

DEPRESION GRAVE Y CANCER DE PANCREAS

H.C: 87027; edad: 75 años; sexo: femenino; *Fecha de Ingreso:* 24/09/96; *Fecha de defunción:* 25/09/96.

La primera internación de esta paciente fue del 9 al 16 de setiembre de 1992 y el motivo fue un intento de suicidio por ingestión de benzodiazepinas en cantidades no determinadas. Ingresó al IDIM con alteración del estado de conciencia. Los exámenes complementarios eran normales. El diagnóstico de egreso fue trastorno de la personalidad de tipo histérico, sobre el cual se instaló un cuadro depresivo. La segunda internación fue el 16 de marzo de 1995 por dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso. El cuadro clínico se había iniciado en diciembre de 1994; el dolor abdominal era sordo y se localizaba en hemiabdomen superior con irradiación hacia la espalda "en cinturón". Se exacerbaba con la ingesta y disminuía luego de los vómitos o la defecación. En el examen abdominal el dolor se evidenciaba con la palpación profunda en hipocondrio derecho y epigastrio. En la ecografía y tomografía computada (TAC) abdominal se vio litiasis vesicular, el colédoco dilatado de más de 10 mm y discreto agrandamiento de la cabeza del páncreas. La punción con aguja fina del páncreas reveló células neoplásicas de un adenocarcinoma con secreción mucosa. (B. N° 32650). Recibió tamoxifeno y radioterapia con acelerador lineal del 3 al 11 de abril de 1995. El 17 de junio de 1996 la ecografía abdominal mostró ascitis libre, leve cantidad; hígado de tamaño normal; páncreas de estructura alterada y se observó en cuerpo una formación sólida,

hipoecoica, irregular de 76 mm (Fig. 1). Había adenopatías entre el páncreas y la aorta. La tercera internación fue el 24 de setiembre de 1996 por deterioro del estado de conciencia y del estado general. Se encontraba deshidratada y desnutrida. Tenía 39% de hematocrito, 15 700 blancos (3/93/0/0/3/1), 12 mm de eritrosedimentación, 0.70 g/l de uremia, Na 131 meq/l; K+ 5 meq/l, glucemia 2.33 g, calcemia 10.9 mg; con FI_{O_2} 0.21, a/A 0.59, PO_2 65.3 mm Hg, PCO_2 37 mm Hg; pH 7.47; HCO_3^- 26.4 meq/l; ácido úrico 5.1 mg; GOT 240 U; GPT 109 U; FAL 270 U; CK 26 U; LDH 445 U. El 25 de setiembre de 1997 falleció.

Discusión radiológica

Dra. Marcela C. Abruzzi: La radiografía de tórax en su última internación del 24 de setiembre fue realizada acostada, por su estado, y llama la atención la presencia de un infiltrado intersticial en la base pulmonar derecha y, si bien la silueta cardiovascular no es evaluable, se observa un hilio izquierdo prominente.

Discusión clínica

Dr. Eduardo Berizzo: Se trata de la historia de una paciente de 75 años con diagnóstico confirmado en vida de cáncer de páncreas cuya evolución fue "benigna" para la evolución habitual de este tumor. Digo esto porque vivió un tiempo cercano a los dos años desde el diagnóstico. En su última internación ingresó en muy mal estado general, el único tratamiento que se hizo fue hidratarla y administrarle analgésicos y falleció en menos de 24 horas. No se tomaron conductas activas por su estado y por la naturaleza de su enfermedad. El cáncer de páncreas es una de las neoplasias más frecuentes; está entre el cuarto y quinto lugar como causa de muerte y se asume que hay unos 25.000 casos al año en EE.UU. La supervivencia a los 5 años es aproximadamente el 1% y la muerte se produce en un 86% de los casos en el primer año y un 95% de los pacientes están muertos al tercer año. Es más frecuente en hombres con una relación hombre/mujer de 1.7 a 1 y los factores asociados a la aparición de este cáncer, si bien son discutidos, son la edad mayor de 60 años, el sexo masculino y el antecedente de tabaquismo. También se asocian a enfermedad colónica como por ejemplo, el síndrome de Peutz-Jeghers y a la pancreatitis hereditaria. Otros factores incluyen la ingesta rica en grasas y la ingesta de alcohol,

