



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
SECRETARÍA DE SALUD, MÉXICO

*“DETERMINACIÓN DE LAS IMPLICACIONES QUIRÚRGICAS
EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
E HIPOTIROIDISMO CLÍNICO SOMETIDOS A
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA ELECTIVA”*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

QUE PRESENTA EL:

DR. RAFAEL GARZA CASTILLÓN JR.

ASESOR DE TESIS

DR. DAVID VELÁZQUEZ FERNÁNDEZ



MÉXICO D.F. 2015
AUTORIZACIÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

		Página
1	RESUMEN	4
2	ABREVIACIONES	6
3	RECONOCIMIENTOS	7
4	ANTECEDENTES	8
5	MARCO TEÓRICO	25
6	JUSTIFICACIÓN	28
7	PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
8	OBJETIVOS	29
9	HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	30
10	PACIENTES Y MÉTODOS	30
	Diseño metodológico	30
	Tamaño muestral	30
	Criterios de selección	30
	Variables analizadas	31
	Análisis estadístico	33
11	RESULTADOS	34
12	DISCUSIÓN	47
13	CONCLUSIONES	49
14	BIBLIOGRAFÍA	51

RESUMEN

Antecedentes: La colecistolitiasis es un trastorno gastrointestinal común, que afecta alrededor de 14% de todos los adultos. Actualmente, el 90% de la colecistectomías se realizan de manera laparoscópica en países desarrollados, por su menor estancia intrahospitalaria, menor dolor y mejores resultados cosméticos. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son generalmente de edad avanzada con comorbilidades que pueden afectar el curso postoperatorio. La DM2 se asocia a un aumento de 2 a 3 veces en la incidencia de colecistolitiasis comparado con pacientes sanos, así como a colecistomegalia y alteración en el vaciamiento de la vesícula biliar. Así mismo, se ha descrito mayor incidencia de colecistolitiasis y coledocolitiasis en pacientes con hipotiroidismo. Los estudios en cuanto a desenlace quirúrgico en pacientes con DM2 sometidos a colecistectomía se han realizado en pacientes con colecistitis aguda pero no en pacientes sometidos a colecistectomía electiva.

Objetivo: Identificar la diferencia en frecuencia, tipo y otros factores asociados a la ocurrencia de complicaciones postoperatorias en pacientes con DM2 e hipotiroidismo, sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva en relación a otros pacientes sin estas patologías.

Pacientes y métodos: Se analizaron de manera retrospectiva los expedientes clínicos de 376 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva en el INCMNSZ entre los años 2007 a 2011. Los pacientes fueron seleccionados de manera sistemática no probabilística. Se incluyeron pacientes de ambos géneros que tenían expediente completo, eliminando a aquellos que fueron operados de manera urgente o con cuadro de colecistitis aguda. Se analizaron todas las variables pre, trans y postoperatorias relacionadas a DM2 e hipotiroidismo incluyendo examen ultrasonográfico. Se realizó análisis estadístico mediante el programa IBM SPSS Statistics software versión 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL) y MS Excel 2011 Mac versión 12.2.6. Se realizó análisis estadístico descriptivo e inferencial comparativo de 94 variables, dependiendo del escalamiento de cada una de las variables incluidas. Se consideró estadísticamente significativo cualquier valor de $p \leq 0.05$ ó 5% para una prueba de hipótesis de dos colas.

Resultados: De los 376 pacientes, 40 (10.6%) tuvieron diagnóstico de hipotiroidismo, 41 (10.9%) DM2, 4 (1.1%) tuvieron diagnóstico de DM2 más hipotiroidismo y 295 (78%) ninguna de las dos. La mayoría de los pacientes fueron del género femenino (78.5%) con una edad promedio \pm DE de 45.7 ± 14.6 (rango 17-92 años). El 31.5% fueron considerados obesos en base al IMC. En nuestro estudio pudimos observar una frecuencia de complicaciones PO significativamente más alta en los pacientes con DM2 cuando se compararon con el grupo control (35.1 vs. 12%, $p=0.002$), siendo las complicaciones PO más comunes fiebre (30%), descontrol glucémico (30%) y descontrol en cuanto a presión arterial (15%). Observamos un tiempo de estancia postoperatoria más prolongado en el grupo de pacientes con DM2 (54.8 ± 101.7 vs. 27 ± 15.4 , $p=0.001$) así como tiempo de estancia total mayor (67.4 ± 106.4 vs. 40.6 ± 42.6 , $p=0.03$). Además, los pacientes con DM2 requirieron mayor uso de drenaje PO (21.6% vs. 13.6% respectivamente). No se observó una mayor necesidad de conversión a cirugía abierta (1 vs. 11, 2.7% y 3.7% respectivamente). En nuestra cohorte, observamos un número significativo de pacientes con hipotiroidismo (10.6%), aunque no tuvieron una mayor tasa de complicaciones comparados con el grupo control (pacientes sin hipotiroidismo).

Conclusiones: El grupo de pacientes con DM2 presentó una tasa de complicaciones PO mayor en relación a los pacientes sin DM2 (35.1 vs 12%, respectivamente), siendo las más comunes fiebre, hiperglucemia e hipertensión postoperatoria, tiempo de estancia postoperatoria y tiempo de estancia total más prolongados. No hubo diferencias en cuanto a necesidad de conversión a cirugía abierta. Observamos una proporción importante de pacientes con hipotiroidismo en nuestra cohorte (10.9%), sin embargo estos pacientes presentaron una tasa de complicación similar a los pacientes del grupo control.

ABREVIACIONES

ALT	Alanin amino transferase
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	Aspartate amino transferase
CL	Colecistectomía laparoscópica
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
cT3	Captación de triyodotironina
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril coenzima A
IC _{95%}	Intervalo de Confianza del 95%
IMC	Índice de Masa Corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
NIH	Institutos Nacionales de Salud de los EEUU
OR	Odds ratio ó razón de momios
PO	Postoperatorio/a
T4	Tetrayodotironina
T3	Triyodotironina
TT3	Triyodotironina total
TSH	Tirotropina
US	Ultrasonido
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

RECONOCIMIENTOS

“El hombre que trabaja con sus manos es un obrero; aquel que trabaja con sus manos y su cerebro es un artesano; pero el hombre que trabaja con sus manos, cerebro y corazón es un artista.” Louis Niza

Gracias a todos mis compañeros residentes. Los que fueron de jerarquía mayor, por guiarme hacia el camino más certero, protegerme muchas veces de cometer errores y por transmitirme lo que han aprendido que tanto trabajo les ha costado. A los de jerarquía menor, por mostrarme que aún el que no tiene tanta experiencia o conocimiento, tiene mucho que enseñarnos.

Gracias a todos mis maestros, incluyendo residentes y adscritos de diversas áreas, por su paciencia al enseñar, porque se requiere bastante y es un don que no cualquiera posee.

Gracias a mi asesor de tesis, al Dr. David Velázquez Fernández, por guiarme por el camino más adecuado en la búsqueda del conocimiento científico, por compartir su experiencia y por esa búsqueda de transmitir conocimiento y su incansable esfuerzo de mejorar la enseñanza de los residentes y cirujanos de este país.

Gracias a mi esposa Marisol Castaño Jameson, que sin duda ha sido una magnífica compañera con quien he podido compartir momentos importantes y que estoy seguro que me apoyará incondicionalmente a lo largo de mi formación y vida profesional como lo ha hecho hasta hoy.

Gracias a mis padres y hermanas por apoyarme hoy y siempre en este largo camino de formación médica, por estar siempre a mi lado y creer en mi en cada meta que me proponga. Gracias a mi abuela María Elena García Villareal (QEPD), por ser mi figura y ejemplo de fortaleza, bondad y rectitud.

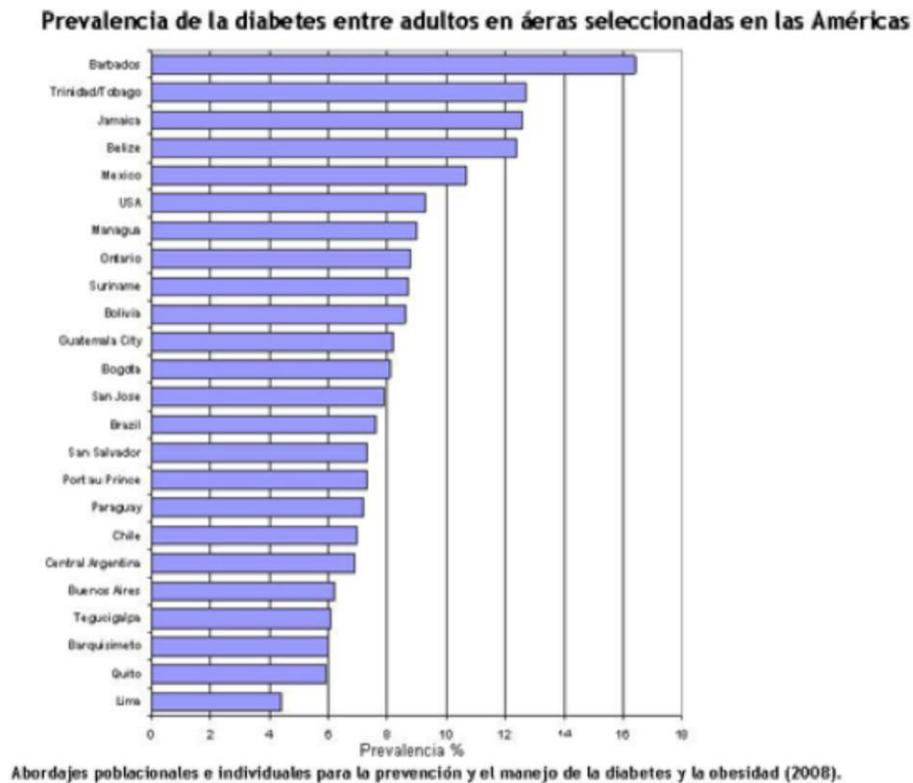
Finalmente gracias a Dios, por haberme dado mi vocación como médico y ofrecerme la oportunidad de ayudar al prójimo, al necesitado y al menos afortunado haciendo lo que más disfruto.

ANTECEDENTES

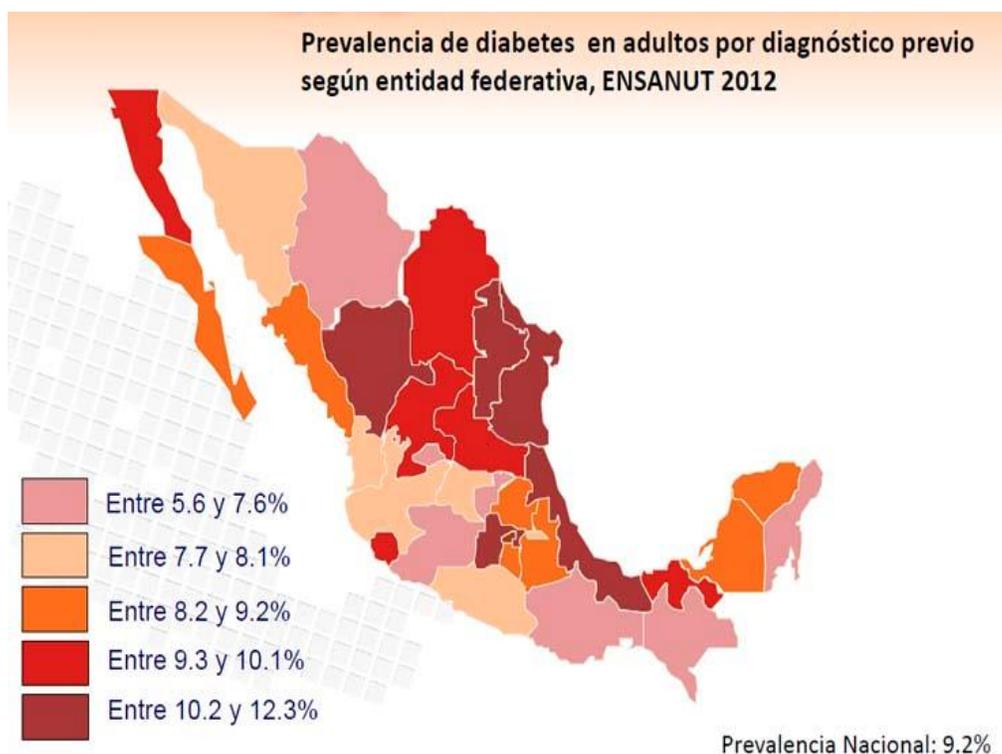
La DM2 es un trastorno metabólico muy común. La prevalencia de DM2 para todos los grupos de edad a nivel mundial se ha estimado ser 2.8% en el año 2000, y se espera que incremente a 4.4% en el 2030. En países desarrollados, se espera que en la siguiente década exista un aumento exponencial en las tasas de obesidad lo que llevará a un aumento en la prevalencia de DM2. Esto tendrá mayores implicaciones para los servicios de salud. La DM2 se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular de 2 a 4 veces incluyendo hipertensión arterial sistémica, enfermedad arterial coronaria y evento vascular cerebral.¹

El diagnóstico de DM2 se basa en criterios de glucosa plasmática o la curva de tolerancia de glucosa de 2 hrs después de 75-g de glucosa oral. Recientemente un panel de expertos agregó la HbA1C como una tercera opción para diagnosticar DM2. Sin embargo, deberá tenerse en cuenta la disponibilidad de la prueba de HbA1C en ciertas regiones del mundo en desarrollo y correlación incompleta entre esta prueba y niveles de glucemia. Los criterios actuales son HbA1C \geq 6.5% ó glucosa plasmática en ayuno \geq 126 mg/dl ó glucosa post-carga de 2 hrs \geq 200 mg/dl ó síntomas clásicos de hiperglicemia y glucosa plasmática aleatoria \geq 200 mg/dl.¹ Diferentes estudios aleatorizados han mostrado que las personas con riesgo alto de desarrollar DM2 pueden disminuir significativamente este riesgo con intervenciones específicas. Esta incluyen programas intensos de modificación del estilo de vida (pérdida de peso y ejercicio) y el uso de agentes farmacológicos como metformina, e inhibidores de la alfa-glucosidasa. Una vez diagnosticada la DM2, la meta de glucemia es mantener la HbA1c debajo de 7% (y $<$ 6.5% en pacientes selectos) y así reducir a largo plazo la enfermedad macrovascular. El tratamiento inicial recomendando es la metformina, y si este falla en mantener las metas de glucemia, se debe añadir otro agente farmacológico. Todos los pacientes con DM2 deberán contar con terapia nutricional, como un componente del plan de tratamiento general.¹

Durante las últimas décadas el número de personas que padecen DM2 en México se ha incrementado y actualmente esta enfermedad figura entre las primeras causas de muerte en nuestro país. Los datos de la ENSANUT 2012 identificaron a 6.4 millones de adultos mexicanos con DM2, es decir, 9.2% de los adultos en México han recibido ya un diagnóstico de DM2. El total de personas adultas con DM2 podría ser incluso el doble, de acuerdo a la evidencia previa sobre el porcentaje de pacientes con DM2 que no conocen su condición.² México se encuentra dentro de los países americanos con prevalencia más alta de DM2, estando debajo de Barbados, Trinidad y Tobago, Jamaica y Belice (Graf. 1). Las entidades federativas que cuentan con prevalencia más alta de DM2 son Durango, Nuevo León, Tamaulipas, Veracruz, Morelos, Estado de México y Distrito Federal (Graf. 2).



Graf. 1.- Prevalencia de diabetes entre adultos en áreas seleccionadas en las Américas, OMS/PAHO.



Graf. 2.- Prevalencia de diabetes en adultos por diagnóstico previo según entidad federativa, ENSANUT 2012.

