

## TRABAJO DE INGRESO

## RESPUESTA INFLAMATORIA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO: COMPARACIÓN ENTRE NEFRECTOMÍA LAPAROSCÓPICA, LAPAROSCOPIA POR PUERTO ÚNICO Y CIRUGÍA ABIERTA

### INFLAMATORY RESPONSE TO SURGICAL STRESS: COMPARISON OF LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY, SINGLE PORT NEPHRECTOMY AND OPEN SURGERY

**IVAR VIDAL-MORA**

Unidad de Urología y Centro de Cirugía Robótica, Clínica Indisa. Unidad de Urología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

#### RESUMEN

*Introducción:* La cirugía laparoscópica ha demostrado inducir una menor supresión de la respuesta inmune que la cirugía abierta, presumiblemente debido a que existe un menor trauma de los tejidos, un factor que podría tener impacto en el control oncológico. La cirugía laparoendoscópica por sitio único (LESS) es una tecnología emergente, que permite realizar procedimientos quirúrgicos minimizando el uso de incisiones abdominales. El objetivo de este estudio es comparar la respuesta de citoquinas y de estrés, asociada con la nefrectomía abierta, por puerto único y con la técnica laparoscópica pura.

*Materiales y métodos:* Dieciocho cerdos de sexo femenino (45-50 kg) fueron sometidos a nefrectomía laparoscópica transperitoneal, nefrectomía por puerto único y nefrectomía abierta ( $n=6$  en cada grupo). Utilizando técnicas de ELISA, se obtuvieron muestras séricas y peritoneales de factor de necrosis tumoral alfa (FNT), interleukina 1 beta (IL-1) e interleukina 6 (IL-6) a la 1, 4, 24 y 48 horas posnefrectomía. También fue evaluada, la temperatura corporal, la glucosa sérica y el cortisol.

*Resultados:* No se evidenció infección perioperatoria en ningún animal según el registro de la temperatura corporal y los niveles de glucosa. El tiempo operatorio y la pérdida sanguínea fue comparable entre los tres grupos. Las concentraciones séricas de cortisol fueron significativamente más altas en el grupo laparoscópico puro que en el grupo por puerto único a las 24 horas ( $p=0,02$ ). Las concentraciones séricas de FNT fueron significativamente más bajas en el grupo por puerto único ( $40\pm 6$  pg/mL) que en los grupos laparoscópicos puros y abierto ( $81\pm 6$  pg/mL y  $83\pm 17$  pg/mL, respectivamente;  $p < 0,05$ ), a pesar de que no

---

Correspondencia a: Dr. Ivar Vidal-Mora. Centro de Cirugía Robótica, Clínica Indisa. Los Españoles #1855, Providencia, Santiago de Chile. Fax: (56-2) 795 59 50. E mail: ivarvidal@gmail.com

El autor realizó una contribución significativa a los hallazgos y métodos de esta publicación. No existe ningún interés financiero o comercial en este manuscrito. El presente trabajo no ha sido publicado previamente o enviado para evaluación simultánea a otra publicación médica.

existieron diferencias entre los grupos en las concentraciones séricas de IL-1 e IL-6. La IL-1 peritoneal fue significativamente más alta en el grupo laparoscópico puro que el grupo abierto ( $2.993 \pm 507$  pg/mL y  $733 \pm 185$  pg/mL, respectivamente;  $p = 0,05$ ). La IL-6 peritoneal fue significativamente menor en el grupo por puerto único ( $694 \pm 234$  pg/mL) que en el grupo abierto ( $1.688 \pm 312$  pg/mL) ( $p = 0,04$ ).

**Conclusión:** La cirugía laparoscópica por puerto único en cerdos desencadena una menor respuesta a citoquinas que la nefrectomía laparoscópica pura o abierta, con respecto a las concentraciones séricas del FNT y a las concentraciones peritoneales de IL-6, reflejando quizás un menor deterioro del sistema inmune. Se requiere una confirmación clínica y por otro lado nuevos estudios para evaluar las implicancias oncológicas en humanos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Laparoscopic surgery has shown to induce less immune response suppression than open surgery, probably due to less tissue trauma; this factor may have a role in oncologic control. Single port laparo-endoscopic surgery (LESS) is an emerging technique, that allows to minimize abdominal incisions. The objective of this study is to compare cytokine and stress responses associated with open nephrectomy, single port and pure laparoscopy.

**Materials and methods:** 18 female pigs (45-50 kg) were submitted to laparoscopic, single port and open nephrectomy ( $n=6$  in each group). Using ELISA technique, seric peritoneal samples were obtained for Alfa Tumor Necrosis Factor (FNT), interleukine 1 beta (IL-1) and interleukine 6 (IL-6) at 1, 4, 24 y 48 hours post nephrectomy. Body temperature, seric glucose and cortisol were also evaluated.

**Results:** There was no evidence of perioperative infection in any animal when temperature or glucose was considered. Surgical time and blood loss were comparable in the three groups. Seric cortisol was significantly higher in the pure laparoscopy group than in the single port group at 24 hours. ( $p = 0.02$ ). Seric FNT concentrations were significantly lower in the single port group ( $40 \pm 6$  pg/mL) than in the pure laparoscopy and open groups ( $81 \pm 6$  pg/mL y  $83 \pm 17$  pg/mL, respectively;  $p < 0.05$ ), even though there was no difference in the groups in the seric concentration of IL-1 and IL-6. Peritoneal IL-1 was significantly higher in the pure laparoscopy group than the open group ( $2993 \pm 507$  pg/mL and  $733 \pm 185$  pg/mL, respectively;  $p = 0.05$ ). Peritoneal IL-6 was significantly lower in the single port group ( $694 \pm 234$  pg/mL) than the open group ( $1688 \pm 312$  pg/mL) ( $p = 0.04$ ).

