



<https://doi.org/10.24245/mim.v71iMayo.10254>

## Relación de LYVE-1 con biomarcadores inflamatorios y regenerativos: análisis comparativo en individuos sanos y pacientes con pancreatitis crónica

### Relationship of LYVE-1 with inflammatory and regenerative biomarkers: comparative analysis in healthy subjects and patients with chronic pancreatitis.

Alberto Guevara Tirado

#### Resumen

**OBJETIVO:** Analizar y comparar la relación entre LYVE-1 y los biomarcadores inflamatorios y regenerativos TFF-1, creatinina, REG-1A, REG-1B y CA19-9 en individuos sanos y en pacientes con pancreatitis crónica.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio analítico y transversal en el que se utilizaron datos secundarios provenientes de un artículo de acceso abierto que revisó el papel de los biomarcadores urinarios en la detección temprana del cáncer de páncreas. Se analizaron las correlaciones entre LYVE-1 y otros biomarcadores mediante el coeficiente de correlación de Spearman y modelos de regresión lineal multivariada. Los resultados se estratificaron por grupo de estudio.

**RESULTADOS:** Se analizaron 119 sujetos sanos y 183 pacientes con pancreatitis. En los primeros las correlaciones de LYVE-1 fueron: REG-1B ( $\rho = 0.544$ ;  $p < 0.001$ ), REG-1A ( $\rho = 0.553$ ;  $p < 0.001$ ), TFF-1 ( $\rho = 0.464$ ,  $p < 0.001$ ), creatinina ( $\rho = 0.282$ ,  $p = 0.002$ ), CA19-9 ( $\rho = 0.343$ ;  $p = 0.006$ ). En los pacientes con pancreatitis: TFF-1 ( $\rho = 0.725$ ;  $p < 0.001$ ), creatinina ( $r = 0.659$ ;  $p < 0.001$ ), REG-1B ( $\rho = 0.459$ ;  $p < 0.001$ ). REG-1A ( $\rho = 0.492$ ;  $p < 0.001$ ) y CA19-9 plasmático ( $\rho = 0.410$ ;  $p < 0.001$ ). En pancreatitis crónica, el modelo de regresión mostró que REG-1B ( $B = 0.012$ ;  $p = 0.003$ ) fue el único factor asociado con LYVE-1, con un  $R^2$  de 0.386. El modelo fue estadísticamente significativo ( $F = 4.778$ ;  $p = 0.002$ ).

**CONCLUSIONES:** LYVE-1 muestra patrones diferenciados de asociación con biomarcadores de regeneración, inflamación y disfunción orgánica en individuos sanos y en pacientes con pancreatitis. Su papel dinámico, adaptado a contextos homeostáticos o inflamatorios, lo posiciona como un biomarcador integral para la evaluación y seguimiento de la pancreatitis, así como de sus complicaciones sistémicas.

**PALABRAS CLAVE:** Biomarcadores; enfermedades pancreáticas; pancreatitis crónica; estudio comparativo; modelos lineales.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To analyze and compare the relationship between LYVE-1 and the inflammatory and regenerative biomarkers TFF-1, creatinine, REG-1A, REG-1B, and CA19-9 in healthy individuals and patients with chronic pancreatitis.

**MATERIALS AND METHODS:** Analytical, cross-sectional study using secondary data from an open-access article reviewing the role of urinary biomarkers in the early detection of pancreatic cancer. Correlations between LYVE-1 and other biomarkers were analyzed using Spearman's correlation coefficient and multivariate linear regression models. The results were stratified by study group.

Médico cirujano, maestro en medicina en la Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

<https://orcid.org/0000-0001-7536-7884>

**Recibido:** diciembre 2024

**Aceptado:** marzo 2025

#### Correspondencia

Alberto Guevara Tirado  
albertoguevara1986@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Guevara-Tirado A. Relación de LYVE-1 con biomarcadores inflamatorios y regenerativos: análisis comparativo en individuos sanos y pacientes con pancreatitis crónica. Med Int Mex 2025; 41 (5): 275-283.

