

Diabetes mellitus y su asociación con cáncer de páncreas en el anciano: reporte de caso y revisión de la bibliografía

René Bourlon Cuellar, Micaela Martínez Balbuena, Wísthon Moreira Vera, Pamela Salcido de Pablo, Pamela Vázquez Gutiérrez

RESUMEN

La relación entre diabetes mellitus y cáncer pancreático ha sido motivo de estudio durante muchos años. En 50% de los pacientes con cáncer de páncreas esporádico se ha encontrado la concomitancia con diabetes mellitus, de ellos, la mitad se diagnostica al mismo tiempo o enseguida del diagnóstico de cáncer. Existe ocho veces más riesgo de padecer cáncer pancreático en pacientes ancianos con diabetes mellitus de reciente inicio. La patogenia de diabetes mellitus asociada con cáncer pancreático y los mediadores bioquímicos se desconocen. Se piensa que puede ser por destrucción de la glándula por el tumor. Se sugiere que la patogenia puede deberse a disfunción de células B; este defecto es el primario asociado con cáncer. Debido a su baja incidencia no se realiza la detección temprana y, por consiguiente, mal pronóstico al momento del diagnóstico.

Palabras clave: diabetes mellitus, cáncer de páncreas, células beta, estado hiperosmolar

ABSTRACT

The relationship between Diabetes Mellitus and Pancreatic Neoplasm has been a reason of discussion for several years. In about 50% of patients first studied for Sporadic Pancreatic Neoplasm the diagnosis of Diabetes Mellitus has been found, of which half are diagnosed at the same time, or briefly after. There is an eight fold time risk for developing Pancreatic Neoplasm in elderly with recent diagnosis of Diabetes Mellitus. The association between these two entities is not fully understood. It is thought that it may be in relation to glandular destruction by the tumor. It is suggested that the Beta cells dysfunction is the primary pathogenic defect associated. Because of its low incidence, the early diagnosis it's not done, and in consequence has a poor prognosis.

Key words: Diabetes Mellitus, Pancreatic Neoplasm, Beta cells.

Paciente femenina de 82 años de edad, viuda, residente y originaria de la Ciudad de México con los siguientes antecedentes: niega carga genética para diabetes mellitus o neoplasias. Alimentación adecuada en calidad y cantidad, tabaquismo, alcoholismo o toxicomanías negados; es sedentaria, cuenta con esquema de inmunización básico completo, no refiere vacunas recientes. Antecedentes personales patológicos: trombosis venosa profunda, osteoartrosis degenerativa, canal lumbar estrecho, hipertensión arterial sistémica, fibrilación auricu-

lar, histerectomía total abdominal, colocación de prótesis de cadera derecha. Los medicamentos que actualmente toma son: irbesartan 300 mg/día, amlodipino 5 mg cada 12 h, espironolactona 25 mg al día, furosemida 20 mg por vía oral cada tercer día, digoxina 0.25 mg/ día, pantoprazol 40 mg por vía oral cada 24 h, cinnarizina 75 mg por vía oral cada 24 h, amitriptilina 25 mg por vía oral cada 24 h, hiosmina/esperidina 450/50 mg por vía oral cada 24 h.

El padecimiento actual se inició en noviembre de 2007, al presentar cuadro de síncope, sin otros datos atenuantes o exacerbantes, por eso acudió a la realización de estudios, encontrándose en fibrilación auricular con datos de bajo gasto, que revirtieron con digitálicos. En esa ocasión se le realizó ecocardiograma y TAC de abdomen, que se encontraron dentro de parámetros normales. El 8 de diciembre de 2008 tuvo lipotimia en una ocasión, sin otros síntomas atenuantes o exacerbantes, por lo que acudió a valoración por su médico tratante. En el consultorio se le detectó glucemia capilar de 396 mg/dL, por eso se decidió su ingreso para valoración y estudio. A la exploración

Hospital Ángeles Pedregal

Correspondencia: Dr. René A Bourlon Cuellar. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna. México 10700, DF.
Recibido: 17 de abril, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Bourlon-Cuéllar R, Martínez-Balbuena M, Moreira Vera W y col. Diabetes mellitus y su asociación con cáncer de páncreas en el anciano: reporte de caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2010;26(5):512-515.

física se le encontraron los signos vitales: tensión arterial 130/90 mmHg, frecuencia cardíaca 75 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura de 36°C. Destacaron los ruidos cardíacos rítmicos y regulares con desdoblamiento fisiológico de S2. El resto de la exploración fue sin datos patológicos.

Durante su estancia intrahospitalaria continuó con hiperglucemia de difícil control, por lo que se le indicó sitagliptina/metformina 50/850 mg por vía oral cada 24 horas, glimepirida 4 mg por vía oral cada 24 horas, ace-nocumarina 1 mg por vía oral cada 24 horas e insulina rápida SC en esquema.