**Conclusion:** Single port laparoscopic surgery in pigs produces a lower cytokine response than pure laparoscopic or open nephrectomy, regarding seric concentrations of FNT and peritoneal concentrations of IL-6. These may reflect less injury to the immune system. Clinical confirmation, and more studies are needed to evaluate oncological implications in humans.

## INTRODUCCIÓN

Las citocinas y la respuesta inflamatoria de fase aguda juegan un rol muy importante en controlar el sistema inmune humano. La sobreproducción de citocinas o la producción en sitios no asociados a inflamación puede tener un efecto adverso en la función inmune global. Adicionalmente, el sistema inmune juega un rol importante en la defensa contra células malignas, especialmente en el carcinoma de células renales. Se ha hipotetizado que el ambiente laparoscópico puede ser beneficioso para aquellos pacientes que serán sometidos a cirugía oncológica debido a que existe una menor supresión de la respuesta inmune<sup>1</sup>.

La cirugía laparoendoscópica a través de sitio único (LESS) es una tecnología emergente que com-

bina los principios de la endoscopia y la laparoscopia para realizar cirugía tradicional minimizando el uso de incisiones abdominales<sup>2</sup>. Las ventajas conocidas de la laparoscopia tradicional por sobre la cirugía abierta, han llevado a los cirujanos mínimamente invasivos a esperar beneficios adicionales del concepto LESS por sobre la laparoscopia: 1) Reducción de incisiones abdominales; 2) disminución del dolor posoperatorio; 3) posibilidad de una anestesia diferente a la general; 4) ventajas en pacientes obesos o con otros defectos de la pared abdominal; 5) disminución del riesgo posoperatorio de hernias incisionales; 6) facilidad de acceso<sup>3</sup> y otros 7) aspectos como recuperación más temprana y menos íleo posoperatorio.

Hoy en día no existen estudios que objetiven el real beneficio de esta innovadora tecnología.

El objetivo de este estudio fue comparar la respuesta aguda, local y sistémica de citocinas, específicamente la de interleukinas (IL) 1 $\beta$ , IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , entre nefrectomía laparoscópica, nefrectomía por puerto único y nefrectomía abierta, en un modelo porcino, con la intención de determinar si existe una ventaja inmunológica de estos abordajes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Nefrectomía*

Luego de la aprobación del comité de ética del Hospital del Salvador, 18 cerdos de sexo femenino, de entre 45 a 50 kg. fueron sometidos a nefrectomía laparoscópica, nefrectomía laparoscópica por puerto único y nefrectomía abierta (6 cerdos por grupo). Los animales en cada grupo fueron de peso similar. La anestesia se realizó con Ketamina (2,2 mg/kg). Se realizó una nefrectomía laparoscópica estándar con el uso de 3 trócares (2 puertos de 10 mm y un puerto de 5 mm). En el grupo laparoscópico por puerto único, se utilizó el dispositivo de acceso Triport® (Olympus), a través de una incisión umbilical de 3 cm. Debido a la necesidad de triangulación se utilizaron pinzas articuladas Cambrige laparoangle® (Cambrige Endo). Para los procedimientos laparoscópicos se utilizó neumoperitoneo de 12 mmHg. La nefrectomía abierta fue realizada a través de una incisión abdominal transperitoneal por la línea media. En todos los casos, los vasos renales fueron controlados usando clips de Hem-o-lok®. En los casos laparoscópicos puros los riñones fueron extraídos en bolsa Applied a través de una ampliación de la incisión de 10 mm. En la técnica por puerto único el riñón en bolsa fue retirado por la misma incisión transumbilical. En todos los animales, un drenaje aspirativo tipo redon, fue posicionado en la cavidad peritoneal para obtener muestras de fluido peritoneal en el periodo posoperatorio; el mecanismo de succión fue activado 30 minutos antes de la recolección de líquido peritoneal programada. Los puertos y los sitios de extracción fueron aproximados con sutura de poliglactina 1 y la piel fue cerrada con seda. Se administró cefazolina (10 mg/Kg) en el primer y segundo día posoperatorio. Los cerdos fueron sacrificados a las 48 horas.

Se obtuvieron muestras de sangre de manera basal (previo a la cirugía) y la hora 1, 4, 24 y 48 horas después de la cirugía, para medición de creatinina, glucosa, cortisol, FNT, IL-1 e IL-6. Muestras de fluido peritoneal fueron obtenidas en el mismo momento para análisis de FNT, IL-1 e IL-6. El FNT, IL-1 e IL-6 de suero y peritoneo fueron analizados por técnica de Elisa. Glucosa y cortisol fueron medidos usando análisis estándar. Se midió la temperatura corporal por vía oral, preoperatoria, intraoperatoria y al momento del sacrificio del cerdo. Como parámetros operatorios, se registró, tiempo operatorio, volumen de insuflación y pérdida sanguínea.

### *Análisis estadístico*

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Stata. Las concentraciones en suero de glucosa, cortisol, FNT, IL-1 e IL-6 fueron comparadas basalmente y a la hora 1, 4, 24, y 48 utilizando el test de ANOVA. Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos para un  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A pesar de que los tiempos quirúrgicos fueron más largos para la técnica con puerto único, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 1). La temperatura corporal media, antes, durante y después de la cirugía, no varió significativamente dentro o entre los grupos. El volumen de insuflación y la pérdida sanguínea también fue comparable entre los grupos.