**RESULTS:** A total of 119 healthy subjects and 183 patients with pancreatitis were analyzed. In the former, the correlations of LYVE-1 were: REG-1B ( $\rho = 0.544$ ;  $p < 0.001$ ), REG-1A ( $\rho = 0.553$ ;  $p < 0.001$ ), TFF-1 ( $\rho = 0.464$ ,  $p < 0.001$ ), creatinine ( $\rho = 0.282$ ,  $p = 0.002$ ), CA19-9 ( $\rho = 0.343$ ;  $p = 0.006$ ). In patients with pancreatitis: TFF-1 ( $\rho = 0.725$ ;  $p < 0.001$ ), creatinine ( $r = 0.659$ ;  $p < 0.001$ ), REG-1B ( $\rho = 0.459$ ;  $p < 0.001$ ), REG-1A ( $\rho = 0.492$ ;  $p < 0.001$ ) and plasma CA19-9 ( $\rho = 0.410$ ;  $p < 0.001$ ). In chronic pancreatitis, the regression model showed that REG-1B ( $B = 0.012$ ;  $p = 0.003$ ) was the only factor associated with LYVE-1, with an  $R^2$  of 0.386. The model was statistically significant ( $F = 4.778$ ;  $p = 0.002$ ).

**CONCLUSIONS:** LYVE-1 shows distinct patterns of association with biomarkers of regeneration, inflammation, and organ dysfunction in healthy individuals and patients with pancreatitis. Its dynamic role, adapted to homeostatic or inflammatory contexts, positions it as an integral biomarker for the assessment and monitoring of pancreatitis and its systemic complications.

**KEYWORDS:** Biomarkers; Pancreatic diseases; Pancreatitis, chronic; Comparative Study; Linear models.

## ANTECEDENTES

La identificación y comprensión de los biomarcadores inflamatorios y regenerativos es decisiva para el estudio de múltiples enfermedades, en especial de las que tienen un componente inflamatorio crónico, como la pancreatitis crónica. Esta última es una enfermedad inflamatoria progresiva del páncreas, caracterizada por la destrucción irreversible del tejido pancreático, fibrosis y pérdida funcional del órgano.<sup>1</sup> A menudo, se asocia con dolor abdominal crónico, insuficiencia pancreática exocrina y diabetes. En casos avanzados puede evolucionar hacia complicaciones graves, incluido el cáncer pancreático.<sup>2</sup>

La prevalencia de la pancreatitis crónica tiene variaciones importantes en todo el mundo, con mayor incidencia en regiones donde el consumo de alcohol es elevado.<sup>3</sup> Se estima que su prevalencia global se ubica entre 4 y 13 casos por cada 100,000 habitantes, aun-

que en algunas áreas con alto consumo de alcohol esta cifra es notablemente superior.<sup>4</sup> En virtud de su curso prolongado y progresivo, el diagnóstico y tratamiento temprano son fundamentales para prevenir complicaciones agudas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En este contexto, LYVE-1 (Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1) ha emergido como un biomarcador de interés porque participa en el transporte de células y proteínas a través del sistema linfático y en la regulación de la respuesta inmunitaria.<sup>5</sup> Esta proteína se expresa, principalmente, en las células endoteliales de los vasos linfáticos y tiene participación en procesos de inflamación, remodelación tisular y respuesta inmunitaria.<sup>6</sup> Se ha sugerido que LYVE-1 desempeña un papel relevante en la homeostasis del sistema linfático durante procesos inflamatorios y regenerativos,<sup>7</sup> aunque su función específica en diversas enfermedades aún no se ha definido por completo.



Entre los biomarcadores inflamatorios y regenerativos de interés se encuentran TFF-1 (Trefoil Factor 1), creatinina, REG-1A, REG-1B (Regenerating Islet-Derived 1 Alfa y Beta) y CA19-9 (antígeno carbohidrato 19-9), todos ellos relacionados con procesos de reparación celular, inflamación y función orgánica.<sup>8</sup> TFF-1 participa en la protección y reparación de la mucosa gastrointestinal<sup>9</sup> y contribuye a la regeneración tisular y a la desaparición de la inflamación. Por su parte, REG-1A y REG-1B, miembros de la familia de proteínas regeneradoras pancreáticas,<sup>10</sup> se asocian con la reparación y regeneración del tejido pancreático posteriores a los eventos inflamatorios.<sup>10</sup> La creatinina, marcador clásico de la función renal, también refleja daño en otros órganos en el contexto de procesos inflamatorios sistémicos.<sup>11</sup> Por último, CA19-9 es un marcador muy utilizado en oncología, particularmente en cáncer pancreático, aunque también se ha vinculado con procesos inflamatorios crónicos,<sup>12</sup> lo que lo ubica como un marcador potencialmente útil para valorar la gravedad de la pancreatitis crónica.

