado en Mongolia con el objetivo de analizar las características de la composición corporal de pacientes con enfermedad de cálculos biliares (GD), análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) y construir un nomograma para predecir GD basado en la composición corporal se desarrolló una metodología considerando a los pacientes con o sin colelitiasis sintomática o coledocolitiasis diagnosticados en el Hospital Popular de Mongolia entre julio de 2020 y diciembre de 2021[5].

El diagnóstico se basa en una combinación de signos clínicos y diagnóstico por ultrasonido abdominal. Signos clínicos significa los síntomas característicos de los cálculos en la vesícula biliar, es decir, ataques episódicos de dolor intenso en el cuadrante superior derecho del abdomen o en el epigastrio durante al menos 15 a 30 minutos con radiación en la espalda u hombro derechos y una reacción positiva a los analgésicos, periodicidad irregular del dolor, que comienza aproximadamente 1 h después de las comidas, comienza durante la tarde o la noche, despierta al paciente, puede haber náuseas y vómitos, y puede identificarse mediante

la historia clínica y el examen físico. Los pacientes asintomáticos se refieren a aquellos que no tienen molestias subjetivas por cálculos biliares indicados por ecografía abdominal durante el examen de salud.

Para garantizar que las conclusiones del estudio fueran más representativas de la población general, los casos y controles seleccionados procedían de la población general asiática en lugar de la población mongola. Además, los requisitos de caso eran pacientes con colelitiasis que se detectaron por primera vez mediante examen físico o presentaron síntomas específicos, y los controles fueron individuos sanos que se sometieron al examen físico al mismo tiempo. Los casos fueron excluidos si cumplían con los siguientes criterios: (1) complicado con tumor, diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, cirrosis hepática, uso de glucocorticoides y otras condiciones que afectan la composición corporal o causan redistribución de grasa; y (2) discapacidad física, implantación de stents cardíacos, marcapasos, clavos de acero y placas de acero.

Los casos fueron excluidos si cumplían con los siguientes criterios: (1) complicado con tumor, diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, cirrosis hepática, uso de glucocorticoides y otras condiciones que afectan la composición corporal o causan redistribución de grasa.

(2) Discapacidad física, implantación de stents cardíacos, marcapasos, clavos de acero y placas de acero. Fueron seleccionados como grupo de sujetos sanos durante el mismo período grupo de control. La composición corporal de los dos grupos fue determinada por BIA.

Los predictores de riesgo de EG se extrajeron para construir un nomograma basado en análisis de regresión. Se utilizaron curvas ROC para evaluar el poder predictivo del nomograma y se dibujaron curvas de calibración para evaluar la consistencia del modelo. Se utilizó el método

Bootstrap para verificar el modelo y evaluar la generalización del modelo. Se reclutó un total de 1000 individuos para el estudio, incluidos 500 casos de GD y 500 controles, para evaluar la composición corporal.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS (versión 21.0, IBM Corp., EE. UU.). Las variables categóricas se informaron como números y porcentajes [n (%)], y las variables continuas se informaron como medianas con rangos intercuartílicos [M (P 25, P 750)]

Se realizaron la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y el análisis de regresión logística univariante para identificar variables significativas, y se estableció un modelo de regresión logística multivariante para determinar los factores de riesgo de la enfermedad de cálculos biliares. Las variables con un valor de $P < 0,05$ se seleccionaron y se incorporaron al nomograma para predecir la incidencia de la enfermedad de cálculos biliares utilizando el software estadístico R versión 4.1.2.

La medición del nomograma se realizó utilizando el área bajo la curva ROC y las curvas de calibración. El AUC y el índice C representaron la capacidad de discriminación del nomograma y el grado de calibración, respectivamente. La precisión del modelo y el posible sobreajuste del modelo se evaluaron mediante una validación de arranque con 1000 muestreos. Un AUC y un índice C $\geq 0,70$ y un valor kappa $\geq 0,4$ se consideró que indicaban una construcción relativamente buena del modelo de predicción. Todas las pruebas fueron bilaterales, y $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

El análisis de regresión logística multivariable mostró que el sexo (OR = 2,292, IC del 95 %: 1,436–3,660), el IMC (OR = 1,828, IC del 95 %: 1,738–1,929), el porcentaje de grasa corporal (BFP) (OR = 1,904, IC del 95 %: 1,811-2,205) y el perímetro de cintura (CC) (OR = 1,934, IC 95%: 1,899-

1,972) fueron predictores de riesgo de EG. El AUC fue de 0,770 (IC 95 %: 0,741–0,799). La curva de calibración mostró que el índice C era 0,767. El modelo de predicción se validó internamente con 1000 remuestreos de arranque. El valor exacto fue 0,72 y el valor kappa fue 0,43. Todos los índices indicaron que el modelo estaba bien construido y podía usarse para predecir la incidencia de EG [5]

Los predictores para la enfermedad de cálculos biliares y los controles sanos fueron las variables dependientes, y las variables mencionadas anteriormente con diferencias significativas después de ajustar por edad, sexo e IMC, e importantes indicadores demográficos, sexo e IMC se tomaron como variables independientes. Se construyó un modelo de regresión logística multivariable para detectar los predictores de riesgo de la enfermedad de cálculos biliares, que mostró que el sexo, el IMC, la CC y la BFP eran predictores de riesgo, y que el músculo esquelético y el contenido óseo eran factores protectores.

Con este estudio, por primera vez, se construye un modelo de predicción de riesgo simple y efectivo para la enfermedad de cálculos biliares basado en la composición corporal. Los indicadores de composición corporal IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de la cintura, así como importantes indicadores de características demográficas del sexo, se utilizaron como predictores para construir un modelo de predicción de nomograma para la enfermedad de cálculos biliares, y se ha verificado que tuvo buen desempeño. Llegaron a la conclusión de que el modelo de nomograma de enfermedad por cálculos biliares basado en sexo, IMC, BFP y CC con buena discriminación, calibración y capacidad de generalización, se puede utilizar para la predicción no invasiva y conveniente de la enfermedad por cálculos biliares en la población general [5].

2.2.4 Importancia de la validación de una escala como instrumento para estratificar el riesgo de enfermedad biliar

Dentro del ámbito de la medicina, el objetivo primordial de todas las decisiones diagnósticas y terapéuticas es mejorar el pronóstico. El pronóstico se refiere a la probabilidad o riesgo de que un individuo desarrolle un estado de salud específico.

Un modelo de predicción clínica (a menudo denominado regla de predicción, modelo pronóstico o score de riesgo) se desarrolla para calcular estimaciones de la probabilidad de la presencia, ocurrencia o curso futuro de un resultado particular del paciente a partir de múltiples predictores clínicos o no clínicos, con el fin de ayudar a individualizar la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en la práctica médica.

Por ejemplo, el score de riesgo de Framingham es ampliamente conocido en salud pública como un modelo de predicción utilizado para estimar la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad cardiovascular en un individuo en un plazo de 10 años. Se calcula utilizando factores de riesgo tradicionales como la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el tratamiento de la hipertensión, los niveles de colesterol total y lipoproteína de alta densidad, el tabaquismo y la diabetes.

Es imperativo resaltar que la utilización de modelos pronósticos está intrínsecamente ligada a la presencia de una validación apropiada, así como a su aplicabilidad en la práctica clínica. De esta manera, se encuentran modelos pronósticos concebidos por grupos de expertos que carecen de un proceso de modelado estadístico basado en datos de pacientes y que no han sido sometidos a estudios de impacto. Al contrario, también existen escalas predictivas que han sido desarrolladas y validadas de manera adecuada, pero no han sido aceptadas ni aplicadas por médicos clínicos.

Por lo tanto, los modelos pronósticos deben abordar la incertidumbre inherente en el ámbito clínico, requiriendo un riguroso proceso de validación metodológica y, en última instancia, la aceptación y aplicación por parte de los profesionales clínicos. De este modo, los modelos pronósticos podrían resultar de gran utilidad en el diseño y análisis de ensayos clínicos terapéuticos, además de asistir tanto a médicos como a pacientes en la toma de decisiones cotidianas relacionadas con la salud.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la investigación

3.1.1. Lugar de la investigación

El estudio se realizó en Guayaquil, Hospital General del Norte IESS, Los Ceibos.

3.1.2. Diseño.

El estudio fue de tipo observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles.

3.1.3. Operacionalización de variables

Las variables del estudio fueron:

Dependiente: Litiasis biliar

Independiente: Factores de riesgo

Edad

Genero

Peso

Talla

IMC

Presión arterial

Perfil lipídico

Perfil hepático

Ver cuadro de operacionalización de variables en **Anexo 2**

3.2. Población y muestra.

3.2.1. Población.

Estuvo constituida por un grupo de casos 70 y un grupo de controles 140, pareados por 1 caso 2 controles, pacientes mayores de 18 años que recibieron atención en el Servicio de Cirugía General en el Hospital General Norte IESS, Ceibos en Guayaquil.