Los niveles de FNT se incrementaron después de la cirugía, disminuyendo entre las 12 y 24 horas en los 3 grupos (Figura 1A). La única diferencia entre los grupos ocurrió a las 48 horas, cuando la concentración del FNT disminuyó significativamente en el grupo por puerto único ( $30 \pm 5$  pg/mL), al compararlo con el grupo laparoscópico puro ( $71 \pm 5$  pg/mL;  $p = 0,04$ ) y cirugía abierta ( $73 \pm 17$  pg/mL;  $p = 0,03$ ) Figura 1B. Las concentraciones peritoneales del FNT peritoneal, también se elevaron después de la cirugía en los 3 grupos, teniendo un pick entre las 4 y las 24 horas. A las 48 horas, las concentraciones peritoneales medias de FNT fueron estadísticamente más bajas en el grupo por puerto único ( $58 \pm 15$  pg/

**Tabla 1. Resultados intraoperatorios y posoperatorios**

	Nefrectomía abierta (n =6)	Nefrectomía por puerto único (n =6)	Nefrectomía laparoscópica pura (n =6)
Peso promedio (kg)	42,4 ± 1,8	40,2 ± 1,3	38 ± 2,0
Tiempo operatorio promedio (min)	63 ± 9,3	85 ± 9,6	57 ± 2,0
°T corporal promedio (°C)	35,8 ± 0,2	35,8 ± 0,2	35,9 ± 0,1
Nadir de °T intraoperatorio. Promedio (°C)	35,0 ± 0,3	34,6 ± 0,2	35,1 ± 0,2
°T posoperatorio. A las 48 horas. Promedio (°C)	35,0 ± 0,3	34,4 ± 0,2	35,1 ± 0,2
Volumen insuflado promedio (L)	NO	102,7 ± 25,8	64,4 ± 5,0
Sangrado estimado promedio (mL)	69 ± 57,8	15 ± 3,9	12 ± 2,0

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

NO: No observado; °T: temperatura.

mL) que el grupo abierto (266±74 pg/mL p=0,04), a pesar de que no existieron diferencias significativas entre el grupo por puerto único y laparoscópico puro (Figura 1C).

Las concentraciones séricas de IL-1 también se incrementaron después de la cirugía en todos los grupos, pero no demostraron diferencias significativas entre los grupos en ningún momento. Las concentraciones peritoneales de IL-1 alcanzaron su punto máximo entre las 4 y 12 horas después de la cirugía en todos los grupos. Los niveles fueron significativamente más bajos en el grupo abierto (733±185 pg/mL) que en el grupo laparoscópico puro (2.994±507 pg/mL; p =0,01), pero no existieron diferencias con el grupo por puerto único (1.625±665 pg/mL; p=0,5) a las 4 horas del posoperatorio (Figura 2). Estas diferencias no fueron aparentes a las 48 horas.

No existieron diferencias en las concentraciones séricas de IL-6 entre los grupos en ningún momento (Figura 3). La IL-6 peritoneal alcanzó su pick a las 12 horas en los tres grupos. A las 4 horas, las concentraciones de IL-6 fueron significativamente más altas en grupo laparoscópico puro (2.353±170 pg/mL) que en el grupo por puerto único (997±134 pg/mL; p =0,01) y en el grupo abierto (895±170 pg/mL; p =0,01) Figura 3. A las 48 horas posnecrectomía, la IL-6 peritoneal fue significativamente más baja en el grupo por puerto único que en el grupo abierto

(694±234 pg/mL vs 1.668±312 pg/mL, respectivamente; p =0,04) Figura 3.

Las concentraciones medias de cortisol en los tres grupos tuvieron su pick máximo entre la hora 1 y 4 y retornaron a su nivel basal a las 48 horas (Figura 4). El cortisol sérico a las 24 horas fue más alto en el grupo laparoscópico puro, que en el grupo por puerto único. (7,0±0,7 µg/mL vs 1,8±0,6 µg/mL, respectivamente; p =0,02) Las concentraciones de glucosa alcanzaron su máximo a las 24 en todos los grupos, no existiendo diferencias significativas entre los grupos en ningún momento (Figura 5).

## DISCUSIÓN

La comparación de los niveles de diversos indicadores de actividad inmune después de cirugía general abierta y laparoscópica, sugiere que la aproximación laparoscópica podría estar asociada con una menor estimulación de la respuesta inmune que la cirugía abierta<sup>4</sup>.

Esta respuesta a la laparoscopia podría resultar en que el huésped sea capaz de montar una respuesta inmunológica más fuerte (o menos depresora) frente a enfermedades malignas o infecciosas que uno sometido a cirugía abierta. La cirugía a través de puerto único es una novedosa alternativa de ciru-

