

# Diabetes secundaria a neoplasia de páncreas

Juan José Gorgojo Martínez

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

## INTRODUCCIÓN

El cáncer del páncreas exocrino (CPE) es la octava causa de muerte en el mundo por cáncer en los hombres y la novena en las mujeres, y es más prevalente en países desarrollados<sup>1</sup>. De hecho, en EE. UU. representa la cuarta causa de muerte por cáncer. Un 85 % de estos tumores son adenocarcinomas que derivan del epitelio ductal. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, pero debido a la presentación tardía de la enfermedad, solo el 15-20 % de los pacientes son candidatos a una pancreatocetomía. Además, el pronóstico de CPE es malo incluso en aquellos pacientes con enfermedad potencialmente resecable. La supervivencia a los cinco años tras una pancreaticoduodenectomía es del 25-30 % en pacientes sin metástasis ganglionares y del 10 % cuando hay metástasis ganglionares<sup>2</sup>.

Existen factores de riesgo para el desarrollo de un CPE, como enfermedades hereditarias, pancreatitis crónica, obesidad, dieta rica en grasas animales, tabaco, alcohol, inactividad física o exposiciones ambientales profesionales (tabla 1)<sup>3,4</sup>. Numerosos estudios epidemiológicos describen una asociación entre la diabetes mellitus (DM) y el CPE, tanto en pacientes con DM tipo 1 como en pacientes con DM tipo 2 (DM2). En un metaanálisis de 88 estudios (50 de cohortes y 30 de casos y controles, en su mayor parte pacientes con DM2) el riesgo relativo para CPE en los diabéticos en comparación con los pacientes sin DM fue de 2,1<sup>5</sup>.

En este artículo se presenta el caso de un paciente con CPE sin antecedentes previos de DM cuya clínica al diagnóstico fue hiperglucemia y síndrome constitucional.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Un varón de 58 años de edad y raza blanca acudió al servicio de Urgencias del hospital por dolor en la región costal izquierda de tres días de evolución. Presentaba, además, aste-

**Tabla 1.** Factores de riesgo para el cáncer de páncreas exocrino<sup>3,4</sup>

- Factores hereditarios:
  - Pancreatitis hereditaria (mutación autosómica dominante en el gen *PRSS1*)
  - Cáncer pancreático familiar (gen no identificado)
  - Síndromes de susceptibilidad al cáncer hereditario:
    - Cáncer de mama/ovario hereditario (mutación autosómica dominante en los genes *BRCA* y *PALB2*)
    - Síndrome de Peutz-Jeghers (mutación autosómica dominante en los genes *STK11/LKB1*)
    - Síndrome del melanoma múltiple atípico familiar (mutación autosómica dominante en el gen *CDKN2A*)
    - Poliposis adenomatosa familiar (mutación autosómica dominante en el gen *APC*)
    - Ataxia-telangiectasia (mutación autosómica recesiva en el gen *ATM*)
    - Síndrome de Li-Fraumeni (mutación autosómica dominante en el gen *P53*)
    - Síndrome de Lynch (mutación autosómica dominante en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*)
  - Otros factores de riesgo heredados: grupo sanguíneo no 0
- Pancreatitis crónica no hereditaria
- Diabetes mellitus y resistencia a la insulina
- Quistes pancreáticos
- Factores ambientales:
  - Tabaquismo
  - Alcohol (> 4 bebidas al día)
  - Obesidad e inactividad física
  - Dieta rica en grasas saturadas y compuestos N-nitroso
  - *Helicobacter pylori*
  - Factores ocupacionales: hidrocarburos clorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc.

nia y pérdida ponderal involuntaria de 7 kg en los últimos tres meses. Su peso habitual era 70 kg, y su talla, 168 cm. No refería tos, disnea, poliuria, nicturia ni polidipsia. El paciente era fumador de 30-40 cigarrillos al día desde la adolescencia y bebía 1200 ml de cerveza al día. No refería antecedentes de DM, enfermedades o cirugías previas ni tomaba fármacos. No

tenía antecedentes oncológicos ni DM en familiares de primer grado. En la exploración física la presión arterial era 120/76 mmHg, la frecuencia cardíaca era de 101 latidos por minuto y la temperatura de 36,2 °C. El paciente estaba consciente y orientado, eupneico y sin signos de deshidratación. No se palpaban adenopatías cervicales, supraclaviculares ni axilares. La auscultación cardíaca era rítmica sin soplos y en la auscultación pulmonar había hipoventilación en ambas bases pulmonares. El abdomen era blando, no doloroso a la palpación y no se apreciaban masas ni visceromegalias. No había edemas en miembros inferiores y la exploración neurológica era normal.

