

## Resúmenes SIIC

### ● PAPEL DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN UGT1A1 EN LA DETOXIFICACION DE LOS CARCINOGENOS DE LA DIETA

Quebec, Canadá

Los polimorfismos del gen UGT1A1 modulan el metabolismo hepático del intermediario carcinogénico de una de las aminas heterocíclicas más abundantes en la dieta occidental.

**Hepatology** 42(2):448-457, Ago 2005

*Autores:*

Girard H, Thibaudeau J, Court MH y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Canada Research Chair in Pharmacogenomics, Laboratory of Pharmacogenomics, Oncology and Molecular Endocrinology Research Center, CHUL Research Center and Faculty of Pharmacy, Laval University, Quebec, Canadá; Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Tufts University, Boston, EE.UU.

*Título original:*

[UGT1A1 Polymorphisms Are Important Determinants of Dietary Carcinogen Detoxification in the Liver]

*Título en castellano:*

Los Polimorfismos de UGT1A1 son Determinantes Importantes en la Detoxificación de los Carcinógenos de la Dieta en el Hígado

La dieta occidental es una fuente principal de carcinógenos involucrados en las enfermedades neoplásicas y estos datos son más firmes para los casos de cáncer de colon. Los carcinógenos de la dieta incluyen 2 grupos de compuestos químicos: las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos poliaromáticos. Los procesos enzimáticos que transforman ambos tipos de compuestos comprenden vías metabólicas múltiples. Dentro de los diferentes carcinógenos de la dieta, la amina heterocíclica predominante es la 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol[4,5-b]-piridina (PhIP). Una gran proporción de la ingestión de esta amina sufre un proceso de bioactivación a N-hidroxi-PhIP (N-OH-

PhIP). Este metabolito, con propiedades mutagénicas y carcinogénicas, luego se conjuga con ácido glucurónico mediante UDP-glucuroniltransferasas (UGT). En los seres humanos, la glucuronización directa de PhIP y de N-OH-PhIP representa una vía primaria de detoxificación, para la cual se cree que el hígado es el sitio predominante.

El objetivo inicial de este trabajo consistió en estudiar el perfil de glucuronización de N-OH-PhIP en los microsomas hepáticos humanos y probar la capacidad de las 16 UGT conocidas para la formación de estos metabolitos en ensayos enzimáticos mediante el empleo de proteínas recombinantes. Luego, se analizó el grado de variación en la glucuronización hepática del N-OH-PhIP y el papel de los polimorfismos de las UGT para determinar la variabilidad del proceso mencionado en las personas. Los investigadores eligieron centralizarse en el gen *UGT1A1*, dada su importante participación en la formación *in vitro* del metabolito glucuronizado de N-OH-PhIP (N-OH-PhIP- N<sup>2</sup>-glucurónido) y porque el hígado es un sitio predominante de expresión de este gen.

#### **Materiales y métodos**

Se obtuvieron muestras de ADN y de microsomas hepáticos de 48 personas estadounidenses. Todas las muestras hepáticas estaban destinadas a trasplantes que fracasaron por falta de compatibilidad o pertenecían a tejido normal removido durante una biopsia. Las muestras se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y espectroscopia de masa. La

proteína UGT1A1 se cuantificó mediante la utilización de un anticuerpo monoclonal específico dirigido contra su porción N-terminal. Se genotipificaron las variantes -3156G/A y -3279G/T del promotor de la caja TATA del gen *UGT1A1*\*28. Luego se analizó la correspondencia entre las actividades de glucuronización de *N*-OH-PhIP, los genotipos de UGT1A1 y la expresión fenotípica de este último.

## Resultados

En todos los hígados se observó la formación de 4 metabolitos diferentes de glucurónidos *N*-OH-PhIP. El principal fue el *N*-OH-PhIP- *N*<sup>2</sup>-glucurónido, el metabolito con mayor concentración en la orina. Con dicho compuesto se observó una elevada variabilidad interindividual, dado que representó entre el 40% y 93% de los glucurónidos totales hallados.