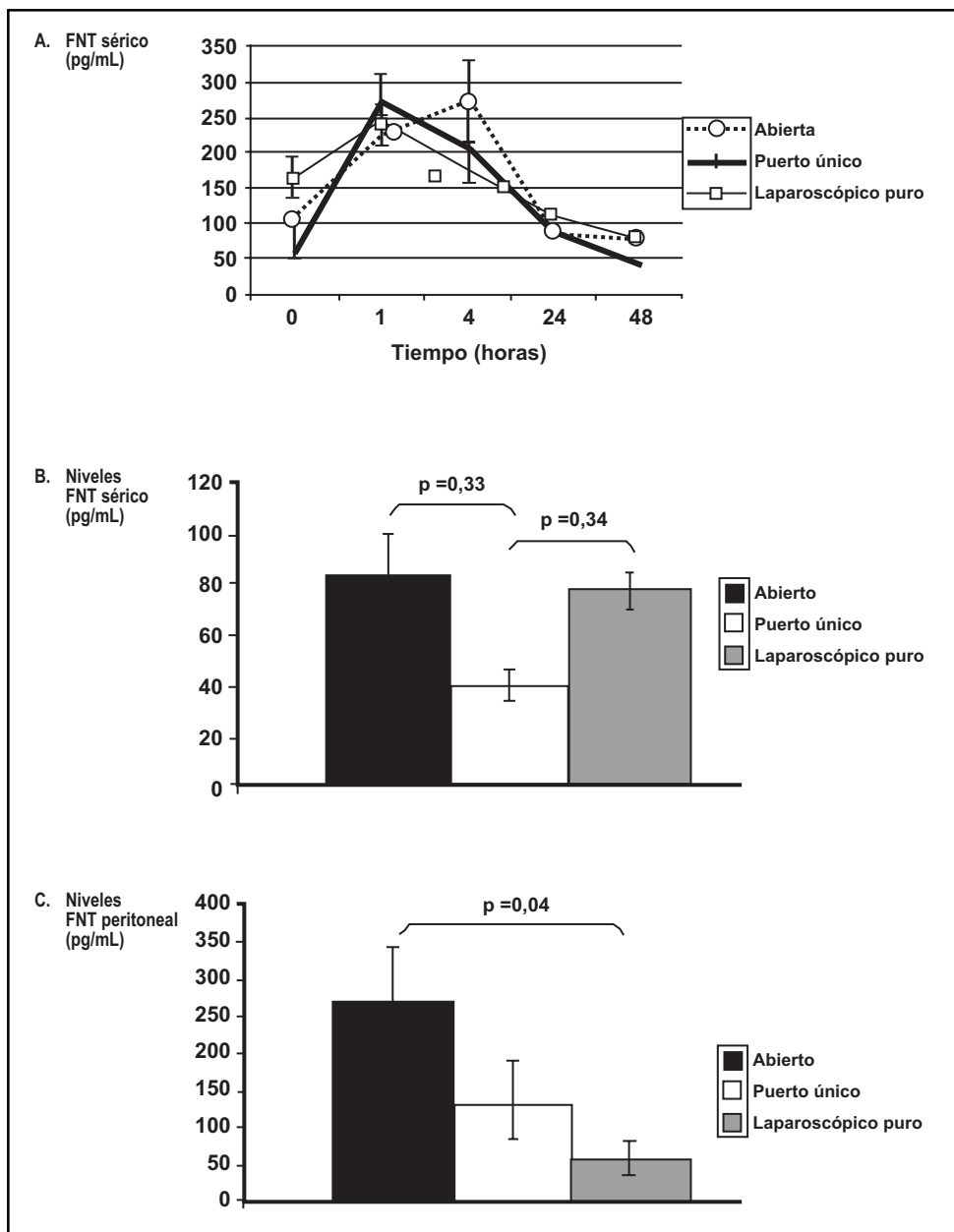


Figura 1. Efecto de la cirugía sobre el FNT. A. Concentraciones séricas antes y a las 1, 4, 24 y 48 horas posnephrectomía. B. Comparación de las concentraciones séricas a las 48 horas posnephrectomía. C. Comparación de las concentraciones peritoneales a las 48 horas posnephrectomía.

gía mínimamente invasiva, que podría asociarse aún con mejores respuestas que la cirugía laparoscópica pura.

Las citocinas proinflamatorias, incluyendo a la IL-1 $\beta$ , IL-6 y FNT, juegan un rol muy importante en la activación de la cascada inflamatoria<sup>5</sup>. Algunas manifestaciones de inflamación incluyen fiebre,

taquicardia y leucocitosis, correlacionándose con las concentraciones de IL-1 $\beta$  y FNT<sup>6</sup>. La IL-1 $\beta$  en particular juega un importante rol en la activación de la cascada de citocinas, que luego inicia la respuesta inmune celular, induciendo la activación y proliferación de neutrófilos<sup>7</sup>. Algunas funciones importantes del FNT incluyen efectos proinflamatorios

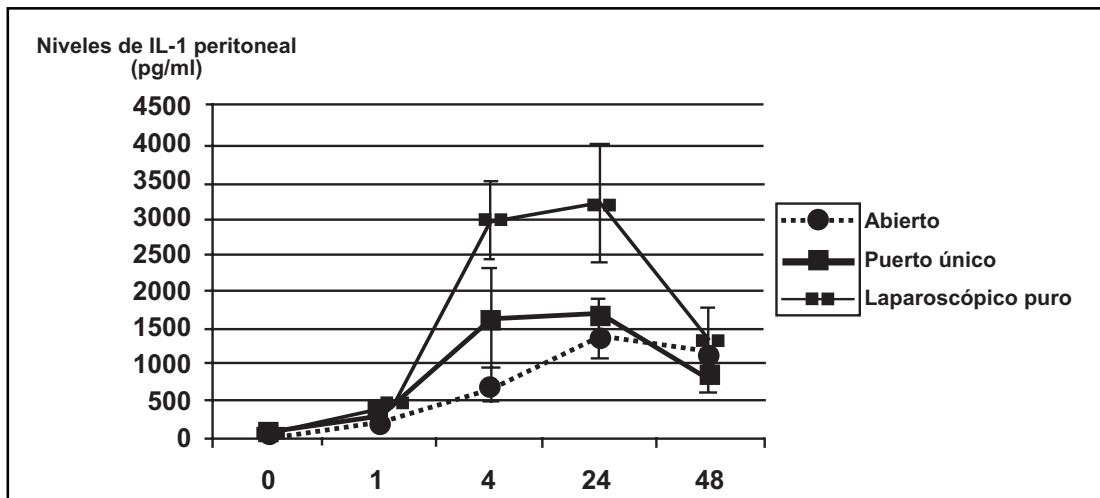


Figura 2. Niveles de IL-1 peritoneal antes y a las 1, 4, 24 y 48 horas posnephrectomía.