La pancreatitis crónica altera de manera muy considerable el equilibrio de los procesos inflamatorios y regenerativos del organismo.<sup>13</sup> En este sentido, la interacción entre LYVE-1 y dichos biomarcadores podría modificarse ante la inflamación y la regeneración tisular propias de esta enfermedad, ofreciendo información valiosa acerca de la dinámica entre inflamación, reparación y disfunción orgánica. En sujetos sanos, las relaciones entre LYVE-1 y estos biomarcadores reflejan un equilibrio fisiológico, en pacientes con pancreatitis crónica podría tener vínculos diferentes, resultado de las alteraciones patológicas en la respuesta inflamatoria y regenerativa.

El objetivo de este estudio fue: analizar y comparar la relación entre LYVE-1 y los biomarcadores inflamatorios y regenerativos TFF-1, creatinina, REG-1A, REG-1B y CA19-9 en in-

dividuos sanos y en pacientes con pancreatitis crónica. Mediante un análisis comparativo, se buscó explorar cómo las alteraciones patológicas propias de la pancreatitis crónica afectan la interacción entre LYVE-1 y estos biomarcadores. Este enfoque podría contribuir a una mejor comprensión del papel de LYVE-1 en los mecanismos de inflamación y regeneración en esta enfermedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico y transversal en el que se utilizaron datos secundarios provenientes de un artículo de acceso abierto que revisó el papel de los biomarcadores urinarios en la detección temprana del cáncer de páncreas. El artículo (Debernardi y colaboradores) se publicó en el 2020.<sup>14</sup> La base de datos original incluyó 590 casos, de los que 302 se seleccionaron para este análisis: 119 pacientes con pancreatitis crónica y 183 individuos sanos (115 mujeres sanas y 42 con pancreatitis crónica, así como 66 hombres sanos y 77 con pancreatitis crónica). No se estableció el cálculo del tamaño de muestra ni se efectuó la aleatorización porque se incluyeron todos los sujetos disponibles con pancreatitis crónica y controles sanos. Se excluyeron los participantes con otras enfermedades pancreáticas o biliares, incluido el cáncer de páncreas.

Se establecieron dos cohortes: pacientes con pancreatitis crónica y sujetos sanos. La variable dependiente fue LYVE-1 (receptor 1 de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos, ng/mL), receptor transmembrana predominante en células de piel y tejido conectivo. Las variables independientes fueron biomarcadores clínicamente relevantes: REG-1B (proteína regeneradora de islotes de Langerhans 1B, ng/mL), REG-1A (proteína regeneradora de islotes de Langerhans 1A, ng/mL), TFF-1 (factor de trébol 1, ng/mL), creatinina (mg/dL) y CA19-9 (antígeno carbohidrato 19-9, unidades/mL).

### Análisis estadístico

Para identificar una distribución no normal se empleó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar asociaciones entre LYVE-1 y otros biomarcadores. Para identificar biomarcadores independientes asociados con LYVE-1 se construyeron modelos de regresión lineal múltiple, con ajuste por potenciales factores de confusión. Además, para visualizar las relaciones entre LYVE-1 y las variables independientes se obtuvieron las gráficas de dispersión con coeficiente de determinación  $R^2$  que facilitó la interpretación de patrones y valores atípicos.

Además, se llevó a cabo un análisis de poder estadístico *post-hoc* para evaluar la capacidad del estudio para detectar asociaciones significativas, con el tamaño de muestra efectivo, los coeficientes de correlación observados y un nivel de significación de 5% para confirmar que el estudio tuvo un poder superior al 80% para las principales asociaciones encontradas.

Para eliminar las observaciones con residuos estandarizados mayores a 2 y valores de distancia de Cook superiores a  $4/N$  se hizo un análisis de sensibilidad. Posteriormente, se reestimaron los modelos de regresión lineal múltiple. Los resultados mostraron que las asociaciones significativas entre LYVE-1 y los biomarcadores REG-1B y TFF-1 permanecieron estables, sin cambios relevantes en las estimaciones de los coeficientes o en los niveles de significación estadística, lo que sugiere la robustez de los hallazgos frente a la influencia de valores atípicos.

Se reconocen potenciales sesgos en el estudio, principalmente el de selección al utilizar datos secundarios de un estudio con fines diagnósticos diferentes, así como posibles sesgos de información relacionados con las mediciones originales de los biomarcadores. Ambos se mitigaron,

parcialmente, mediante el control de calidad de la base de datos y la inclusión de análisis de sensibilidad.