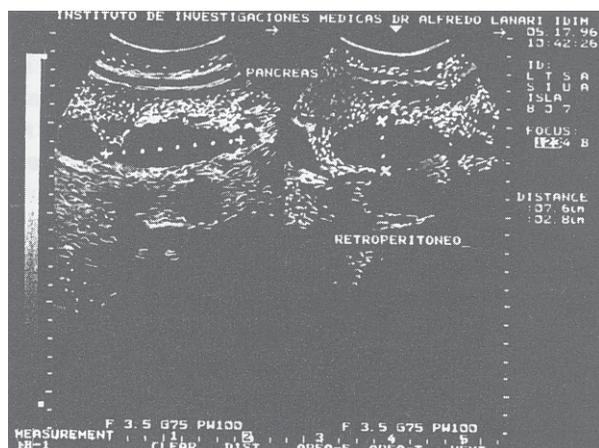


Fig. 1.— Ecografía. Páncreas con estructura alterada; en cuerpo formación sólida, hipoecoica, heterogénea, 7.6 cm (El contraste de la imagen ha sido resaltado).

en tanto que también han sido propuestos pero no confirmados, la ingesta de café en grandes cantidades, la presencia de diabetes y el antecedente de una colecistectomía o una gastrectomía. La alta tasa de mortalidad se debe a que su diagnóstico es generalmente tardío, porque los síntomas suelen ser vagos e inespecíficos y, en el momento de la consulta, la enfermedad ya está avanzada. El síntoma más frecuente de consulta suele ser la ictericia (por síndrome coledociano) cuando son de cabeza de páncreas y de dolor abdominal sordo, similar al de esta paciente, cuando son de cuerpo o cola. El dolor se produce por invasión de los plexos nerviosos. La ictericia, a diferencia de los tumores de la vía biliar que no producen dolor, generalmente va acompañada de dolor abdominal. La vesícula suele estar distendida pero rara vez es palpable; menos de un 50% de los pacientes presentan el signo de Courvoisier-Terrier. Los otros síntomas son los generales como la astenia, la anorexia, la adinamia y, por supuesto, la pérdida de peso, la cual parece estar más relacionada a la anorexia que a un síndrome de malabsorción por el compromiso pancreático. En nuestra paciente el procedimiento diagnóstico fue una ecografía debido al dolor abdominal en la cual se evidenció una masa pancreática cefálica, que se confirmó con una TAC y después se realizó la punción con aguja fina, que reveló células neoplásicas con características de adenocarcinoma. El adenocarcinoma corresponde al 90% de los tumores pancreáticos, el 70% asientan en la cabeza, como es el caso de esta paciente, el 20% en el cuerpo y un 10% en la cola. Llamativamente, esta paciente mantuvo mucho tiempo valores de laboratorio normales y nunca presentó ictericia ni síndrome coledociano. Fue tratada con un esquema particular, recibió radioterapia y tamoxifeno y fue deteriorándose lentamente; como síntoma asociado presentó diarrea importante y vómitos profusos, que la llevaron a la deshidratación y posteriormente a la muerte. No tuvo una causa metabólica de descompensación, salvo el sodio en el límite inferior normal, no tenía hipercalcemia, uremia y no tuvo falla hepática, aunque no hubo dosaje de amoníaco ni tiempo de protrombina en el período final. Pienso que el aumento de las transaminasas pudo deberse a la progresión del tumor y cierto compromiso final de la vía biliar, con mayor grado de obstrucción y creo que tuvo cierto grado de destrucción centrolobulillar hepática por hipoflujo. Estos pacientes suelen tener tendencia a la trombosis venosa profunda con tromboflebitis migratriz o tromboembolismo de pulmón, que esta paciente no parece haber tenido. Probablemente los hallazgos en la autopsia serán un cáncer de páncreas con compromiso de los ganglios regionales y del peritoneo porque presentaba ascitis. La ecografía realizada tres meses antes del fallecimiento no mostró metástasis hepáticas y el sitio de metástasis alejadas más frecuente es el pulmón aunque en la placa no hay evidencias de la

misma. Otros sitios pueden ser los riñones, las glándulas suprarrenales y los huesos; tiene una imagen dudosa en una costilla.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: ¿Cuál cree que fue la causa de muerte?