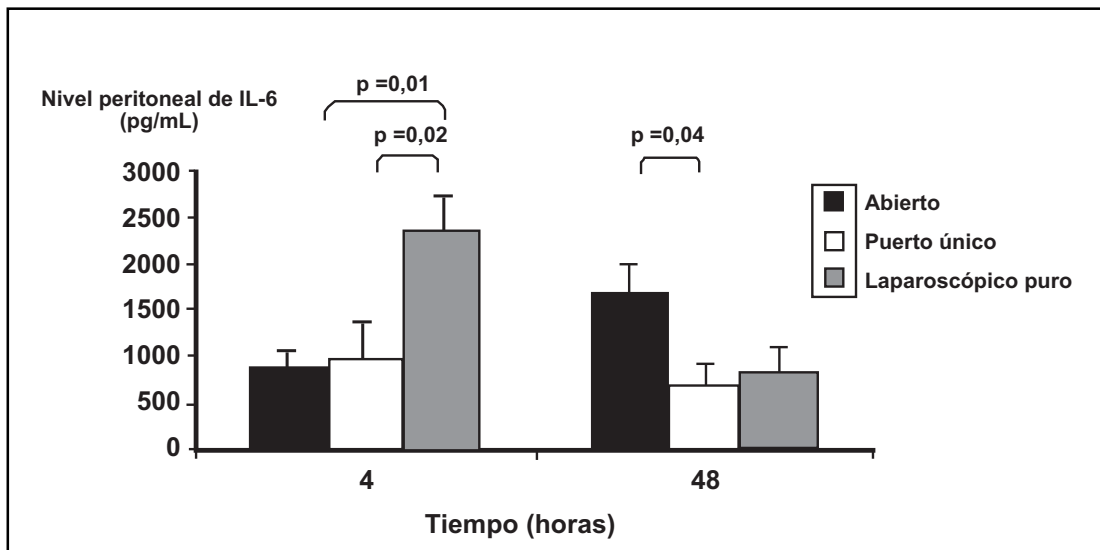


Figura 3. IL-6 peritoneal a las 4 y 48 horas posnephrectomía.

e inflamatorios directos. Estas citocinas inician la producción de la adhesión de moléculas y estimulan la producción de otras citocinas y quemoquinas, que también llevan a la proliferación y activación de neutrófilos<sup>8</sup>. Niveles elevados de IL-6 después de trauma por quemadura o cirugía electiva se ha asociado con mayores tasas de complicación y mortalidad<sup>3,9</sup>. La concentración de IL-6 se correlaciona con la magnitud del trauma quirúrgi-

co y es un buen predictor de complicaciones posoperatorias<sup>10</sup>.

No hay diferencias en los niveles séricos de IL-6 después de nefrectomía por diversas técnicas, siendo esto un hallazgo confirmado, también, por otros autores. Mehigan y cols<sup>11</sup> compararon las concentraciones perioperatorias de IL-6 en pacientes sometidos a colectomía abierta vs laparoscópica por cáncer de colon y no encontraron diferencias signifi-

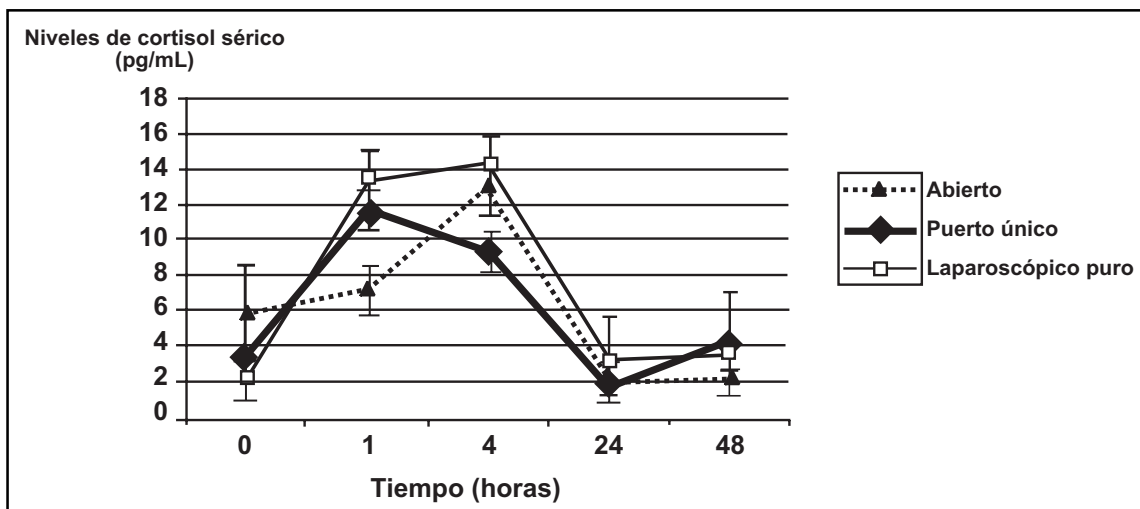


Figura 4. Cortisol sérico antes y a las 1, 4, 24 y 48 horas posnefrectomía.

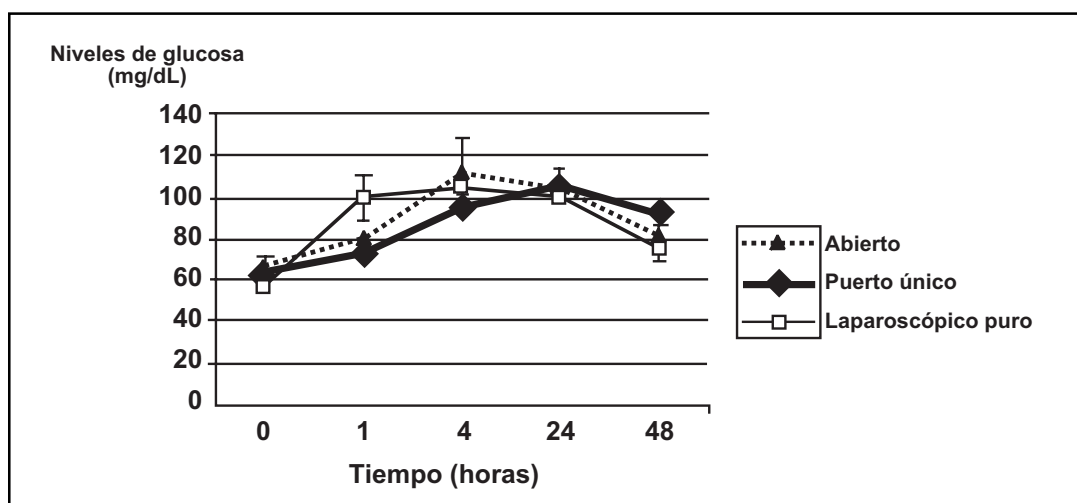


Figura 5. Niveles de glucosa sérica antes y a las 1, 4, 24 y 48 horas posnefrectomía.