3.2.2. Muestra.

El tamaño de la muestra mínimo necesario fue calculada usando los siguientes parámetros en calculadora online, Fistera [32] para detectar un odds ratio significativamente diferente de 1. Se consideró:

- Frecuencia de exposición entre los casos
- Frecuencia de exposición entre los controles
- Odds ratio a detectar
- Nivel de seguridad
- Potencia
- Número de controles por caso

No	PARÁMETROS	No
1	Frecuencia de exposición entre los casos	0,50
2	Frecuencia de exposición entre los controles	0,30
3	Odds ratio a detectar	0,30
4	Nivel de seguridad	0,95
5	Potencia	0,80
6	Número de controles por caso	2

p1	0,50
p2	0,30
	0,30
<u>TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO</u>	
Casos	70
Controles	140

Para la selección de la muestra se realizó mediante el método probabilístico, sistemático consecutivo y de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión

3.2.3. Criterios de inclusión

Los casos estuvieron constituidos por:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes que hayan asistido a consulta externa de cirugía general con clínica de colelitiasis desde el año 2017-2022
- Pacientes que hayan asistido a consulta en el área de gastroenterología con pruebas imagenológicas tipo eco Doppler de abdomen y presencia de cálculos en la vesícula.
- Pacientes que se les haya realizado pruebas bioquímicas de perfil lipídico y hepatograma.

Los controles estarán constituidos por:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes que hayan asistido a consulta en el área de cirugía general sin clínica de colelitiasis desde el año 2017-2022.
- Pacientes en los que se hayan realizado pruebas imagenológicas tipo eco Doppler de abdomen sin presencia de cálculos en la vesícula.
- Pacientes que no hayan sido colecistectomizados.
- Pacientes con pruebas bioquímicas de perfil lipídico y hepatograma
- Los que se compararon con dos controles por cada caso.

3.2.4. Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas
- Pacientes gastrectomizados
- Pacientes con hepatitis viral

3.2.5 Criterios de eliminación:

Pacientes con resultados ambiguos en historias clínicas o en resultados de pruebas imagenológicas y bioquímicas.

3.3. Métodos e instrumentos.

La fuente de información fue de tipo secundaria, los registros entregados en una base de datos Microsoft Excel por la institución previa solicitudes y el permiso para la revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados tanto casos como controles atendidos en Hospital general del IESS, Ceibos Norte.

La técnica utilizada para procesar la información fue la revisión documental tanto del registro en base de datos como para la selección de la muestra y de acuerdo a la operacionalización de variables como de la historia clínica de la los casos y controles.

El instrumento utilizado para registrar la información se elaboró mediante una base de datos en Microsoft Excel con datos como servicio, especialidad, diagnóstico, peso, talla, IMC, Tensión Arterial, presencia de cálculos, valor de LDL, valor de HDL, valor de ALT, valor de AST.

3.4. Procedimiento.

El análisis de las variables a estudiar se realizó a través del programa IBM SPSS versión 26. Aquellas variables categóricas fueron analizadas a través de tablas de contingencia y pruebas de significancia como Chi cuadrado, aquellos valores menores a 0.005 se consideraron significativos. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba T student para muestras independientes, calculando sus valores F y la significancia estadística de las variables. Con el fin de determinar si existía heterogeneidad en los datos recogidos.

La selección de variables para construir el modelo predictivo fue paso a paso a través del método hacia delante de Wald. Aquellos posibles factores con valores de OR diferentes a 0 demostrarían su asociación con la aparición de la variable dependiente denominada coleditiasis.

La selección de las variables para la escala se basó en los predictores obtenidos a partir de un modelo de regresión logística binaria multivariada ajustada y se incluyeron todas las variables. Para asignar puntajes a estas variables, se utilizó el enfoque de redondear al entero superior los coeficientes β correspondientes, obtenidos en el modelo previamente construido.

Con el fin de facilitar el cálculo del valor de la escala para evaluar el riesgo en cada paciente, se decidió dicotomizar las variables. El valor 1 indica la presencia del atributo asociado a la variable, mientras que el valor 0 indica su ausencia.

Los estratos de riesgo se clasificaron en dos tipos: alto y no alto. El punto de corte se estableció en el percentil 85. Si el valor de la escala es igual o mayor que el punto de corte se consideró como un riesgo alto.

Con el objetivo de verificar la eficacia de la escala en el pronóstico de colelitiasis, se realizó un análisis de regresión logística binaria. Una vez más, se consideró la presencia de colelitiasis (sí o no) como variable dependiente, mientras que se evaluó el valor de la escala como posible factor predictor. Durante el análisis, se puso especial atención en la importancia estadística del estadígrafo de la prueba de Hosmer-Lemeshow para calibrar el modelo, así como en el área bajo la curva ROC para evaluar su capacidad discriminativa. Ambos valores se compararon con los obtenidos del modelo pronóstico. Además, se examinaron los resultados de la prueba de Ómnibus y el estadístico R² de Nagelkerke.

Se exhibieron los coeficientes correspondientes al término de la variable independiente (escala) y su exponencial, que representan el valor de la razón de probabilidades acompañada de su intervalo de confianza.

Se aplicó el mismo enfoque de validación interna que para el modelo pronóstico, conocido como "división de datos", en el cual se asignó el 70% de los datos como muestra de desarrollo y el 30% para la validación.

A partir de los grupos pronosticados mediante las regresiones logísticas binarias aplicadas a las muestras de desarrollo y validación, se generaron dos tablas de contingencia que relacionan los niveles de riesgo con la predicción de pertenencia a los grupos (con o sin colelitiasis). Además, en ambas muestras (desarrollo y validación) se calcularon y compararon las probabilidades de pronóstico de la colelitiasis según los niveles de riesgo.

Por último, se compararon los valores de significancia obtenidos a través de la prueba de Hosmer-Lemeshow (calibración) y el área bajo la curva ROC (discriminación) en ambas muestras de desarrollo y validación.

3.5. Criterios éticos

El trabajo en la etapa de proyecto fue aprobado por el Consejo Directivo de la carrera de medicina de la UEES (Anexo 1).

Para la recolección de la información se solicitó a la Dirección de la unidad de docencia del Hospital General del IESS de Guayaquil Ceibos Norte, la autorización y entrega de información sobre los registros de pacientes con diagnóstico de colelitiasis, en un tiempo de 20 días se obtuvo respuesta dando una respuesta favorable y proporcionando la base de datos anonimizada para su manejo.

El principio ético que se manejó fue el de la confidencialidad de la información, el respeto a los participantes del estudio.

Como autor de la investigación me he comprometido a entregar los resultados obtenidos a la institución implicada en el estudio.

3.6. Recursos humanos y cronograma de actividades.

Ver Anexo 4

3.7. Recursos materiales.

Ver Anexo 5

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

4.1. Análisis de resultados.

Tabla 1. Caracterización de los factores de riesgo para colelitiasis en pacientes atendidos en Hospital General IESS, Ceibos Norte, Guayaquil.

FACTORES DE RIESGO	ESCALA	GRUPOS DE ESTUDIO	
		CASOS	CONTROLES
GÉNERO	Masculino	25 (35.7%)	73 (52.1%)
	Femenino	45 (64.3%)	67 (47.9%)
EDAD	Continua (media, DE)	48.16 (16.2)	45.95 (17.6)
PESO	Continua (media, DE)	72.39 Kg (15.07)	65.96 Kg (11.40)
TALLA	Continua (media, DE)	1.59 mts (0.08)	1.62 mts (0.08)
IMC	Continua (media, DE)	28.48 (4.85)	24.8 (3.26)
PRESIÓN ARTERIAL	Óptima	35 (50.0%)	66(47.1%)
	Normal	12 (17.1%)	40(28.6%)
	Normal alta	15 (21.4%)	30 (21.4%)
	Hipertensión grado 1	7 (10.0%)	4 (2.9%)
	Hipertensión grado 2	1 (1.4%)	0 (0%)
PERFIL LIPÍDICO	Colesterol (media, DE)	191.76 mg/dL (34.7)	159.75 mg/dL (22.7)
	HDL (media, DE)	43.47 mg/dL (11.26)	48.37 mg/dL (10.15)
	LDL (media, DE)	127.36 mg/dL (34.7)	98.41mg/dL (22.7)
PERFIL HEPÁTICO	ALT (media, DE)	36.70 U/L (34.9)	22.17 U/L (8.69)
	AST (media, DE)	29.20 U/L (19.55)	23.54 U/L (8.10)

Fuente: Registro datos IESS,
Historia clínica

Tabla 2. Análisis univariado de los factores de riesgo y la colelitiasis en grupos de estudio de casos y controles.