Los pacientes con DM2 generalmente son de edad avanzada con comorbilidades cardiovasculares, renales, respiratorias y vasculares periféricas. El manejo perioperatorio de los pacientes con DM2 se centra en optimizar el control glucémico y las comorbilidades para reducir complicaciones.³

El hipotiroidismo se divide en subclínico y clínico. Se define como hipotiroidismo subclínico a la existencia de niveles de TSH por arriba de los límites de referencia con niveles de tiroxina libre ó T4 normales. Esta definición solo aplica cuando la función tiroidea ha estado estable por semanas, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es normal y en ausencia de alguna otra enfermedad severa concomitante. El

hipotiroidismo clínico se caracteriza por una TSH elevada (generalmente por arriba de 10 mIU/L) en combinación con T4 libre.⁴ Se estima que alrededor del 4.3 al 8.5% de la población adulta (en áreas con suficiencia de yodo) padecen de hipotiroidismo subclínico y 0.3-0.4% de hipotiroidismo clínico.⁵ La causa más común de hipotiroidismo a nivel mundial es la deficiencia de yodo ambiental.⁴ El hipotiroidismo iatrogénico también forma gran parte de los casos. La tiroiditis crónica autoinmune es una causa importante en áreas con suficiencia de yodo como Estados Unidos.⁶ Del 40 al 50% de los pacientes con tirotoxicosis desarrollará hipotiroidismo hasta 10 años después del tratamiento quirúrgico o con el uso de yodo radioactivo. Después de cirugía tiroidea, menos del 30% de los pacientes tratados con reemplazo permanecen eutiroideos.⁷ Los bien conocidos signos y síntomas de hipotiroidismo tienden a ser más sutiles que los de hipertiroidismo. Algunos de estos incluyen: piel seca, intolerancia al frío, fatiga, espasmos musculares, cambios en la voz, bradipsiquia, bradilalia, pérdida de cabello, aumento de peso y los menos comunes como síndrome de túnel del carpo, apnea del sueño, hiperplasia pituitaria con o sin galactorrea e hiponatremia.

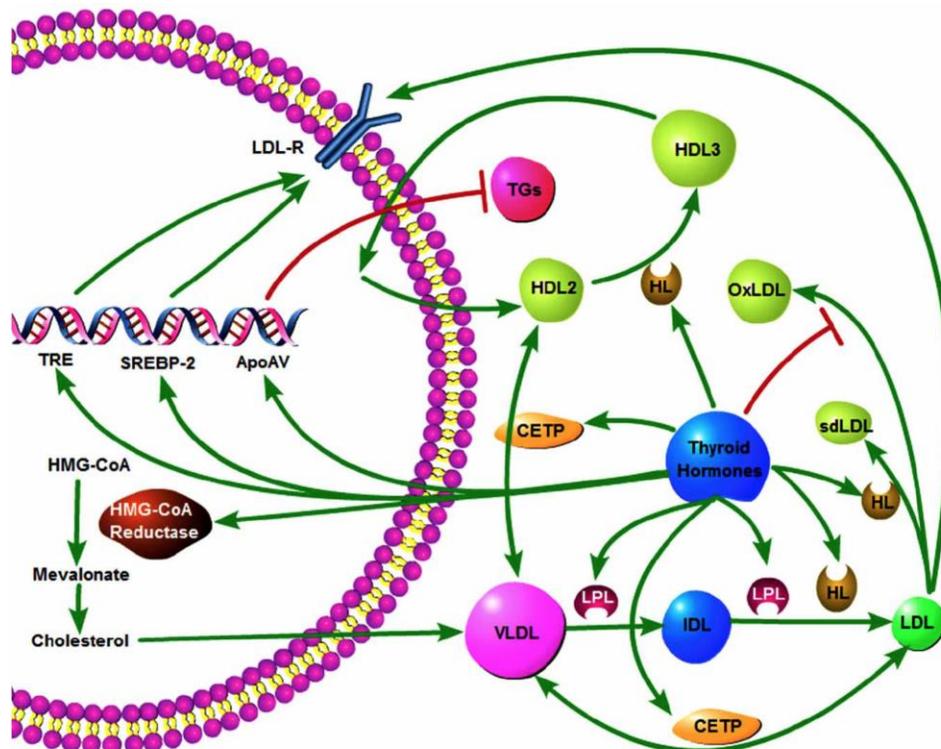
En cuanto a las mediciones de hormonas tiroideas, la T4 está unida a proteínas específicas en el suero. Estas son transtiretina o pre-albúmina unida a T4 y albúmina. Los niveles de T4 total se verán afectados por factores que alteren esta unión, puesto que aproximadamente el 99.9% de la T4 está unida a proteínas. Algunas fuentes señalan que la T4 libre corresponde a 1%.⁸ Actualmente, la medición de T4 libre en suero ha reemplazado la medición de T4 total como medición de función tiroidea. Los niveles subnormales de T4 libre sirven para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo, ya sea primario (con una TSH elevada) o central (con una TSH normal o baja). Las mediciones de T3, ya sea total o libre, tienen una utilidad limitada en hipotiroidismo puesto que los niveles generalmente se encuentran dentro de rangos normales. Esto debido a una hiperestimulación del tejido tiroideo residual funcional por la TSH y el aumento de yodotironina de yodinasas tipo 2. Además, los niveles de T3 se pueden encontrar bajos en pacientes sin enfermedad tiroidea que cursan con una enfermedad severa por una reducción

en la conversión periférica de T4 a T3 y un aumento en la desactivación de hormona tiroidea.⁷ Los niveles de TSH pueden presentar una variación diurna de hasta 50% de los valores promedio.⁹ Los valores suelen ser más bajos después de medio día y más altos al dormir. Por ello, esta variación no suele representar un cambio en la función tiroidea.

Aunque existe un acuerdo general en tratar a los pacientes con hipotiroidismo primario con niveles de TSH por arriba de 10 mIU/L, para pacientes con niveles de TSH entre 4.5 y 10 mIU/L no está definido ya que no existe información en cuanto a desenlaces clínicos que apoyen el tratar a estos pacientes, siendo probablemente el embarazo la única excepción. El control del hipotiroidismo se logra de manera adecuada con preparaciones de levotiroxina sódica sintética. La dosis diaria dependerá de la edad, el sexo y peso corporal.¹⁰ Los pacientes atiroideos y los que padecen de hipotiroidismo central generalmente requieren dosis más altas, mientras que los pacientes con hipotiroidismo subclínico y los que fueron tratados por enfermedad de Graves requieren de dosis menores. El ajuste de la dosis se determina mediante la medición de TSH entre 4 y 8 semanas después del inicio o ajuste de medicamento. Una vez que se ha determinado la dosis adecuada del reemplazo, se deberán tomar mediciones de TSH cada 6 a 12 meses.⁷ El objetivo terapéutico más confiable se basa en mediciones de la TSH. La terapia de reemplazo con levotiroxina tiene 3 objetivos: 1) proveer resolución de los signos y síntomas del paciente, incluyendo los marcadores biológicos (normalización de los niveles circulantes de hormona tiroidea y TSH) y fisiológicos de hipotiroidismo, 2) lograr una normalización de la TSH sérica con mejoramiento de las concentraciones de hormonas tiroideas, 3) evitar el sobre tratamiento especialmente en pacientes ancianos.¹¹ Los criterios clínicos y mediciones de T3 y T4 no tienen suficiente especificidad para tomarlos como metas terapéuticas.¹²

Se ha descrito una mayor incidencia de colecistolitiasis y coledocolitiasis en pacientes con hipotiroidismo.¹³⁻¹⁹ Se han propuesto varios mecanismos que pudieran explicar esta mayor frecuencia, incluyendo la relación entre la disfunción

tiroidea y la alteración en la síntesis, metabolismo y movilización de los lípidos, que pueden llevar a alteración en la composición de la bilis.²⁰⁻²³ Otros estudios también han demostrado una disminución del flujo biliar y disfunción del esfínter de Oddi asociada al hipotiroidismo.^{24,25} Las hormonas tiroideas inducen la expresión hepática de la HMG-CoA reductasa, la cual resulta en el aumento de la síntesis de colesterol. Sin embargo, las hormonas tiroideas también aumentan la expresión de los receptores LDL de superficie celular en el hígado, fibroblastos y otros tejidos. Los niveles de receptores LDL están regulados por una retroalimentación negativa en la presencia de niveles de colesterol intracelular altos.²⁶ La disminución de los receptores LDL lleva a una alteración en la eliminación del colesterol LDL del suero. Existe también una alteración en los niveles de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, lo cual lleva a disminución de colesterol HDL.^{27,28} La deficiencia de hormonas tiroideas circulantes aumenta la actividad de la lipoprotein-lipasa, por ello, se suele observar hipertrigliceridemia en pacientes con hipotiroidismo clínico (Graf. 3).²⁹⁻³¹



Graf. 3.- Diversas interacciones de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los lípidos.²¹

Más del 90% de los pacientes con hipotiroidismo clínico presentan hiperlipidemia asociada a un aumento del LDL en aproximadamente el 30%. En estos pacientes, existe una elevación del colesterol sérico total, colesterol LDL, lipoproteína(a) apolipoproteína B y triglicéridos (Graf. 4. Clasificación de Fredrickson para dislipidemias).^{19,32,33} La mayoría de las alteraciones en los lípidos en pacientes con hipotiroidismo clínico se resolverán con el tratamiento de sustitución a base de levotiroxina, por lo que se recomienda que todos estos pacientes lo reciban.^{29,34} Por lo general, estas alteraciones en los lípidos se resuelven después de un periodo de 4 a 6 semanas de tratamiento para hipotiroidismo.²¹

Tipo	Lipoproteína aumentada	Lípidos aumentados
I	Quilomicrones	Triglicéridos
IIa	LDL	Colesterol
IIb	LDL y VLDL	Colesterol y triglicéridos
III	VLDL y residuos de quilomicrones	Triglicéridos y colesterol
IV	VLDL	Triglicéridos
V	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol

Graf. 4.- Clasificación de Fredrickson para dislipidemias.

Los efectos del hipotiroidismo subclínico en los niveles séricos de lípidos son menos incierto. La evidencia científica sugiere que hay aumento en los niveles de colesterol total, LDL y posiblemente triglicéridos, mientras que el HDL y la lipoproteína(a) permanecen sin cambio.³⁵ Sin embargo, se requieren más estudios para comprobar el beneficio de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo subclínico.^{36,37}

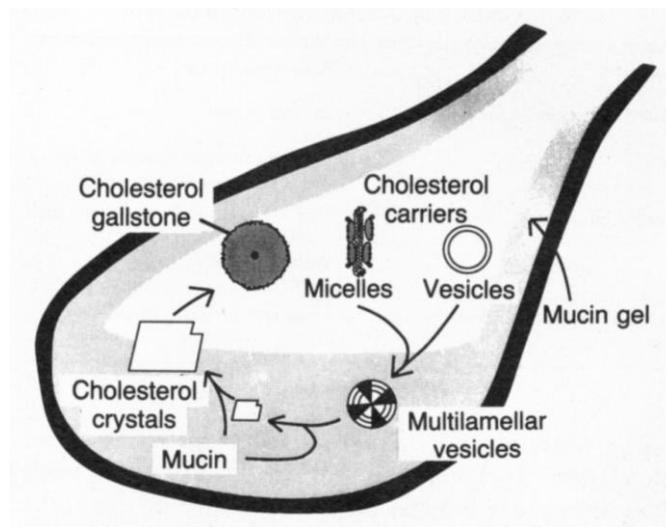
La colecistolitiasis es un trastorno gastrointestinal muy común, que afecta alrededor del 14% de todos los adultos. Esta patología representa un problema de salud

mayor y es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes y costosas en el mundo occidental.³⁸ La mayoría de las personas con colecistolitiasis permanecen asintomáticas durante toda su vida. El riesgo promedio para el desarrollo de síntomas es relativamente bajo y se encuentra cerca del 2 al 2.6% por año.^{18,39} En estos pacientes la historia natural es más variable, desde la resolución de síntomas hasta el desarrollo de complicaciones severas.⁴⁰ La incidencia de complicaciones en estos pacientes es de alrededor del 0.3% anual.³⁹

Dentro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de colecistolitiasis se encuentran: el entorno étnico, factores genéticos, la obesidad, edad mayor de 40 años, el sexo femenino y pérdida de peso rápido.⁴¹⁻⁴³ En la literatura internacional se ha reconocido el papel que juegan las hormonas femeninas en el desarrollo de esta patología, observándose mayor riesgo de desarrollo de litos durante el embarazo.⁴¹ Un 30% de las mujeres desarrollan lodo biliar durante el embarazo y del 1 al 3% desarrolla colecistolitiasis.⁴² El riesgo de colecistolitiasis aumenta con la edad en todos los grupos étnicos (5-8% en <50 años y 25-30% en mayores de 50 años).⁴² La prevalencia de colecistolitiasis está aumentada de 2 a 3 veces en pacientes con DM2 comparados con la población normal, sobre todo en pacientes con DM2 que no requieren insulina.⁴⁴⁻⁴⁷ Se estima que la prevalencia de colecistolitiasis en pacientes con DM2 mayores de 20 años es del 30%.⁴⁸ Además, se ha observado que pacientes con DM2 e hipotiroidismo son más propensos a desarrollar colecistolitiasis por diversos mecanismos fisiopatológicos.^{44-46,35} Entre estos mecanismos están: un índice de saturación biliar incrementado, vaciamiento prolongado de la vesícula biliar asociado a neuropatía diabética, secreción modificada de la mucosa de la vesícula biliar, así como una alteración en los factores de secreción asociados con la enucleación de cristales de colesterol.^{49,50-54} Se han descrito otras alteraciones gastrointestinales asociadas a DM2, incluyendo discinesia vesicular, hígado graso, así como una mayor incidencia de colecistitis enfisematosa/gangrenosa y colecistomegalia.⁵⁵⁻⁶²

Los síntomas relacionados a la colecistolitiasis, descritos ampliamente en la

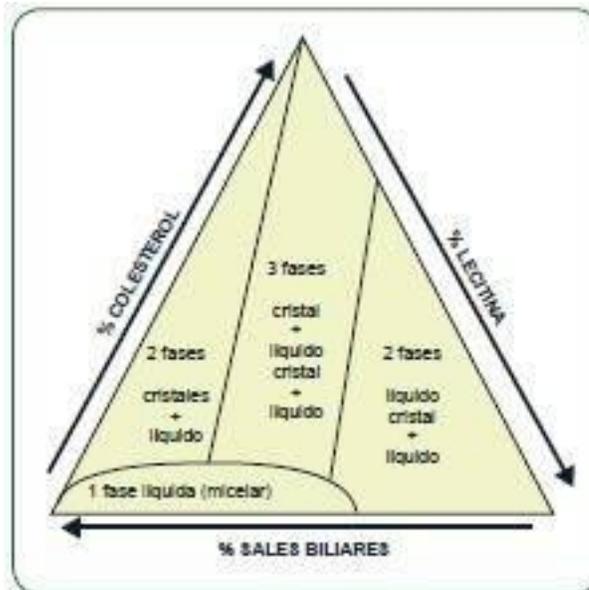
literatura especializada, se deben a una contracción de la vesícula biliar en la presencia de litos, los cuales obstruyen el tracto de salida de la vesícula biliar. Esto causa una distensión y aumento de la presión intravesicular, ocasionando episodios de dolor agudo tipo cólico.¹⁸ El cólico biliar es realmente un dolor continuo, sordo, constante, en el cuadrante superior derecho, que se puede irradiar a la espalda u hombro y no se modifica con el movimiento, posición o actividad gastrointestinal. Algunos pacientes pueden presentar síntomas atípicos como dolor torácico, dispepsia, eructos y dolor abdominal inespecífico. En cuanto a los litos, la mayoría (80-85%) están formados predominantemente por sales de colesterol, y el resto son de pigmentos negros, que a su vez están compuestos de bilirrubinato de calcio y glucoproteínas de mucina (Graf. 5).⁴²



Graf. 5.-Origen propuesto sobre la formación de los litos de colesterol.⁶³

La formación de litos de colesterol se ha ilustrado desde los años sesenta con variaciones del triángulo de Admirand (Graf. 6), el cuál es esencialmente un diagrama de equilibrio de sales biliares, colesterol y lecitina. La súper saturación con colesterol, disminución de sales biliares o lecitina, o una combinación de estos factores, promueve la formación de litos.^{43,64} Se cree que la formación de cristales de

mono hidrato de colesterol forma un papel crucial en la patogénesis de litos de colesterol. Aunque es virtualmente insoluble en agua, el colesterol se vuelve soluble en bilis debido a las sales biliares y fosfolípidos. En la bilis no saturada, el colesterol se transporta principalmente en micelas simples y mixtas. Conforme aumenta la saturación del colesterol en la bilis, se transporta más colesterol en vesículas de fosfolípidos más grandes. Las vesículas unilamelares coalescen para formar vesículas multilamelares. Estas vesículas interactúan con la mucina la cual favorece su posterior nucleación y aglomeración hacia cristales de mono hidrato de colesterol.⁶⁵



Graf. 6.- Triángulo de Admirand mostrando el equilibrio entre las sales biliares, colesterol y lecitina.⁴³

El estándar de oro para el diagnóstico de la colecistolitiasis es el US,⁴³ el cual ha demostrado ser costo-efectivo, certero y es una prueba no invasiva. Aproximadamente el 95% de los litos se detectan con su uso, además puede detectar complicaciones asociadas y asistir en el manejo médico de la colecistolitiasis⁶⁶ Los hallazgos ultrasonográficos relacionados con colecistolitiasis son estructuras intravesiculares ecodensas únicas o múltiples que producen sombra

acústica (Graf. 7).