cativas entre ambas aproximaciones quirúrgicas, a pesar de que la IL-6 sérica se elevó después de la cirugía en ambos grupos. De la misma manera, Dunker y cols<sup>12</sup>, no encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de IL-6 en pacientes con enfermedad intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o enfermedad poliposa intestinal) al randomizar la resección intestinal abierta vs laparoscópica. Por último, Holub y cols<sup>13</sup>, no encon-

traron diferencias en las concentraciones séricas de IL-6 después de histerectomía abierta y laparoscópica.

En este estudio, a pesar de no encontrarse diferencias en las concentraciones séricas de IL-6 entre las 3 aproximaciones quirúrgicas, se demuestra un nivel significativamente más bajo de IL-6 en el fluido peritoneal de la cirugía por puerto único, que con las otras dos aproximaciones. Quizás este



hallazgo refleje la naturaleza menos traumática de la nefrectomía por puerto único al compararla con la nefrectomía laparoscópica pura y abierta. No es claro si la respuesta de IL-6 en suero pueda ser más tardía que la respuesta peritoneal, en este caso, las diferencias en la IL-6 peritoneal podrían hacerse aparentes en forma más tardía que en este estudio.

Varios estudios *in vitro* y clínicos han demostrado reducción en los niveles de IL-1 con la laparoscopia. Jackson y Evans<sup>7</sup>, investigaron el efecto del CO<sub>2</sub> en macrófagos humanos intraperitoneales exteriorizados. Cuando combatían con los liposacáridos (LSC) bacterianos, los macrófagos expuestos a CO<sub>2</sub> al 100%, secretaban menos IL-1 y mostraban una actividad citotóxica y fagocítica deteriorada. Sobre la base de este hallazgo, los autores sugieren que la exposición a CO<sub>2</sub> puede deteriorar la respuesta inflamatoria e inmune de los macrófagos peritoneales. Leung y cols<sup>1</sup> y Glaser y cols<sup>14</sup>, demostraron mayores picos séricos de IL-1 en pacientes sometidos a colectomía abierta convencional que en pacientes asistidos por laparoscopia, sugiriendo que la cirugía laparoscópica está asociada con una respuesta de estrés menos pronunciada y un menor trauma de los tejidos. Nosotros notamos una elevación máxima precoz en la IL-1 peritoneal en grupo laparoscópico puro, comparado con los grupos por puerto único y abierto. La IL-1 peritoneal podría ser también un indicador precoz de trauma peritoneal, reflejando la magnitud del trauma asociado con la disección de la mano, como fue demostrado experimentalmente para la cirugía mano asistida por Matsumoto y cols<sup>15</sup>. Las diferencias en la IL-1 peritoneal no se reflejaron en las concentraciones de IL-1 en el suero, aún 48 horas después de la cirugía. La IL-1 peritoneal podría ser un indicador más sensible de trauma retroperitoneal.

La actividad biológica de FNTa fue descrita por primera vez en la década de los 60 y 70 con la identificación de los productos derivados de macrófagos y linfocitos que producían necrosis hemorrágica de tumores sólidos<sup>5</sup>. Esta citokina está involucrada en la inducción de fiebre, mediación del shock y juega un importante rol en enfermedades sistémicas como la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoidea<sup>8</sup>. La respuesta del FNT a la cirugía ha sido bien estudiada. Lausten y cols<sup>16</sup>, compararon el efecto de la

colecistectomía abierta y laparoscópica en paciente con enfermedad hepática crónica y encontraron que las concentraciones circulantes de FNT fueron significativamente más bajas en el grupo laparoscópico. Ordemann y cols<sup>10</sup>, también observaron menores concentraciones de FNT en pacientes sometidos a resección laparoscópica colorrectal al comparar con cirugía abierta. Ellos concluyen que la cirugía laparoscópica está asociada con una mejor capacidad para montar una respuesta de citokinas a un estímulo inmune comparada con la cirugía abierta.

Por otro lado, Brune y cols<sup>17</sup>, notan una disminución en las concentraciones de FNT en pacientes sometidos a colecistectomía abierta comparados con colecistectomía laparoscópica. Estos investigadores sostienen que la colecistectomía abierta está asociada con una supresión de la función celular-Th1 y una disminución de la actividad proinflamatoria, comparada con laparoscopia. Sin embargo, Vittimberga y cols<sup>18</sup>, encontraron concentraciones comparables de FNT en ratas sometidas a laparoscopia, laparotomía o sólo anestesia.

Este estudio es el primero en comparar los efectos de la cirugía laparoscópica pura, la cirugía por puerto único y la nefrectomía abierta con respecto a la producción de citokinas. A pesar de encontrar un pick de FNT a las 4 horas en los tres tipos de abordajes, el FNT en suero fue significativamente más bajo a las 48 horas en el grupo por puerto único, que en los grupos laparoscópicos y abierto. Esto es consistente con los resultados de Lausten y cols y de Matsumoto, que sugieren que la cirugía laparoscópica produce menor estimulación de la respuesta inmune y preserva la capacidad para montar una respuesta a cualquier estímulo adverso.