FACTORES DE RIESGO	TIPO	GRUPOS DE ESTUDIO		PRUEBA F / χ^2	p
		CASOS	CONTROLES		
GÉNERO	Masculino	25 (35.7%)	73 (52.1%)	5.06	< 0.024
	Femenino	45 (64.3%)	67 (47.9%)		
EDAD	Continua (Media, DE)	48.16 (16.2)	45.95 (17.6)	0.687	0.408
IMC	Continua (Media, DE)	28.48 (4.85)	24.8 (3.26)	12.85	< 0.001
PRESIÓN ARTERIAL	Óptima	35 (50.0%)	66(47.1%)	9.08	0.059
	Normal	12 (17.1%)	40(28.6%)		
	Normal alta	15 (21.4%)	30 (21.4%)		
	Hipertensión grado 1	7 (10.0%)	4 (2.9%)		
	Hipertensión grado 2	1 (1.4%)	0 (0%)		
PERFIL LIPÍDICO	Colesterol (Media, DE)	191.76 mg/dl (34.7)	159.75 mg/dl (22.7)	5.48	0.020
	HDL (Media, DE)	43.47 mg/dl (11.26)	48.37 mg/dl (10.15)	0.038	0.846
	LDL (Media, DE)	127.36 mg/dl (34.7)	98.41mg/dl (22.7)	11.97	< 0.001
PERFIL HEPÁTICO	ALT (Media, DE)	36.70 U/L (34.9)	22.17 U/L (8.69)	45.87	< 0.001
	AST (Media, DE)	29.20 U/L (19.5)	23.54 U/L (8.10)	15.05	< 0.001

Fuente: Registro datos IESS,
Historia clínica

Análisis e interpretación

En relación con el género, la mayor parte de la población estuvo compuesta por el género femenino 112/210 (53.3%). Sin embargo, dentro de cada grupo hubo diferencias. En el grupo control la mayoría de los pacientes pertenecieron al género masculino 73/140 (52.1%) en comparación al grupo de casos donde se evidenció un número mayor para el género femenino 45/70 (64.3%) ($\chi^2= 5.06$, $p < 0.024$).

Para el factor IMC en el grupo de coleditiasis la media para IMC fue de 28.48 ± 4.85 , mientras que en el grupo control la media para IMC fue de 24.8 ± 3.26 . La diferencia en la media para esta variable fue significativa ($p < 0.001$).

Por otra parte, mientras que para el factor de riesgo de la edad en el grupo de coleditiasis la media para la edad fue de 48 años ± 16 en el grupo control la media fue de 45 ± 17 . La diferencia en la media no fue significativa ($p=0.408$).

Asimismo, para el factor de riesgo presión arterial se halló diferencia significativa. En el grupo de casos los pacientes fueron categorizados en hipertensión grado 1 y 3 en 8/70 (11.4%) en comparación con el grupo control que fue de 4/140 (2.9%) ($\chi^2= 9.08$, $p < 0.059$).

En el perfil lipídico el Colesterol en los pacientes de ambos grupos presentaron una media que fue significativa ($F=5.48$; $p=0.020$). 191.76 mg/dl para el grupo con colelitiasis, mientras que aquellos pacientes que no presentaron la enfermedad la media para colesterol fueron de 159.75 mg/dl. En cuanto a LDL los pacientes en el grupo de colelitiasis tuvieron una media significativamente mayor en comparación con el grupo sin colelitiasis; 127.36 mg/dL, 98.41mg/dL sucesivamente ($F=11.97$, $p< 0.001$) mientras que para los valores de HDL las medias en ambos grupos no tuvieron una diferencia estadística. 43.47mg/Dl para el grupo de colelitiasis y 48.37 para el grupo sin colelitiasis ($F=0,038$, $p=0.846$)

Para el perfil hepático los valores de ALT en pacientes con colelitiasis la media fue de 36.70 U/L en comparación al grupo control que obtuvo una media de 22.17 U/L, ambas muestras tuvieron una diferencia estadística ($F= 45.87$, $p< 0.001$).

En cuanto a los valores de AST la diferencia en la media fue significativa en ambos grupos. En el grupo de colelitiasis la media fue de 29.20 U/L, mientras que en el grupo sin colelitiasis la media fue de 23.54 U/L ($F=15.05$; $p< 0.001$).

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

Tabla 3. Prueba de ajuste de Hosmer y Lemeshow

Prueba de Hosmer y Lemeshow		
Chi-cuadrado	gl	Sig.
6.157	8	.630

Análisis e interpretación

La prueba de Hosmer y Lemeshow mostró que no hubo diferencia significativa en el ajuste de bondad ($P=0.630$), que la fuerza de interpretación de este modelo no es diferente a la del modelo de saturación. La bondad de ajuste es de 8.

Tabla 4. Resultados de la regresión logística binaria y su ecuación para factores de riesgo en litiasis biliar con método hacia delante de Wald

Factores de riesgo	Valores de regresión logística					IC 95% para Exp (B)		
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp B	Inf.	Sup.
Género	1.424	.440	10.45	1	.001	4.152	1.752	9.838
IMC	.224	.053	17.70	1	.000	1.252	1.127	1.389
Valor LDL	.039	.008	24.44	1	.000	1.040	1.024	1.056
Valor ALT	.080	.022	13.18	1	.000	1.084	1.038	1.132
Valor AST	-.059	.028	4.474	1	.034	.943	.893	.996
Constante	-12.35	1.832	45.49	1	.000	.000		

Análisis e interpretación

Para la regresión logística se utilizaron aquellas variables con diferencia significativa del análisis univariado de los posibles predictores de riesgo. Se realizó la regresión por el método hacia adelante con criterio de eliminación de Wald. Se eligió un valor de $\alpha = 0.05$ para la variable de selección y $\alpha = 0.1$ para la variable de eliminación.

Los resultados (Tabla 4) muestran que el género, el IMC, LDL, ALT y la colelitiasis tienen diferencias significativas, donde B es el factor de regresión, Wald es el valor cuadrado, Exp (B) es el odds ratio y 95% CI es el intervalo de confianza del 95%.

VALIDACIÓN INTERNA DEL MODELO PREDICTIVO

Tabla 5 Resultados de la validación interna *data splitting* o división de los datos para litiasis biliar

		Casos de entrenamiento		
		Colelitiasis		Porcentaje correcto
		No	Si	
Colelitiasis	No	97	5	95.1
	Si	19	35	64.8
Porcentaje global				84.6
p: 0.701				

Tabla 6 Resultados de la validación interna *data splitting* o división de los datos para litiasis biliar.

		Casos de prueba		
		Colelitiasis		Porcentaje correcto
		No	Si	
Colelitiasis	No	33	2	94.3
	Si	4	14	77.8
Porcentaje global				88.7
p: 0.959				

Análisis e interpretación

La validación interna del modelo predictivo para litiasis biliar fue por el método de *data splitting* o división de los datos y su resultado dentro de los subconjuntos de casos de entrenamiento y casos de prueba ofrece valores similares en cuanto a porcentajes correctos y para la prueba de bondad de ajuste de Hosmer - Lemeshow, donde ambos valores están por encima de 0,5, lo que significa que el modelo se ajusta a los datos de la muestra de entrenamiento y de prueba.

Figura 1 Capacidad de discriminación del modelo predictivo

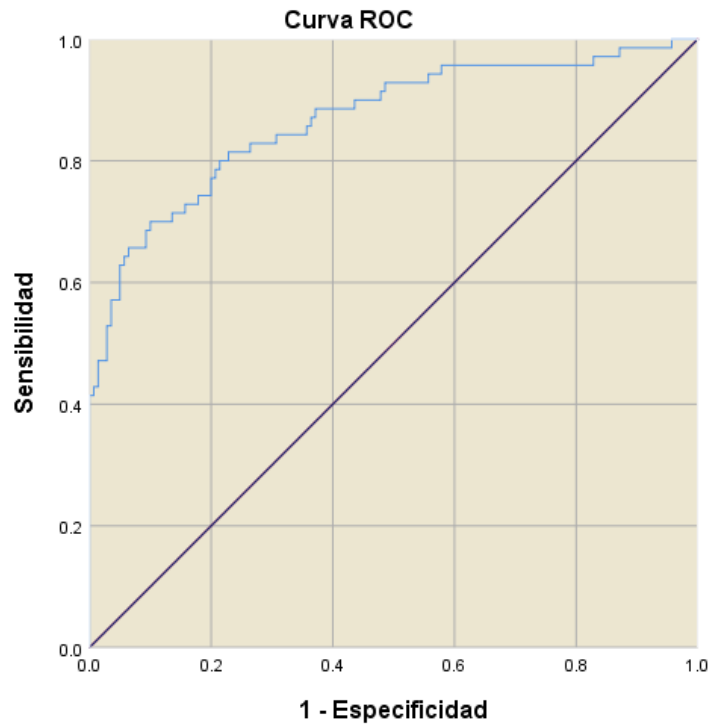


Tabla 7 Capacidad de discriminación del modelo predictivo

Área bajo la curva				
Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.868	.028	.000	.812	.924

Análisis e interpretación

El modelo predictivo posee una buena capacidad de discriminación, con un AUC de 0.868, un valor mayor al punto de corte, 0.500.