El análisis de sangre en Urgencias mostró leucocitosis de 19 570/ $\mu$ l (segmentados, 79 %; linfocitos, 14 %; cayados, 2 %), proteína C reactiva de 155,7 mg/l y glucosa de 341 mg/dl, con gases venosos, función renal, iones, parámetros de función hepática y enzimas pancreáticas normales. En el análisis de orina la glucosa era de 1000 mg/dl y los cuerpos cetónicos de 5 mg/dl. Una radiografía de tórax mostró pinzamiento del seno costofrénico izquierdo con imagen parcheada en la base izquierda, en relación con un probable foco infeccioso. El paciente fue ingresado en planta con tratamiento antibiótico e insulino terapia bolo basal.

En los estudios adicionales realizados durante el ingreso, destacaban: hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), 11,8 %; antígeno carcinoembrionario, 78,5 ng/ml; y antígeno CA 19-9, 68 864 UI/ml. En una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal, se apreciaba una masa de 10  $\times$  8  $\times$  9 cm de ejes máximos compatible con carcinoma de cola de páncreas que infiltraba localmente el bazo, suprarrenal izquierda, riñón izquierdo y ángulo esplénico del colon, con metástasis ganglionares y hepáticas, además de un derrame pleural izquierdo. Se realizó una punción-aspiración con aguja fina de la masa tumoral con el resultado de adenocarcinoma de páncreas de células en anillo de sello. Se dio de alta al paciente con metformina e insulina glargina (se suspendió la insulino terapia varios días después por buen control glucémico). Dos semanas después del diagnóstico se inició el tratamiento oncológico paliativo con el esquema FOLFIRINOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino) sin apreciarse respuesta. El paciente desarrolló un tromboembolismo pulmonar en arteria pulmonar segmentaria del lóbulo inferior izquierdo, progresión de las metástasis hepáticas y una fistula de páncreas-colon. Tres meses más tarde se modificó el tratamiento oncológico a gemcitabina semanal, pero el paciente ingresó en el hospital por deterioro grave de su estado general, caquexia y dolor abdominal, por lo que se suspendió dicho tratamiento. Se instauró un tratamiento sintomático y el paciente fue dado de alta al domicilio bajo control de la Unidad de Cuidados Paliativos. Falleció a los pocos días.

## DISCUSIÓN

La relación entre DM y enfermedades del páncreas es compleja. La DM aumenta el riesgo de pancreatitis aguda y crónica y el CPE, y pancreatitis y CPE pueden causar DM. DM, pancreatitis y CPE comparten muchos factores de riesgo, como la obesidad y el síndrome metabólico. Es difícil determinar qué es causa, efecto o solo asociación por factores de confusión.

A un 25-50 % de pacientes con CPE se le ha diagnosticado DM 1-3 años antes del diagnóstico del cáncer<sup>3</sup>. Se ha sugerido, por tanto, que la DM puede ser una consecuencia, más que una causa, de CPE. Como ejemplo, un estudio comparó a 512 pacientes con CPE recién diagnosticado con 933 controles de la misma edad<sup>6</sup>. En comparación con los controles, la DM fue más prevalente en los casos de CPE (el 47 % frente al 7 %) y estos tenían una mayor probabilidad de haber recibido el diagnóstico de DM en los dos años anteriores (el 74 % frente al 53 %). Después de la pancreaticoduodenectomía, la DM se resolvió en el 57 % de los pacientes con DM de nueva aparición, mientras que su prevalencia se mantuvo sin cambios en los pacientes que tenían DM de larga duración. En el caso presentado, el CPE parece haber sido la causa de la DM del paciente, dada la ausencia de hiperglucemia en análisis previos y la relación temporal estrecha entre ambas patologías. La  $HbA_{1c}$  elevada en el momento del diagnóstico nos indica que el paciente sufría hiperglucemia franca al menos tres meses antes de su ingreso. El paciente tenía factores de riesgo para CPE, como el consumo crónico de tabaco y alcohol.