Los niveles elevados de cortisol sérico son indicadores de estrés quirúrgico<sup>19,20</sup>. La aproximación laparoscópica y abierta elevan el cortisol sérico. Sin embargo, las concentraciones de cortisol tienden a regresar a niveles normales en ayuno, en individuos sometidos a procedimientos laparoscópicos, a diferencia que aquellos sometidos a cirugía abierta<sup>19,20</sup>. Resultados similares fueron obtenidos en este estudio, en donde el grupo laparoscópico puro presentó mayor elevación de cortisol por sobre el grupo por puerto único.

Este estudio presenta diversas limitaciones. Por un lado el número pequeño de animales por grupo y



el uso de un modelo animal, limitan la aplicación a una situación clínica. Adicionalmente existen marcadores de respuesta inmune que podrían estar involucrados que no fueron medidos; sin embargo, después de revisar la literatura al momento del diseño del estudio, el FNT, la IL-1 y la IL-6, parecen ser las citoquinas más apropiadas y con disponibilidad de kit de ELISA comerciales. Por otro lado, no se consideró la respuesta inmune mediada por células. La hipersensibilidad retardada es un fenómeno medido por células que ha sido usado para estudiar los efectos inmunosupresores de la cirugía en animales<sup>21,22</sup>.

### CONCLUSIONES

La respuesta inmune a la cirugía es compleja. Se encontró una elevación menos pronunciada del FNT sérico en cerdos sometidos a nefrectomía por puerto único y cirugía laparoscópica pura, comparado con nefrectomía abierta. Las concentraciones peritoneales de IL-1 fueron inicialmente mayores en el grupo laparoscópico puro, lo cual podría reflejar

la intensidad del trauma asociado a la disección en comparación a la técnica por puerto único. A pesar de que no hay diferencias en las concentraciones séricas de IL-6 entre las diferentes técnicas, los valores peritoneales de IL-6 fueron más bajos después de cirugía por puerto único. Globalmente la cirugía por puerto único pareciera tener un menor impacto sobre el sistema inmune. Sin embargo, la real importancia clínica de la nefrectomía por puerto único y el estigma de su validez sólo en lo cosmético todavía es una incógnita que debe ser resuelta.

### Agradecimientos

Al personal del laboratorio de cirugía experimental CEICIL de la Universidad de Chile, en especial a Milenka y don José por su valiosa y desinteresada ayuda.

### Declaración financiera

Las pinzas articuladas CambridgeEndo<sup>®</sup> fueron instrumental reutilizado. Los dispositivos Olympus fueron donados por la compañía.

### BIBLIOGRAFÍA

1. LEUNG KL, LAI PB, HO RL, MENG WC, YIU RY, LEE JF, LAU WY. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000; 231: 506.
2. CASTILLO OCTAVIO A, SÁNCHEZ-SALAS RAFAEL, VIDAL-MORA IVAR, CAMPOS RODRIGO, AHUALLI JAVIER, FONERÓN ALEJANDRO ET AL. Nefrectomía simple laparoscópica transumbilical con el uso de cistoscopio flexible e instrumentos laparoscópicos estándar. *ARCH ESP UROL* 2009; 62: 296-300.
3. SWAIN P. A justification for NOTES—natural orifice transluminal endosurgery. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 514-6.
4. WHELAN RL, FRANKLIN M, HOLUBAR SD ET AL. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg Endosc* 2003; 17: 972.
5. PAUL WE. *Fundamental Immunology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
6. SIETSES C, BEELEN RH, MEIJER S, CUESTA MA. Immunological consequences of laparoscopic surgery: Speculations on the cause and clinical implications. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 250.
7. JACKSON PG, EVANS SR. Intraperitoneal macrophages and tumor immunity: A review. *J Surg Oncol* 2000; 75: 146.
8. ROITT IM, BROSTOFF J, MALE DK. *Immunology*. New York: CV Mosby, 2001.
9. BIFFL WL, MOORE EE, MOORE FA, PETERSON VM. Interleukin-6 in the injured patient: Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996; 224: 647.
10. ORDEMANN J, JACOBI CA, SCHWENK W, STOSSLEIN R, MULLER JM. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surg Endosc* 2001; 15: 600.
11. MEHIGAN BJ, HARTLEY JE, DREW PJ, SALEH A, DORE PC, LEE PW, MONSON JR. Changes in T cell subsets, interleukin-6 and C-reactive protein after laparoscopic and open colorectal resection for malignancy. *Surg Endosc* 2001; 15: 1289.
12. DUNKER MS, TEN HOVE T, BEMELMAN WA, SLORS JF, GOUMA DJ, VAN DEVENTER SJ. Interleukin-6, C-reactive protein, and expression of human leukocyte antigen-DR on peripheral blood mononuclear cells in patients after laparoscopic vs. conventional bowel resection:

- A randomized study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1238.
13. HOLUB Z, JABOR A, SPRONGL L, FISCHLOVA D, URBANEK S. Clinical outcome, inflammatory response and tissue trauma in total laparoscopic hysterectomy: Comparison to laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy. *Ceska Gynekol* 2002; 67: 315.
  14. GLASER F, SANNWALD GA, BUHR HJ, KUNTZ C, MAYER H, KLEE F, HERFARTH C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995; 221: 372.
  15. MATSUMOTO E, MARGULIS V, TUNC L. Cytokine Response to Surgical Stress: Comparison of Pure Laparoscopic, Hand-Assisted Laparoscopic, and Open Nephrectomy. *J Endourol* 2005; 19: 1140-5.
  16. LAUSTEN SB, IBRAHIM TM, EL-SEFI T, JENSEN LS, GESSER B, LARSEN CG, TONNESEN E, JENSEN SL. Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open cholecystectomy in patients with chronic liver disease: A randomized, prospective study. *Dig Surg* 1999; 16: 471.
  17. BRUNE IB, WILKE W, HENSLER T, HOLZMANN B, SIEWERT JR. Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg* 1999; 177: 55.
  18. VITTIMBERGA FJ, NOLAN B, PERUGINI RA, SPECTOR L, CALLERY MP. Laparoscopic surgery and Kupffer cell activation. *Surg Endosc* 2000; 14: 1171.
  19. DUNKER MS, TEN HOVE T, BEMELMAN WA, SLORS JF, GOUMA DJ, VAN DEVENTER SJ. Interleukin-6, C-reactive protein, and expression of human leukocyte antigen-DR on peripheral blood mononuclear cells in patients after laparoscopic vs conventional bowel resection: A randomized study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1238.
  20. ALDANA JP, MARCOVICH R, SINGHAL P, REDDY K, MORGENSTERN N, EL-HAKIM A, SMITH AD, LEE BR. Immune response to laparoscopic bowel injury. *J Endourol* 2003; 17: 317.
  21. MENDOZA-SAGAON M, KUTKA MF, TALAMINI MA, POULOSE BK, HERREMAN-SUQUET K, DE MAIO A, PAIDAS CN. Laparoscopic Nissen fundoplication with carbon dioxide pneumoperitoneum preserves cellmediated immunity in an immature animal model. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1564.
  22. NGUYEN NT, LUKETICH JD, SCHATZ S, TRAN Q, HO HS, SCHAUER PR. Effect of open and laparoscopic surgery on cellular immunity in a swine model. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999; 9: 176.