ESCALA PRONÓSTICA

Se establece la construcción y validación de la escala Pronóstica para estratificar el riesgo de Litiasis vesicular (PRONOSLIT), que incluyó 4 variables, en correspondencia con el modelo predictivo de origen. Se ponderó con 2 puntos la variable género, 1 para la variable IMC, 1 punto para la variable LDL y 1 punto para la variable ALT; por lo que el rango posible osciló entre 0 y 5 puntos.

Tabla 8. Variables incluidas en la escala PRONOSLIT

PREDICTOR	PUNTUACION
GENERO: Masculino (0 puntos) Femenino (2 puntos)	2 PUNTOS
IMC Menor a 24 (0 puntos) Mayor a 24 (1 punto)	1 PUNTO
LDL Menor a 100 mg/dL (0 puntos) Mayor a 100 mg/dL (1 punto)	1 PUNTO
ALT Menor a 35 mg/dL (0 puntos) Mayor a 35 mg/dL (1 punto)	1 PUNTO
TOTAL	5 PUNTOS

Tabla 9. Estimación del riesgo de colelitiasis mediante la aplicación de la escala PRONOSLIT

Colelitiasis					
Riesgo			Colelitiasis		Total
			No	Si	
Estrato de riesgo	Bajo riesgo	Recuento	128	32	160
		%	91.4%	45.7%	76.2%
	Alto riesgo	Recuento	12	38	50
		%	8.6%	54.3%	23.8%
Total		Recuento	140	70	210
		%	100%	100%	100%

Estadísticos		
Puntaje PRONOSLIT		
N	Válido	210
	Perdidos	0
Media		2.76
DE		.973
Mínimo		1.00
Máximo		5.00
Percentiles	25	2.0000
	50	3.0000
	75	3.0000
	90	4.0000

Análisis e interpretación

A partir de la creación de la escala y su puntuación se estratificaron los pacientes en dos niveles de riesgo: bajo riesgo para los pacientes que ponderan entre 0 y 3 puntos, y alto riesgo entre 4 y 5. El punto de corte se trazó en el percentil 90, lo que coincidió con el valor 4, por ello las puntuaciones iguales o mayores se consideraron de alto riesgo.

Tabla 10. Pruebas estadísticas aplicadas para evaluar rendimiento, calibración y capacidad de discriminación de PRONOSLIT

Variables en la ecuación Paso 1 ^a	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Escala	1.353	.217	39.05	1	.000	3.87	2.53	5.91
Constante	-4.672	.686	46.38	1	.000	.009		
Chi-cuadrado	55.502			1	.000			
R2 de Nagelkerke	Logaritmo de la verosimilitud -2					R2 de Cox y Snell	R2 de Nagelkerke	
	211.833					0.232	0.323	
Hosmer y Lemeshow	Chi-cuadrado			3	.095			
	4.698							

Análisis e interpretación

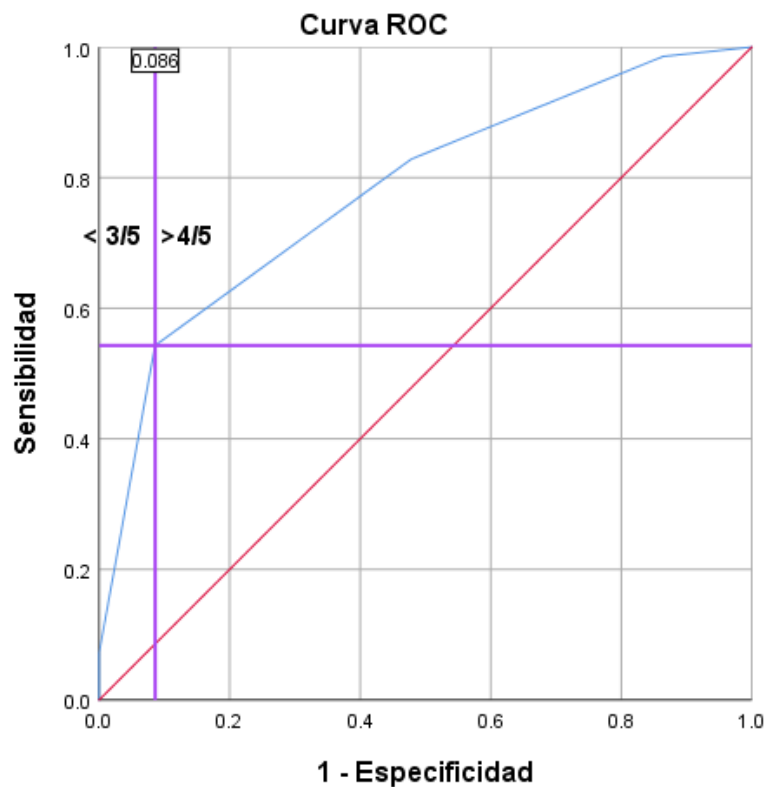
Calibración de la escala PRONOSLIT

En la tabla 9 se muestra el resultado de la regresión logística binaria simple, en la que la variable dependiente es la presencia o no de la colestiasis; como variable explicativa se incluyó el valor de la escala. Todo ello para evaluar el rendimiento de la escala, con calibración y capacidad de discriminación. El coeficiente que corresponde a la variable independiente se consideró significativamente distinto de cero, con valor de OR=3,87; es decir, que por cada punto incrementado en la escala fue tres veces mayor la posibilidad de padecer colestiasis (**Tabla 9**).

Entre los criterios que se determinaron para evaluar el ajuste de la escala están: la prueba de Ómnibus con resultado significativo; el R2 de Nagelkerke, cuyo valor de 0.323 explica que aproximadamente el 66.7 de la variabilidad de los datos es contemplada por la escala; y el estadígrafo correspondiente de la prueba de Hosmer-Lemeshow, con valor de 0.095 ; que al sobrepasar a 0,05 denota una buena calibración (**Tabla 10**)

CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN

Figura 2. Curva ROC de la escala PRONOSLIT



Área bajo la curva				
Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada				
Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.780	.035	.000	.712	.859

Análisis e interpretación

La escala PRONOSLIT posee una buena capacidad de discriminación con un área bajo la curva ROC de 0,780, un valor por encima del corte 0.500.

Puntajes mayores o iguales a 4 tuvo una sensibilidad de 54.3% y una especificidad de 91.3% (**figura 2**).

Tabla 11 Correlación entre las probabilidades pronosticadas para la ocurrencia de colestiasis

Colestiasis pronosticada					
			Colestiasis		Total
			No	Si	
Estrato de riesgo	Bajo riesgo	Recuento	139	21	160
		%	93 %	33 %	76.2%
	Alto riesgo	Recuento	9	41	50
		%	6 %	66 %	23 %
Total		Recuento	148	62	210
		%	100%	100%	100%
p < 0.001					

Tabla 12 Correlación entre las probabilidades observadas para la ocurrencia de colestiasis

Colestiasis observada					
			Colestiasis		Total
			No	Si	
Estrato de riesgo	Bajo riesgo	Recuento	128	32	160
		%	91 %	45 %	76 %
	Alto riesgo	Recuento	12	38	50
		%	8 %	54 %	23 %
Total		Recuento	140	70	210
		%	100%	100%	100%
p < 0.001					

Análisis e interpretación

De los 160 pacientes con riesgo no alto en quienes PRONOSLIT pronosticó que solo un 34% tendría coleditiasis, un 45% presentó la enfermedad; en pacientes de riesgo alto 66% pronosticado vs 54% de enfermos; $p > 0,001$.

Tablas 13 Asociación entre estratos de riesgo y el pronóstico de coleditiasis en muestra de desarrollo

MUESTRA DE DESARROLLO					
			COLELITIASIS		Total
			No	Si	
Estratos de riesgo	Bajo riesgo	Recuento	85	20	105
		%	89.5%	40.8%	72.9%
	Alto riesgo	Recuento	10	29	39
		%	10.5%	59.2%	27.1%
Total		Recuento	95	49	144

Tabla 14 Asociación entre estratos de riesgo y el pronóstico de coleditiasis en muestra de validación

MUESTRA DE VALIDACION					
			COLELITIASIS		Total
			No	Si	
Estratos de riesgo	Bajo riesgo	Recuento	30	10	40
		%	93.8%	47.6%	75.5%
	Alto riesgo	Recuento	2	11	13
		%	6.3%	52.4%	24.5%
Total		Recuento	32	21	53

Análisis e interpretación

En las **tablas 12 y 13** se muestra la contingencia en la que se asocian los estratos de riesgo con el pronóstico de colelitiasis. De los 105 pacientes pertenecientes a la muestra de desarrollo se pronosticó que el 59% de los clasificados como riesgo alto tendrían colelitiasis y que, de los clasificados como riesgo bajo, la padecería solo un 41%.