Según los ensayos enzimáticos efectuados, UGT1A1 –que se expresa predominantemente en el hígado– surgió como la enzima más eficaz para la formación de *N*<sup>2</sup>G y *N*<sup>3</sup>G (es decir, las posiciones a las cuales se realiza la glucuronización de *N*-OH-

PhIP). Para determinar si la formación de los glucurónidos *N*-OH-

PhIP se relacionó con la presencia de proteína UGT1A1, su expresión se evaluó en las 48 muestras hepáticas. Esta expresión varió ampliamente. La correlación significativa entre los niveles de la proteína UGT1A1 y la formación de *N*<sup>2</sup>G ( $p < 0.0001$ ) avala el papel principal que desempeña esta proteína. La formación de *N*<sup>3</sup>G también se correlacionó con el nivel de UGT1A1 ( $p < 0.0001$ ).

El amplio espectro de distribución de la expresión de la proteínas UGT1A1 se vincula con la presencia de diversos polimorfismos en el promotor de su gen, solo o combinado (haplotipos). Para determinar si los polimorfismos de UGT1A1 contribuirían a la variabilidad observada en los valores de *N*-OH-

PhIP, se genotipificó el ADN de las muestras para detectar su presencia en la región de la caja TATA del promotor de UGT1A1. Seis repeticiones TA definieron al alelo común (*UGT1A1*\*1), mientras que el alelo variante consistió en 7 repeticiones (*UGT1A1*\*28) asociadas con una disminución en la expresión *in vitro* del gen *UGT1A1*.

En las muestras analizadas, la frecuencia alélica de las variantes del promotor del gen *UGT1A1* se halló en el equilibrio de Hardy-Weinberg, con frecuencias de 0.66, 0.31, 0.02 y 0.01 para los alelos \*1, \*28\*, \*36 y \*37, respectivamente.

Como se esperaba, la presencia de *UGT1A1*\*28 se relacionó con un descenso significativo de la expresión de *UGT1A1* ( $p = 0.0031$ ). Se observó una cantidad reducida de *UGT1A1* (-58%) para el genotipo *UGT1A1*\*28/\*28 en comparación con el *UGT1A1*\*1/\*1 ( $p < 0.05$ ), mientras que el heterocigota *UGT1A1*\*1/\*28 presentó valores intermedios.

También se halló que los genotipos del promotor de UGT1A1 fueron predictores de las tasas de glucuronización de la formación de diferentes sustratos como estradiol, *N*<sup>2</sup>G y *N*<sup>3</sup>G.

## Discusión

*N*-OH-

PhIP es el carcinógeno de PhIP, la amina heterocíclica más abundante de la dieta de los seres humanos y, en general, se origina en los productos que contienen carne cocida. Los autores comentan que, en este trabajo, se describe por primera vez que su glucuronidación hepática es altamente variable. En trabajos previos se observaron grandes diferencias interindividuales en las tasas de *N*-oxidación de PhIP que producen el intermediario carcinogénico *N*-OH-PhIP. Además, se advirtió que un número limitado de enzimas UGT se involucró en la formación de los 4 derivados glucurónidos de *N*-OH-

PhIP. Asimismo, se halló que la formación del metabolito primario encontrado en la orina, *N*-OH-PhIP-*N*<sup>2</sup>G, predominó en todas las muestras hepáticas analizadas (en promedio, 82% de los glucurónidos totales formados). Estos resultados apuntan a la UGT1A1 como la enzima clave comprometida en la formación hepática de este metabolito.

Los glucurónidos *N*<sup>2</sup> resisten a las betaglucuronidasas presentes en la flora intestinal y se excretan directamente por la orina. Por el contrario, las bacterias intestinales a *N*-OH-PhIP pueden deconjugan los glucurónidos *N*<sup>3</sup>, y la reconjugación con *N*-acetiltransferasas o sulfotransferasas puede ocurrir en el tracto gastrointestinal para formar compuestos altamente reactivos capaces de unirse al ADN. Como resultado, sería probable que la detoxificación hepática, sitio principal para el metabolismo de PhIP mediante la glucuronidación *N*<sup>2</sup>, además de la formación de *N*<sup>2</sup>G, determine la exposición de aminas heterocíclicas en el intestino y el colon. La expresión de UGT1A1 es amplia en el hígado, aunque también en otros tejidos extrahepáticos, como el intestino y el colon.