Graf. 7.- US de hígado y vía biliar mostrando la presencia de estructuras intravesiculares ecodensas que proyectan sombra acústica.

Existe tratamiento médico propuesto para el manejo de colecistolitiasis, sin embargo su utilidad es limitada. Este incluye medicamentos para terapia de disolución con ácidos biliares por vía oral (e.g. ácido ursodesoxicólico). Otros medicamentos están dirigidos a la prevención de formación de litos y van dirigidos hacia vías implicadas en la formación de lípidos, por ejemplo, las estatinas, ácido acetilsalicílico y ezetimibe.⁴³ Sin embargo, la CL sigue siendo el estándar de oro para el tratamiento de esta patología clínica.⁶⁷ La primera CL se realizó en Alemania en 1985, y aunque inicialmente no fue aceptada de manera universal, este

procedimiento ha revolucionado la cirugía general.⁶⁸ En 1992, en consenso en conferencia de los NIH, se concluyó que “la colecistectomía laparoscópica provee un tratamiento efectivo y seguro para la mayoría de los pacientes con colelitiasis sintomática, la colecistectomía laparoscópica parece ser el procedimiento de elección para muchos de estos pacientes”.⁶⁷ Actualmente el 90% de las colecistectomías se realizan de manera laparoscópica en países desarrollados como Estados Unidos.^{69,70} Este procedimiento resulta en menor dolor PO, mejor resultado cosmético, estancia hospitalaria y tiempo de retorno a las actividades cotidianas más corto, menor discapacidad que la colecistectomía abierta.^{69,71-77} Las indicaciones para la CL electiva siguen siendo relativamente constantes e incluyen colelitiasis sintomática, cólico biliar, colecistitis crónica, pancreatitis biliar y discinesia.⁶⁸ Las contraindicaciones relativas son: peritonitis generalizada, choque séptico por colangitis, pancreatitis aguda severa, coagulopatía no tratada, ausencia del equipo necesario, no contar con un cirujano experimentado, cirugías abdominales previas que prevengan un acceso seguro a la cavidad abdominal, cirrosis avanzada o falla hepática y sospecha de cáncer de la vesícula biliar.⁶⁷

Técnica quirúrgica para la realización de una CL

El cirujano deberá de contar con todo el equipo necesario y verificar que esté disponible, antes de empezar la cirugía. Estos incluyen trocares, aspirador, cauterio, cámara de laparoscopia, aguja de Veress, pinzas, clips, bolsa de extracción, material para colangiografía, material de sutura y equipo para conversión a procedimiento abierto. Se coloca al paciente en posición de decúbito dorsal, con los brazos a los costados o el brazo derecho afuera. Después de realizar tiempo fuera con revisión de la lista de seguridad ó cirugía segura, se procede a acceder a la cavidad peritoneal. Las técnicas de acceso a la cavidad peritoneal y realización del neumoperitoneo son: 1) Aguja de Veress, 2) Técnica de Hasson, 3) Técnica con visión óptica y 4) Colocación de trócar directa sin neumoperitoneo previo. La técnica de acceso será determinada por el cirujano, basado en su entrenamiento, habilidad y valoración individual del caso. Se proceden a colocar dos trocares de 5 mm debajo del reborde costal derecho y uno en el epigastrio de 11 mm, aunados al de 11 mm que se utilizó

para insertar la cámara situado justo arriba de la cicatriz umbilical. Se han propuesto ciertas estrategias para disminuir la tasa de complicaciones relacionada a este procedimiento como por ejemplo la lesión de la vía biliar. Actualmente la más importante es la denominada “visión crítica de seguridad”, que incluye diseccionar los elementos del triángulo de Calot y hepatocístico (Graf. 8) y separarlos de la placa cística, y observar que sólo dos estructuras se dirijan hacia la vesícula (Graf. 9,10,11,12 y 13).^{67,68}

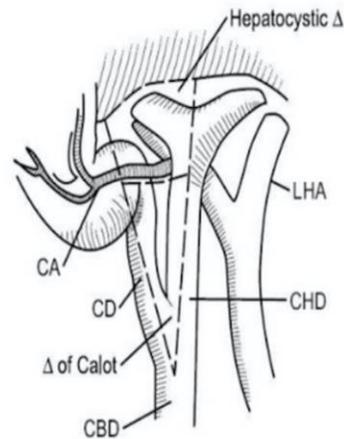
Anatomía

- **Triángulo de Calot**

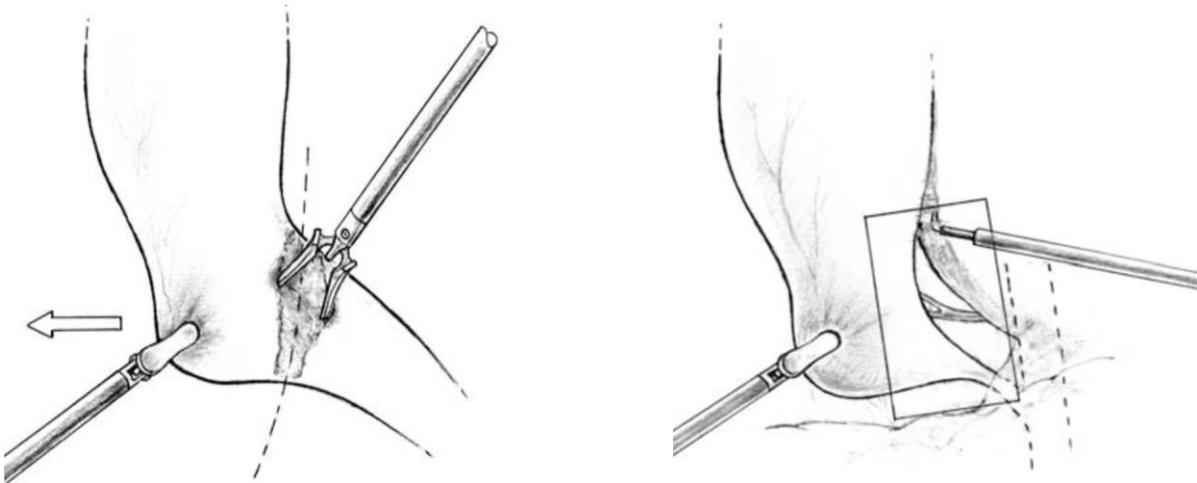
Limitado por el conducto cístico, la arteria cística y el conducto hepático común

- **Triángulo hepatocístico**

Limitado por la pared de la vesícula y el conducto cístico, el conducto hepático común y el borde del hígado (el triángulo de Calot se encuentre dentro de este)

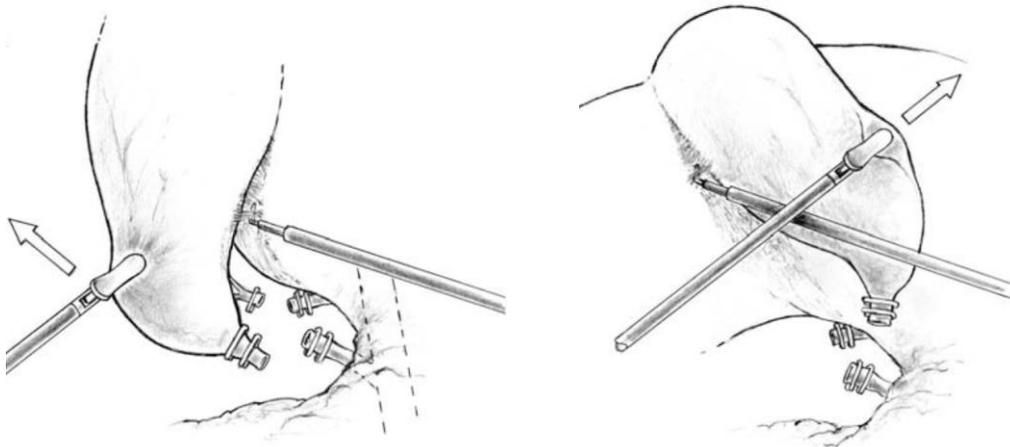


Graf. 8.- Triángulo de Calot y triángulo hepatocístico.

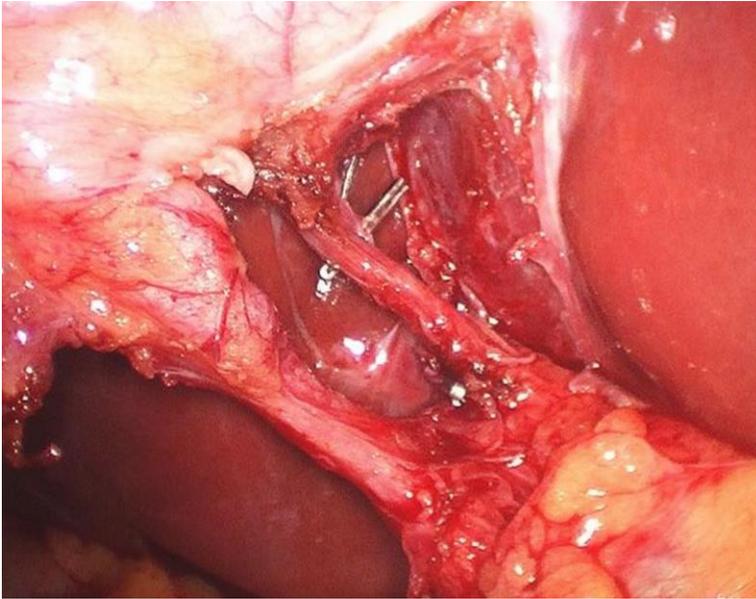


Graf. 9 y 10.- Línea de disección e identificación de los elementos del triángulo de Calot, observando arteria y conducto cístico.⁶⁸

Se han descrito diferentes formas de disección de la vesícula de la fosa cística. El abordaje convencional consiste en iniciar con el infundíbulo de la vesícula y dirigirse hacia el fondo de la misma. Otra técnica que se realiza en casos selectos es realizar la liberación del fondo hacia abajo.³⁵



Graf. 11 y 12.- Liberación de placa cística después de disecar y cortar arteria y conducto cístico.⁶⁸

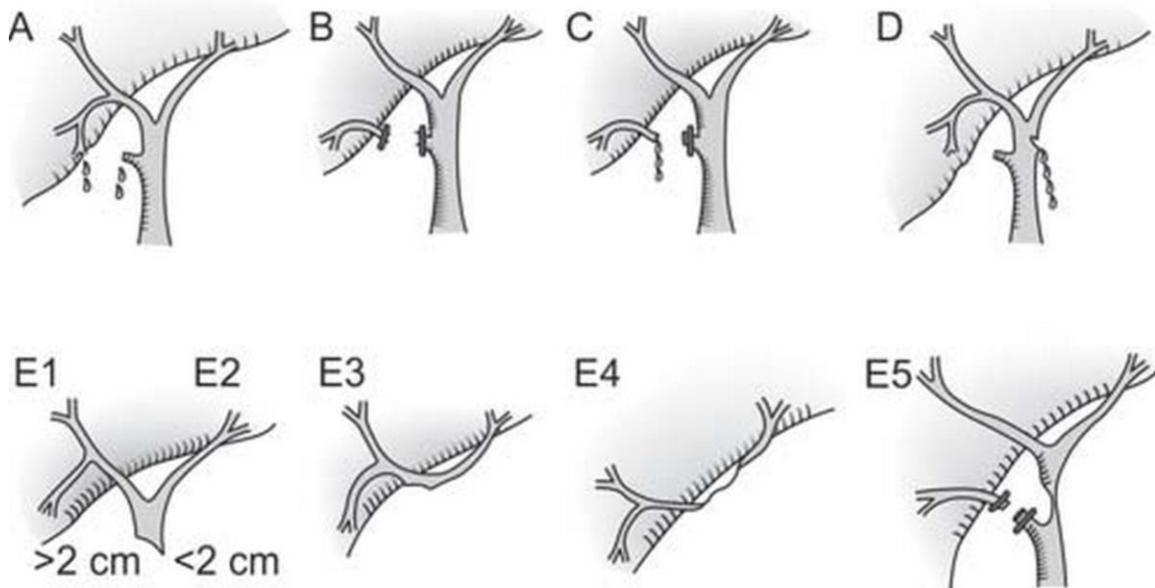


Graf. 13.- Visión crítica de seguridad.

Una vez liberada la vesícula, la extracción de la misma se realiza utilizando una bolsa de extracción para evitar la salida de litos y bilis a la cavidad peritoneal. La vesícula se extrae generalmente por el puerto epigástrico, aunque algunos utilizan la cicatriz umbilical.³⁵ No se ha demostrado alguna ventaja o disminución de complicaciones con el uso rutinario del drenaje postoperatorio en estos pacientes.^{35,78} La conversión a procedimiento abierto ocurre en aproximadamente 2 al 15% de los casos, y en casos de colecistitis aguda, del 6 al 35%. Los factores de riesgo son sexo masculino, edad avanzada, colecistitis aguda con pared engrosada, cirugía abdominal previa, sangrado, lesión del conducto biliar, coledocolitiasis y problemas técnicos.^{35,79} Cada cirujano deberá tomar la decisión de proceder a convertir una cirugía basada en su valoración intraoperatoria, valorando la severidad de cambios inflamatorios, claridad de la anatomía, habilidad individual y comodidad en continuar con el procedimiento. La conversión no debe ser considerada una complicación, sino una estrategia para prevenir complicaciones y garantizar la seguridad del paciente.³⁵

La tasa de complicaciones PO mayores sigue siendo más alta en CL que en abiertas.⁸⁰

Las complicaciones transoperatorias más comunes son: lesión de conducto biliar (0.1%), sangrado (2.3%) y lesión intestinal inadvertida (0.5%). Las complicaciones PO más comunes son: fuga biliar (0.5%)(Graf. 14), sangrado (0.15%), absceso subhepático (0.1%) y lito retenido (0.1-0.4%).^{79,81,82} Estas resultan en parte debido a las características del paciente, experiencia del cirujano, variantes anatómicas y limitantes técnicas del abordaje mínimamente invasivo.^{79,81,82}



Graf. 14.- Clasificación de Strasberg de las lesiones benignas de vía biliar.