### Consideraciones éticas

Este estudio se basa en el análisis de datos secundarios obtenidos de una base de datos de acceso abierto, publicada con la licencia *Creative Commons* 4.0. Los datos originales se recolectaron con base en los principios éticos de investigación, con aprobación de un comité de ética y el consentimiento informado de los participantes. En el análisis de este estudio secundario no se manipularon datos identificables ni sensibles, lo que garantiza la protección de la privacidad y la confidencialidad de los participantes. Se respetaron los lineamientos éticos para el uso de datos secundarios en investigación científica.

Los datos complementarios se encuentran en el siguiente enlace: [https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id = 10.1371/journal.pmed.1003489#pmed.1003489.s009](https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003489#pmed.1003489.s009)

La base de datos utilizada en este estudio está disponible en: <https://www.kaggle.com/datasets/johnjdavisiv/urinary-biomarkers-for-pancreatic-cancer>

## RESULTADOS

La población estudiada tuvo una amplia variabilidad en los biomarcadores y características demográficas. LYVE-1, REG-1B, REG-1A y TFF-1 mostraron grandes rangos y altas desviaciones estándar, lo que refleja una dispersión significativa en sus valores. CA19-9 tuvo una distribución asimétrica con valores extremos elevados, mientras que la creatinina mostró un rango más limitado. La edad de los participantes se ubicó entre 26 y 89 años, con una media de 55.52 años; destacó una población principalmente adulta. Estos resultados evidenciaron la heterogeneidad en los parámetros analizados. **Cuadro 1**

**Cuadro 1.** Características descriptivas de la población estudiada (n = 302)

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar (DS)	Unidad
LYVE-1	0.00	11,04	1,76	2,32	ng/mL
REG-1B	0.00	864,37	55,92	97,58	ng/mL
REG-1A	0.00	8083,49	391,88	919,38	ng/mL
TFF-1	0.01	4461,68	339,61	548,25	ng/mL
CA19-9	0.00	1913,00	42,51	197,99	U/mL
Creatinina	0.06	3,45	0,86	0,60	mg/dL
Edad	26	89	55,52	12,60	años

LYVE-1: receptor 1 de hialuronano endotelial de vasos linfáticos; REG-1A y REG-1B: proteínas regeneradoras de islotes de Langerhans 1A y 1B; TFF-1: factor de trébol 1; CA19-9: antígeno carbohidrato 19-9.

La correlación de LYVE-1 con los biomarcadores analizados mostró diferencias significativas entre individuos sanos y pacientes con pancreatitis crónica. En los sanos se encontraron correlaciones positivas de moderadas a altas de LYVE-1 con REG-1A ( $\rho = 0.553$ ;  $p < 0.001$ ), TFF-1 ( $\rho = 0.544$ ,  $p < 0.001$ ) y REG-1B ( $\rho = 0.464$ ;  $p < 0.001$ ). También se observaron correlaciones significativas, aunque más débiles, con CA19-9 ( $\rho = 0.343$ ;  $p = 0.005$ ) y creatinina ( $\rho = 0.282$ ;  $p = 0.002$ ). En los pacientes con pancreatitis crónica, LYVE-1 mostró correlaciones más fuertes con TFF-1 ( $\rho = 0.725$ ;  $p < 0.001$ ) y creatinina ( $\rho = 0.659$ ;  $p < 0.001$ ). También se identificaron correlaciones positivas significativas con REG-1A ( $\rho = 0.492$ ;  $p < 0.001$ ), REG-1B ( $\rho = 0,459$ ;  $p < 0.001$ ) y CA19-9 ( $\rho = 0.410$ ;  $p < 0.001$ ). **Cuadro 2**

Los modelos de regresión lineal múltiple mostraron diferencias clave en los biomarcadores asociados con LYVE-1 entre los pacientes con pancreatitis crónica y sujetos sanos. En pacientes con pancreatitis crónica, el modelo fue significativo ( $F = 4,778$ ,  $p = 0.002$ ). De los biomarcadores evaluados, REG-1B fue el único factor significativamente asociado ( $B = 0.012$ ,  $t = 3,172$ ,  $p = 0.003$ ), mientras que los demás marcadores no alcanzaron niveles de relevancia. En individuos

sanos, el modelo fue por demás significativo ( $F = 8,434$ ,  $p < 0.001$ ). Los biomarcadores asociados de manera muy importante con LYVE-1 incluyeron REG-1B ( $B = 0.047$ ;  $t = 4,236$ ;  $p < 0.001$ ), creatinina ( $B = 1,811$ ,  $t = 2,778$ ;  $p = 0.011$ ) y TFF-1, aunque con una asociación negativa ( $B = -0.006$ ,  $t = -2,636$ ;  $p = 0.015$ ). Los marcadores CA19-9 y REG-1A no mostraron asociaciones significativas. **Cuadro 3**