Dr. Eduardo Berizzo: Es muy difícil determinarla porque no se tomaron conductas activas. Quizás tuvo un cuadro metabólico y la muerte se produjo por una arritmia cardíaca. No creo que la causa de muerte pueda ser determinada en la autopsia.

Dra. María F. Dorado: Esta paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas se encuentra dentro del grupo etario donde se registra la mayor incidencia de esta neoplasia. Se presentó con las manifestaciones clínicas más comunes como el dolor y la pérdida de peso que están presentes en el 90% de los pacientes. Además tuvo alteración del ritmo evacuatorio (diarrea) que también es frecuente de ver, sobre todo en tumores del cuerpo de páncreas. Tenía una masa hipoecoica en cuerpo de páncreas que es la zona en donde se punzó y por eso no tenía ictericia ni compromiso de la vía biliar. Un 10 a 20% de estos pacientes tienen ascitis por metástasis peritoneales o por infiltración tumoral de la vena porta que en esta paciente parece haber sido poco probable porque no se vio en la ecografía. Durante la última internación presentó ascenso de las transaminasas, LDH y de gammaglutamil-transpeptidasa. Coincidió que una de las causas podría ser la isquemia hepática, aunque en general el ascenso es más marcado, o la presencia de pequeñas metástasis diseminadas en el hígado que no alteran la configuración homogénea vista por ecografía. Creo que los vómitos que presentó correspondieron a compromiso de la curvatura mayor del estómago, del duodeno o del mesocolon, que son frecuentes de ver en pacientes con un tumor en el cuerpo del páncreas. Yo tampoco tengo muy clara la causa inmediata de muerte, creo que lo más probable es que se haya debido a la evolución natural de su enfermedad; no me parece que haya cursado un cuadro séptico y no sé si se broncoaspiró. Creo que superó la sobrevida esperada para este tipo de neoplasia.

Dr. Oscar Rivero: La paciente recibió un tratamiento particular, consecuencia de las interrelaciones que el páncreas exhibe con el resto del organismo. Entre los oncogenes descritos como presentes en el carcinoma del páncreas el *k-ras* se describe en el 80%, la *p 53* en el 70%, así como otros numerosos oncogenes y antioncogenes que intentan explicar los multipasos que se presentan desde una célula normal y neoplásica. Así también se le asigna valor a la acción de la colecistoquinina en el desarrollo de una neoplasia. Además el páncreas presenta receptores para hormonas peptídicas y esteroideas, de donde se encuentra la razón del tratamiento con hormonas. Entre los tumores hormonosensibles se conocen el de mama, próstata, riñón, endometrio, ova-

rio, incluso el pulmón presenta receptores estrogénicos. Por este motivo para el tratamiento del cáncer de páncreas se utilizaron progesterona, tamoxifeno y agonistas LH-RH. Nuestra paciente recibió tamoxifeno por varios meses, pero luego lo abandonó por intolerancia digestiva y si bien su evolución fue prolongada, no es posible concluir cuál fue el beneficio del tratamiento. En los reportes se asigna una ventaja de 2 a 4 meses en la sobrevida de los pacientes tratados. En el IDIM tratamos varios pacientes de ese modo en la era previa a las nuevas drogas sin poder sacar conclusiones de esa experiencia. En la actualidad se han incorporado nuevas drogas con novedades mecanismos de acción como la gemcitabina, el irinotecan, el docetaxel.

Con respecto a la gemcitabina, que es un análogo de la citosina-arabinósido, se reporta un 30% de respuestas objetivas y una sobrevida media de 6 meses. Las asociaciones con platino o las drogas antes mencionadas son objeto de numerosos estudios y es de interés el número de respuestas subjetivas (mejoría de los síntomas) que estos tratamientos ofrecen. Otra línea de investigación son las vacunas, por ejemplo con linfocitos T citotóxicos que han reconocido productos del oncogen *k-ras* u otros oncogenes. Durante el último período de la vida estos pacientes tienen mayor tendencia trombótica y el desarrollo de tromboembolismo de pulmón es una causa de muerte así como la progresión local y/o hepática de la enfermedad, eventos que pudieron haber sucedido en esta paciente.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: De ese grupo de enfermos con cambios subjetivos, ¿qué significa subjetivos? ¿son cambios objetivos mínimos?