El amplio espectro de las actividades de glucuronización para la formación de derivados glucurónidos *N*-OH-PhIP en el hígado sugiere que la expresión de múltiples enzimas con esta actividad difiere entre los seres humanos, concluyen los autores.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál se cree que es el sitio principal para el metabolismo de las aminas heterocíclicas más abundantes de la dieta?**

- A. *Bacterias del intestino delgado.*
- B. *Excreción urinaria.*
- C. *Flora intestinal colónica.*
- D. *Hígado.*

**Respuesta Correcta**

---

## REVISION SOBRE LAS COMPLICACIONES DE LA CIRUGIA PANCREATICA

Heidelberg, Alemania

Revisión de las complicaciones más frecuentes relacionadas con la cirugía del páncreas, su prevención y tratamiento.

**HPB** 7(2):99-108, Jun 2005

*Autores:*

Ho C-K, Kleeff J, Friess H y Büchler M

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of General Surgery, University of Heidelberg, Heidelberg, Alemania

*Título original:*

[Complications of Pancreatic Surgery]

*Título en castellano:*

Complicaciones de la Cirugía Pancreática

### Introducción

La resección de la cabeza pancreática incluye la duodopancreatectomía (DP) estándar popularizada por Whipple y sus modificaciones como la DP con preservación del píloro y la resección de la cabeza del páncreas con conservación del duodeno. La pancreatectomía distal se utiliza para la resección de lesiones en el cuerpo o la cola del órgano. Desde la década de 1960, se han observado avances importantes en cuanto a las tasas de complicaciones y de mortalidad asociadas con este procedimiento; en un período de 17 años, se detectaron reducciones graduales en la mortalidad (del 11% a 2%) y en las complicaciones (del 41% a 36%). En trabajos más recientes, se informó que la tasa de mortalidad es menor al 5%, aunque las complicaciones son elevadas (entre 30% y 60%).

El cáncer de páncreas es la cuarta causa más frecuente de fallecimientos relacionados con el cáncer en hombres y la quinta en mujeres en los EE.UU. y Europa. Este tumor es notablemente resistente a formas no quirúrgicas de tratamiento como radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. La resección quirúrgica ofrece la única posibilidad de curación. Además, la DP es el tratamiento primario para los tumores periampulares resecables.

Los objetivos principales de la cirugía para la pancreatitis crónica consisten en el alivio del dolor y

la descompresión de los órganos adyacentes. En la actualidad, la tasa de mortalidad a los 30 días es del 5%, o menos, por lo cual el centro de la atención ha cambiado hacia el logro de la reducción de las tasas de morbilidad, en general, porque las complicaciones posoperatorias contribuyen a la mortalidad global. Es por ello que los esfuerzos actuales se destinan a reducir las 4 complicaciones más frecuentes relacionadas con el procedimiento quirúrgico: las fístulas, el retardo en la evacuación gástrica, las complicaciones infecciosas como los abscesos intraabdominales y la hemorragia intraabdominal.

### **Fístula pancreática**

La anastomosis pancreatoentérica es el talón de Aquiles de la DP y de sus modificaciones. El drenaje del remanente pancreático hacia el tracto gastrointestinal es un paso crucial, pero corre el riesgo de ruptura o interrupción de la anastomosis. La mayoría de las fístulas siguen un curso benigno y sólo requieren del mantenimiento de los drenajes colocados durante el acto quirúrgico. Sin embargo, cuando dicha fístula provoca sepsis retroperitoneal con formación de abscesos o destrucción de los tejidos circundantes y de los vasos, o ambas, con el riesgo potencial de hemorragia grave, se transforma en la principal causa de mortalidad posoperatoria.