Los factores que se han asociado a una demora en el alta de pacientes sometidos a una CL electiva son: edad >50 años, las complicaciones intraoperatorias como sangrado, fuga del conducto cístico y una duración de la cirugía superior a los 60 minutos. También se ha comprobado que la náusea y el vómito PO son las causas más comunes de admisión no planeada. Además la presencia de cálculos retenidos representa la morbilidad PO que más frecuentemente requiere readmisión.⁸³⁻⁹¹

La clasificación de Clavien-Dindo introducida en 2004 agrupa las complicaciones PO en 5 grados (Tabla 1).⁹² Estos grados se basan según el tipo de intervención que se requirió para resolver dicha complicación. Una de las utilidades de esta clasificación es eliminar las interpretaciones subjetivas de eventos adversos serios, puesto que está basada en datos que se pueden documentar y verificar fácilmente.⁹²

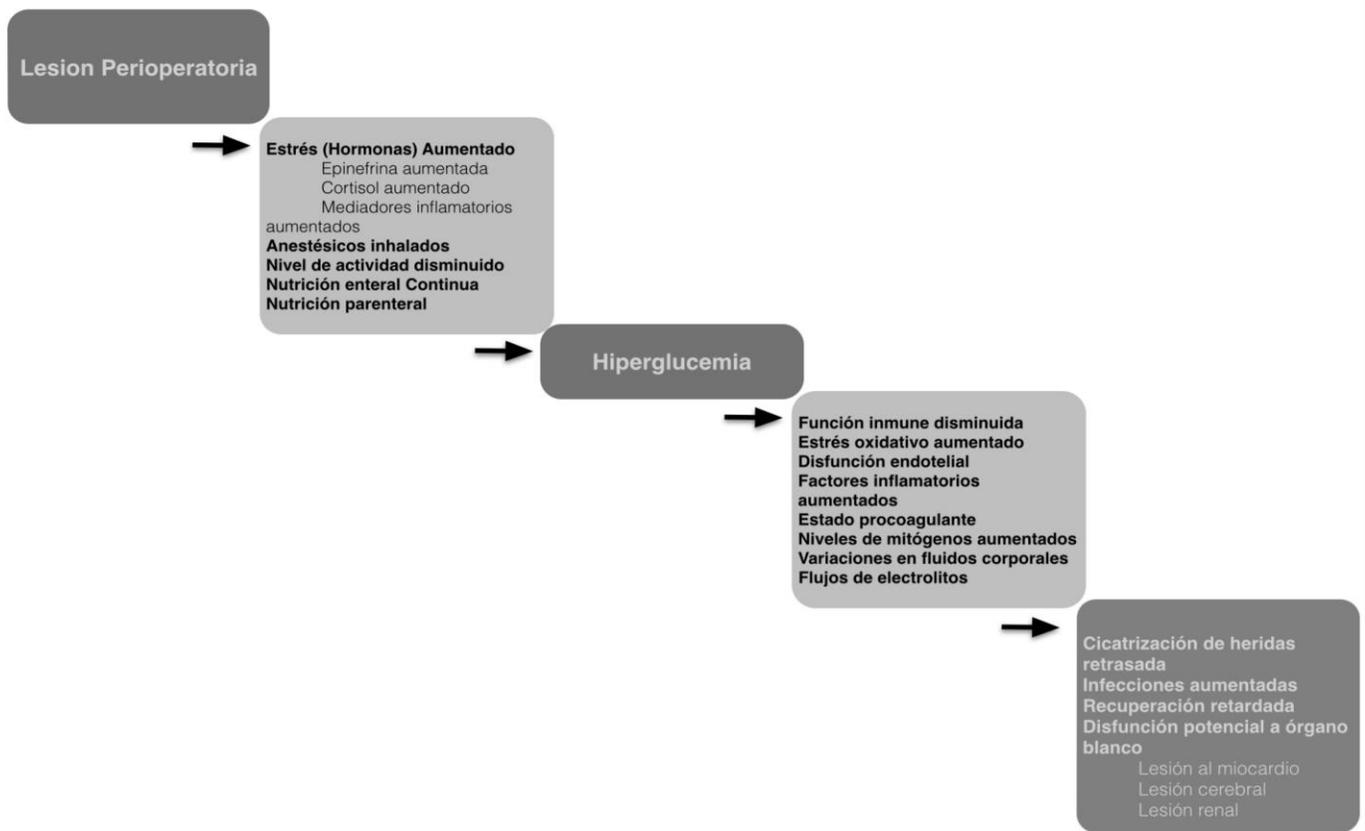
Grado	Definición
Grado I	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye úlceras por decúbito.
Grado II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I. También están incluidas las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total
Grado III	Requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
Grado IIIa	Intervenciones que no requieren anestesia general
Grado IIIb	Intervenciones bajo anestesia general
Grado IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo de cuidados intensivos (Incluidas complicaciones del sistema nervioso central)
Grado IVa	Disfunción de un único órgano
Grado IVb	Disfunción multiorgánica
Grado V	Defunción del paciente
Sufijo =d=	En pacientes que presentan una complicación que requiera seguimiento tras el alta para su completa evaluación. El sufijo =d= (disability) se añade al grado de complicación.

Tabla. 1.- Clasificación de Clavien-Dindo para complicaciones PO quirúrgicas.⁹²

MARCO TEÓRICO

Los pacientes con DM2 tienen un riesgo más elevado de requerir algún procedimiento quirúrgico en comparación con la población sana. La mayoría de los pacientes con DM2 sometidos a cirugía tienen más probabilidad de tener uno o más factores de riesgos cardiovasculares y un gran número de estos pacientes tendrán enfermedad microvascular. Como resultado, estos pacientes tienen un riesgo más alto de complicaciones perioperatorias y mortalidad.⁹³ El efecto del manejo de la DM2 pre, trans y postoperatorio; los efectos de hiper o hipoglucemia perioperatoria impactan en los desenlaces a corto y largo plazo y permanecen como un problema clínico significativo sin una solución universalmente aceptada.^{94,95}

Existen varios mecanismos para explicar cómo la hiperglucemia puede llevar a desenlaces más pobres en los pacientes sometidos a cirugía. La hiperglucemia perioperatoria se asocia con alteración en la adherencia de macrófagos y granulocitos, con fagocitosis alterada, quimiotaxis retrasada y una capacidad bactericida disminuida, lo que lleva a una mayor susceptibilidad de infecciones de la herida quirúrgica. La presencia de hiperglucemia se asocia también a un aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno y concentración de citosinas pro-inflamatorias. La gráfica 15 muestra los procesos asociados a descontrol glucémico perioperatorio y los desenlaces desfavorables que esto conlleva. El control óptimo de la glucemia durante el periodo perioperatorio, puede asegurar una transición satisfactoria de los niveles de glucemia por el equipo de salud, a cargo del paciente y posteriormente, al paciente y su familia cuando es dado de alta.^{95,96}



Graf. 15.- La relación entre lesión perioperatoria, hiperglucemia y desenlaces quirúrgicos.⁹⁶

En cuanto a desenlaces quirúrgicos, es limitada la información que apoya la impresión clínica de mayor morbi-mortalidad en pacientes con DM2 sometidos a colecistectomía electiva. Se ha reportado que en los pacientes con colecistitis aguda, la presencia de DM2 se asocia con más colecistectomías de urgencia, complicaciones intraoperatorias, conversión, mortalidad, complicaciones cardiovasculares/renales y peores desenlaces globales comparado con los pacientes no diabéticos.^{97,98} Algunos autores incluso han recomendado realizar colecistectomías profilácticas en pacientes diabéticos con colelitiasis, por el pobre desenlace observado cuando estas se operan de manera aguda.^{51,98,99}

Por otro lado, también se ha observado que cuando los pacientes hipotiroideos son sometidos a cirugía, suelen presentar temperaturas corporales mínimas más bajas; mayor prevalencia de anemia e hipertensión preoperatoria, hipotensión PO y sensibilidad aumentada a los narcóticos y anestésicos, así como mayor riesgo de coma prolongado y paro cardiorrespiratorio.^{7,100-102} En los pacientes hipotiroideos, el metabolismo basal se encuentra disminuido del 55 al 60% de lo normal. Esto es debido a la disminución del contenido y actividad de las enzimas mitocondriales, así como una oxidación de substratos más lenta. En el sistema cardiovascular, se ha observado que los pacientes con hipotiroidismo tienen una disminución en el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo 60% del valor normal, y el periodo telediastólico puede estar prolongado hasta un 40%. El gasto cardiaco puede estar disminuido hasta en un 40% en estos pacientes. Esta depresión miocárdica puede estar dada en parte por la infiltración mixedematosa y la desintegración estructural que se observa en el hipotiroidismo severo. Las anormalidades respiratorias observadas son una disminución de la capacidad máxima de respiración y una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. El estímulo ventilatorio hipóxico puede encontrarse a menos del 14% de los valores normales.⁷ También se ha observado un aumento en el riesgo para la eliminación de fluidos, mayor incidencia de trastornos hidroelectrolíticos, así como trastornos en la coagulación por disminución de la adhesión plaquetaria y niveles bajos de los factores de la coagulación VII, VIII, IX y XI. La sensibilidad aumentada a agentes anestésicos en estos pacientes se cree que se debe a una alteración en la farmacocinética de drogas, secundario a un gasto cardíaco disminuido con tiempos circulatorios lentos, además de hipotermia.¹⁰¹ Por estos motivos, algunos autores recomiendan corregir el hipotiroidismo antes de llevar a un paciente a cirugía. Sin embargo, en una serie más grande no se logró demostrar una mayor tasa de complicaciones perioperatorias cuando se sometieron estos pacientes a cirugía sin corrección previo del hipotiroidismo, aunque este estudio mostró limitantes importantes en su diseño metodológico y análisis.^{100,103}

JUSTIFICACIÓN

La CL es actualmente el estándar de oro para el tratamiento quirúrgico de la colecistolitiasis sintomática. Con el paso del tiempo, se ha observado un aumento significativo en la proporción de pacientes quirúrgicos con el diagnóstico de DM2 y en menor proporción con el diagnóstico de hipotiroidismo clínico. Esto lleva a la necesidad de entender el comportamiento perioperatorio de estos pacientes en procedimientos quirúrgicos específicos, puesto que puede existir importante variabilidad dependiendo del sitio anatómico y circunstancias del paciente cuando se interviene quirúrgicamente. Los estudios científicos publicados que analizan el comportamiento, evolución clínica y desenlaces quirúrgicos en pacientes con DM2 e hipotiroidismo sometidos a CL electiva son extremadamente limitados. Los resultados de estos estudios podrían establecer pautas para el manejo individualizado de la población mexicana con DM2 e hipotiroidismo clínico (como enfermedades individuales y en conjunto) sometidos a CL electiva, incluso estableciendo énfasis en la optimización clínica preoperatoria de estos pacientes. Como resultado, nos llevaría a mejorar los tiempos de estancia PO, menor tasa de complicaciones PO y reducir los costos para los pacientes con estas patologías así como para el sistema de salud en general.

PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El identificar la proporción y tipo de complicaciones perioperatorias en el grupo de pacientes con DM2 e hipotiroidismo clínico sometidos a CL electiva podría orientarnos a estrategias para prevenir estos eventos y mejorar el curso perioperatorio del paciente, ayudando a la vez a reducir costos. Por ello, es importante definir ciertas circunstancias con respecto a estos grupos de pacientes.

- 1) ¿Existen variables demográficas, clínicas y bioquímicas que se asocian a una cirugía con mayor morbilidad (en términos de un mayor tiempo quirúrgico, sangrado o incidentes transoperatorios así como del uso de drenajes) en esta cohorte de pacientes?

- 2) ¿Qué prevalencia tiene la DM2 e hipotiroidismo clínico en nuestra cohorte de pacientes con colecistolitiasis sintomática? ¿Es semejante a la población general de acuerdo a lo reportado en la literatura especializada?
- 3) ¿Cómo afecta la presencia de DM2 o hipotiroidismo clínico el curso perioperatorio de estos pacientes? ¿Tienen una mayor cantidad de síntomas preoperatorios? ¿Tienen mayor descontrol metabólico? ¿Tienen una mayor frecuencia de dislipidemia que el resto de los pacientes de esta cohorte?
- 4) ¿Cuáles son y con qué frecuencia se presentan complicaciones PO en estos dos grupos de pacientes?
- 5) ¿Afectan estas patologías de manera significativa el curso PO de estos pacientes en cuanto al tiempo de estancia hospitalaria total y postoperatoria?
- 6) ¿Cuál es la frecuencia de conversión a cirugía abierta y/o el uso de drenajes en estos grupos de pacientes? ¿Es esta frecuencia mayor que la del promedio reportado?

OBJETIVOS

- 1) *Verificar si existen variables demográficas, clínicas o bioquímicas que alteren el curso PO de los pacientes sometidos a CL electiva.*
- 2) *Determinar la prevalencia de DM2 e hipotiroidismo clínico en nuestra cohorte.*
- 3) *Identificar la proporción, tipo y frecuencia de complicaciones perioperatorias en estos dos grupos de pacientes.*
- 4) *Determinar si la presencia de estas complicaciones afectan el curso PO de estos grupos de pacientes, en cuanto a tiempo de hospitalización PO y total.*
- 5) *Identificar cuáles pacientes requirieron de mayor uso de drenajes postoperatorios y conversión a cirugía abierta.*
- 6) *Identificar factores asociados a una cirugía con mayor grado de dificultad y/o morbilidad en pacientes con DM2 e hipotiroidismo clínico reflejado por tiempo de cirugía, sangrado y uso de drenaje PO.*

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Existe una diferencia importante en cuanto a la tasa, tipo y frecuencia de complicaciones perioperatorias en pacientes con DM2 e hipotiroidismo (por separado y en forma conjunta) sometidos a CL electiva, cuando se comparan con pacientes sanos, además de afectar adversamente el curso trans y postoperatorio reflejado en un mayor tiempo quirúrgico, de estancia postoperatoria y total.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO

Este fue un análisis de cohorte retrospectiva-prospectiva, comparativo para grupos anidados en una cohorte, con un alcance descriptivo-correlacional, donde se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a CL electiva por estancia corta en nuestro departamento del 2007 al 2011. Los pacientes fueron seleccionados de manera sistemática no probabilística.

MUESTRA

Se incluyeron un total de 376 pacientes. Se incluyeron a todos los pacientes de ambos géneros que tenían expediente completo eliminándose a aquellos que fueron operados de manera urgente o con un cuadro de colecistitis agudizada. Se analizaron todas las variables pre, intra y postoperatorias relacionadas a DM2 e hipotiroidismo incluyendo el examen ultrasonográfico. Se utilizó US Siemens Antares Germany curvo ch4/6 -3db 1.5mHz para el diagnóstico de colelitiasis. Se calculó el tamaño muestral *a priori* para una prevalencia mínima del 5% para la enfermedad (para hipotiroidismo, ya que DM2 es mucho más frecuente en nuestra población), considerando una precisión mínima de 5% ó 0.05 (confianza del 95% ó 0.95) en un universo disponible de aproximadamente 100 individuos requiriéndose de al menos 43 individuos de acuerdo al programa utilizado (<http://sampsiz.sourceforge.net/cgi-bin/si.cgi>).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Criterios de inclusión:

- a) Pacientes que cuenten con expediente completo en nuestro instituto.
- b) Pacientes sometidos a CL electiva por el servicio de estancia corta.
- c) US con presencia de litos y/o síntomas compatibles con cólico vesicular y/o diagnóstico previo de coledocolitiasis y/o pancreatitis biliar.

2. Criterios de exclusión:

- a) Pacientes operados de CL por colecistitis aguda.
- b) Pacientes sometidos a colecistectomía abierta de manera inicial por cualquier indicación.
- c) Pacientes oncológicos.

3. Criterios de eliminación

- a) Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.
- b) Pacientes en los que se determine de manera postoperatoria un diagnóstico diferente al de colecistolitiasis, coledocolitiasis o pancreatitis biliar (e.g. tumores malignos).

VARIABLES ANALIZADAS

1.- Edad (años)

2.- Género (0 Mujer, 1 Hombre)

3.- Origen o procedencia (0 se desconoce, 1 DF, 2 estado., 3 estado..)