Dr. Oscar Rivero: Cuando se mide respuesta global se incluyen las respuestas completas y las parciales (estas últimas incluyen aquellas respuestas mayores del 50%). Se entiende como respuestas subjetivas la mejoría de los síntomas, que se ha visto que es mayor que el número de respuestas objetivas, por lo que en la actualidad se le asigna gran interés y es justificativo de la indicación y continuación de tales tratamientos. En el diseño de estos protocolos la selección de inclusión de pacientes es relevante, en general se eligen pacientes con un estado de *performance* mayor del 70% y esto influye notablemente en el porcentaje de respuestas. Si se eligieran pacientes con peor *performance* para un mismo tratamiento las respuestas serían seguramente mucho menores o incluso nulas.

Dr. Julio Villena Aragón: El motivo de la primera internación de esta paciente fue un intento de suicidio aunque no tenía las características de alta peligrosidad. Sin embargo, la situación familiar y personal de la paciente hacía que se pudiera considerar un riesgo de cierta importancia. El resultado fue la internación en nuestro Instituto con acompañamiento para mayor seguridad, dado que nosotros no tenemos una infraestructura que pueda

controlar a los pacientes en sus movimientos en forma permanente. En esa internación la paciente tendió a evitar profundizar la problemática que la llevó a ese intento y aparecían aspectos depresivos en una personalidad de tipo histriónico. Esto fue una clara respuesta a situaciones de frustración inmediata y de impotencia, pero en el curso del tratamiento mejoró y pudo irse de alta cuando consideramos que el riesgo era menor. Además de los aspectos médico-clínicos que se estudiaron, en una paciente con un intento de suicidio generalmente se evalúa el grado de impulsividad, que en esta paciente era relativamente elevado. Tenía un trastorno de la personalidad que la llevaba a este grado de impulsividad y cuando tenía un relativo control de la situación, la impulsividad disminuía. Algunas veces estos trastornos tienen bases neurofisiológicas y se observan alteraciones electroencefalográficas, aunque este no parece ser el caso. Hay una fuerte asociación entre el cáncer de páncreas y la depresión, que antecede al tumor en un período de tiempo variable. Los estudios experimentales con animales y la observación clínica sugieren una mayor vulnerabilidad a esta neoplasia en pacientes con una condición crónica depresiva, y se han encontrado alteraciones en la función de los neurotransmisores regulados por el sistema neuroendocrino. En la segunda internación la situación clínica tomó la mayor significación. Fue medicada con amitriptilina por los aspectos depresivos y perfenazina para frenar en forma inmediata la impulsividad de la paciente.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: En cuanto a la relación del cáncer y la depresión ¿cómo se sabe si uno es causa del otro o viceversa?

Dr. Julio Villena Aragón: En estudios retrospectivos se ha visto que la incidencia de depresión en estos pacientes es mayor que en la población general. Además se han hecho trabajos experimentales con animales en situaciones comparables con la depresión en el ser humano y se observó una mayor incidencia de tumores en esos animales.

Otros trabajos muy interesantes en los que se estudió la relación entre depresión y cáncer han observado una modificación en la respuesta linfocitaria a la estimulación con mitógenos.

Dr. Héctor Calbosa: En cuanto a la causa de muerte, en el último día tuvo elevación significativa de las enzimas hepáticas que un mes antes eran normales. A pesar que no hubo cifras de amoníaco, la paciente tenía ascitis pero no se vieron imágenes compatibles con metástasis hepáticas y desarrolló una alcalosis mixta, elementos que pudieron corresponder a falla hepática. Además me llamó la atención la caída de la eritrosedimentación en el curso de la evolución. Otra complicación que pudo haber desarrollado es una coagulación intravascular diseminada crónica asociada a la neoplasia.