La incidencia informada de fístulas pancreáticas varía ampliamente, lo que puede explicarse por las diferencias en el informe y en las definiciones de las filtraciones, las enfermedades subyacentes y las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas.

En el abordaje de estas fístulas, la prevención es mejor que la cura. Los factores de riesgo para la interrupción de la anastomosis pancreática incluyen la textura del parénquima remanente, el tamaño del conducto y de la glándula remanente, el grado de función exócrina y la técnica empleada para la anastomosis.

### **Papel de la profilaxis con octeótrido luego de la resección pancreática**

El octeótrido es un análogo de la somatostatina que inhibe de manera potente la secreción pancreática. En 4 ensayos europeos multicéntricos, el esquema de administración comenzó en el período preoperatorio y continuó con 3 dosis diarias de 100 µg durante 7 días. En cada uno de estos estudios se observó una reducción entre 40% y 50% en las tasas globales de morbilidad, mientras que 2 informaron una reducción en las tasas de fístulas pancreáticas. Un metaanálisis basado en estos 4 estudios concluyó que la utilización de este análogo resultó una estrategia rentable.

En estudios realizados en América del Norte, pacientes con cáncer de páncreas recibieron entre 150 y 250 µg diarios de octeótrido durante 5 a 7 días, y en otro trabajo se empleó vapreótido en dosis de 0.6 mg 2 veces al día durante 7 días; pero en estos últimos no se pudieron demostrar beneficios.

Si bien se considera que el uso preventivo de este agente no reduce de manera uniforme la incidencia de fístulas pancreáticas, un subgrupo de pacientes podrían beneficiarse con esta terapéutica. Su empleo se recomienda en pacientes con glándulas pancreáticas de "alto riesgo" (es decir, de consistencia blanda y con un conducto pequeño) y en centros que presentan una tasa de fistulizaciones mayor al 10%. Para que resulte efectiva, la primera dosis debe administrarse entre 1 y 2 horas antes de la cirugía y debe continuarse con 3 dosis de 100 µg durante 5 a 7 días.

### **Papel de la técnica quirúrgica luego de la DP**

Se han desarrollado diversas técnicas con el objetivo de reducir las tasas de fístulas pancreáticas. Respecto de la reconstrucción pancreatoentérica, se han empleado técnicas con anastomosis pancreatoyeyunales láterolaterales, término laterales y pancreatogastrostomía. También se han centrado los esfuerzos sobre el conducto pancreático, mediante su oclusión distal y drenaje. Algunos investigadores del *John Hopkins Hospital* compararon de forma prospectiva las anastomosis pancreatoyeyunales y las pancreatogastrostomías.

La incidencia de fístulas a nivel de la anastomosis pancreática fue del 11% para la primera técnica y del 12% para la segunda.

En otros trabajos se han observado resultados dispares al comparar diferentes técnicas. Por ahora, prevalecen la preferencia del cirujano y el procedimiento con el cual se siente más cómodo.

### **Tratamiento de la fístula pancreática**

La clave del tratamiento exitoso de una fístula establecida es su reconocimiento temprano. El algoritmo terapéutico posterior lo dictará la condición clínica del paciente. El consenso general es el tratamiento conservador en ausencia de peritonitis, sepsis, hemorragia o falla multiorgánica. Este abordaje conservador consiste en el control efectivo de la fístula mediante el drenaje externo, la

administración de antibióticos intravenosos, soporte nutricional adecuado y observación directa. La tomografía computarizada es obligatoria para descartar la existencia de colecciones líquidas intraabdominales o abscesos. El valor del octeótrido en las fístulas pancreáticas establecidas no es claro, dado que existen informes contradictorios. La mayoría de las fístulas (del 70% a 90%) con débitos bajos pueden tratarse mediante métodos conservadores.

Por otro lado, la intervención temprana se indica si existen complicaciones que no pueden tratarse mediante otros métodos, como la hemorragia o las fístulas incontrolables. El grado de destrucción y de inflamación en el retroperitoneo determinará la estrategia quirúrgica y también pronosticará su éxito.