De los 53 vinculados a la muestra de validación se pronosticó que de manera similar todos los catalogados como riesgo alto sufrirían la complicación y que en los de riesgo no alto, solo aparecería en un 47%. Lo que demuestra un comportamiento similar en ambos grupos de pronóstico

4.2. Discusión de resultados.

Varios estudios han identificado algunos factores de riesgo asociados con la formación de cálculos biliares, entre los que se han hallado asociaciones fuertes como la edad, el género, la presión arterial, la obesidad, valores anormales en perfil lipídico y hepático, así como también antecedentes genéticos. En este estudio los factores de riesgos que presentaron diferencias significativas en el grupo de casos y controles fueron las variables género, IMC, presión arterial y valores de colesterol, LDL, ALT y AST por lo que se determinó a través del modelo de regresión logística que los que tuvieron mayor asociación fueron el género, el IMC, valores de LDL Y ALT. Sin embargo, los factores de riesgo individuales por sí solos pueden no captar suficientemente la complejidad de la patogenia de los cálculos biliares. De acuerdo con Jing-Sen Shi et al, la aparición de cálculos en la vesícula esta mediada por un conjunto de factores que intervienen en sus propiedades de contractilidad, almacenamiento y capacidad de vaciado [33].

La construcción y validación de la escala PRONOSLIT consideró e integró los factores de riesgo antes mencionados en un sistema integral de puntuación predictiva, una alternativa como evaluación más sistematizada del perfil de riesgo de un individuo para la formación de cálculos biliares. Al revisar bibliografía utilizando como estrategia de búsqueda los términos tales como modelo predictivo, cálculos biliares, escalas de predicción, colelitiasis biliar, cálculos biliares, hasta la actualidad no se han hallado evidencias de una escala con el fin de estratificar el riesgo de un individuo para desarrollar colelitiasis. Sin embargo, el estudio de Gary Bass et. al., validó una nemotecnia basada en los factores de riesgos para colelitiasis e integró un sistema de puntuación a cada factor construyendo una escala tipo algoritmo, con el fin de precisar el diagnóstico diferencial y para su inclusión como parte de la historia clínica completa del paciente [35] [Anexo 9].

Para el diseño de la escala y ponderación se utilizó el valor del factor de regresión beta del modelo de regresión logística, el cual se redondeó al número entero superior. Otros estudios han optado por este método con otras variantes de redondeo [4,35]. De acuerdo con la regresión logística binaria los factores con mayor asociación a la presencia de colelitiasis fueron el género, el IMC, valores de LDL y ALT, de modo similar a lo obtenido por Yuan, Xiaoqi et. Al. que mostró como factores con mayor asociación a la colelitiasis el género, valores de HDL, ALT y AST [4].

En el caso del factor de riesgo género, los resultados de este estudio mostraron que fue el factor con mayor fuerza de asociación por lo que en la escala PRONOSLIT este posee una mayor puntuación (2 puntos para el género femenino y 1 punto para el género masculino). El estudio de Jianhui Lu et al, en el normograma que realizaron, el género femenino posee una mayor puntuación con respecto al género masculino, 10 puntos y 0 puntos, respectivamente [5]. El género desempeña un papel importante en

la colelitiasis especialmente con las mujeres, siendo dos veces más propensas que los hombres a desarrollar cálculos biliares [15]. Las hormonas femeninas tienen un impacto negativo en la secreción de bilis del hígado y la función de la vesícula biliar, y los estrógenos aumentan la secreción de colesterol y disminuyen la secreción de sales biliares [15].

Al momento del trazado en la curva ROC, el anotar puntajes mayores o iguales a 4 puntos tuvo una sensibilidad del 54% y una especificidad de 91.3% para pronosticar mayor riesgo de presentar colelitiasis. Lo que indica que la escala PRONOSLIT tiene una tasa alta de verdaderos negativos (Figura 2). Dado que este sistema de puntuación tiene una alta precisión predictiva negativa, puede ayudar a los médicos a una evaluación personalizada del riesgo y estrategias de gestión, tales como intervenciones preventivas dirigidas a modificar el estilo de vida, incluyendo asesoramiento dietético, control de peso y recomendaciones de actividad física, que han demostrado reducir el riesgo de formación de cálculos biliares [24]. De acuerdo con Jie Chen et al, la creación de su modelo pronóstico el diferenciar a los pacientes con colecistitis en tres categorías (incluyendo dos categorías en colecistitis severa y exacerbación de colecistitis crónica) permite a los clínicos elegir opciones de tratamientos basadas en características específicas de cada tipo de colecistitis [37].

Si bien el desarrollo de un puntaje predictivo para la enfermedad de los cálculos biliares es prometedor, es fundamental reconocer algunas limitaciones y desafíos inherentes. La heterogeneidad de las poblaciones de estudio, las variaciones en los factores de riesgo entre distintas etnias y la necesidad de validación externa constituyen consideraciones críticas. Asimismo, la naturaleza dinámica de los factores de riesgo y la comprensión en constante evolución de la patogénesis de los cálculos biliares requieren una continua mejora y validación de los sistemas de

puntuación, con el propósito de garantizar su precisión y aplicabilidad en diversas poblaciones.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

5.1. Conclusiones.

- Se determinó que existieron diferencias significativas entre el grupo de casos y controles con relación a las variables género, IMC, presión arterial y valores de perfil lipídico y hepático; y a través de la prueba de regresión logística binaria los que mayor asociación tuvieron con la presencia de colelitiasis fueron el género, el IMC, valores de LDL y ALT.
- Se construyó la escala PRONOSLIT basada en los factores que tuvieron mayor asociación con la presencia de colelitiasis, dándoles un valor con puntuación pronóstica con la finalidad de evaluar de forma sistematizada el perfil de riesgo para la formación de cálculos biliares en un paciente.
- La escala PRONOSLIT fue validada, calibrada y con buen poder discriminativo con el fin de estratificar el riesgo de colelitiasis en pacientes que se atienden en servicios de atención primaria.

5.2. Recomendaciones.

En base a los resultados y a la experiencia desarrollada en competencia de investigación se recomienda:

A los formadores de recursos humanos en salud especialmente a los de la carrera de Medicina en la UESS

1. Remarcar con un mensaje permanente la importancia que tiene el llenado de la historia clínica, dado este caso, los antecedentes familiares no se encontraron, estaban en blanco.

2. Realizar una validación externa con otras poblaciones en centros de atención primaria ya que este estudio se limitó a la población afiliada que recibió atención en el IESS.
3. Proyectarse para temas en investigación como el uso de la inteligencia artificial para la construcción de modelos de predicción de otras enfermedades.

En las instituciones de salud en general, y del IESS en particular desde donde se desarrolló la escala

1. Mejorar el registro y manejo de la historia clínica para tener mejores y mayores posibilidades de tener investigaciones que redunden en beneficio de mejorar la atención al paciente.
2. Utilizar este instrumento para la predicción no invasiva y conveniente de la enfermedad por cálculos biliares en la población general y dado a que es una de las enfermedades que ocupa los primeros lugares en los egresos hospitalarios del país.

Limitaciones del estudio:

- La población sobre la cual se realizó el modelo predictivo es un segmento del total que demanda atención en el Ecuador, se trata de la población afiliada al IESS, trabajadores.
- En la revisión de las historias clínicas el registro para la variable de los antecedentes familiares no se encontraba descrita.
- La limitación para acceder a tomar nota y poder llamar a los pacientes para la verificación del caso debido a las restricciones por el tema de protección de la información.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. [Internet] 2016 [Consultado 12 de Marzo 2023]; 2:16024. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>.
2. Chen, L, Yang, H, Li, H, He, C, Yang, L, Lv, G. Insights into modifiable risk factors of cholelithiasis: A Mendelian randomization study. *Hepatology* [Internet] 2022 [Consultado 1 de agosto 2022] 75: 785– 796. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.32183> .
3. Gareth Morris-Stiff, Shashank Sarvepalli, Bo Hu, Niyati Gupta, Pooja Lal, Carol A. Burke, Ari Garber, John McMichael, Maged K. Rizk, John J. Vargo, Mounir Ibrahim, Michael B. Rothberg. The Natural History of Asymptomatic Gallstones: A Longitudinal Study and Prediction Model, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. En: *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2023 [Consultado 12 de Marzo 2023], 21 (2), 319-327.e4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356522004359#section-cited-by>
4. Yuan Xiaoqi, Zhu Lelan, Xu Qiongfán, Gao Wei. Risk Prediction Model of Gallbladder Disease in Shanghai Middle-Aged and Elderly People Based on Neural Networks. En: *J. Shanghai Jiao Tong Univ. (Sci.)* [Internet]. 2022 [Consultado 1 de septiembre 2022], 27(2): 153-159. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12204-021-2386-1>
5. Jian-Hui Lu, Gen-xi Tong, Xiang-yun Hu, Rui-fang Guo y Shi Wang. Construction and evaluation of a nomogram to predict gallstone disease based on body composition. *International Journal of General Medicine* [Internet] 2022 [Consultado 22 Nov 2022]; 15:, 5947 -5956, Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S367642>
6. Ndong, A., Gaye, N. F., Tendeng, J. N., Diao, M. L., Diallo, A. C., Niang, F. G., Diop, S., Dia, D. A., Diedhiou, M., Dieng, M., Fall, M. L., Ma Nyemb, P. M., & Konaté, I. Profile of Patients with Gallstone Disease in a Sub-Saharan African General Surgery Department: A Retrospective