Dr. Mario Andrés Nicastro: Hay varios cuadros hematológicos que puede generar el cáncer de páncreas:

la tromboflebitis *migrans*, la trombosis venosa profunda o la coagulación intravascular diseminada. Esta última podría haber sucedido en este paciente debido a dos años de evolución de un adenocarcinoma mucosecreta. Sin duda, este paciente tuvo las condiciones como para haber desarrollado en algún momento fenómenos trombóticos y no descarto que la causa de muerte, habiendo tenido elevación de transaminasas y LDH y habiendo recibido tamoxifeno (que produce disminución de los niveles de antitrombina III), pudo haber sido un tromboembolismo pulmonar. Tampoco descarto la posibilidad de una endocarditis marásmica en una paciente con una evolución tan prolongada de cáncer de páncreas, debido a que estos carcinomas liberan cisteinoproteasa que es un activante directo del FX y de esta manera generar un estado protrombótico. En contra de este último diagnóstico está la falta de fenómenos embólicos durante toda la evolución, dado que esta es una enfermedad, en general, muy embolizante.

Dr. Guillermo Liberé: Un diagnóstico alternativo en esta paciente es el alcoholismo. En las mujeres es más frecuente que se oculte este problema. Si se enfoca desde el punto de vista del suicidio, un buen porcentaje de los casos de depresión está dado por el alcoholismo y además este último podría ser un factor implicado en la etiología del cáncer de páncreas. Una posibilidad es que esta paciente haya desarrollado previamente al cáncer una pancreatitis crónica por alcohol. El otro punto que no se mencionó es que esta paciente era portadora de enfermedad coronaria, y tuvo en algún momento cambios en el electrocardiograma que posteriormente revirtieron, así que la causa de muerte pudo ser un evento coronario. Si bien tuvo glucemia elevada, no descarto la insuficiencia suprarrenal por metástasis en las adrenales como evento final. Un punto de controversia es en qué momento se decide que el cáncer de páncreas es irreseccable.

Dr. Juan B. Palmitano: Estoy de acuerdo en que la pancreatitis crónica pudo ser un factor predisponente en esta paciente ya que tenía diarrea desde el inicio de los síntomas y, a veces, la pancreatitis crónica no se manifiesta con dolor.

Dr. Salomón Muchnik: A esta paciente se le efectuó en forma ambulatoria una tomografía de cerebro que mostraba discreta atrofia cerebral. La causa de muerte estuvo seguramente vinculada al cuadro metabólico que sufrió. Es infrecuente la metástasis cerebral en el cáncer de páncreas, en la bibliografía se citan casos de metástasis óseas sobre hueso temporal, produciendo pérdida brusca de audición o afasia.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: Es obvio que la paciente tenía cáncer de páncreas; con respecto a la situación final creo que lo más probable es que tuvo una encefalopatía metabólica y que en el curso de la misma haya tenido alguna complicación como broncoaspiración de vómito. No se puede descartar que haya tenido

alguna arritmia o un evento de origen coronario. La posibilidad de una pancreatitis crónica es atractiva y supongo que va a ser aclarada en la autopsia. No se puede descartar una causa predisponente como el consumo de alcohol. Tampoco se puede descartar metástasis que haya comprometido gravemente la función de algún órgano como el hígado o el sistema nervioso central.

Discusión anatomoclínica

Dr. Juan Antonio Barcat: En la autopsia se encontraron 800 ml de líquido con caracteres de trasudado en la cavidad peritoneal, también 1 000 ml de líquido con iguales caracteres en cavidad pleural derecha y 800 ml en la izquierda y 100 ml en saco pericárdico. En el abdomen las relaciones entre los órganos cercanos al páncreas estaban totalmente alteradas debido a la presencia de un gran tumor pancreático que tomaba cabeza, cuerpo y cola pero que no obstruía la vía biliar, sea por infiltración o compresión; la vesícula no hubiera podido palparse por cuanto estaba excluida, tenía un cálculo de colesterol de 3.5 cm de diámetro mayor en el cuello, esclerosis y atrofia. El tumor pancreático tenía los caracteres de un adenocarcinoma, moderadamente diferenciado de los conductos pancreáticos, con secreción mucosa; invadía el hilio hepático, ganglios linfáticos y los tejidos retroperitoneales; crecía dentro de las venas porta, sus ramas mesentéricas y la esplénica, también en la arteria esplénica, en estos vasos, además de los componentes habituales de los trombos, elementos de la sangre, había células tumorales; el bazo pesaba 160 g y tenía un infarto isquémico en un polo. Había también trombosis de la cava inferior, trombosis mural, sin obstrucción completa y trombosis reciente en ambas ilíacas primitivas, en ambos casos sin células tumorales visibles. Por permeación linfática y vías hematológica y linfática dio metástasis en el hígado, múltiples, de 2 a 6 cm de diámetro, predominando en lóbulo derecho, adrenales y hueso, en la vértebra lumbar estudiada rutinariamente en la autopsia. El carcinoma llegó a ganglios mediastínicos y el pulmón presentaba, macroscópicamente, lesiones que interpretamos como bronconeumónicas pero que resultaron tumorales, crecimiento intraalveolar del carcinoma, crecimiento del tipo llamado lepidico en algunas zonas y con caracteres que fácilmente hacen pensar en carcinoma bronquiolo alveolar, existía también crecimiento linfangítico y una rama de la arteria pulmonar estaba trombosada. Nos resulta imposible determinar si existió una pancreatitis crónica, cualquiera fuera su naturaleza, la extensión del tumor lo impide. En el hígado, el tejido que se encontraba entre las metástasis presentaba transformación grasa, grave, macrovascular, centrolobular. El estómago tenía dos úlceras