Se le realizaron estudios de laboratorio y gabinete que reportaron: hiperglucemia con glucosa de 502 mg/dL, hiponatremia con Na 132 (Na_c 138), EGO con glucosa mayor de 1000 mg/dL, cetonas 40 mg/dL, y bacterias moderadas. Se solicitó Ca-19-9 elevado en 40.6 (0-37). La telerradiografía de tórax se mostró sin alteraciones aparentes. Por los resultados de Ca19-9 se le realizó una TAC de abdomen que reportó degeneración quística en la cabeza del páncreas. PET-CT, sin zonas con captación.

No se realizó biopsia pancreática por motivos familiares, por lo que el 17 de octubre de 2009 la paciente se dio de alta con tratamiento médico. A los cuatro meses la paciente falleció por carcinoma de páncreas metastásico mediante necropsia.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se conoce desde la Antigüedad como una enfermedad caracterizada por elevación de las concentraciones plasmáticas de glucosa; sin embargo, se conoce hoy en día que se trata de un proceso complejo que incluye alteración del metabolismo de los lípidos y de las proteínas, con daño vascular generalizado. En los ancianos, la glucorregulación es más susceptible de originar anormalidades que en el joven; sin embargo, lo que observamos con más frecuencia son las degeneraciones vasculares y nerviosas, como la aterosclerosis, la neuropatía, la nefropatía y la retinopatía. Quizá el principal factor de riesgo de diabetes mellitus sea la herencia; sin embargo, otros factores de riesgo, como la obesidad y la dieta juegan un papel, por lo que esta enfermedad es de origen multifactorial. La incidencia de diabetes mellitus en los ancianos aumenta notoriamente hasta en 50% en los mayores de 65 años, y en Estados Unidos la incidencia es de 18% en

ancianos, mientras que en México tiene un incremento anual de 41.1%, entre toda la población, y en los adultos mayores la incidencia es de 40%, con expectativas que al finalizar el 2010, la incidencia sea de 50%, por lo que se convertirá en un problema de salud pública.

La morbilidad y mortalidad aumentan con el envejecimiento del tejido adiposo, de leptina y la amilina, las cuales incrementan las concentraciones de glucosa posprandial en los ancianos y el síndrome de resistencia a la insulina. A partir de 1920 se supo que las concentraciones de glucosa aumentan con la edad, pero hasta últimas fechas se ha encontrado la causa de tales cambios, que es por la glucotoxicidad, con la diuresis osmótica que lleva al paciente a la deshidratación, predisposición a la enfermedad de Alzheimer, hipertensión arterial, infecciones, menor tolerabilidad de las sulfonilureas y disminución de la calidad de vida. Generalmente evoluciona en forma asintomática entre la población de ancianos, y en muchas de las ocasiones, lo que observamos son manifestaciones relacionadas con las complicaciones, nefropatía o retinopatía. Sin embargo, es frecuente encontrar pacientes en estado hiperosmolar, con glucemia superior a 500 mg, hipernatremia, delirium, elevación de azoados y un proceso infeccioso generalmente pulmonar o de las vías urinarias.

La triada de polidipsia, poliuria, polifagia casi nunca se observa; sin embargo, se encuentran individuos que refieren no ser los de antes, anorexia y pérdida de peso inexplicable, hipodipsia, disminución de agudeza visual, trastornos mentales, propensión a caídas, depresión, hipoglucemia en ocasiones resistente al tratamiento, disfunción eréctil, infecciones por candida, hipotensión postural, neuropatía autonómica, y grandes problemas sociales y familiares.

El laboratorio es la principal arma para el diagnóstico de diabetes mellitus porque demuestra la elevación de la glucemia, pero hay que observar algunos criterios en las cifras para poder diagnosticar adecuadamente a un sujeto aoso.

Los criterios diagnósticos son los que señala la American Diabetes Association (ADA) y la NOM: cuadro clínico sugerente, más glucemia superior a 200 mg; glucemia de ayunas superior a 126 mg; glucosa posprandial de dos horas superior a 200 mg. El tratamiento debe realizarlo un equipo multi e interdisciplinario con la participación del endocrinólogo, médico internista geriatra,

psicólogo, nutriólogo, trabajador social y la familia, debe tener como meta la reducción de las cifras de glucosa a concentraciones de 120 a 140 mg en ayunas. Como el paciente se encuentra hospitalizado y generalmente con complicaciones, se prefiere el manejo con insulina simple bajo un esquema de administración acorde con las cifras de glucemia capilar. Cuando el paciente está estable se trata con insulina de acción intermedia y si se logra estabilizarlo con menos de 30 unidades de insulina intermedia, se procede a cambiar a hipoglucemiantes orales del tipo de las sulfonilureas, que en el anciano son de primera elección: tolbutamida, glibenclamida, glipizida gliburida y glimepirida y neteglinida, estos últimos con costos muy elevados. Se excluyen las biguanidas, con vida media muy prolongada, porque ocasionan hipoglucemia. Medicamentos como la acarbosa son muy mal tolerados por los ancianos. Los nuevos fármacos, no disponibles en el cuadro básico, han demostrado ser excelentes, como la troglitazona, pero el costo es muy elevado. No debe olvidarse el tratamiento de otros estados morbosos concomitantes.