### **Abscesos intraabdominales**

La incidencia de estos abscesos luego de la resección pancreática varía entre 1% y 12% y, con frecuencia, es secundaria a la filtración anastomótica de la pancreaticoenterostomía, hepaticoyeyunostomía, gastroyeyunostomía o dudodenoyeyunostomía. Por lo general, se manifiestan como colecciones subdiafragmáticas izquierdas o subhepáticas derechas. Ante la sospecha de estas colecciones abscedadas debe realizarse una tomografía computarizada con contraste. El método preferido de drenaje es por vía percutánea guiada por radiología. La exploración quirúrgica es necesaria si estas técnicas fracasan.

### **Hemorragia**

Algunas series informaron que el sangrado posoperatorio ocurre entre el 3% y el 13% de los pacientes luego de la cirugía pancreática. La incidencia de complicaciones hemorrágicas se relacionaría con el tipo de resección realizado.

Los procedimientos con preservación del duodeno (de Beger y Frey) tienden a asociarse con una tasa ligeramente mayor de hemorragias gastrointestinales, con cifras que varían entre 5% y 10%. Por lo general, la hemorragia reaccional (es decir, la que se presenta durante las primeras 24 horas de la cirugía) es resultado de la hemostasia inadecuada en el momento quirúrgico, el desprendimiento de una ligadura o por el sangrado de una anastomosis. Mientras que en el último de los casos el tratamiento –por lo general– es conservador, en el primero suele ser necesario realizar una nueva cirugía de reparación. Otra causa de hemorragia posquirúrgica temprana es el sangrado difuso proveniente del campo quirúrgico retroperitoneal.

A diferencia de las hemorragias precoces, las de presentación tardía (de 1 a 3 semanas luego de la cirugía) en general son secundarias a una fístula anastomótica con erosión de los vasos retroperitoneales. Las tasas de mortalidad asociadas varían entre 15% y 58%. Otra de las causas puede ser la presencia de un pseudoaneurisma. El sangrado de una pancreatoyeyunostomía es un verdadero desafío para el médico tratante y sus opciones terapéuticas incluyen la pancreatectomía o la corrección de la anastomosis.

### **Retraso del vaciamiento gástrico**

Con el descenso en la incidencia de las fístulas pancreáticas, el retraso del vaciamiento gástrico (RVG) ha surgido como la causa de morbilidad principal relacionada con el procedimiento. La incidencia informada de esta complicación varía entre el 8% y 45%; esta diferencia puede atribuirse a las diferentes definiciones empleadas en los trabajos, aunque todavía no existe una definición general aceptada.

Mientras que la mayoría de los RVG se resuelven de manera espontánea, todavía es una de las causas principales de malestar en los pacientes debido a la descompresión gástrica prolongada, a la prolongación de la internación y a los elevados costos sanitarios. En un estudio se observó que el retraso producido luego de la DP podría reducirse hasta un 37% con la administración endovenosa de eritromicina. Si esta medida fracasa, el paso inmediato es el descarte de complicaciones intraabdominales concomitantes. En estos casos, el tratamiento consiste en la descompresión mediante sonda nasogástrica, el soporte nutricional y la observación estrecha.

### **DP para los casos de pancreatitis crónica**

Existen 4 tipos de resección de la cabeza del páncreas para la enfermedad en la pancreatitis crónica: la DP estándar, la DP con preservación del píloro y los procedimientos de Beger y Frey y sus modificaciones. Con la excepción de la pancreatectomía total, la mortalidad operatoria informada para las pancreatectomías por pancreatitis crónica se sitúa en menos del 3% y es capaz de lograr alivio prolongado del dolor en el 75% a 80% de los casos. La morbilidad precoz y tardía luego de la DP se relaciona con la reducción en la secreción de insulina y de colangitis, entre otros. Estos datos formaron la base justificativa para el empleo de resecciones con preservación de la

cabeza, cuya ventaja principal es la conservación de la capacidad endócrina del órgano y el mantenimiento del estómago, duodeno y conducto biliar.