pépticas, crónicas, prepilóricas, inactivas, y erosiones agudas recientes. El corazón pesaba 250 g y tanto las coronarias como la aorta y sus ramas estaban virtualmente libres de lesiones ateroscleróticas. La tiroides pesaba 9.6 g (N = 30-40 g), estaba atrófica; los riñones tenían lesiones de nefrosis osmótica. Se trata entonces de un carcinoma de páncreas que ha evolucionado por un largo período y librado casi a su evolución natural, es por ello que casi no queda remanente de tejido pancreático y se encuentran tantas lesiones.

Un médico: ¿La trombosis portal puede tener un año de evolución? Porque la ascitis se vio en la ecografía realizada un año antes del fallecimiento.

Dr. Juan Antonio Barcat: Me parece que no, la porta puede haber estado comprimida al principio y trombosada e invadida después.

Diagnóstico anatómico (A 3103)

1) *Adenocarcinoma de conductos pancreáticos, moderadamente diferenciado, con invasión por contigüidad de hilio hepático, venas porta y esplénica (trombosis tumoral) y tejidos retroperitoneales. Metástasis hepáticas, pulmonares (sólidas, adenomatosas y linfangitis carcinomatosa), ganglios linfáticos mediastínicos y retroperitoneales, adrenales y óseas (vértebra). Trombosis de vena cava inferior, ilíaca y mesentéricas. Trombosis pulmonar (micro). Trombosis de ramas de arteria esplénica con infarto de bazo. Ascitis (800 ml), hidrotórax bilateral y edemas periféricos. Gastritis aguda erosiva.*

2. *Litiasis vesicular, cálculo único, 3.5 cm, coles-terosólico, con exclusión y escleroatrofia. Atrofia tiroidea (9.6g). Cicatrices de úlceras pépticas, prepilóricas. Nefrosis osmótica.*

 [...] *¿El científico explica o solamente describe y predice? Por lo que sé el problema no ha sido resuelto. Yo diría que explicar significa conectar cosas que se han observado con otras que se consideran reales y realmente conectadas al caso que se está examinando. ¿Acaso esto significa que "explicamos" lo desconocido por medio de lo que ya se conoce? No, porque puede suceder que la entidad real a la que nos estamos refiriendo haya sido introducida junto con la explicación y antes no se conociese. Y ésta parece ser la norma. Por ejemplo, cuando se introdujeron los átomos para explicar los vientos, el calor, etc. se introdujo una nueva entidad para explicar fenómenos que eran bien conocidos. Por tanto, en realidad se explica lo conocido con lo desconocido y no viceversa, como muchos creen. Y añadiría que, a menos que exista una diferencia en la práctica entre explicación y mera descripción, a menos que en sus investigaciones los que piensan que explican actúen de modo distinto de los que afirman que se limitan a describir, la distinción entre explicación y descripción es sólo una cuestión verbal.*

Paul K. Feyerabend (1924-1994)

Ambigüedad y armonía. Traducción castellana de *Ambiguità e armonia. Lezione trentine*. (Roma-Bari: Laterza, 1996) por Antoni Beltrán y José Romo. Barcelona: Paidós - I.C.E. Universidad Autónoma de Barcelona, 1999 pp 60-61.