La diabetes mellitus, como manifestación inicial en carcinoma de páncreas en el anciano, al realizar un abordaje de los factores de riesgos relacionados con carcinoma de páncreas se encuentra que es más frecuente en varones, en una proporción de 1.7:1, con incidencia máxima entre 65 y 80 años. Entre los presuntos factores de riesgo destacan las dietas ricas en grasa de origen animal, el tabaquismo, pancreatitis crónica, sustancias carcinogénas relacionadas con las industrias del petróleo y químicas, diabetes mellitus de larga evolución, ciertas afecciones hereditarias, como la pancreatitis hereditaria, el síndrome de neoplasia múltiple tipo I, el cáncer de colon hereditario sin poliposis, el síndrome de Von Hippel-Lindau, la ataxiatelangiectasa y el síndrome del melanoma de nevo atípico familiar. Las formas más habituales de presentación del cáncer de páncreas son: síntomas sugerentes de enfermedad biliar, pérdida de peso importante y progresiva, habitualmente acompañada de dolor abdominal inespecífico y diabetes mellitus tipo 2, en ausencia de historia familiar de diabetes, dolor abdominal pseudoulceroso, sin alteraciones endoscópicas.

Los presuntos signos del cáncer de páncreas incluyen: dolor; es el síntoma más prevalente. Se localiza en la sección superior o media del abdomen (epigastrio e hipocondrio de recho). Caracterizado por ser continuo y sordo; disminuye en sedestación, con el tronco inclinado hacia delante, y empeora con el decúbito. En ocasiones puede causar dolor grave en la

zona media-superior de la espalda. Ictericia: es un síntoma frecuente en este tipo de tumor, y aparece en al menos 50% de los pacientes, sobre todo cuando hay ampolla de Vater. Es habitual en los tumores localizados en la cabeza de páncreas, cercano al conducto colédoco, ya que comprimen la vía biliar. Se acompaña de prurito, coluria y acolia. En las neoplasias de cuerpo o de cola aparece cuando el tumor se ha extendido intrapancreáticamente y más allá del territorio pancreático (adenopatías en el hilio hepático o metástasis). Pérdida de peso: es común adelgazar sin planearlo o inesperadamente, y continuar adelgazando en los meses siguientes. Se asocia con anorexia y astenia importantes. La pérdida de peso puede verse influida, a su vez, por malabsorción subclínica. Es habitual en tumores de cuerpo y de cola del páncreas. Hay digestión incompleta de grasa cuando el cáncer bloquea el paso del jugo pancreático al intestino, el paciente podría tener problemas para digerir alimentos ricos en grasas, lo que puede dar lugar a heces de color pálido, gruesas, grasosas y que flotan en el excusado (esteatorrea). Las náuseas y el vómito aparecen si el tumor comprime la parte distal del estómago, causando un bloqueo parcial del mismo. Estos síntomas empeoran tras las comidas.

Diabetes mellitus o intolerancia a los hidratos de carbono: puede producirse en 80% de los tumores de páncreas exocrinos. En una cuarta parte de los casos la diabetes precede al diagnóstico del tumor. La depresión se registra incluso en 50% de los casos en el momento del diagnóstico. El retraso en el diagnóstico y el empeoramiento progresivo del paciente precipitan la aparición de este síndrome.

Diabetes y cáncer de páncreas: ¿cuál es la relación?

Una revisión de estudios que evalúan la asociación entre diabetes y cáncer de páncreas sugiere que, a pesar de que la diabetes de larga evolución es un factor causal de cáncer de páncreas, la diabetes de nueva aparición en el anciano puede ser una manifestación inicial para el diagnóstico de cáncer de páncreas. Un reciente metanálisis de 17 casos y controles y 19 de cohortes (o de casos y controles anidado) publicados entre 1966 y 2005, señaló que la combinación ajustada por edad, sexo y razón de momios para cáncer de páncreas asociada con la diabetes fue de 1.8 (IC del 95%: 1.7-1.9) y de (RM: 1.5) en pacientes con diabetes de cinco años o más. Sin embargo, la nueva aparición de diabetes causada por el cáncer parece ser un marcador útil de cáncer de páncreas en pacientes clínicamente asintomáticos.