- Cohort Study Protocol. International journal of surgery protocols [Internet] 2021 [Consultado 10 Enero 2022];25(1), 61–65. Disponible en: <https://www.ijprotocols.com/articles/10.29337/ijsp.143/>
7. Janice Y., Lee J., Diagnosis and treatment of gallstone disease, Practitioner. [Internet] 2015 [Consultado 18 Enero 2022] Jun;259(1783):15-9, 2.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26455113/>
 8. Dantas S., Prevalence of Cholelithiasis in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity in a Basic Family Health Centre in Irecê, Northeastern Brazil Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases. [Internet] 2016 [Consultado 14 Enero 2022]6, 38-42. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=62851>
 9. Patel, AM, Yeola M., Mahakalkar C. Demographic and Risk Factor Profile in Patients of Gallstone Disease in Central India. Cureus.[Internet] 2022 [Consultado 2 de febrero 2022] 2021 May 14;14(5):e 24993.Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/96000-demographic-and-risk-factor-profile-in-patients-of-gallstone-disease-in-central-india#!/>
 10. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Increasing gallstone disease prevalence and associations with gallbladder and biliary tract mortality in the United States. Hepatology.[Internet] 2023 [Consultado 22 marzo 2023] Jan 13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36631004/>
 11. Nascimento JHF, Tomaz SC, Souza-Filho BM, Vieira ATS, Andrade AB, Gusmão-Cunha A. ABCD Arq Bras Cir Dig. [Internet]2021 [Consultado 22 Enero 2022];35:e1652. Disponible en <https://doi.Cormgo/1c0it.a1r5e9s0se/0a1rt0ig2o-6:d7e20B2ia0se21S0ilv0a0-2Ne1to65W2B.h,Qtupirse:/s/edCo,iD.oergM/1o0u.r1a5E9G0H/,0C1o0e2lh-6o7F2F0,H20e2rm10an00P2.eA1q6u5e2dada>.

12. INEC. Ecuador en cifras. [internet] [Consultado 1 de junio 2022] Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2019/Presentacion%20ECEH_2019.pdf.
13. INEC. Ecuador en cifras.[on line] [Consultado 1 de junio 2022]. Disponible en:https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2021/Presentacion_ECEH_2021.pdf.
14. Hung, SC., Liao, KF., Lai, SW. *et al.* Risk factors associated with symptomatic cholelithiasis in Taiwan: a population-based study. *BMC Gastroenterol.* [internet]2011 [Citado 1 de mayo 2022]. 11, 111 .Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-111>
15. Shaffer E. A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century?. *Current gastroenterology reports.* [internet] 2005 [Citado 1 de mayo 2022]. 7(2), 132–140. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11894-005-0051-8>
16. Parra-Landazury, N. M., Cordova-Gallardo, J., & Méndez-Sánchez, N. Obesity and Gallstones. *Visceral medicine*, [Internet] 2021[Consultado 21 de enero 2023];37(5), 394–402. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000515545>
17. Chen, J. Y., Hsu, C. T., Liu, J. H., & Tung, T. H. Clinical predictors of incident gallstone disease in a Chinese population in Taipei, Taiwan. *BMC gastroenterology* [internet] 2014 [Citado 15 de septiembre 2022] 14, 83. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-83>
18. Gu, Q., Zhou, G., & Xu, T. Risk factors for gallstone disease in Shanghai: An observational study. *Medicine.* [Internet] 2020 [Consultado 22 Enero 2022]. 99(3), e18754. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018754>
19. Song, S. T., Shi, J., Wang, X. H., Guo, Y. B., Hu, P. F., Zhu, F., Zeng, X., & Xie, W. F. Prevalence and risk factors for gallstone disease: A population-based cross-sectional study. *Journal of digestive diseases*, [Internet] 2020 [Consultado 12 de Marzo 2023]; 21(4), 237–245. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12857>

20. World Gastroenterology Organisation. The global burden of gallstone disease.[Internet] 2012 [Consultado 29 de octubre 2022]; Disponible en:<https://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articles-collection/the-growing-global-burden-of-gallstone-disease..>
21. Ramana Ramya J, Thanigai Arul K, Epple M, Giebel U, Guendel-Graber J, Jayanthi V, Sharma M, Rela M, Narayana Kalkura S. Chemical and structural analysis of gallstones from the Indian subcontinent. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.*[Internet] 2017 [Consultado 12 de Marzo 2023]; Sep 1;78:878-885. Disponible en: doi: 10.1016/j.msec.2017.04.004
22. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, van Erpecum KJ, van Laarhoven CJ, Wang DQ. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* [Internet] 2017 [Consultado 28 de Marzo 2023]; Apr 28;2:16024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121416/>
23. Dosch, Austin R et al. "Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update." *The Surgical clinics of North America* [Internet]2021[Consultado 20 de febrero de 2023]; vol. 99,2,2019, 215-229. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30846031/>
24. Di Ciaula, Agostino et al. "The Role of Diet in the Pathogenesis of Cholesterol Gallstones" [Internet] 2019[Consultado 15 de Marzo 2023];*Current medicinal chemistry* vol. 26,19 : 3620-3638. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554328/>
25. Ha, Byeong Jo, and Sang Soo Park. "Classification of gallstones using Fourier-transform infrared spectroscopy and photography." *Biomaterials research.* [Internet] 2018[Consultado 26 de abril 2023]; vol. 22 18. 18 Jul., Disponible en doi:10.1186/s40824-018-0128-8
26. Bain, L. E., & Awah, P. K. Eco-epidemiology: challenges and opportunities for tomorrow's epidemiologists. *The Pan African medical journal,*[Internet]2023[Consultado 22 Nov 2022]; 17, 317. Disponible en :<https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.317.4080>
27. Nezam H., A., , Salam F., Z. Gallstones: Epidemiology, risk factors and prevention.[Internet]. 2020 [Consultado 22 Nov 2012]; Disponible en:<https://www.uptodate.com/contents/gallstones-epidemiology-risk->

[factors-and-prevention?search=gallstoe%20diagnosis&topicRef=654&source=see_link#H3.](#)

28. Guimarães, S. , Gomes, H. , de Oliveira, C. , Chiacchio, M. , Souza, F.,Oliveira, D. , Cerqueira, R. , Junior, J. , Rocha, D. and Arbex, A. Prevalence of Cholelithiasis in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity in a Basic Family Health Centre in Irecê, Northeastern Brazil. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, [Internet] 2016 [Consultado 22 Enero 2022] 6, 38-42. Disponible en : doi: 10.4236/ojemd.2016.61006
29. Sun D, Niu Z, Zheng HX, Wu F, Jiang L, Han TQ, et al. A mitochondrial DNA variant elevates the risk of gallstone disease by altering mitochondrial function. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* [Internet] 2021 [Consultado 22 Enero 2022];11(4):1211-1226. e15. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.11.015>
30. Lozada-Martinez, I., Suarez-Causado, A., Solana-Tinoco, Jose B. Ethnicity, genetic variants, risk factors and cholelithiasis: The need for eco-epidemiological studies and genomic analysis in Latin American surgery. *International Journal of Surgery.* [Internet] 2022 [Consultado 22 Enero 2023] 99():p 106589, | DOI: 10.1016/j.ijso.2022.106589
31. Gonzalez R., Homsí.G. Incidencia de factores de riesgo para desarrollo de litiasis vesicular en pacientes menores de 40 años colecistectomizados en el hospital dr. Ricardo Baquero González. Periodo enero 2019- diciembre. [Internet] 2022 [Consultado 22 Enero 2023] Estudio retrospectivo. *Rev Venez Cir.* 75(1): 24-28. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1391599>.
32. Gabriella Andreotti et al, Serum lipid levels and the risk of biliary tract cancers and biliary stones: A population-based study in China. *Int J Cancer* 2008 May 15. [Internet] 2008. 122(10):2322-9. doi: 10.1002/ijc.23307. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.23307>.