Al igual que en la DM2, en la DM inducida por CPE encontramos disfunción de las células  $\beta$  y resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, a diferencia de la DM2, el inicio y la progresión de la intolerancia a la glucosa en la DM inducida por el CPE se acompañan de una marcada pérdida ponderal, como en el caso presentado. Hay varias hipótesis sobre cómo el CPE podría causar DM, incluyendo la destrucción progresiva del tejido pancreático debido al crecimiento del tumor y las consecuencias metabólicas de la desnutrición relacionada con el cáncer. La explicación más probable, sin embargo, es un fenómeno paraneoplásico causado por sustancias secretadas por el tumor. Uno de los posibles mediadores de la disfunción de las células  $\beta$  en la DM inducida por el CPE es la adrenomedulina, una hormona con cierta homología con la amilina, que se sobreexpresa en este tipo de tumores e inhibe la secreción de insulina. La etiología de la resistencia insulínica y la pérdida de peso asociada al CPE aún no están claras, aunque también parecen secundarias a procesos paraneoplásicos<sup>4</sup>.

Por otra parte, otros datos apoyan la hipótesis de que el metabolismo anormal de la glucosa y la resistencia a la insulina son factores etiológicos más que el resultado de un CPE subclínico. A menos del 1 % de pacientes mayores de 50 años de edad con DM de reciente comienzo se le diagnosticará CPE durante los siguientes 3-5 años. En el estudio Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (un estudio de prevención primaria en 29 133 varones fumadores finlandeses de 50 a 69 años), se compararon 169 casos incidentes de CPE diagnosticados después del quinto año de seguimiento (para evitar el sesgo de selección de CPE subclínico en la fase inicial del estudio) y 400 controles seleccionados aleatoriamente<sup>7</sup>. Después de ajustar por edad, hábito tabáquico e índice de masa corporal, las concentraciones séricas elevadas basales de glucosa e insulina y una mayor resistencia a la insulina se correlacionaron significativamente con el riesgo de CPE. En un estudio de cohorte prospectivo, los empleados de 84 empresas del área de Chicago se sometieron a una sobrecarga oral de glucosa y se les siguió durante una media de 25 años<sup>8</sup>. En comparación con los controles con una glucemia tras sobrecarga < 120 mg/dl, el riesgo relativo de mortalidad por CPE fue 1,65, 1,6 y 2,15 para las personas con niveles de 120-159, 160-199 y  $\geq$  200 mg/dl, respectivamente, incluso después de ajustar por edad, raza, tabaquismo e índice de masa corporal. En el caso clínico presentado, no parecía existir un fenotipo obeso ni hiperglucemia de larga evolución, aunque no disponemos de datos de resistencia a la insulina en los años previos al diagnóstico de CPE.

El mecanismo que subyace a la relación causal entre resistencia insulínica/DM y CPE no está claro. La insulina es una hormona promotora del crecimiento celular, por lo que la hiperinsulinemia crónica puede provocar aumento de la proliferación celular y disminución de la apoptosis vía receptor de insulina o de factor de crecimiento insulínico tipo 1, un mecanismo por el cual se puede llegar a desarrollar CPE. Existen datos de laboratorio que muestran que en las células tumorales del CPE existe una sobreexpresión de receptores de insulina y de factor de crecimiento insulínico tipo 1<sup>4</sup>. Los efectos tróficos de estos sistemas de señalización son también una potencial diana terapéutica para la metformina en el CPE, lo que es objeto de una activa investigación en el momento actual. Al menos algunos datos sugieren que el aumento de riesgo de CPE en pacientes con enfermedades metabólicas como la DM y otros estados de resistencia a la insulina, así como la obesidad, puede estar mediado por niveles reducidos de adiponectina en plasma, una adipocina que tiene propiedades sensibilizantes a la insulina y antiinflamatorias. Resulta llamativo en el caso presentado el rápido control glucémico con metformina a pesar de los elevados niveles iniciales de glucemia venosa y HbA<sub>1c</sub>.