Respecto de las secuelas a largo plazo de las funciones endócrinas y exocrinas, los estudios realizados han mostrado que no existieron diferencias en la incidencia de diabetes entre los pacientes operados y los no operados. Esto sugiere que, en relación con la función endocrina, la progresión de la enfermedad tiene un mayor impacto que el procedimiento quirúrgico.

En comparación con la resección de la cabeza del páncreas, siempre se ha sostenido que la pancreatectomía distal era un procedimiento más seguro. Las tasas de complicaciones publicadas variaron desde el 22% a 37%, lo que pone en duda esta afirmación. La razón de estas tasas sería la incidencia de filtraciones o de fístulas pancreáticas, la cual puede ser de hasta 26% según un informe reciente.

### **Conclusión**

La cirugía pancreática se ha convertido en un procedimiento seguro con tasas de mortalidad inferiores al 5%, informadas en centros que tratan un gran número de pacientes. Una de las contribuciones principales para este logro es el concepto de centralización. Mientras que la experiencia del cirujano es importante, sin duda, el empleo de un equipo multidisciplinario y de personal dedicado han contribuido a este fenómeno.

El desarrollo de técnicas con conservación del órgano ha aportado opciones adicionales para pacientes que padecen pancreatitis crónica o tumores benignos.

Estos procedimientos, como los de Frey y Beger, combinan una buena eficacia para el alivio del dolor con mortalidad y morbilidad quirúrgica bajas. Los trabajos y las investigaciones futuras, concluyen los autores, se centrarán en la generación de estrategias destinadas a disminuir las tasas de morbilidad de la cirugía del páncreas.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la cirugía pancreática y sus complicaciones?**

- A. Para la pancreatitis crónica, la progresión de la enfermedad tiene un impacto mucho menor que el procedimiento quirúrgico sobre la función endocrina del páncreas.***
- B. El cáncer de páncreas es notablemente sensible a formas no quirúrgicas de tratamiento como radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia.***
- C. Los procedimientos de resección del páncreas con conservación de la cabeza del órgano no permiten conservar la capacidad endocrina del mismo.***
- D. El retraso del vaciamiento gástrico es la causa principal de morbilidad luego de la dudodenopancreatectomía.***

### **Respuesta Correcta**

## LIBERACION DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR SOLUBLE EN CIRUGIA ABDOMINAL MAYOR

Hvidovre, Dinamarca

Los cambios inducidos por los antígenos bacterianos en el factor de crecimiento endotelial vascular soluble podrían estar relacionados con la cantidad de neutrófilos circulantes.

**Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation** 65(3):237-247, 2005

*Autores:*

Svendsen MN, Lykke J, Werther K y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Surgical Gastroenterology, Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Dinamarca

*Título original:*

[Bacterial Antigen Induced Release of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and VEGFR1 before and after Surgery]

*Título en castellano:*

Los Antígenos Bacterianos Inducen la Liberación del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular Soluble (VEGF) y VEGFR1 Antes y Después de la Cirugía

### Introducción

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es esencial para la iniciación de la angiogénesis y proliferación de células endoteliales. Es un mitógeno específico y selectivo de tales células y un potente inductor de la permeabilidad vascular. El VEGF es sintetizado por células malignas, endoteliales, megacariocitos y células inflamatorias infiltrantes. Está bien establecido que la expresión local excesiva de VEGF conduce al incremento de angiogénesis y crecimiento tumoral, mientras que su inhibición retrasa el crecimiento neoplásico. En tal sentido, diversos estudios clínicos han demostrado la importancia del VEGF en el crecimiento y la angiogénesis tumoral. Se han identificado diversos receptores específicos del VEGF. Se cree que la forma soluble (sVEGFR1) antagoniza los efectos del VEGF mediante unión competitiva directa.