33. Zhencheng Zhu, Kunlun Luo, Risk factor analysis and construction of prediction models of gallbladder carcinoma in patients with gallstones, *Front Oncol.* 2023; 13: 1037194. Publicado en internet 2023 Feb 27. Disponible en: [doi: 10.3389/fonc.2023.1037194](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1037194)
34. Latenstein Carmen S et al, A Clinical Decision Tool for Selection of Patients With Symptomatic Cholelithiasis for Cholecystectomy Based on Reduction of Pain and a Pain-Free State Following Surgery, *JAMA Surg* 2021 Oct 1;156(10). Disponible en: [doi 10.1001/jamasurg.2021.3706](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.3706)
35. Bass Gary et al, Validating the 5Fs mnemonic for cholelithiasis: time to include family history, *Postgrad Med J* 2013 89: 638-641, Disponible en: [doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131341](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131341)
36. Fernández Félix BM. Validación interna de modelos predictivos de regresión logística. Comando Validation (Stata) [Tesis de Maestría]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid [Internet]; 2018 [citado 26 Abr 2020]. Disponible en: https://eprints.ucm.es/id/eprint/49486/1/TFM_Borja%20Fern%C3%A1ndez%20Felix.pdf
37. FISTERRA. Calculador online

ANEXOS

ANEXO 1. Solicitud base de datos y aprobación por parte del servicio de cirugía general del Hospital General de Norte de Guayaquil, IESS - Los Ceibos.

docenciosceibos IESS <docenciosceibos@iess.gob.ec>	4 de octubre de 2022, 19:13
Para: INGRID ALEXANDRA SALAZAR DELGADO <ingrid.salazar@iess.gob.ec> Cc: ANDRES RODRIGO ROMERO ACOSTA <andres.romero@iess.gob.ec>, "guidoalava@uees.edu.ec" <guidoalava@uees.edu.ec>	
<p>Estimada Ing. Salazar</p> <p>Responsable del Departamento de Planificación y Estadística HGNGC</p> <p>Reciba un cordial saludo, por medio del presente le solicito permitir el acceso a la base de datos solicitada por del estudiante GUIDO ANDRES ALAVA LINARES; Interno Rotativo de MEDICINA de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo.</p> <p>Agradeciendo de antemano su colaboración,</p>	

De: FABRICIO GIOVANNI BRIONES RODRIGUEZ <fabricio.briones@iess.gob.ec> Fecha: martes, 4 de octubre de 2022, 07:58 Para: docenciosceibos IESS <docenciosceibos@iess.gob.ec> Asunto: RE: SOLICITUD BASE DE DATOS
<p>Estimados</p> <p>Después de expresarle un fraterno saludo, en atención al correo que antecede se autoriza a adquirir la base de datos de historias clínicas del Departamento de Estadísticas del Hospital IESS Los Ceibos para poder llevar a cabo la elaboración del trabajo de titulación.</p> <p>Saludos cordiales.</p>

ANDRES RODRIGO ROMERO ACOSTA andres.romero@iess.gob.ec	14 de octubre de 2022, 15:15
Para: docencialosceibos IESS <docencialosceibos@iess.gob.ec>, INGRID ALEXANDRA SALAZAR DELGADO <ingrid.salazar@iess.gob.ec> Cc: "guidoalava@uees.edu.ec" guidoalava@uees.edu.ec	
Estimados, Por medio de la presente, la información solicitada está disponible, podría venir con un pendrive para poder grabar ya que la información es pesada. saludos,	

ANEXO 2. Operacionalización de las variables

Categoría	Variable	Definición	Indicador	Operatividad	Tipo de variable
Clinica	Sexo	Condición biológica, masculina o femenina que permite distinguir al hombre de la mujer	Hombre Mujer	1: H 2:M	Cualitativa nominal
Clinica	Edad	Tiempo vivido por una persona expresado en años	Mayor a 18 años Menos 40 años Mas de 40 años	Número de años cumplidos	Cuantitativa continua
Diagnóstico	LDL en sangre	La lipoproteína de baja densidad es un tipo de molécula grasa que transporta el colesterol a los tejidos (11)	Valores séricos en mg/dL	Valor del LDL en sangre	Cuantitativa continua
Diagnostico	HDL en sangre	Estas lipoproteínas se encargan de transportar el colesterol libre y los fosfolípidos desde los tejidos hasta el hígado	Valores sérico en mg/dL	Valor de HDL en sangre	Cuantitativa continua
Diagnostico	Colesterol	El colesterol, también conocido como 3-hidroxi-5,6-colesteno, es una molécula con función estructural como	Valores séricos en mg/dL	Valor de colesterol en sangre	Cuantitativa continua

		metabólica. Puede provenir de la dieta o ser producido por los hepatocitos.			
Diagnóstico	Enzima ALT (Alanina Transferasa)	Enzima producida en el citosol de los hepatocitos que cumple la función de catalizar la transferencia de grupos amino de la L-alanina a alfa cetoglutarato	Valores séricos en UI/L	Valor de la enzima ALT en sangre	Cuantitativa continua
	Enzima AST (Aspartato amino transferasa)	Enzima que facilita la transferencia de un grupo amino del L-aspartato al 2-oxoglutarato, lo que produce L-glutamato y oxaloacetato como productos. Para llevar a cabo esta reacción, la enzima requiere la presencia del cofactor piridoxal 5'-fosfato.	Valores séricos en UI/L	Valor de la enzima ALT en sangre	Cuantitativa continua
Diagnostico	IMC (índice de masa corporal)	Indicador simple de la relación entre el peso y talla	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos	<ul style="list-style-type: none"> • Normal (18.5-24.9 Kg/m²): 1 • Sobrepeso (25-29.9 Kg/m²): 2 	Cuantitativa continua

			por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²).	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad grado 1 (30-34.9 Kg/m²): 3 • Obesidad grado 2 (35-39.9 Kg/m²): 4 • Obesidad grado 3 (Mayor a 40 Kg/m²): 5 	
Diagnóstico	Peso	Fuerza de gravitación universal que ejerce un cuerpo celeste sobre una masa.	Valores medidos a través de una balanza, pueden ser libras o kilogramos	Numero en Kgs	Cuantitativa continua
Diagnóstico	Presión arterial		mm de Hg	Óptima Normal Normal alta Hipertensión grado 1 Hipertensión grado 2	Cuantitativa continua
Diagnóstico	Cálculos en la vesícula biliar	Visualización de cálculos como foco ecogénico con sombra distal hipo ecogénica	Reporte de cálculo en la vesícula por eco Doppler registrado en la historia clínica	1: Si 2: No	Cualitativa nominal

ANEXO 4. Cronograma de actividades

Actividades	2022												2023			
	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04			
Revisión Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Elaboración y aprobación del anteproyecto	X															
Solicitud a Hospital para datos anonimizados						X	X									
Recolección y tabulación de datos						X	X	X	X	X	X	X	X			
Análisis e interpretación de resultados												X	X			
Presentación/ Redacción de los resultados y discusión											X	X	X			
Reuniones con tutora					X							X	X			
Presentación de trabajo de titulación										X			X			

ANEXO 5. Pruebas de chi cuadrado para variables categóricas en SPSS

Tabla cruzada genero					
			COLELITIASIS		Total
			No	Si	
genero	masculino	Recuento	73	25	98
		% dentro de genero	74.5%	25.5%	100.0%
		% dentro de COLELITIASIS	52.1%	35.7%	46.7%
		% del total	34.8%	11.9%	46.7%
	femenino	Recuento	67	45	112
		% dentro de genero	59.8%	40.2%	100.0%
		% dentro de COLELITIASIS	47.9%	64.3%	53.3%
		% del total	31.9%	21.4%	53.3%
Total		Recuento	140	70	210
		% dentro de genero	66.7%	33.3%	100.0%
		% dentro de COLELITIASIS	100.0%	100.0%	100.0%
		% del total	66.7%	33.3%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.061 ^a	1	.024		
Corrección de continuidad ^b	4.422	1	.035		
Razón de verosimilitud	5.118	1	.024		
Prueba exacta de Fisher				.028	.017
N de casos válidos	210				

Tabla cruzada CATEGORIA PRESION ARTERIAL						
			COLELITIASIS		Total	
			No	Si		
CATEGORIA PRESION ARTERIAL	Hipertensión grado 2	Recuento	0	1	1	
		% dentro de COLELITIASIS	0.0%	1.4%	0.5%	
	Hipertensión grado 1	Recuento	4	7	11	
		% dentro de COLELITIASIS	2.9%	10.0%	5.2%	
	Normal alta	Recuento	30	15	45	
		% dentro de COLELITIASIS	21.4%	21.4%	21.4%	
	Normal	Recuento	40	12	52	
		% dentro de COLELITIASIS	28.6%	17.1%	24.8%	
	Optima	Recuento	66	35	101	
		% dentro de COLELITIASIS	47.1%	50.0%	48.1%	
	Total		Recuento	140	70	210

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.086 ^a	4	.059
Razón de verosimilitud	9.102	4	.059
Asociación lineal por lineal	1.239	1	.266
N de casos válidos	210		