## COMENTARIO AL TRABAJO DE INGRESO DR. IVAR VIDAL-MORA

Estimado Dr. Vidal, estimadas autoridades de la Sociedad Chilena de Urología, estimados miembros de nuestra sociedad, estimados familiares:

Quiero comenzar mi comentario agradeciendo la oportunidad de revisar un trabajo como éste, que mezcla cirugía mínimamente invasiva, con investigación básica en un contexto experimental.

Todos sabemos lo difícil que es hacer ciencia en nuestro país, y la cirugía experimental de buen nivel tiene todavía más dificultades. Habiendo presentado yo mismo mi trabajo de ingreso buscando mostrar un modelo de nefrectomía laparoscópica en cerdos el año 2001, conozco las dificultades de concretar un modelo de calidad en cirugía experimental; cuánto trabajo y cuánto aunar las voluntades para poder desarrollar una idea como ésta. Por ello siento una alegría personal cuando veo el desarrollo de la cirugía laparoscópica y su aplicación científicamente rigurosa.

Hoy día es un imperativo ético tener evidencia sólida para proponer un nuevo abordaje o un nuevo tratamiento para una patología. Eso es lo que el Dr. Vidal busca con esta investigación que hoy nos muestra.

Este trabajo pretende comparar en un contexto experimental, y a través de la medición de los mediadores químicos conocidos, las citokinas, el impacto inflamatorio diferente que puede representar la cirugía por puerto único, la cirugía laparoscópica y la cirugía abierta. Y pretende encontrar una ventaja inmunológica entre los abordajes.

Qué nos dice la historia: En 1992 se produjo el salto de la cirugía abierta a la laparoscopia, en ese salto las diferencias se encontraron en el menor dolor, el menor sangrado, la menor estadía hospitalaria y el beneficio cosmético. Fue una revolución evidente, las diferencias no necesitaron de estadística, saltaban a la vista.

Hoy los cambios son más moderados y discretos. Por eso tenemos que buscarlos entre las moléculas. ¿Se justifica usar tecnología cara como robots, puertos únicos o quién sabe qué otra innovación si la diferencia no es evidente?

¿Cómo nos ayuda el trabajo del Dr. Vidal para resolver estas preguntas?

Primero nos dice que: “La respuesta inmune a la cirugía es compleja”.

Luego que “se encontró una elevación menos pronunciada del FNT sérico en cerdos sometidos a nefrectomía por puerto único y cirugía laparoscópica pura, comparado con nefrectomía abierta”.

Y que “a pesar de que no hay diferencias en las concentraciones séricas de IL-6 entre las diferentes técnicas, los valores peritoneales de IL-6 fueron más bajos después de cirugía por puerto único”.

Termina diciendo que: “Globalmente la cirugía por puerto único pareciera tener un menor impacto sobre el sistema inmune”.

Estas conclusiones deben ser evaluadas también desde una perspectiva clínica: todavía no podemos afirmar que los hallazgos se relacionen realmente con una mejor evolución de los pacientes. Es probable, por simple lógica, que si el abordaje es más simple, los resultados sean consistentes con una menor agresión quirúrgica.

Pero así como están hoy las cosas, la cirugía abierta debe ser de excepción y la cirugía laparoscópica el estándar. La cirugía por puerto único, con todas sus restricciones de espacio y movimiento, es todavía muy compleja para considerarla una técnica madura.

Sin duda la respuesta vendrá al agregarle una interfase robótica. Firmemente creo que esa será la siguiente revolución en cirugía: algún tipo de robot que permita dirigir los instrumentos por un puerto único. Los prototipos ya están en desarrollo. Y es posible que en ese momento los datos entregados por el Dr. Vidal sean irrefutables. Yo por mi parte espero estar preparado y dispuesto a asumir esos nuevos desafíos y sin duda el Dr. Vidal y toda una generación de urólogos estarán preparados para cuando ello suceda.

Finalmente quiero felicitar al Dr. Ivar Vidal, a su familia y sus maestros, por plantearse un desafío como éste y concretarlo en un trabajo científico de primer nivel. Estos resultados deben ser conocidos por la comu-



nidad urológica nacional, pero también deben ser depurados y publicados en alguna revista internacional de modo de llegar a ser los fundamentos del desarrollo de esta nueva revolución que esperamos en la urología.

Estimadas autoridades de nuestra Sociedad, estimados miembros de ésta, amigos y familiares presen-

tes, me alegra poder aceptar al Dr. Ivar Vidal como miembro titular de la Sociedad Chilena de Urología y lo invito a continuar desarrollando la especialidad desde su trabajo clínico y su investigación de excelencia.

Dr. Sergio Guzmán K.