El trauma quirúrgico se continúa por un proceso inflamatorio y de curación de la herida, con liberación local de varios factores de crecimiento como el VEGF. Los resultados de algunos estudios en modelos animales indican que este último podría provenir de leucocitos infiltrantes y plaquetas. Es bien sabido que el lipopolisacárido (LPS) de *Echerichia coli* y la proteína A derivada de *Staphylococcus aureus* participan en varias complicaciones infecciosas posoperatorias. La hipótesis de los autores es que la cirugía podría estimular la liberación de sVEGF por leucocitos y plaquetas, de acuerdo con la magnitud del trauma y cantidad de células liberadoras, y que los antígenos bacterianos favorecerían tal liberación. Evaluaron los niveles preoperatorios y posoperatorios de VEGF y sVEGFR1 en pacientes sometidos a cirugía abdominal menor y mayor: herniotomía inguinal abierta (HA) y colecistectomía laparoscópica (CL) así como colectomía por enfermedad benigna (CB) o cáncer de colon (CC) y extirpación rectal por cáncer (CR). Además, analizaron los posibles efectos de la contaminación bacteriana sobre la liberación de VEGF y sVEGFR1.

### Materiales y métodos

*Pacientes*

En el estudio se incluyeron 61 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía abdominal programada. No se incluyeron aquellos que dentro de las 2 semanas previas a la cirugía habían presentado síntomas y signos de infección, recibido cierto tipo de medicación o una transfusión sanguínea, si consumían alcohol en exceso, si padecían alguna enfermedad o si recibían quimioterapia o radioterapia. Ninguno de los pacientes recibió una transfusión sanguínea durante la operación.

*Diseño del ensayo*

Se tomó una muestra de sangre después que el paciente fuera anestesiado, otra antes de la incisión y una más después del cierre de la herida quirúrgica, y se realizó recuento de leucocitos y plaquetas en todas. De cada muestra, se tomaron 2 ml de sangre heparinizada que se estimularon con LPS de *E. coli*, proteína A de *S. aureus* o con solución salina isotónica estéril como control.

*Anestesia y analgesia HA:* Antes de la cirugía, los pacientes recibieron midazolam. Fueron operados bajo anestesia local con bupivacaína. No se empleó profilaxis antibiótica ni tromboembólica.

*CL:*

No se empleó premedicación. Durante la cirugía se administraron antibióticos (gentamicina 160 mg).

*CB, CC y CR:*

No se administró premedicación. Todos los pacientes recibieron idéntica profilaxis antibiótica y tromboembólica, así como igual régimen de anestesia general.

#### *Muestras de sangre*

La sangre heparinizada se utilizó para los ensayos de estimulación con LPS, proteína A o solución salina. Posteriormente, se incubaron y centrifugaron las muestras y se congelaron los sobrenadantes. Se descongeló el plasma y sobrenadante hasta temperatura ambiente y se determinaron las concentraciones de VEGF soluble y sVEGFR1.

## **Resultados**

### *Pacientes y controles*

Los sujetos con cáncer eran significativamente más jóvenes que los sometidos a otro tipo de cirugía. Entre el resto de los pacientes no hubo diferencias significativas con respecto a la edad. Aquellos en quienes se realizó HA eran todos del sexo masculino y los pacientes en quienes se efectuó CL eran predominantemente del sexo femenino. El resto tenía una distribución por sexo equiparable.

### *Concentraciones plasmáticas de VEGF y sVEGFR1*

No se demostró correlación entre las concentraciones plasmáticas preoperatorias de VEGF y sVEGFR1. Tampoco hubo diferencias en sus niveles preoperatorios entre los sujetos con cáncer y el resto de los pacientes. En ninguno de los 5 grupos quirúrgicos se verificaron modificaciones plasmáticas de las concentraciones de VEGF o sVEGFR1 durante la cirugía. Las variaciones en las concentraciones plasmáticas de VEGF entre el inicio y el final del procedimiento no guardaron relación con la duración de la cirugía en ninguno de los grupos.

### *Ensayos de estimulación*

En todos los pacientes, la estimulación de la sangre obtenida antes y después de la cirugía incrementó espectacularmente las concentraciones sobrenadantes de sVEGF, comparado con el control. Las modificaciones en las concentraciones de sVEGFR1 luego de la estimulación fueron menos pronunciadas, pero aún significativas. Las alteraciones en las concentraciones de sVEGF y sVEGFR1 inducidas por el antígeno bacteriano no presentaron una diferencia significativa entre el momento de la incisión y el del cierre de la herida; no obstante, en el caso de cirugía mayor se verificó una tendencia a amplificar la respuesta estimulada del sVEGF.