4.- Talla (cms)

5.- Peso (kgs)

6.- IMC (kg/m²)

7.- Admisión por urgencias (0 No, 1 Si)

8.- Historia de cirugía en abdomen superior (0 No, 1 Si)

9.- Hospitalización previa por colecistitis (0 No, 1 Si)

10.- Colecistitis supurativa o absceso (0 No, 1 Si, 2 Otra, 3 Se desconoce)

11.- Historia de colangitis (0 No, 1 Si, 2 Otra, 3 Se desconoce)

12.- Esteatohepatitis (Grado)

13.- Cirrosis hepática (Grado de Child-Pugh)

- 14.- ASA (Grados)
- 15.- Tiempo quirúrgico (mins en total y clasificado en grupos de: >60, 90 y 120 min.)
- 16.- Sangrado operatorio (ml)
- 17.- Perforación intraoperatoria (0 No, 1 Si)
- 18.- Lesión de la vía biliar (0 No, 1 Si, 2 Se desconoce y tipo según Strasberg)
- 19.- Coledocolitiasis (0 No, 1 Si, 2 Se desconoce)
- 20.- CPRE (0 No, 1 Si, 2 Se desconoce)
- 21.- Pancreatitis (0 No, 1 Si, 2 Se desconoce)
- 22.- DM2 (0 No, 1 Si, 2 Se desconoce)
- 23.- Dislipidemia (0 No, 1 Si)
- 24.- Discinesia vesicular (0 No, 1 Si, 2 Se desconoce)
- 25.- Exploración intraoperatoria de la vía biliar (0 No, 1 Si, 2 Se desconoce)
- 26.- Cardiopatía (0 No, 1 Isquémica, 2 Congestiva, 3 Dilatada, 4 Otra)
- 27.- Hipotiroidismo (0 No, 1 Si, 2 Se desconoce)
- 28.- Enfermedad autoinmune o reumatológica (0 No, 1 Lupus eritematoso sistémico, 2 Artritis reumatoide, 3 Síndrome de Sjögren, 4 Escleroderma, 5 Enfermedades mixtas del tejido colágeno, 6 Otras enfermedades autoinmunes)
- 29.- Otra comorbilidad (0 No, 1 Si)
- 30.- Uso de corticoesteroides u otros inmunosupresores (0 si, 1 No)
- 31.- Diagnóstico preoperatorio (0 Colecistitis crónica alitiásica, 1 Colecistitis crónica litiásica, 2 Aguda, 3 Supurativa (piocolecisto), 4 edematosa (hidrocolecisto), 5 Enfisematosa o gangrenosa, 6 No especificada)
- 32.- Tiempo de evolución de los síntomas (días)
- 33.- Tiempo de aparición de las complicaciones PO (en hrs)
- 34.- Complicaciones (0 No, 1 Si y tipo, 1 fiebre, 2 dolor, 3 nausea, 4 atelectasia, 5 infección de herida, 6 sangrado, 7 sepsis abdominal, 8 Hipoglucemia, 9 hiperglucemia, 10 retención urinaria, 11 Trombosis venosa profunda/Tromboembolia pulmonar, 12 Ictericia, 13 hipertensión arterial, 14 enfermedades cardiovasculares, 15 otras)
- 35.- Dolor postoperatorio (0 No, 1 Si)
- 36.- Reoperación (0 No, 1 Si)

- 37.- Clasificación Clavien-Dindo (0-5)
- 38.- Uso de antibióticos terapéuticos (0 No, 1 Si, 2 No especificado)
- 39.- Uso de drenaje postoperatorio (0 No, 1 Si, 2 No especificado)
- 40.- Conversión a cirugía abierta (0 No, 1 Si, 2 No especificado)
- 41.- Fiebre PO (0 No, 1 Si, 2 No especificado)
- 42.- Ictericia PO (0 No, 1 Si, 2 No especificado)
- 43.- Náusea PO (0 No, 1 Si, 2 No especificado)
- 44.- Estudios de laboratorio preoperatorios (Los más recientes previos al procedimiento quirúrgico)
- a. Perfil del lípidos (Niveles séricos de triglicéridos (mg/dl), colesterol total (mg/dl), LDL y HDL (mg/dl)). Esta prueba se toma en todos los pacientes con al menos 12 horas de ayuno.
 - b. Biometría hemática (Leucocitos totales(mil/mm³), Neutrófilos(uL/%), Eosinófilos (uL/%), Basófilos (uL/%), Linfocitos (uL/%), Monocitos (uL/%), hemoglobina(g/dl), Hematocrito(%), Hemoglobina media corpuscular (pg), Concentración media de hemoglobina corpuscular (%), Eritrocitos(mil/mm³), volumen corpuscular medio (fL), plaquetas(mil/mm³)
 - c. Glucosa sérica (mg/dL)
 - d. Perfil de funcionamiento hepático (Bilirrubina total, indirecta y directa(mg/dl), proteínas totales(g/dl), AST y ALT(UI/L), fosfatasa alcalina(UI/L), albúmina(g/dl) y globulinas(mg/dl))
 - e. Pruebas de función tiroidea (cT3(ng/dl), TT4(μg/dl), TT3(ng/dl), T3 libre(pg/ml), TSH(μU/ml) y tiroglobulina(ng/dl)
 - f. Calcio sérico (mg/dL)
- 45.- US preoperatorio
- a. Engrosamiento de pared (0 No, 1 Si, 2 No especificado)
 - b. Tamaño de la vesícula (cms)
 - c. Diámetro del colédoco (mm)
 - d. Líquido perivesicular (0 No, 1 Si, 2 No especificado)

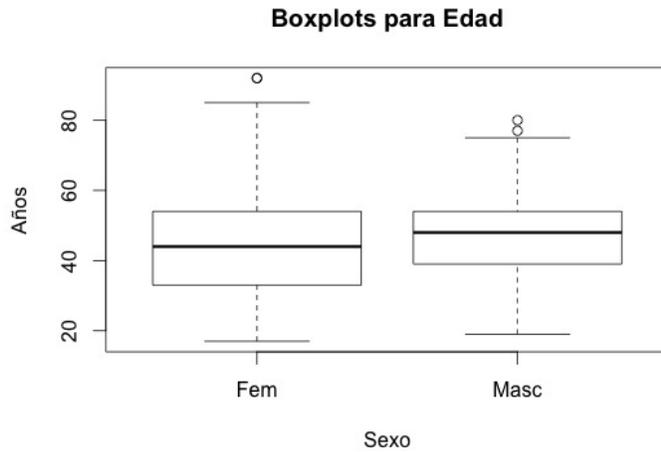
- e. Litiasis (0 No, 1 Si, 2 No especificado)
- f. Lodo biliar (0 No, 1 Si, 2 No especificado)
- g. Aire perivesicular (0 No, 1 Si, 2 No especificado)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis estadístico mediante el programa IBM SPSS Statistics software versión 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL) y MS Excel 2011 para Mac versión 12.2.6. Se realizó análisis estadístico descriptivo e inferencial comparativo dependiendo del escalamiento natural de cada una de las variables incluidas. Se analizaron diferentes variables demográficas (como edad, género, etc.), clínicas (dolor, IMC, ictericia, evolución PO, etc.), paraclínicas (resultados de imagen, patología y laboratorios). Las variables dimensionales se compararon mediante la prueba t de Student para muestras independientes, tau de Kendall para las variables ordinales y chi cuadrada para las variables dicotómicas. Se realizó análisis bivariado y multivariado para todas las variables que pueden tener efecto sobre las variables dependientes (e.g. frecuencia de complicaciones, tiempo de estancia, etc.). El análisis también se ajustó a probables variables confusoras como la edad, IMC, administración de corticoesteroides y otros inmunomoduladores entre otras variables. Se consideró como estadísticamente significativo cualquier valor de $p \leq 0.05$ ó 5% (error alfa) para una prueba de hipótesis de dos colas.

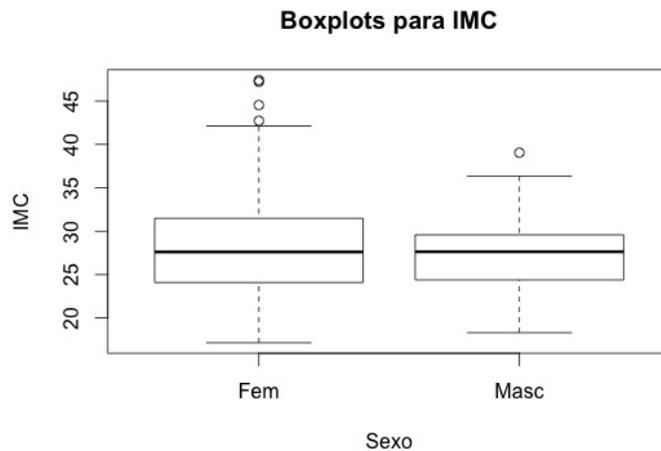
RESULTADOS

De los 376 pacientes estudiados, 40 (10.6%) tuvieron el diagnóstico de hipotiroidismo, 41 (10.9%) de DM2, 4 (1.1%) DM2 + hipotiroidismo y 295 (78%) ninguna de estas enfermedades (denominado *grupo control*). La mayoría de los pacientes fueron del género femenino (78.5%), con una edad promedio \pm DE de 45.7 \pm 14.6 (rango 17-92) años (Graf. 16).



Graf. 16.- Boxplots para edad por sexo.

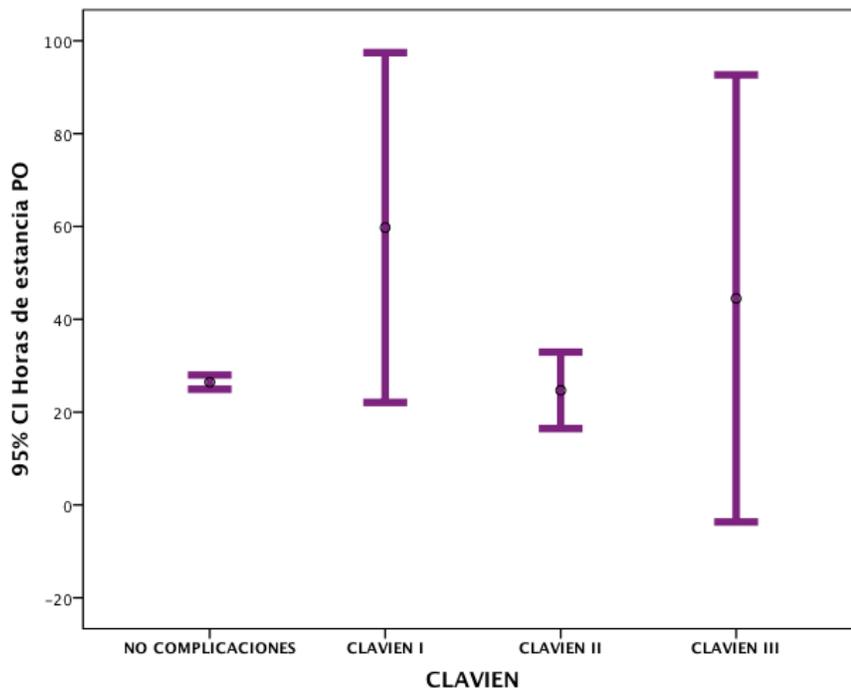
El 31.5% fueron considerados obesos en base al IMC ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)(Graf. 17).



Graf. 17.- Boxplots para IMC por sexo.

El resto de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes se muestran en la tabla 2. El US reportó un signo de Murphy presente en 9 pacientes (2.3%), con un grosor promedio \pm DE de la pared vesicular de $3.61\pm 3.5 \text{ mm}$ (rango 0-13 mm) con presencia de líquido perivesicular en 13 casos (3.4%), litiasis en 304 (80%) y lodo

biliar en 43 (11.4%). En ningún paciente se reportó la presencia de aerobilia. Las características perioperatorias y en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica (vesícula biliar) se muestran en la tabla 3. De manera PO, el 85.9% de los pacientes no tuvieron ninguna complicación (Clavien-Dindo), 9.5% Clavien-Dindo I, 3.5% Clavien-Dindo II, 1.1% Clavien-Dindo III. Pudimos observar un mayor tiempo de estancia PO en pacientes que tuvieron alguna complicación (Graf. 18)

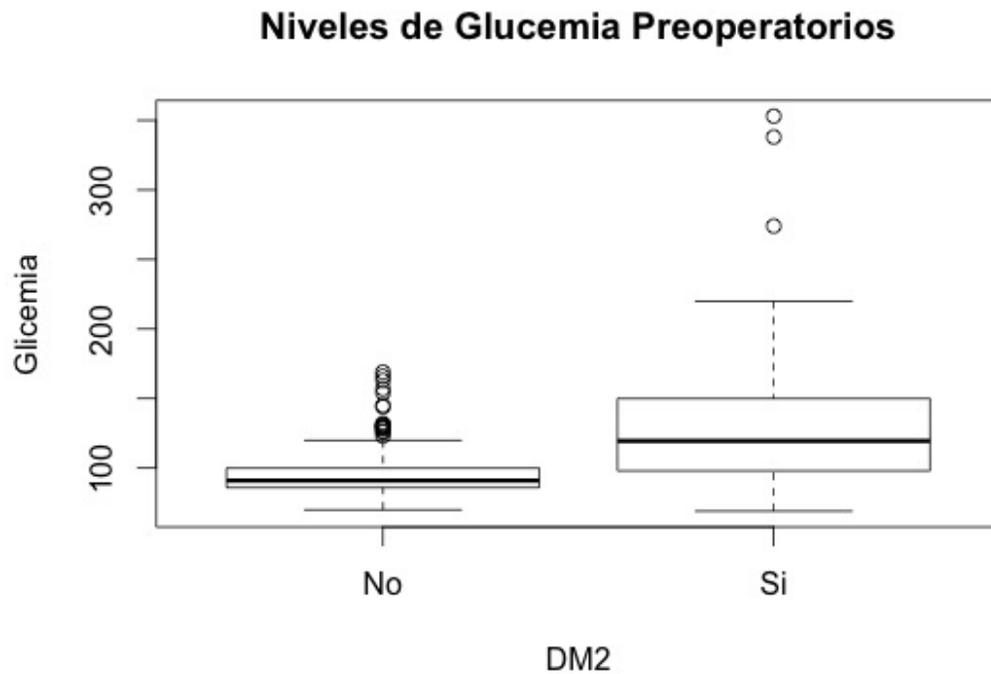


Graf. 18.- Relación entre tipo de complicación según CD y tiempo de estancia PO.