Un subtipo particular de DM secundaria, denominado DM3c (DM pancreatogénica o DM asociada con enfermedad pancreática aguda o crónica) puede conferir un riesgo aún mayor de CPE<sup>4</sup>. Las enfermedades del páncreas exocrino que pueden inducir DM3c incluyen pancreatitis aguda y crónica de cualquier etiología, hemocromatosis, fibrosis quística, pancreatitis fibrocalculosa, traumatismo pancreático con pérdida de tejido pancreático, pancreatectomía, agenesia de páncreas y el propio CPE. La causa más frecuente es la pancreatitis crónica, que representa aproximadamente el 75-80 % de los casos de DM3c. Hay pocos datos precisos sobre la prevalencia de DM3c, debido a la falta de investigación sobre el tema y la heterogeneidad en las clasificaciones de la DM. La mayoría de estos casos se clasifican erróneamente como DM2. Algunos estudios recientes han estimado que este subtipo de DM puede representar el 9 % del total de casos de DM<sup>4</sup>. Se han sugerido unos criterios diagnósticos para diferenciar la DM3c de la DM2 (tabla 2)<sup>9</sup>. La DM3c se produce en hasta el 30 % de los pacientes con CPE y está asociada con deficiencia de hormonas pancreáticas como la insulina, el glucagón y el polipéptido pancreático (PP). La deficiencia hormonal múltiple puede causar un riesgo elevado de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas o insulina. En estos pacientes predomina la resistencia insulínica hepática sobre la periférica, probablemente como consecuencia de una deficiencia de secreción de PP, en contraste con el incremento de esta hormona observado en la DM2. La deficiencia de PP reduce la disponibilidad de receptores hepáticos de insulina. Se ha propuesto una prueba de estimulación de PP tras comida estandarizada para detectar esta deficiencia. En contraste con otros tipos de DM, el manejo de la DM3c se complica por comorbilidades adicionales, tales como la maldigestión de grasas y proteínas y la desnutrición. Se requiere tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas en prácticamente todos los pacientes con DM3c. En el caso clínico presentado no había antecedentes de pancreatitis aguda y la TAC no mostró alteraciones compatibles con pancreatitis crónica en el páncreas no afectado por el tumor, por lo que es poco probable que el CPE fuese consecuencia de una DM3c en el contexto de una pancreatitis crónica preexistente. Por el contrario, el paciente desarrolló una DM3c inducida por el CPE.

Los datos que vinculan los niveles altos de glucosa con un riesgo elevado de CPE han llevado a algunos expertos a sugerir que la DM de nueva aparición en un paciente adulto no obeso de edad avanzada debería llevar a un cribado diagnóstico precoz de un CPE potencialmente reseccable. Los marcadores tumorales no tienen suficiente sensibilidad en tumores de tamaño pequeño. Al menos tres estudios han abordado la utilidad de la TAC para la detección temprana de CPE en adultos con DM de nueva aparición. Dos de ellos

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 3c<sup>9</sup>

- Criterios mayores (todos deben cumplirse):
  - Presencia de insuficiencia pancreática exocrina (prueba de elastasa-1 fecal monoclonal o pruebas funcionales directas)
  - Imagen pancreática patológica (ecografía endoscópica, tomografía axial computarizada o resonancia magnética)
  - Ausencia de autoanticuerpos asociados a la diabetes mellitus tipo 1
- Criterios menores:
  - Disminución de la función de la célula  $\beta$  (HOMA-B, cociente péptido C/glucosa)
  - Ausencia de resistencia insulínica marcada (HOMA-R)
  - Secreción reducida de incretinas (péptido similar al glucagón tipo 1)
  - Niveles séricos de vitaminas liposolubles bajos (A, D, E y K)

HOMA: *homeostasis model assessment*.

detectaron tumores generalmente no resecables, aunque estos estudios seleccionaron a pacientes para el cribado basándose en la presencia de síntomas relacionados con el cáncer<sup>2</sup>. Un tercer estudio en la Clínica Mayo sugiere que la TAC realizada en el momento del diagnóstico de DM en pacientes asintomáticos tenía mayor probabilidad de detectar tumores potencialmente resecables que la TAC efectuada seis meses más tarde<sup>10</sup>. No se estudió si esa mayor detección se tradujo en mayores tasas de curación. La realización de una TAC a todos los sujetos de edad avanzada con DM de nueva aparición con el fin de descubrir un pequeño número de CPE no es factible. La identificación de las características que diferencian la DM asociada al CPE de otros casos con DM de nueva aparición ayudaría a detectar al subgrupo de pacientes que más se beneficiaría del cribado con TAC, pero aún no se han establecido estos factores. Por lo tanto, el cribado radiológico no está justificado en los adultos asintomáticos con DM atípica de nueva aparición, salvo que tengan factores de riesgo elevado de CPE, especialmente síndromes hereditarios (tabla 1)<sup>3,4</sup>. Se prefiere en el momento actual el cribado con ecografía endoscópica o resonancia magnética para evitar la exposición repetida a la radiación de la TAC<sup>4</sup>. Son necesarios estudios epidemiológicos para determinar si a los pacientes que se presentan con pancreatitis crónica y DM3c se les debe evaluar y seguir para descartar CPE.