Los coeficientes de determinación  $R^2$  obtenidos en los modelos de regresión lineal múltiple reflejan la capacidad explicativa de los biomarcadores de las concentraciones de LYVE-1 en los dos grupos estudiados. En pacientes con pancreatitis crónica, el  $R^2 = 0.386$  indica que el 38.60% de la variabilidad en las concentraciones de LYVE-1 puede atribuirse a los biomarcadores evaluados (REG-1B, creatinina, CA19-9, TFF-1 y REG-1A). Esto sugiere que otros factores no considerados en el modelo, también influyen de manera importante en las concentraciones de LYVE-1 en este grupo. En contraste, en los sujetos sanos, el  $R^2 = 0.668$  muestra que 66.80% de la variabilidad en LYVE-1 es explicada por los mismos biomarcadores, lo que refleja una relación más estrecha entre LYVE-1 y las variables evaluadas en individuos sin afecciones pancreáticas.

Cuadro 2. Correlación entre LYVE-1 y biomarcadores pancreáticos en individuos sanos y con pancreatitis crónica

	Pacientes sanos		Pacientes con pancreatitis crónica	
	Rho	p	Rho	p
CA19-9	0.343	0.005	0.410	< 0.001
Creatinina	0.282	0.002	0.659	< 0.001
REG-1B	0.464	< 0.001	0.459	< 0.001
TFF-1	0.544	< 0.001	0.725	< 0.001
REG-1A	0.553	< 0.001	0.492	< 0.001

LYVE1: receptor 1 de hialuronano endotelial de vasos linfáticos; REG-1A y REG-1B: proteínas regeneradoras de islotes de Langerhans 1A y 1B; TFF1: factor de trébol 1; CA19-9: antígeno carbohidrato 19-9.

Cuadro 3. Modelos de regresión lineal múltiple para biomarcadores pancreáticos asociados a LYVE-1 en sujetos sanos y con pancreatitis crónica (con IC95%)

Variable	Pacientes con pancreatitis crónica				Pacientes sanos			
	B	t	p	IC95%	B	t	p	IC95%
(Constante)	0.672	0.964	0.341	[-1.04; 2.38]	-0.168	-0.278	0.784	[-1.42; 1.08]
CA19-9	0.0001	0.060	0.953	[-0.003; 0.003]	0.010	0.526	0.605	[-0.030; 0.050]
Creatinina	1.019	1.944	0.059	[-0.04; 2.08]	1.811	2.778	0.011	[0.48; 3.14]
REG-1B	0.012	3.172	0.003	[0.004; 0.020]	0.047	4.236	0.0001	[0.025; 0.069]
TFF-1	0.001	1.551	0.129	[-0.0003; 0.002]	-0.006	-2.636	0.015	[-0.011; -0.001]
REG-1A	0.0001	0.335	0.739	[-0.0005; 0.0007]	0.0001	-0.245	0.809	[-0.001; 0.0008]

LYVE-1: receptor 1 de hialuronano endotelial de vasos linfáticos; REG-1A y REG-1B: proteínas regeneradoras de islotes de Langerhans 1A y 1B; TFF-1: factor de trébol 1; CA19-9: antígeno carbohidrato 19-9.

En los pacientes con pancreatitis crónica hubo una mayor dispersión de los puntos alrededor de la línea de regresión. En sujetos sanos, los puntos estuvieron más agrupados en torno a la línea de regresión, lo que muestra una relación más consistente entre los valores observados y los predichos por el modelo. **Figura 1**