Para la detección temprana de cáncer de páncreas se requiere cribado de pacientes con enfermedad asintomática. Sin embargo, existen dos obstáculos importantes que pueden restringir nuestra capacidad de diagnóstico: ausencia de alto riesgo en estos grupos y falta de sensibilidad y marcador específico para la detección. Un biomarcador con muy alta sensibilidad y especificidad se identifica en el cribado para la población general asintomática, pero es menos probable porque el costo-efectividad es poco práctico. La incidencia ajustada por edad de cáncer de páncreas en individuos de 50 años o más años es de 38 por cada 100,000 habitantes. Debido a estas estadísticas es de particular importancia encontrar más datos clínicos o de gabinete para la detección temprana y manejo oportuno del cáncer de páncreas, tanto en pacientes asintomáticos o no.

Los nuevos datos muestran que hasta 80% de los pacientes son diabéticos o hiperglucémicos y pueden detectarse en la fase pre-sintomática. Se ha demostrado que la hiperglucemia mejora después de la resección del cáncer de páncreas, lo que sugiere que la diabetes es causada por el cáncer. Por el contrario, los pacientes ancianos con diabetes de nueva aparición tienen alrededor de ocho veces mayor riesgo de tener cáncer de páncreas que la población general. El reconocimiento de la diabetes de nueva aparición, como una primera manifestación de cáncer de páncreas, podría llevar al diagnóstico en la fase inicial del cáncer de páncreas.

El cáncer de páncreas tiene un pronóstico sombrío porque sus síntomas específicos sólo se manifiestan en una fase avanzada. Si el cáncer se descubre temprano, la selección deberá efectuarse en individuos asintomáticos. Debido a que la incidencia de cáncer de páncreas es baja, la detección de síntomas de cáncer en la población general no es factible; por lo tanto, la selección tendrá que restringirse a las personas en alto riesgo de esta enfermedad.

Sin embargo, la diabetes tipo 2 es común en la población general y el cáncer de páncreas es relativamente poco frecuente, y las dos formas de diabetes son clínicamente indistinguibles. El éxito de una estrategia de uso de la hiperglucemia o diabetes de nueva aparición, debería ser una proyección, o herramienta para identificar a las personas con alto riesgo de tener cáncer de páncreas asintomático; dependerá en gran medida de nuestra capacidad de diferenciar el cáncer de páncreas asociado con diabetes tipo 2, utilizando algún biomarcador serológico.

No se ha establecido una estrategia de cribado para el cáncer de páncreas esporádico. En vista del hecho de que

los síntomas específicos del cáncer aparecen en una fase tardía de la enfermedad, requerirá la detección temprana de individuos asintomáticos. El cáncer de páncreas es una notable causa de estado diabetogénico, cada vez hay más pruebas de que la diabetes es frecuente, incluso en la fase inicial del cáncer de páncreas asintomático.

Diabetes mellitus en el anciano

Debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus en la población general es importante identificar la causa de esta enfermedad en pacientes ancianos. En este caso clínico, la paciente no tenía antecedentes genéticos o personales para diabetes mellitus, y un año previo sin síntomas o signos de enfermedad asociada con diabetes mellitus, además de una tomografía de abdomen sin evidencia de lesiones o alteraciones en la glándula pancreática. Por tal motivo, en los pacientes ancianos con diabetes mellitus de reciente diagnóstico y la probable asociación con cáncer de páncreas, es importante valorar la anatomía del páncreas. Una vez realizando el diagnóstico de diabetes mellitus según los criterios establecidos por la ADA, el seguimiento mediante estudios de gabinete, como la TAC y por laboratorio de marcadores tumorales, como CA 19-9, tal vez servirán para disminuir el riesgo de avance de la enfermedad y evitar el diagnóstico de cáncer de páncreas cuando se presenta clínicamente en estadios tardíos, ya que el pronóstico es muy sombrío a corto plazo.

REFERENCIAS

1. Lerch MM, Zenker M. Developmental and metabolic disorders of the pancreas. *endocrinology and metabolism. Clinics of North America* 2006;35:219-241.
2. Keiji H, Fumiki H. Current treatment strategies for pancreatic cancer in the elderly. *Drugs* 2006;23(5):603-661.
3. Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly Go easy, individualize.
4. Peter S, Spilcke E. Endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2006;35:431-447.
5. Pezzilli R, Casadei R, Morselli-Labate S. Is Type 2 Diabetes a risk factor for pancreatic cancer? *JPancreas* 2009;10(6):705-706.
6. Pannala R, Ananda B, Peterson G, et al. New-onset Diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009;10(1):88-75.
7. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated Diabetes Mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134(1):95-101.
8. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134(4):981-987.