### *Correlación con plaquetas y neutrófilos*

Los autores constataron una correlación significativa entre el recuento de neutrófilos y el incremento de las concentraciones de sVEGF durante la estimulación *in vitro* con LPS o proteína A. Un análisis similar de las plaquetas no mostró tal asociación, ni hubo correlación entre los niveles de sVEGFR1 y el recuento celular. Los autores remarcan que la cirugía mayor por cáncer colorrectal (CC y CR) ocasionó un incremento significativo del recuento de neutrófilos durante el procedimiento.

## **Discusión**

En concordancia con algunos hallazgos previos, se encontró que la estimulación *in vitro* con antígeno bacteriano de una muestra de sangre tomada en el momento de la incisión produjo un aumento considerable en las concentraciones de sVEGF, mientras que las concentraciones de su receptor neutralizante sVEGFR1 respondieron en menor medida. Cuando la liberación de sVEGF y sVEGFR1 por estimulación bacteriana *in vitro* fue comparada antes y después de la cirugía, no se encontró en los pacientes un efecto adicional estadísticamente significativo después de la intervención.

Sin embargo, la sangre posoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía mayor (CB, CC y CR) sí mostró un incremento en su respuesta a la estimulación con LPS y proteína A, aunque no significativo.

Está comprobado que las concentraciones de sVEGF fluctúan durante y luego de la cirugía abdominal mayor. De este modo, se ha especulado que minimizando el trauma quirúrgico por medio de cirugía mínimamente invasiva podrían reducirse las consecuencias de la intervención sobre la competencia inmunológica. Sin embargo, este estudio demuestra que las concentraciones plasmáticas de los dos marcadores no variaron significativamente durante la cirugía, ni se halló correlación entre la duración de la operación y los niveles plasmáticos de sVEGF o sVEGFR1. Por lo tanto, no es posible sopesar la influencia de la magnitud del trauma quirúrgico sobre los sVEGF y sVEGFR1 plasmáticos.

Para dilucidar cuál era la fuente cuantitativamente más importante de sVEGF y sVEGFR1 durante la estimulación con antígenos bacterianos, se correlacionaron los cambios en la concentración de las dos moléculas con el recuento de neutrófilos y plaquetas. Se verificó una fuerte asociación entre los incrementos de neutrófilos y sVEGF durante la estimulación con LPS y proteína A, respectivamente, mientras que las plaquetas no se correlacionaron con sVEGFR1. Los neutrófilos podrían ser la fuente principal de sVEGF en sangre estimulada con antígenos derivados de bacterias. Los datos revelan la significativa capacidad de los neutrófilos activados de liberar VEGF. En tanto que un incremento en el número de neutrófilos circulantes, sVEGF y otros factores angiogénicos podría desempeñar un importante papel en la curación de las heridas y posiblemente en la defensa contra la infección bacteriana, también podría promover la extravasación celular tumoral, con ulterior diseminación y crecimiento neoplásico, lo cual es relevante en la cirugía abdominal mayor por patología maligna.

En conclusión, la estimulación *in vitro* de sangre entera con LPS derivada de *E. coli* o proteína A de *S. aureus* indujo una liberación significativa de sVEGF y, en menor medida, de sVEGFR1. Estos cambios guardaron una correlación significativa con el mayor número de neutrófilos circulantes; se verificó una tendencia hacia una respuesta aumentada al sVEGF durante la cirugía abdominal mayor, debido al incremento de neutrófilos circulantes. Por el contrario, la cirugía *per se* no pareció producir un efecto inmediato sobre las concentraciones plasmáticas de sVEGF o sVEGFR1.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Por qué tipo de células es sintetizado el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)?**

- A. Células inflamatorias y endoteliales.
- B. Células malignas.
- C. Megacariocitos.
- D. Todas son correctas.

**Respuesta Correcta**