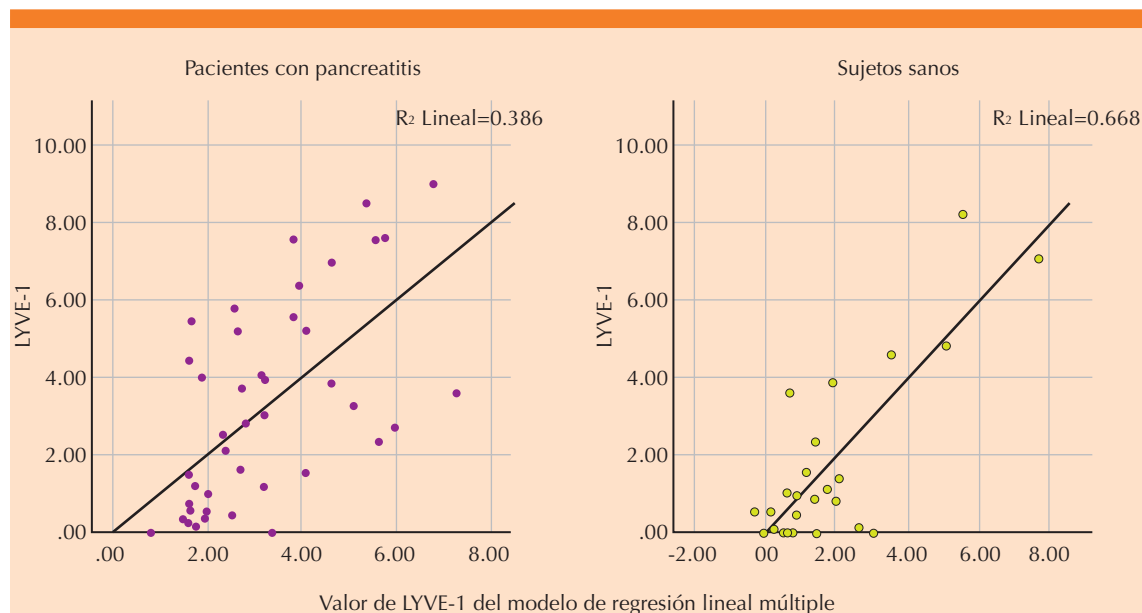
DISCUSIÓN

Las correlaciones y relaciones de regresión entre LYVE-1 y diversos biomarcadores en sujetos sanos o en pacientes con pancreatitis proporcionan una visión integral de su participación en los procesos inflamatorios, de reparación y de disfunción orgánica. Los hallazgos resaltan

a LYVE-1 como un potencial marcador clínico en la evaluación de pacientes con pancreatitis y sus complicaciones sistémicas.

En individuos sanos, la correlación moderada entre LYVE-1 y CA19-9 ( $p = 0.343$ ;  $p < 0.006$ ) sugiere una interacción basal entre el sistema linfático y los mecanismos epiteliales, quizá vinculada con el mantenimiento de la homeostasis. Sin embargo, en pacientes con pancreatitis, esta asociación se intensificó ( $p = 0.410$ ,  $p < 0.001$ ), lo que refleja la activación inmunológica y la inflamación crónica propias de la enfermedad. Este aumento podría indicar una participación más activa de LYVE-1 en el tráfico de células inmunitarias y en la respuesta inflamatoria, que





**Figura 1.** Dispersión con coeficiente de determinación R2 para biomarcadores pancreáticos asociados con LYVE-1 en pacientes con pancreatitis crónica e individuos sanos.

favorecen la liberación de CA19-9 ante el daño tisular persistente.

Por lo que se refiere a la función renal, la asociación de LYVE-1 con la creatinina fue, considerablemente, más fuerte en pacientes con pancreatitis ( $p = 0,659$ ,  $p < 0.001$ ) en comparación con los controles sanos ( $p = 0.282$ ,  $p < 0.001$ ), lo que sugiere que LYVE-1 podría reflejar la disfunción renal secundaria a la inflamación sistémica.<sup>15</sup> Esta complicación está debidamente documentada en la pancreatitis aguda,<sup>16</sup> y el hallazgo de una correlación tan robusta respalda el potencial de LYVE-1 como biomarcador temprano de deterioro renal, lo que permite la detección más oportuna y dirigida.