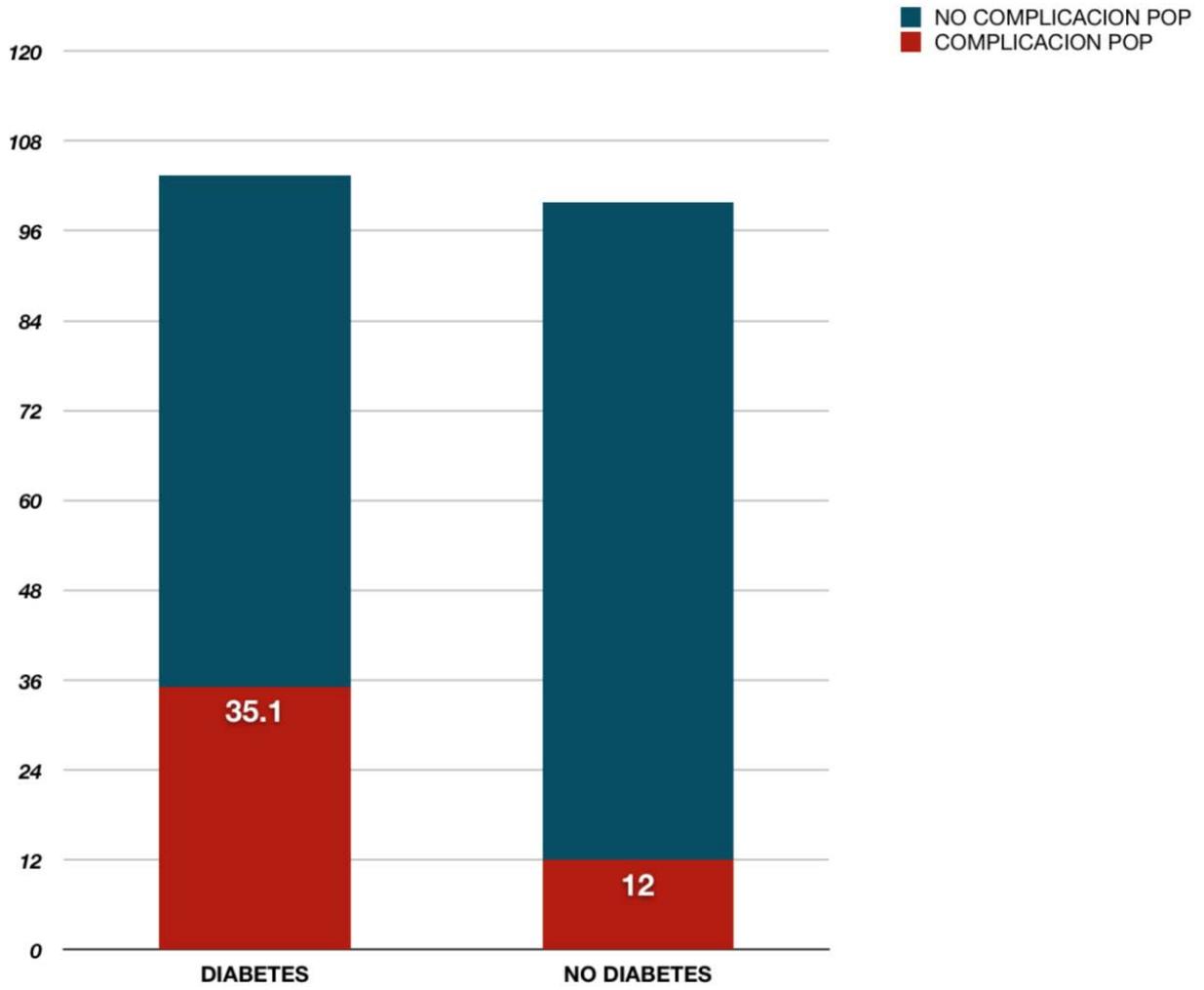
Diabetes mellitus tipo 2

Cuando se compararon los pacientes solo con DM2 (n=41) respecto al grupo control (n=295) pudimos observar que los pacientes con DM2 tenían una proporción de ASA más alto (*Chi cuadrada; p=0.0001*), eran de edad mayor (51.9 ± 12.5 vs. 43.6 ± 14.3 respectivamente, *t-test, p=0.0001*), tenían un IMC más alto (30.2 ± 4.8 vs. 27.4 ± 4.6 , *t-test, p=0.0001*), mayor porcentaje de obesidad (48.6 vs. 25%, $p=0.001$), niveles de glucemia preoperatoria más altos (142.1 ± 69.1 vs 94.5 ± 14.9 , *t-test, p=0.0001*)(Graf. 19), mayor cardiopatía pre-existente (19 vs 1.7%, *Chi cuadrada,*

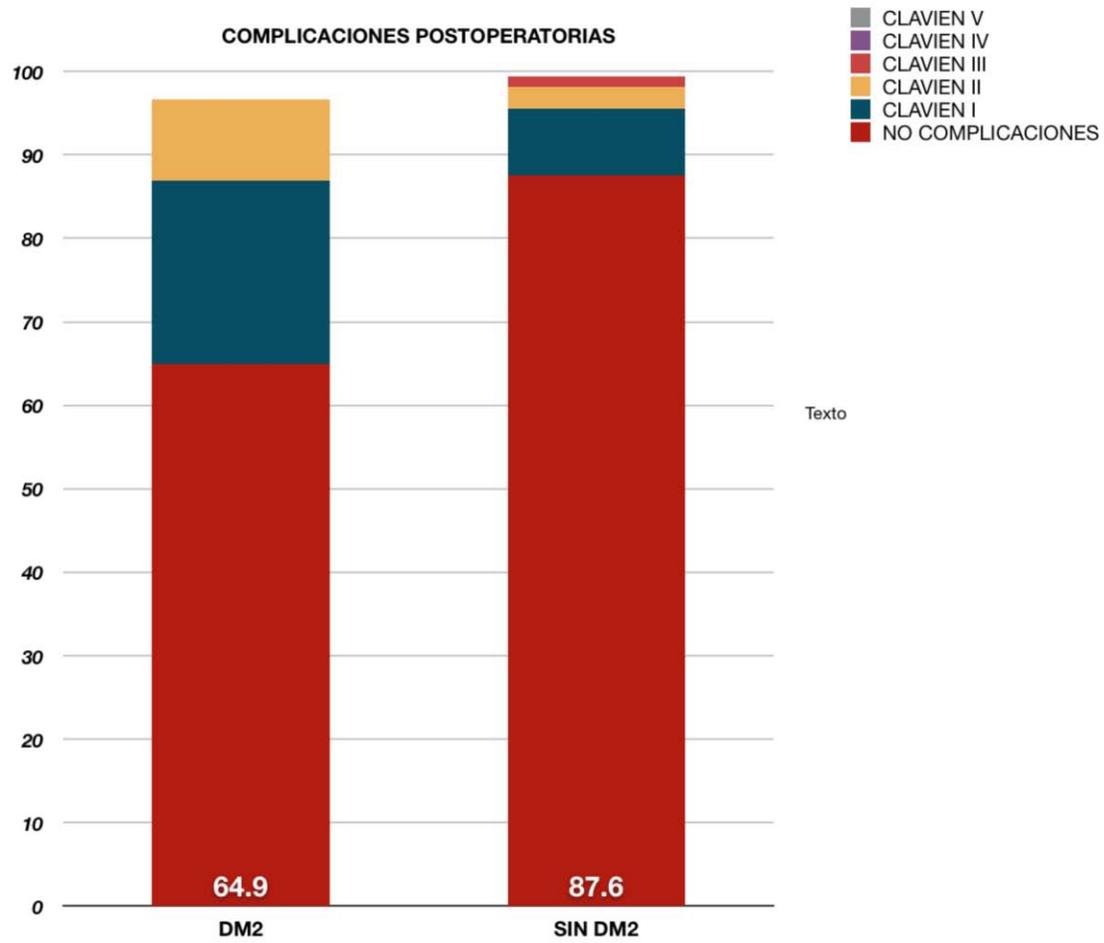
$p=0.0001$), esteatosis hepática (37.8 vs. 19.3%, *Chi cuadrada*, $p=0.007$) y cirugía abdominal previa (32.4 vs. 15.2%, *Chi cuadrada*, $p=0.022$), un tiempo de estancia PO más prolongada (54.8 ± 101.7 vs. 27 ± 15.4 hrs, *t-test*, $p=0.001$), al igual que el tiempo de estancia total (67.4 ± 106.4 vs. 40.6 ± 42.6 , *t-test*, $p=0.03$), mayor porcentaje de pacientes con uso de drenaje PO (8, 21.6% vs. 40, 13.6%, *Chi cuadrada*, $p=0.047$), y un porcentaje más alto de complicaciones PO (35.1 vs. 12%, *Chi cuadrada*, $p=0.002$)(Graf. 20) sobre todo Clavien-Dindo 1 y 2 (Graf. 21). La frecuencia y proporción de complicaciones en pacientes con DM2 fueron: fiebre en 4 pacientes(30%), hiperglucemia en 4(30%), descontrol de tensión arterial en 2(15%), sangrado en 1(7%), infección de la herida quirúrgica en 1(7%) e ictericia en 1 paciente (7%). (Tabla 4).



Graf. 19.- Boxplots para niveles de glucemia preoperatorios en pacientes con DM2 versus controles.



Graf. 20.- Porcentaje de complicaciones PO totales en DM2 vs No diabéticos.



Graf. 21.- Complicaciones PO basada en la clasificación Clavien-Dindo en pacientes con DM2 vs grupo control.

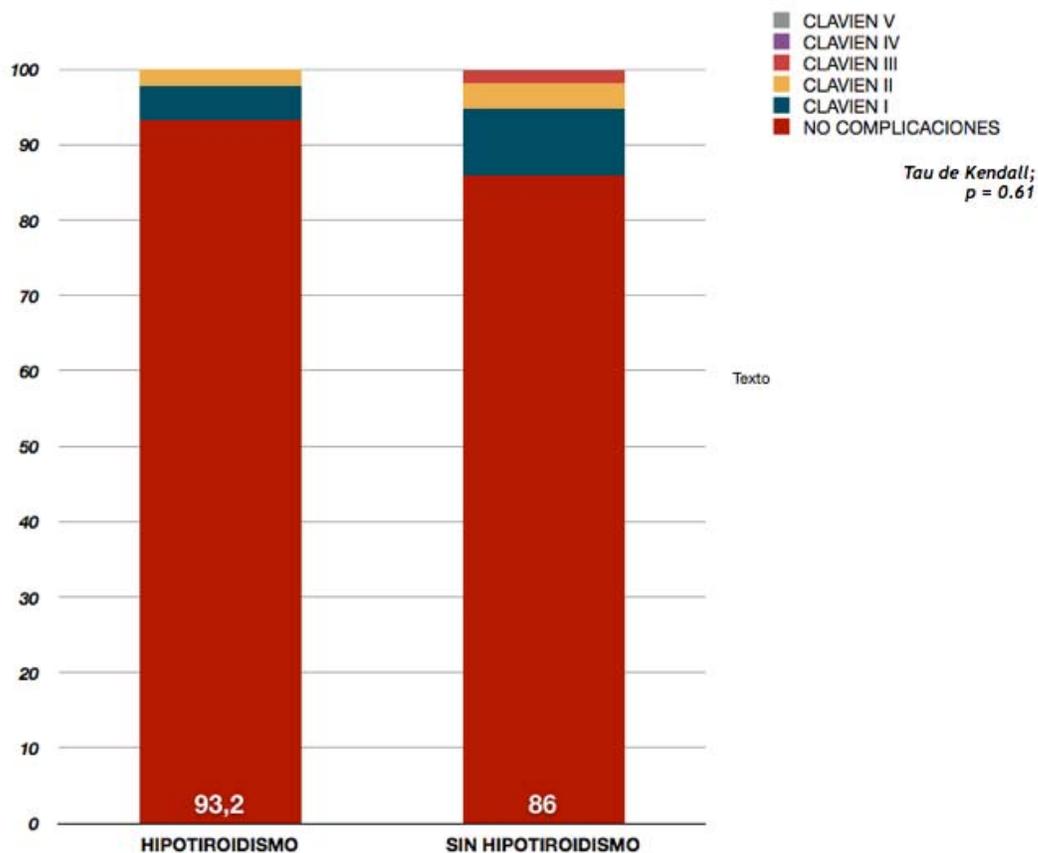
Complicaciones PO en el grupo con DM2

Tipo de Complicación PO	Frecuencia de Complicación (%)
Fiebre	4 (30%)
Hiper glucemia	4 (30%)
Descontrol de tensión arterial	2 (15%)
Sangrado	1 (7%)
Infección de herida	1 (7%)
Ictericia	1 (7%)

Tabla. 4.- Tipo y frecuencia de complicaciones PO en pacientes con DM2 sometidos a CL con respecto al número total de pacientes con DM2 que tuvieron alguna complicación PO.

Hipotiroidismo

Cuando se compararon los pacientes con hipotiroidismo (n=40) respecto al grupo control, (n=295) pudimos observar que los pacientes con hipotiroidismo la mayoría eran del sexo femenino (95%), eran de mayor edad (49.2 ± 13.3 vs. 43.6 ± 14.3 años, *t-test*, $p=0.0001$), tenían un IMC mayor (29.7 ± 6.5 vs. 27.4 ± 4.6 kg/m², *t-test*, $p=0.0001$) y un porcentaje de obesidad más alto (42.5 vs. 25%, *Chi cuadrada*, $p=0.001$) al igual que de esteatosis hepática (37.5 vs. 19.3%, *Chi cuadrada*, $p=0.007$), y niveles menores de cT3 (0.46 ± 0.22 vs. 2.8 ± 8.8 UI/ml?, *t-test*, $p=0.006$). Las complicaciones PO en pacientes con hipotiroidismo se clasificaron usando la escala de Clavien-Dindo, donde la mayoría fueron tipo I y II (Graf. 22)



Graf. 22.- Complicaciones PO basada en la clasificación Clavien-Dindo en pacientes con hipotiroidismo vs grupo control.

DM2 más Hipotiroidismo

Cuando se compararon los pacientes con DM2 más hipotiroidismo ($n=4$) con el grupo control ($n=295$) pudimos observar que los pacientes con DM2 más hipotiroidismo presentaron una edad promedio \pm DE de 53.5 ± 10.8 años, siendo el 100% del sexo femenino, con un mayor IMC en los pacientes con hipotiroidismo respecto al grupo control (32.3 ± 3.7 vs. 27.4 ± 4.6 kg/m² respectivamente, *t-test*, $p=0.0001$), mayor porcentaje de obesidad (75 vs. 25% respectivamente, *Chi cuadrada*, $p=0.001$), mayor frecuencia de dislipidemia (75 vs. 29.9% respectivamente, *Chi cuadrada*, $p=0.15$) y un mayor porcentaje de cardiopatía (25 vs. 1.7% respectivamente, *Chi cuadrada*, $p=0.0001$), así como una mayor frecuencia de

esteatosis hepática (75 vs. 19.3% respectivamente, *Chi cuadrada*, $p=0.007$), mucho mayor frecuencia de discinesia vesicular (25 vs. 0.03% respectivamente, *Chi cuadrada*, $p=0.0001$), niveles más altos de glucosa sérica (111.8 ± 10.1 vs. 94.5 ± 14.9 mg/dL, *t-test*, $p=0.0001$), niveles más altos de cT3 (19.2 ± 26.6 vs. 2.8 ± 8.8 ng/dl, *t-test*, $p=0.006$) y un tiempo de cirugía mayor a los 120 minutos (100 vs. 37%, *Chi cuadrada*, $p=0.009$). Sin embargo, este grupo de pacientes no presentó complicaciones PO aparentes ni requirió un mayor uso de drenaje en el sitio de la cirugía. De manera interesante, los niveles de T4 fueron también más bajos respecto al grupo control (84.2 ± 10.4 vs. 107.1 ± 25.8 µg/dl respectivamente, *t-test*, $p=0.06$), aunque esto no alcanzó significancia matemática muy probablemente debido al tamaño reducido de este subgrupo ($n=4$).

Tabla 2.- Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en los pacientes del grupo general, con DM2, hipotiroidismo y ambos.

	DM2 (n=41)	Hipotiroidismo (n=40)	Sin DM2 o HPT (n=295)	Ambos (n=4)	p*
Edad	51.9±12.5	49.2±13.3	43.6±14.3	53.5±10.8	0.0001
Género femenino (%)	28(75.7)	38(95)	225(76.3)	4(100)	0.04
IMC	30.2±4.8	29.7±6.5	27.4±4.6	32.3±3.7	0.0001
Obesidad (%)	18(48.6)	17(42.5)	74(25)	3(75)	0.001
Dislipidemia (%)	21(56.7)	31(77.5)	88(29.9)	3(75)	0.13
Grado esteatosis					0.007
0	0	0	1(1.7)	0	
1	5(35.7)	2(13.3)	29(50)	1(33.3)	
2	3(21.4)	10(66.7)	23(39.7)	2(66.7)	
3	6(42.9)	3(20)	5(8.6)	0	
Total	14(37.8)	15(37.5)	57(19.3)	3(75)	
ASA (%)					0.0001
1	1(2.8)	2(5.1)	166(57)	0	
2	27(75)	35(89.7)	118(40.5)	4(100)	
3	8(22.2)	2(5.1)	7(2.4)	0	
Tiempo de evolución (días)	224.9±303.7	271.3±409.8	580.6±1217.2	665.8±1007.0	0.19
Tiempo de estancia PO (hrs)	54.8±101.7	26.9±14.2	27±15.4	25±12.2	0.001
Tiempo estancia total (hrs)	67.4±106.4	38.3±36.2	40.6±42.6	30.8±12.4	0.03
Discinesia vesicular (%)	1(2.7)	1(2.5)	1(0.03)	1(25)	0.0001

Triglicéridos	190.5±90.8	157.7±73.7	165.9±82.5	189.2±58.1	0.44
Colesterol total	192.9±32.9	191±35.4	188.1±37.2	176.2±16.5	0.81
LDL	108.1±32.1	113.4±30.4	114.2±31.4	94.4±25.1	0.57
HDL	46.2±22.6	43.8±19.3	42.9±16.1	43.7±6.2	0.88
Leucocitos	8.0±2.9	8.0±2.6	7.3±2.2	7.7±0.4	0.15
Hemoglobina	14.1±1.9	14±1.6	14.7±1.6	13.7±0.8	0.02
Plaquetas	258.3±109.3	289.1±88.3	268.7±78.2	274±123.2	0.41
Glucosa	142.1±69.1	94.9±14.3	94.5±14.9	111.8±10.1	0.0001
Bilirrubina total	1.03±1.3	1.01±1.5	0.83±0.6	0.5±0.1	0.32
Bilirrubina directa	0.2±0.2	0.3±0.8	0.2±0.3	0.1±0.04	0.65
ALT	38±34.8	72.8±207.2	44.8±69.8	36±20.5	0.37
AST	39.6±37.9	55.6±119.1	34.4±56.8	31.7±16.1	0.34
Fosfatasa alcalina	115.8±124.8	86.4±40	99.2±92.3	76.7±22.0	0.59
Albúmina	3.8±0.7	5.2±6.8	3.9±0.4	4.2±0.71	0.02
Globulinas	3.0±0.5	3.0±0.45	3.2±2.2	2.8±0.76	0.96
cT3	2.63±8.4	0.46±0.22	2.8±8.8	19.2±26.6	0.006
T3	1.5±0.34	1.7±0.4	1.8±0.4	1.6±0.4	0.22
T4	121.1±27.4	111.9±26.5	107.1±25.8	84.2±10.4	0.06
TSH	2.4±1.8	1.8±3.1	2.3±1.7	1.9±1.5	0.74
Tiroglobulina	13.3±18.9	22.9±53.9	10.8±11.7	1.9±2.6	0.45
Calcio	8.7±0.9	9.4±0.86	9±1.02	9.9±0.0	0.33

* El valor de p muestra el contraste estadístico entre el valor observado para el grupo de pacientes con DM2 e hipotiroidismo respecto al de pacientes general.