El tratamiento farmacológico utilizado para la hiperglucemia en la DM podría, potencialmente, influir en el riesgo de CPE. Varios estudios han mostrado una disminución del riesgo de CPE entre los diabéticos tratados con metformina y un incremento de riesgo con insulina. Específicamente, un estudio demostró que el tratamiento con metformina confiere un riesgo relativo de CPE de 0,30 frente a 2,78 con terapia insulínica<sup>11</sup>. No obstante, todos estos datos provienen de estu-

dios observacionales y están sujetos a importantes sesgos de selección o indicación, puesto que la insulina suele prescribirse en pacientes con DM de larga evolución o mayor gravedad. Se precisan ensayos clínicos específicamente diseñados para determinar el efecto de diferentes fármacos antidiabéticos sobre el riesgo de CPE. De hecho, el estudio ORIGIN, un ensayo clínico que comparó insulina glargina con otros tratamientos no insulínicos en pacientes con DM2 o prediabetes y alto riesgo cardiovascular, no evidenció ningún incremento de neoplasias en el grupo aleatorizado a insulina glargina<sup>12</sup>. En una reciente revisión sistemática, el metaanálisis de estudios observacionales con metformina reflejó una reducción en la incidencia de CPE, pero este efecto protector no se confirmó en el metaanálisis de los ensayos clínicos<sup>13</sup>. También ha habido cierta preocupación por comunicaciones preliminares procedentes de registros o necropsias en los que se planteaba la posibilidad de un incremento de riesgo de CPE con las terapias basadas en incretinas<sup>4</sup>. Sin embargo, varios ensayos clínicos de seguridad cardiovascular con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 y metaanálisis de estudios observacionales no han identificado un aumento de riesgo de pancreatitis o CPE con estos fármacos<sup>14,15</sup>.

El tratamiento de elección de la DM inducida por el CPE es la metformina si no hay contraindicación<sup>4</sup>, aunque en los casos con HbA<sub>1c</sub> muy elevada será necesaria la administración transitoria o a largo plazo de insulina. Se debe tener precaución con la mayor susceptibilidad a la hipoglucemia en los pacientes con DM3c. Los pacientes con CPE sometidos a pancreatometomía parcial o total requerirán terapia insulínica bolo basal y administración de enzimas pancreáticas orales.

## CONCLUSIONES

En resumen, los datos publicados muestran que existen tres subgrupos de pacientes con CPE y DM. Un primer grupo estaría constituido por pacientes que desarrollan un CPE y la DM sería una manifestación paraneoplásica del tumor. Un segundo grupo estaría formado por pacientes con DM2 de larga evolución, con resistencia insulínica asociada, en donde la hiperinsulinemia sería un factor etiopatogénico del CPE. Finalmente, un tercer grupo estaría representado por pacientes con DM3c secundaria a enfermedad pancreática crónica que evoluciona a un CPE, lo que agrava la hiperglucemia preexistente. El paciente presentado en este artículo pertenece al primer grupo. Desgraciadamente, el pronóstico de estos pacientes a corto plazo es muy malo, por lo que el diagnóstico precoz de CPE potencialmente resecables es un reto en el contexto de la DM inducida por estos tumores.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Fernández-del Castillo C, Jiménez RE. Epidemiology and risk factors for exocrine pancreatic cancer. UpToDate. 2016. Disponible en: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) [último acceso: 1 de mayo de 2016].
3. Becker AE, Hernández YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol* 2014;20:11182-98.
4. Andersen DK, Andren-Sandberg Å, Duell EJ, Goggins M, Korc M, Petersen GM, et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas* 2013;42:1227-37.
5. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2453-62.
6. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134:981-7.
7. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, Limburg P, Taylor PR, Virtamo J, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005;294:2872-8.
8. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000;283:2552-8.
9. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) –are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013;24:203-6.
10. Peláez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, Chari ST. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2157-63.
11. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
12. Bordeleau L, Yakubovich N, Dagenais GR, Rosenstock J, Probstfield J, Chang Yu P, et al.; ORIGIN Trial Investigators. The association of basal insulin glargine and/or n-3 fatty acids with incident cancers in patients with dysglycemia. *Diabetes Care* 2014;37:1360-6.
13. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* 2013;8(8):e71583.
14. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al.; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016;352:i581.
15. Forsmark CE. Incretins, diabetes, pancreatitis and pancreatic cancer: what the GI specialist needs to know. *Pancreatol* 2016;16:10-3.