Por lo que se refiere a la regeneración tisular, LYVE-1 mostró asociaciones significativas con REG-1A ( $p = 0.553$ ,  $p < 0.001$ ) y REG-1B ( $p = 0.464$ ,  $p < 0.001$ ) en individuos sanos, lo que

respalda su participación en la homeostasis y reparación pancreática. Sin embargo, en pacientes con pancreatitis, estas correlaciones disminuyeron ligeramente (REG-1A:  $p = 0.492$ ; REG-1B:  $p = 0.459$ ), quizá debido a una priorización de los mecanismos inflamatorios en vez de los regenerativos durante el curso crónico de la enfermedad. Este cambio podría estar relacionado con la reprogramación epigenética que experimentan las células acinares en respuesta a la inflamación sostenida.<sup>17</sup>

La relación entre LYVE-1 y TFF-1 fue la más destacada; se observó en individuos sanos ( $p = 0.544$ ;  $p < 0.001$ ) y en pacientes con pancreatitis ( $p = 0.725$ ;  $p < 0.001$ ). Puesto que TFF-1 es decisiva en la reparación y estabilidad epitelial,<sup>18</sup> su asociación con LYVE-1 sugiere que este último cumple una participación fundamental en la promoción de mecanismos de reparación, sobre todo cuando existe un daño inflamatorio

crónico. La intensidad de esta correlación en pacientes pancreáticos refuerza la hipótesis de que LYVE-1 podría ser un marcador relevante para evaluar la capacidad de regeneración epitelial y, potencialmente, la evolución de la enfermedad.

Los modelos de regresión múltiple confirmaron que las asociaciones con LYVE-1 difieren, notablemente, entre sujetos sanos y enfermos. En los sanos, el modelo explicó el 68.8% de la variabilidad ( $R^2 = 0.688$ ), destacando a REG-1B ( $B = 0.047$ ,  $p < 0.001$ ) y TFF-1 ( $B = -0.006$ ;  $p = 0.015$ ) como predictores clave. Esto sugiere que, en condiciones basales, LYVE-1 participa predominantemente en procesos regenerativos y de homeostasis epitelial.

Por el contrario, en pacientes con pancreatitis, el modelo mostró un menor poder explicativo ( $R^2 = 0.386$ ) y REG-1B fue el único predictor significativo ( $B = 0.012$ ;  $p = 0.003$ ). Este hallazgo refleja una redistribución de las funciones de LYVE-1 orientándose, principalmente, hacia la respuesta inflamatoria y la reparación inmediata, en detrimento de su papel regenerativo más específico. Esta pérdida parcial de capacidad predictiva también podría estar relacionada con la complejidad biológica de la pancreatitis, donde múltiples procesos inflamatorios y de reparación interactúan simultáneamente.

Los hallazgos de este estudio sugieren que LYVE-1 podría integrarse a la práctica clínica como parte de paneles diagnósticos y pronósticos complementarios en pacientes con pancreatitis. Su correlación con biomarcadores de inflamación, disfunción renal y reparación epitelial lo ubican como un marcador multifacético que permitiría no solo detectar de manera temprana complicaciones sistémicas, como la insuficiencia renal, sino también vigilar la capacidad regenerativa del tejido pancreático. En este contexto, LYVE-1 podría incorporarse, junto con los marcadores

clásicos como la creatinina y CA19-9 para estratificar el riesgo, guiar decisiones terapéuticas y anticipar la evolución clínica. Su implementación en algoritmos de predicción o en modelos de puntuación podría mejorar la evaluación integral de los pacientes con pancreatitis, sobre todo en las fases tempranas o en quienes están en riesgo elevado de complicaciones.

Valga señalar que el tamaño de la base de datos constituye una limitación para la generalización de estos resultados. La naturaleza transversal del estudio impide establecer relaciones de causalidad y limita la interpretación dinámica de los biomarcadores a la evolución natural de la pancreatitis. Además, al tratarse de un análisis secundario, la disponibilidad de variables clínicas, comorbilidades y factores de confusión potenciales fue limitada, lo que podría haber influido en la fuerza y dirección de las asociaciones observadas. La medición de biomarcadores urinarios puede estar sujeta a variaciones preanalíticas y biológicas (como hidratación, función renal o condiciones intercurrentes) que no fueron controladas en el estudio original. Respecto a su aplicación clínica, LYVE-1 tiene limitaciones relevantes porque carece de puntos de corte establecidos y validación en guías, además de requerir técnicas analíticas no siempre disponibles. Sin duda que hacen falta estudios más amplios y longitudinales que confirmen su valor pronóstico y definan su viabilidad como herramienta clínica costo-efectiva.

La financiación del estudio estuvo a cargo del autor quien, además, declara no tener conflictos de interés a este respecto.

## CONCLUSIÓN

LYVE-1 muestra patrones diferenciados de asociación con biomarcadores de regeneración, inflamación y disfunción orgánica en individuos sanos y en pacientes con pancreatitis. Su papel dinámico, adaptado a contextos homeostáticos o inflamatorios, lo ubica como un biomarcador integral





para la evaluación y seguimiento de la pancreatitis, así como de sus complicaciones sistémicas.