ANEXO 6. Prueba de T student para muestras independientes en SPSS

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.				Inferior	Superior
EDAD	Se asumen varianzas iguales	.687	.408	.382	-2.207	2.521	-7.178	2.76
	No se asumen varianzas iguales			.369	-2.207	2.452	-7.05	2.63
IMC	Se asumen varianzas iguales	12.85 2	.000	.000	-3.627	.56561	-4.74	-2.51
	No se asumen varianzas iguales			.000	-3.627	.64211	-4.90	-2.35
VALOR LDL	Se asumen varianzas iguales	11.97 5	.001	.000	-28.95	4.000	-36.83	-21.0
	No se asumen varianzas iguales			.000	-28.95	4.577	-38.03	-19.8
COLESTEROL	Se asumen varianzas iguales	5.488	.020	.000	-32.00	4.771	-41.413	-22.6
	No se asumen varianzas iguales			.000	-32.007	5.329	-42.573	-21.441

	varianzas iguales							
VALOR HDL	Se asumen varianzas iguales	.038	.846	.002	4.900	1.542	1.860	7.940
	No se asumen varianzas iguales			.003	4.900	1.596	1.741	8.059
VALOR AST	Se asumen varianzas iguales	15.05 3	.000	.003	-5.657	1.913	-9.429	-1.885
	No se asumen varianzas iguales			.023	-5.657	2.436	-10.504	-.810
VALOR ALT	Se asumen varianzas iguales	45.87 5	.000	.000	-14.529	3.129	-20.697	-8.361
	No se asumen varianzas iguales			.001	-14.529	4.247	-22.992	-6.065

ANEXO 7. Regresión logística binaria de modelo predictivo en SPSS
versión 26

Codificación de variable dependiente

Valor original	Valor interno
No	0
Si	1

Codificaciones de variables categóricas

		Frecuencia	Codificación de parámetro			
			(1)	(2)	(3)	(4)
CATEGORIA PRESION ARTERIAL	Hipertension grado 2	1	1.000	.000	.000	.000
	Hipertension grado 1	11	.000	1.000	.000	.000
	Normal alta	45	.000	.000	1.000	.000
	Normal	52	.000	.000	.000	1.000
	Optima	101	.000	.000	.000	.000
genero	masculino	98	.000			
	femenino	112	1.000			

Tabla de clasificación^b

		Pronosticado		Porcentaje correcto
		COLELITIASIS No	COLELITIASIS Si	
Paso 0	COLELITIASIS No	140	0	100.0
	COLELITIASIS Si	70	0	.0
Porcentaje global				66.7

a. La constante se incluye en el modelo.

b. El valor de corte es .500

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	-.693	.146	22.421	1	.000	.500

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	46.188	1	.000
	Bloque	46.188	1	.000
	Modelo	46.188	1	.000
Paso 2	Paso	26.123	1	.000
	Bloque	72.310	2	.000
	Modelo	72.310	2	.000
Paso 3	Paso	11.138	1	.001
	Bloque	83.448	3	.000
	Modelo	83.448	3	.000
Paso 4	Paso	10.240	1	.001
	Bloque	93.688	4	.000
	Modelo	93.688	4	.000
Paso 5	Paso	4.839	1	.028
	Bloque	98.528	5	.000
	Modelo	98.528	5	.000

Resumen del modelo

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	221.148 ^a	.197	.274
2	195.026 ^a	.291	.405
3	183.888 ^b	.328	.455
4	173.648 ^b	.360	.500
5	168.808 ^b	.374	.520

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de .001.

b. La estimación ha terminado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de .001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	6.582	8	.582
2	14.605	8	.067
3	16.440	8	.037
4	13.073	8	.109
5	6.157	8	.630

Tabla de clasificación^a

	Observado		Pronosticado		Porcentaje correcto
			COLELITIASIS No	COLELITIASIS Si	
Paso 1	COLELITIASIS	No	131	9	93.6
		Si	38	32	45.7
	Porcentaje global				
Paso 2	COLELITIASIS	No	131	9	93.6
		Si	33	37	52.9
	Porcentaje global				
Paso 3	COLELITIASIS	No	133	7	95.0
		Si	28	42	60.0
	Porcentaje global				
Paso 4	COLELITIASIS	No	130	10	92.9
		Si	25	45	64.3
	Porcentaje global				
Paso 5	COLELITIASIS	No	131	9	93.6
		Si	25	45	64.3
	Porcentaje global				

a. El valor de corte es .500

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	VALOR LDL	.039	.007	32.267	1	.000	1.040	1.026	1.054
	Constante	-5.057	.792	40.799	1	.000	.006		
Paso 2 ^b	IMC	.222	.049	20.291	1	.000	1.249	1.134	1.375
	VALOR LDL	.037	.007	25.235	1	.000	1.038	1.023	1.053
	Constante	-10.661	1.586	45.169	1	.000	.000		
Paso 3 ^c	IMC	.213	.051	17.566	1	.000	1.238	1.120	1.368
	VALOR LDL	.036	.008	23.253	1	.000	1.037	1.022	1.053
	VALOR ALT	.039	.015	6.984	1	.008	1.040	1.010	1.070
	Constante	-11.353	1.688	45.213	1	.000	.000		
Paso 4 ^d	genero (1)	1.294	.425	9.280	1	.002	3.649	1.587	8.392
	IMC	.213	.052	16.761	1	.000	1.238	1.118	1.371
	VALOR LDL	.036	.008	22.845	1	.000	1.037	1.022	1.053
	VALOR ALT	.055	.018	9.455	1	.002	1.056	1.020	1.094
	Constante	-12.488	1.811	47.535	1	.000	.000		
Paso 5 ^e	genero (1)	1.424	.440	10.459	1	.001	4.152	1.752	9.838
	IMC	.224	.053	17.708	1	.000	1.252	1.127	1.389
	VALOR LDL	.039	.008	24.445	1	.000	1.040	1.024	1.056
	VALOR ALT	.080	.022	13.184	1	.000	1.084	1.038	1.132
	VALOR AST	-.059	.028	4.474	1	.034	.943	.893	.996
	Constante	-12.358	1.832	45.491	1	.000	.000		

- a. Variables especificadas en el paso 1: VALOR LDL .
- b. Variables especificadas en el paso 2: IMC.
- c. Variables especificadas en el paso 3: VALOR ALT.
- d. Variables especificadas en el paso 4: genero.
- e. Variables especificadas en el paso 5: VALOR AST .

ANEXO 8. Regresión logística binaria para el puntaje de la escala PRONOSLIT con la variable dependiente colelitiasis

Resumen de procesamiento de casos

Casos sin ponderar ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluido en el análisis	210	100.0
	Casos perdidos	0	.0
	Total	210	100.0
Casos no seleccionados		0	.0
Total		210	100.0

a. Si la ponderación está en vigor, consulte la tabla de clasificación para el número total de casos.

Tabla de clasificación^{a, b}

Observado		Pronosticado		Porcentaje correcto
		COLELITIASIS No	Si	
Paso 0	COLELITIASIS No	140	0	100.0
	Si	70	0	.0
Porcentaje global				66.7

a. La constante se incluye en el modelo.

b. El valor de corte es .500

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	-.693	.146	22.421	1	.000	.500

Las variables no están en la ecuación

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables PUNTAJE_SCORE	49.471	1	.000
Estadísticos globales		49.471	1	.000

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	55.502	1	.000
	Bloque	55.502	1	.000
	Modelo	55.502	1	.000

Resumen del modelo

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	211.833 ^a	.232	.323

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de .001.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	4.698	2	.095

Tabla de contingencia para la prueba de Hosmer y Lemeshow

		COLELITIASIS = No		COLELITIASIS = Si		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	19	19.301	1	.699	20
	2	54	57.010	11	7.990	65
	3	55	48.623	20	26.377	75
	4	12	15.065	38	34.935	50

Tabla de clasificación

	Observado		Pronosticado		Porcentaje correcto
			COLELITIASIS No	COLELITIASIS Si	
Paso 1	COLELITIASIS	No	128	12	91.4
		Si	32	38	54.3
Porcentaje global					79.0

a. El valor de corte es .500

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a PUNTAJE_SCORE	1.353	.217	39.053	1	.000	3.871	2.532	5.918
Constante	-4.672	.686	46.388	1	.000	.009		

a. Variables especificadas en el paso 1: PUNTAJE_SCORE.

ANEXO 9. Tabla comparativa de los diferentes instrumentos para pronosticar el riesgo de colelitiasis

CHOLELITHIASIS SCORE Gary Bass et al			PRONOSLIT Guido A.			NORMOGRAMA Jian-hui Lu et al		
Factores de riesgo	Puntaje	Valor O.R de la regresión logística	Factores de riesgo	Puntaje	Valor O.R de la regresión logística	Factores de riesgo	Puntaje	Valor O.R de la regresión logística
Etnia	3	8.08	Género	0-2	4.152	Género	0-10	2.92
Género	2	7.34	IMC	0-1	1.252	IMC	0-50	1.828
Obesidad	3	8.99	Valor LDL	0-1	1.040	BFP	0-100	1.90
Fertilidad	1	2.55	Valor ALT	0-1	1.084	WC	0-10	1.93
Antecedente familiar	3	8.09						
TOTAL	12			5			100	

Abreviaciones: *IMC* (índice de masa corporal), *WC* (circunferencia de cadera), *BFP* (porcentaje de grasa corporal), *LDL* (lipoproteína de baja densidad), *ALT* (Alanina aminotransferasa).