Tabla 3.- Características perioperatorias y del análisis histopatológico de la vesícula biliar en los pacientes del grupo general, con DM2, hipotiroidismo y ambos.

	DM2 (n=41)	Hipotiroidismo (n=40)	Sin DM2 o HPT (n=295)	Ambos (n=4)	p*
Cirugía abdominal previa (%)	12(32.4)	7(17.5)	45(15.2)	2(50)	0.022
Cardiopatía (%)	7(19)	2(5)	5(1.7)	1(25)	0.0001
Tiempo operatorio (mins)	103.8±3 5.6	114.3±41.3	115.1±40.6	127.3±4.9	0.4
Cirugía mayor a 120m (%)	8(22)	18(45)	110(37)	4(100)	0.009
Sangrado (cc)	69.9±83. 5	67.4±105.1	74.8±104.4	55±33.2	0.95
Perforación intraop (%)	2(5.4)	1(2.5)	17(5.7)	1(25)	0.31
Lesión vía biliar (%)	1(2.7)	0	2(0.7)	0	0.54
Coledocolitiasis (%)	0	2(5)	10(3.3)	0	0.62
CPRE (%)	1(2.7)	0	14(4.7)	0	0.49
Exploración vía biliar (%)	2(5.4)	1(2.5)	4(1.4)	0	0.36
Conversión (%)	1(2.7)	2 (5)	11(3.7)	0	0.93
Complicaciones pop (%)	13(35.1)	4(10)	36(12)	0	0.002
Tiempo de complicación en hrs	13.7±10. 6	32.6±101.3	31.9±72.9	-	0.66
Clavien-Dindo (%)					0.02
0	24(64.9)	36(92.3)	254(87.6)	4(100)	
I	9(24.3)	2(5.1)	24(8.3)	0	
II	4(10.8)	1(2.6)	8(2.8)	0	
III	0	0	4(1.4)	0	
Dolor pop (%)	7(18.9)	10(25)	44(15)	1(25)	0.38
Reoperación (%)	0	0	2(0.7)	0	0.91

<i>Fiebre (%)</i>	3(8.1)	0	8(2.7)	0	<i>0.19</i>
<i>Ictericia (%)</i>	1(2.7)	1(2.5)	3(1)	0	<i>0.75</i>
<i>Náusea (%)</i>	3(8.1)	5(12.5)	23(7.8)	0	<i>0.67</i>
<i>Drenaje (%)</i>	8(21.6)	5(12.5)	40(13.6)	0	<i>0.047</i>
<i>Engrosamiento pared vesicular (%)</i>	10(27)	4(10)	71(24)	2(50)	<i>0.92</i>
<i>Infección de herida (%)</i>	1(2.7)	1(2.5)	3(1)	0	<i>0.75</i>
<i>Patología</i>					
<i>Largo vesícula biliar</i>	7.1±1.7	7.0±2.0	7.2±1.8	5.1±1.2	<i>0.25</i>
<i>Ancho vesícula biliar</i>	2.9±1.0	2.7±0.8	3±0.9	2.5±0.5	<i>0.41</i>
<i>Profundo vesícula biliar</i>	1.7±1.0	1.8±0.9	2±1.3	1.0±0.0	<i>0.72</i>

** El valor de p muestra el contraste estadístico entre el valor observado para el grupo de pacientes con DM2 e hipotiroidismo respecto al de pacientes general.*

DISCUSIÓN

La CL se realiza cada vez con más frecuencia para tratar patologías agudas y crónicas de la vesícula biliar. Las complicaciones PO serias (lesión de vía biliar, sangrado que requiera re-intervención, daño a órgano sólido o víscera hueca) tienen una incidencia del 1-3% de acuerdo a lo reportado en la literatura mundial.^{104,105} Aunque la tasa de complicaciones suele ser baja, cuando éstas se presentan pueden ser severas y causar discapacidad importante al paciente.^{104,105}

Se ha reconocido que los pacientes con DM2 sometidos a procedimientos quirúrgicos presentan una mayor tasa de morbi-mortalidad comparada con los pacientes sanos, sobre todo en pacientes que no tienen un adecuado control glucémico perioperatorio.¹⁰⁶ Los estudios han comprobado esta relación en pacientes con colecistitis aguda sometidos a colecistectomía.⁹⁷ Sin embargo, existe controversia en cuanto a los niveles óptimos de glucemia perioperatorio, especialmente por que el control agresivo se asocia con eventos de hipoglucemia.¹⁰⁶ En nuestro análisis pudimos observar que los pacientes con DM2 que tuvieron alguna complicación tuvieron una glucemia promedio de 153.33 ± 86.46 mg/dl, mientras los pacientes con DM2 pero sin complicaciones tuvieron una glucemia promedio de 133.00 ± 56.14 mg/dl. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (*t-test, p=0.46*).

Los grados de riesgo anestésico-quirúrgico de acuerdo a la clasificación propuesta por la ASA también resultaron significativamente mayores en los pacientes con DM2 comparados contra el grupo control, especialmente en relación a la clasificación ASA II (si su DM2 estaba bajo buen control) y III (si tenía pobre control de DM2). Si bien, se ha estudiado la morbilidad peri-operatoria de los pacientes con DM2, existen escasos estudios que analicen esta relación en pacientes sometidos a CL electivas. Algunos autores sugieren que la presencia de DM2 por sí sola, no afecta el pronóstico de los pacientes que requieren colecistectomía.^{107,108} En nuestro estudio pudimos observar una frecuencia de complicaciones PO significativamente más alta en los pacientes con DM2 cuando se compararon contra el grupo control (*OR= 3.34*,

IC_{95%} 1.59-7.03; Chi cuadrada $p=0.0009$), siendo las complicaciones PO más comunes Clavien-Dindo tipo I, incluyendo fiebre, descontrol glucémico y descontrol de la presión arterial (hipertensión arterial sistémica). Observamos un tiempo de estancia PO más prolongado en el grupo de pacientes con DM2 así como tiempo de estancia total mayor, esto probablemente debido a que los pacientes que presentan fiebre PO requieren de vigilancia más estrecha, demorando su alta hospitalaria. Además, los pacientes con descontrol glucémico e hipertensión arterial sistémica requieren de medidas farmacológicas adicionales para su normalización o estabilización antes de poder ser dados de alta. Asimismo, los pacientes con DM2 requirieron mayor uso de drenaje PO, esto pudiendo estar en relación a una cirugía más complicada por la alta prevalencia de esteatosis hepática en esta población y mayores cambios inflamatorios crónicos de la vesícula biliar por neuropatía visceral.^{109,110} Sin embargo, no se observó una mayor necesidad de conversión a cirugía abierta en este grupo de pacientes.

En nuestra cohorte, observamos un número significativo de pacientes con hipotiroidismo clínico ($n=44$; 10.6%), lo que pudiera representar una correlación con colelitiasis debido a la mayor incidencia de dislipidemia en estos pacientes. Cabe mencionar que esta proporción de pacientes con hipotiroidismo tal vez subrepresente o no represente a todos los pacientes en nuestra cohorte, puesto que un porcentaje considerable de pacientes del grupo denominado control no contaba con pruebas de función tiroidea dada la naturaleza observacional y retrospectiva de nuestro estudio. Además, una muy alta proporción de los pacientes diagnosticados con hipotiroidismo muy probablemente estaban recibiendo ya sustitución hormonal a base de levotiroxina, práctica rutinaria en nuestro instituto antes de llevar a un paciente a cirugía. Por tanto, todos estos factores podrían sesgar potencialmente el estudio hacia un mayor error tipo dos o beta, por lo que nuestras conclusiones podrían estar limitadas. A pesar de estas condicionantes, el grupo de pacientes con hipotiroidismo de nuestra cohorte mostró una mayor edad, mayor IMC, mayor porcentaje de obesidad y esteatosis hepática así como niveles más bajos de cT3 en relación al grupo control. Sin embargo, la presencia de hipotiroidismo al parecer no

afectó el curso postoperatorio de los pacientes sometidos a CL ni se asoció a una mayor frecuencia de complicaciones PO como se ha reportado por algunos autores.^{7,100-102} Con estos resultados demostramos que en nuestra población, la presencia de hipotiroidismo no se asocia a una mayor frecuencia de complicaciones ni de estancia, aunque la característica más importante de esta subpoblación fue un IMC mayor.

Los pacientes con DM2 más hipotiroidismo ($n=4$), presentaron una proporción más alta de obesidad, cardiopatía, dislipidemia, esteatosis hepática así como niveles de cT3 más altos que los pacientes con DM2 e hipotiroidismo aislado y respecto al grupo control. Sin embargo, estos pacientes tampoco presentaron una mayor tasa de complicaciones ni mayor uso de drenajes PO, aunque si se observó una proporción importante de casos con un tiempo quirúrgico mayor a los 120 minutos. No existen estudios que analicen los desenlaces quirúrgicos después de CL específicamente en pacientes con estas dos enfermedades en combinación. Además, en nuestra cohorte solamente encontramos 4 pacientes con estas características, por lo que es difícil llegar a una conclusión en este grupo.

CONCLUSIONES

En base a los resultados de nuestro estudio, podemos concluir que los pacientes con DM2 presentaron una tasa de complicaciones perioperatoria mayor ($OR=3.34$, $IC_{95\%}$ 1.59-7.03; *Chi cuadrada* $p=0.0009$), siendo las más comunes fiebre (30%), hiperglucemia PO ó descontrol metabólico (30%) e hipertensión arterial sistémica PO (15%), un tiempo de estancia PO más prolongado (54.8 ± 101.7 vs. 27 ± 15.4) así como tiempo de estancia total mayor (67.4 ± 106.4 vs. 40.6 ± 42.6 hrs). Además, los pacientes con DM2 requirieron un mayor uso de drenaje PO (21.6 vs. 13.6%) en relación a los pacientes del grupo control. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la necesidad de conversión a cirugía abierta ni en características del US diagnóstico.

De manera interesante, observamos también una proporción importante de pacientes con hipotiroidismo clínico en nuestra cohorte (10.9%), sin embargo estos pacientes presentaron una tasa de complicación similar a los pacientes del grupo control. A pesar de estos hallazgos, las recomendaciones generales en la literatura internacional son sustituir hormonalmente a estos pacientes de manera preoperatoria, alcanzando el eutiroidismo bioquímico de manera preoperatoria con el objeto de evitar una mayor tasa de complicaciones PO (e.g. coma mixedematoso) como se ha documentado en muchas series en la literatura internacional .

En resumen, los pacientes con DM2 continúan siendo un grupo quirúrgico vulnerable. Estos pacientes presentan una mayor ocurrencia de complicaciones PO aún cuando son sometidos a CL de manera electiva en nuestro instituto. Nuestra recomendación va de acuerdo con lo documentado en la literatura internacional en cuanto a lograr un óptimo control metabólico preoperatorio con el objeto de disminuir y evitar las comorbilidades asociadas. Esto indudablemente podría asegurar mejores resultados quirúrgicos en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1(Supplement_1):S14-S80. doi:10.2337/dc14-S014.
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición México. November 2012:1-4.
3. Schroeder S. Perioperative Management of the Patient with Diabetes Mellitus. *Clin Podiatr Med Surg*. 2014;31:1-10. doi:10.1016/j.cpm.2013.10.002.
4. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults. *Endocrine Practice*. 2012;18(6):1-41.
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 87(2):489-499. doi:http://dx.doi.org/10.1210/jc.87.2.489.
6. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and Control of Iodine Deficiency in Pregnant and Lactating Women and in Children Less Than 2-years-old: Conclusions and Recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition*. 2007;10(12A):1606-1611. doi:10.1017/S1368980007361004.
7. Brajkovich IE, Mashiter K, Joplin GF, Cassar J. Serum T4, T3, and TSH levels in primary hypothyroidism during replacement therapy with thyroxine. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 1983;32(8):745-747. doi:10.1016/0026-0495(83)90101-4.
8. Wood AJJ, Surks MI, Sievert R. Drugs and Thyroid Function. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(25):1688-1694. doi:10.1056/NEJM199512213332507.
9. Gordon MB, Gordon MS. Variations in Adequate Levothyroxine Replacement Therapy in Patients with Different Causes of Hypothyroidism. *Endocrine Practice*. 1999;5(5):233-238. doi:10.4158/EP.5.5.233.
10. Rosenbaum RL, Barzel US. Levothyroxine Replacement Dose for Primary Hypothyroidism Decreases with Age. *Ann Intern Med*. 1982;96(1):53-55. doi:10.7326/0003-4819-96-1-53.
11. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751. doi:10.1089/thy.2014.0028.
12. Woeber KA. Levothyroxine Therapy and Serum Free Thyroxine and Free Triiodothyronine Concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2014;25(2):106-109. doi:10.1007/BF03343972.
13. Völzke H, D R, J U. Association Between Thyroid Function and Gallstone Disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(35):5530-5534. doi:10.3748/wjg.v11.i35.5530.
14. Honore L. A Significant Association Between Symptomatic Cholesterol Cholelithiasis and Treated Hypothyroidism in Women. 1998;2(3):199-203.
15. Strasberg S. The Pathogenesis of Cholesterol Gallstones—A Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 1998;2(2):109-125. doi:10.1016/S1091-255X(98)80001-2.

16. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(4):526-921. doi:10.1001/archinte.160.4.526.
17. Laukkarinen J, Kiudelis G, Lempinen M, et al. Increased Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Common Bile Duct Stone Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4260-4264. doi:10.1210/jc.2007-1316.
18. Canaris G, Manowitz N, Mayor G. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160:526-534.
19. Laukkarinen J, Sand J, Nordback I. The Underlying Mechanisms: How Hypothyroidism Affects the Formation of Common Bile Duct Stones—A Review. *HPB Surgery*. March 2012:1-8. doi:10.1155/2012/102825.
20. Laukkarinen J, Sand J, Saaristo R. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? *Surgery*. 2003;133(3):288-293. doi:10.1067/msy.2003.77.
21. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011;5(1):76-84. doi:10.2174/1874192401105010076.
22. Viguerie N, Millet L, Avizou S, Vidal H, Larrouy D, Langin D. Regulation of Human Adipocyte Gene Expression by Thyroid Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):630-634. doi:10.1210/jcem.87.2.8200.
23. Teixeira PDFDS, Reuters VS, Ferreira MM, et al. Lipid Profile in Different Degrees of Hypothyroidism and Effects of Levothyroxine Replacement in Mild Thyroid Failure. *Translational Research*. 2008;151(4):224-231. doi:10.1016/j.trsl.2007.12.006.
24. Inkinen J, Sand J, Arvola P, Pörsti I, Nordback I. Direct Effect of Thyroxine on Pig Sphincter of Oddi Contractility. *Digestive Diseases and Sciences*. 2001;46(1):182-186. doi:10.1023/A:1005674211976.
25. Cicala M. Increased Sphincter of Oddi Basal Pressure in Patients Affected by Gall Stone Disease: A Role for Biliary Stasis and Colicky Pain? *Gut*. 2001;48(3):414-417. doi:10.1136/gut.48.3.414.
26. Bakker O, Hudig F, Meijssen S, Wiersinga WM. Effects of Triiodothyronine and Amiodarone on the Promoter of the Human LDL Receptor Gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998;249(2):517-521. doi:10.1006/bbrc.1998.9174.
27. Tan KCB, Shiu SWM, Kung AWC. Plasma Cholesteryl Ester Transfer Protein Activity in Hyper- and Hypothyroidism 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(1):140-143. doi:10.1210/jcem.83.1.4491.
28. Lagrost L. Regulation of Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Activity: Review of in Vitro and in Vivo Studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*. 1994;1215(3):209-236. doi:10.1016/0005-2760(94)90047-7.
29. Pearce EN. Hypothyroidism and Dyslipidemia: Modern Concepts and Approaches. *Current Cardiology Reports*. 2004;6(6):451-456. doi:10.1007/s11886-004-0054-3.
30. de Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and Apolipoprotein B Plasma Concentrations in Hypothyroid, Euthyroid, and Hyperthyroid Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(1):121-126. doi:10.1210/jcem.76.1.8421075.

31. Prieur X, Huby T, Coste H, Schaap FG, Chapman MJ, Rodriguez JC. Thyroid Hormone Regulates the Hypotriglyceridemic Gene APOA5. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(30):27533-27543. doi:10.1074/jbc.M503139200.
32. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2006;19(3):310-316. doi:10.3122/jabfm.19.3.310.
33. Al-Tonsi AA, Abdel-Gayoum AA, Saad M. The Secondary Dyslipidemia and Deranged Serum Phosphate Concentration in Thyroid Disorders. *Experimental and Molecular Pathology*. 2004;76(2):182-187. doi:10.1016/j.yexmp.2003.10.006.
34. Klausen IC, Nielsen FE, Hegedüs L, Gerdes LU, Charles P, Faergeman O. Treatment of Hypothyroidism Reduces Low-Density Lipoproteins but not Lipoprotein(a). *Metabolism*. 1992;41(8):911-914. doi:10.1016/0026-0495(92)90176-B.
35. Mikhail G, Alshammari S, Alenezi M, Mansour M, Khalil N. Increased Atherogenic Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Untreated Subclinical Hypothyroidism. *Endocrine Practice*. 2008;14(5):570-575. doi:10.4158/EP.14.5.570.
36. Efsthadiou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: is L-thyroxine Substitution Beneficial? *Eur J Endocrinol*. 2001;145(6):705-710. doi:10.1530/eje.0.1450705.
37. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN. Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism. Villar HCCE, ed. September 1996. doi:10.1002/14651858.CD003419.pub2.
38. Festi D, Bachi ML, Attili A. Natural History of Gallstone Disease: Expectant Management or Active Treatment? Results From a Population-Based cohort Study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25:719-724. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.06146.x.
39. Portincasa P, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, Di Ciaula A, Pezzolla A. Symptoms and Diagnosis of Gallbladder Stones. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20(6):1017-1029. doi:10.1016/j.bpg.2006.05.005.
40. Gracie WA, Ransohoff DF. The Natural History of Silent Gallstones. *New England Journal of Medicine*. 1982;307(13):798-800. doi:10.1056/NEJM198209233071305.
41. Bari O, Wang T. Cholesterol Cholelithiasis in Pregnant Women: Pathogenesis, Prevention and Treatment. *Annals of Hepatology*. 2014;13(6):728-745.
42. Shaffer EA. Epidemiology of Gallbladder Stone Disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20(6):981-996. doi:10.1016/j.bpg.2006.05.004.
43. Cafasso DE, Smith RR. Symptomatic Cholelithiasis and Functional Disorders of the Biliary Tract. *SCNA*. 2014;94(2):233-256. doi:10.1016/j.suc.2013.12.001.
44. Foster K, Griffith A, Dewbury K. Liver Disease in Patients with Diabetes Mellitus. *Postgraduate Medical Journal*. 1980;(56):767-772.
45. Chapman B, Wilson I, Frampton C. Prevalence of Gallbladder Disease in Diabetes Mellitus. *Digestive Diseases and Sciences*. 1996;41:2222-2228.
46. Feldman M, Feldman M Jr. The Incidence of Cholelithiasis, Cholesterosis and Liver Disease in Diabetes Mellitus in Autopsy Study. *Diabetes*. 1954;3:305-307.

47. Paajanen H, Suuronen S, Nordstrom P, Miettinen P, Niskanen L. Laparoscopic versus open cholecystectomy in diabetic patients and postoperative outcome. *Surgical Endoscopy*. 2011;25(3):764-770. doi:10.1007/s00464-010-1248-y.
48. Kayacetin E, Kisakol G, Kaya A, Akpinar Z. Real-Time Sonography for Screening of Gallbladder Motility in Diabetic Patients: Relation to Autonomic and Peripheral Neuropathy. *Neuroendocrinology Letters*. 2003;24:73-76.
49. Hunt HM, De Frates JS. The Relation of Diabetes Mellitus and Cholelithiasis. *The New England Journal of Medicine*. 1932;207(6):245-254.
50. de Santis A, Attili AF, Corradini SG, et al. Gallstones and Diabetes: A Case-Control Study in a Free-Living Population Sample. *Hepatology*. 1997;25(4):787-790.
51. Aucott JN, Cooper GS, Bloom AD, Aron DC. Management of Gallstones in Diabetic Patients. *Archives of Internal Medicine*. 1993;153:1053-1058.
52. Al-Mulhim ARS. The Outcome of Laparoscopic Cholecystectomy in Diabetic Patients: A Prospective Study. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2010;20(5):417-420.
53. Bedirli A, Sözüer E, Yüksel O. Laparoscopic Cholecystectomy for Symptomatic Gallstones in Diabetic Patients. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2001;11(5):281-284.
54. Ikard RW. Gallstones, Cholecystitis and Diabetes. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1990;171(6):528-532.
55. Elsayed K, Menias C, Sierra L. Gastrointestinal Manifestations of Diabetes Mellitus: Spectrum of Imaging Findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33(1):86-89.
56. Bloom A, Stachenfeld R. Diabetic Cholecystomegaly. July 1969:357-359.
57. Gitelson S, Oppenheim D, Schwartz A. Size of the Gallbladder in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1969;18:493-498.
58. Chapman B, Chapman T, Frampton C. Gallbladder Volume. *Digestive Diseases and Sciences*. 1998;43(2):344-348.
59. Hahm JS, Park JY. Gallbladder Motility in Diabetes Mellitus Using Real Time Ultrasonography. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91:2391-2394.
60. Stone BG, Gavaler JS, Belle SH. Impairment of Gallbladder Emptying in Diabetes Mellitus. *Gastroenterology*. 1998;95:170-176.
61. Fiorucci S, Bosso R, Scionti L, Disanto S, Annibale B. Neurohumoral Control of Gallbladder Motility in Healthy Subjects and Diabetic Patients with or Without Autonomic Neuropathy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005;35(9):1087-1096.
62. Güliter S, Yilmaz S, Karakan T. Evaluation of Gallbladder Volume and Motility in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients Using Real-Time Ultrasonography. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2003;37(4):288-291.
63. Johnston DE, Kaplan MM. Pathogenesis and Treatment of Gallstones. *The New England Journal of Medicine*. 1993;328(6):412-421.

64. Carey MC. Pathogenesis of Gallstones. *The American Journal of Surgery*. 2015;165:410-419.
65. Jüngst C, Kullak-Ublick GA, Jüngst D. Microlithiasis and Sludge. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20(6):1053-1062. doi:10.1016/j.bpg.2006.03.007.
66. Bortoff GA, Chen MYM, Ott DF, Wolfman NT, Routh MD. Gallbladder Stones: Imaging and Intervention. *Radiographics*. 2000;20(3):751-766.
67. SAGES. Guidelines for the Clinical Application of Laparoscopic Biliary Tract Surgery. June 2013:1-30.
68. Litwin DEM, Cahan MA. Laparoscopic Cholecystectomy. *Surgical Clinics of North America*. 2008;88(6):1295-1313. doi:10.1016/j.suc.2008.07.005.
69. Soper N, Stockmann P, Dunnegan D. Laparoscopic Cholecystectomy. *Archives of Surgery*. 1992;127:917-923.
70. Csikesz NG, Singla A, Murphy MM, Tseng JF, Shah SA. Surgeon Volume Metrics in Laparoscopic Cholecystectomy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009;55(8):2398-2405. doi:10.1007/s10620-009-1035-6.
71. Schirmer B, Edge S, Dix J. Laparoscopic Cholecystectomy. November 1991:665-677.
72. Ibrahim S, Hean TK, Ho LS, Ravintharan T, Chye TN, Chee CH. Risk Factors for Conversion to Open Surgery in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *World J Surg*. 2006;30(9):1698-1704. doi:10.1007/s00268-005-0612-x.
73. Rattner D, Ferguson C, Warshaw A. Factors Associated with Successful Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. 2006;217(3):233-236.
74. Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized Clinical Trial of Open Versus Laparoscopic Cholecystectomy in the Treatment of Acute Cholecystitis. *British Journal of Surgery*. 2004;92(1):44-49. doi:10.1002/bjs.4836.
75. Yamashita Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Surgical Treatment of Patients with Acute Cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):91-97. doi:10.1007/s00534-006-1161-x.
76. Scott TR, Zucker KA, Bailey RW. Laparoscopic Cholecystectomy: A Review of 12,397 Patients. *Surgical Laparoscopy and Endoscopy*. 1992;2(3):191-198.
77. Holohan TV. Laparoscopic Cholecystectomy. *The Lancet*. 1991;338:1-3.
78. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien P-A. Evidence-based Value of Prophylactic Drainage in Gastrointestinal Surgery. *Annals of Surgery*. 2004;240(6):1074-1085. doi:10.1097/01.sla.0000146149.17411.c5.
79. Lee VS, Chari RS, Cucchiaro G, Meyers WC. Complications of Laparoscopic Cholecystectomy. *The American Journal of Surgery*. 1993;165:527-532.
80. Vollmer CM Jr, Callery MP, Lichtenstein G. Biliary Injury Following Laparoscopic Cholecystectomy: Why Still a Problem? *Gastroenterology*. 2007;133(3):1039-1041. doi:10.1053/j.gastro.2007.07.041.
81. Binenbaum S, Goldfarb M. Inadvertent Enterotomy in Minimally Invasive Abdominal Surgery. *JSLs*. 2006;10:336-340.

82. Duca S, Bala O, Al-Hajjar N. Laparoscopic Cholecystectomy: Incidents and Complications. A Retrospective Analysis of 9542 Consecutive Laparoscopic Operations. *HPB*. 2003;5(3):152-158. doi:10.1080/13651820310015293.
83. Leeder P, Matthews T, Krzeminska K. Routine Day-Case Laparoscopic Cholecystectomy. *British Journal of Surgery*. 2004;91:312-316. doi:10.1002/bjs.4409.
84. Ahmad NZ, Byrnes G, Naqvi SA. A Meta-Analysis of Ambulatory Versus Inpatient Laparoscopic Cholecystectomy. *S*. 2008;22(9):1928-1934. doi:10.1007/s00464-008-9867-2.
85. Kasem A, Paix A. Is Laparoscopic Cholecystectomy Safe and Acceptable as a Day Case Procedure? *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2006;16(4):365-369.
86. Johnston SMEA, Kidney S, Sweeney K. Changing Trends in the Management of Gallstone Disease. 2003;17:781-786. doi:10.1007/s00464-002-9122-1.
87. Jain PK, Hayden JD, Sedman PC, Royston CMS, O'Boyle CJ. A Prospective Study of Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy: Training Economic, and Patient Benefits. *S*. 2005;19(8):1082-1085. doi:10.1007/s00464-004-2170-y.
88. Victorizon M, Tolonen P, Vuorialho T. Day-Case Laparoscopic Cholecystectomy: Treatment of Choice for Selected Patients? 2007;21:70-73. doi:10.1007/s00464-005-0787-0.
89. Lau H, Brooks DC. Contemporary Outcomes of Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy in a Major Teaching Hospital. *World J Surg*. 2002;26(9):1117-1121. doi:10.1007/s00268-002-6264-1.
90. Psaila J, Agrawal S, Fountain U, et al. Day-Surgery Laparoscopic Cholecystectomy: Factors Influencing Same-Day Discharge. *World J Surg*. 2007;32(1):76-81. doi:10.1007/s00268-007-9225-x.
91. Lau H, Brooks D. Predictive Factors for Unanticipated Admissions After Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy. *Archives of Surgery*. 2001;136:1150-1153.
92. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. 2009;250(2):187-196. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
93. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA. Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(22):e77-e137. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.944.
94. Chuah L, Papamargaritis D, Krishnamoorthy A. Morbidity and Mortality of Diabetes with Surgery. *Nutrición Hospitalaria*. 2014;28(2):47-52.
95. Coan K, Schlinkert A. Perioperative Management of Patients with Diabetes Undergoing Ambulatory Elective Surgery. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013;7(4):983-989.
96. Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE. Scientific Principles and Clinical Implications of Perioperative Glucose Regulation and Control. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110(2):478-497. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c6be63.
97. Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D. Effect of Diabetes on Outcomes in Patients Undergoing Emergent Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *World J Surg*. 2013;37(10):2257-2264. doi:10.1007/s00268-013-2086-6.

98. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-1235. doi:10.1089/thy.2012.0205.
99. Patiño J, Quintero GA. Asymptomatic Cholelithiasis Revisited. *World J Surg*. 1998;22:1119-1124.
100. Weinberg A, Brennan M, Gorman C. Outcome of Anesthesia and Surgery in Hypothyroid Patients. *Archives of Internal Medicine*. 1983;143:893-897.
101. Kim JM, Hackman L. Anesthesia for Untreated Hypothyroidism: Report of Three Cases. *Current Researches*. 2006;56(2):299-302.
102. Levelle JP, Jopling MW, Sklar GS. Perioperative Hypothyroidism: An Unusual Postanesthetic Diagnosis. *Anesthesiology*. 1985;63(195):195-196.
103. Litt L, Roizen MF. Anesthetic and Surgical Risk in Hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine*. 1984;144:656-657.
104. Trondsen E, Ruud TE. Complications During the Introduction of Laparoscopic Cholecystectomy in Norway. *The European Journal of Surgery*. 1994;160(3):145-151.
105. Thompson MH, Bengner JR. Cholecystectomy, Conversion and Complications. *HPB Surgery*. 2000;11:373-378.
106. Lipshutz AKM, Gropper MA. Perioperative Glycemic Control. *Anesthesiology*. 2009;PAP. doi:10.1097/ALN.0b013e3181948a80.
107. Walsh DB, Eckhauser FE. Risk Associated with Diabetes Mellitus in Patients Undergoing Gallbladder Surgery. *Surgery*. 91(3):254-257.
108. Haff RC, Butcher HR. Factors Influencing Morbidity in Biliary Tract Operations. *Surg Gynecol Obstet*. 1971;132:195-203.
109. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien P-A. Hepatic Steatosis Is a Risk Factor for Postoperative Complications After Major Hepatectomy. *Annals of Surgery*. 2007;245(6):923-930. doi:10.1097/01.sla.0000251747.80025.b7.
110. Vetelinen R, van Vliet AN, Gouma DJ, van Gulik TM. Steatosis as a Risk Factor in Liver Surgery. *Annals of Surgery*. 2007;245(1):20-30. doi:10.1097/01.sla.0000225113.88433.cf.