## REFERENCIAS

1. Kichler A, Jang S. Chronic pancreatitis: Epidemiology, diagnosis, and management updates. *Drugs* 2020; 80 (12): 1155-68. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01360-6>
2. Hart PA, Conwell DL. Chronic pancreatitis: Managing a difficult disease. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 (1): 49-55. <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000421>
3. Yu J, Liu C, Zhang J, Wang X, et al. Global, regional, and national burden of pancreatitis in older adults, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Prev Med Rep* 2024; 41 (102722): 102722. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmedr.2024.102722>
4. Li T, Qin C, Zhao B, Li Z, et al. Global and regional burden of pancreatitis: epidemiological trends, risk factors, and projections to 2050 from the global burden of disease study 2021. *BMC Gastroenterol* 2024; 24 (1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-024-03481-8>
5. Hu Z, Zhao X, Wu Z, Qu B, et al. Lymphatic vessel: Origin, heterogeneity, biological functions and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther* 2024; 9 (1): 1-37. <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01723-x>
6. Banerji S, Lawrance W, Metcalfe C, Briggs DC, et al. Homodimerization of the lymph vessel endothelial receptor LYVE-1 through a redox-labile disulfide is critical for hyaluronan binding in lymphatic endothelium. *J Biol Chem* 2016; 291 (48): 25004-18. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m116.736926>
7. Stritt S, Koltowska K, Mäkinen T. Homeostatic maintenance of the lymphatic vasculature. *Trends Mol Med* . 2021;27(10):955–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2021.07.003>
8. Dinesh MG, Bacanin N, Askar SS, Abouhawwash M. Diagnostic ability of deep learning in detection of pancreatic tumour. *Sci Rep* . 2023 [citado 15 de diciembre de 2024];13(1):1–19. <https://www.nature.com/articles/s41598-023-36886-8>
9. Aihara E, Engevik KA, Montrose MH. Trefoil factor peptides and gastrointestinal function. *Annu Rev Physiol* . 2017;79(1):357–80. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105447>
10. Chen W, Imasaka M, Lee M, Fukui H, Nishiura H, Ohmura M. Reg family proteins contribute to inflammation and pancreatic stellate cells activation in chronic pancreatitis. *Sci Rep* . 2023 [citado 13 de diciembre de 2024];13(1):1–10. <https://www.nature.com/articles/s41598-023-39178-3>
11. Hiramoto JS, Katz R, Peralta CA, Ix JH, Fried L, Cushman M, et al. Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* . 2012;60(2):225–32. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.02.335>
12. Law J, Trieu H, Kaleka G, Turkiewicz J, Palmer S, Lee JM, et al. Clinical features and outcomes of patients with pancreaticobiliary malignancies in Los Angeles county and their association with CA 19-9 levels. *Cancers (Basel)* . 2023 [citado 15 de diciembre de 2024];15(6):1723. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/6/1723>
13. Glaubit J, Asgarbeik S, Lange R, Mazloun H, Elsheikh H, Weiss FU, et al. Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: strategies for therapeutic intervention. *Front Immunol* . 2023;14. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1279539>
14. Debernardi S, O'Brien H, Algahmadi AS, Malats N, Stewart GD, Plješa-Ercegovac M, et al. A combination of urinary biomarker panel and PancRISK score for earlier detection of pancreatic cancer: A case-control study. *PLoS Med* . 2020;17(12):e1003489. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003489>
15. Baker ML, Cantley LG. The lymphatic system in kidney disease. *Kidney360* . 2023;4(6):e841–50. <http://dx.doi.org/10.34067/kid.0000000000000120>
16. Nassar TI, Qunibi WY. AKI associated with acute pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2019;14(7):1106–15. <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.13191118>
17. Falvo DJ, Grimont A, Zumbo P, Fall WB, Yang JL, Osterhoudt A, et al. A reversible epigenetic memory of inflammatory injury controls lineage plasticity and tumor initiation in the mouse pancreas. *Dev Cell* . 2023;58(24):2959-2973.e7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2023.11.008>
18. Buron N, Query L, Creuzot-Garcher C, Lafontaine P-O, et al. Trefoil factor TFF-1-induced protection of conjunctival cells from apoptosis at premitochondrial and postmitochondrial levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49 (9): 3790. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.07-1270>