

HOSPITAL PSIQUIATRICO "27 DE NOVIEMBRE"

**Papel de los neuropéptidos morfinomiméticos en la patogenia de la esquizofrenia**

Por los Dres.:

RAFAEL J. LARRAGOITI, JORGE LOPEZ VALDES

Larragoiti, R.J.; J. López Valdés. Papel de los neuropéptidos morfinomiméticos en la patogenia de la esquizofrenia. Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Se establecen las bases generales de la liberación, recepción e inactivación de los neurotransmisores. Se estudia la localización de los receptores opiáceos y de los neuropéptidos morfinomiméticos que se fijan en ellos. Se establece que las endorfinas cerebrales son independientes de las endorfinas hipofisarias y periféricas. Se analizan tres interpretaciones hipotéticas acerca de la relación de endorfinas y esquizofrenia, 1) la enfermedad se debe a un exceso de endorfinas; 2) a endorfinas anormales; 3) a deficiencia de endorfinas, siendo esta última la que parece tener más razones a su favor, completada por la acción tronadora de la beta—endorfina sobre la transmisión dopaminérgica. Los resultados obtenidos por los autores con el tratamiento heparínico se interpretan como un argumento más en apoyo de la tercera hipótesis.

Una de las adquisiciones recientes más notables en el conocimiento de la transmisión del impulso nervioso o de la modulación de dicha transmisión, ha sido el aislamiento de ciertos péptidos endógenos que se fijan selectivamente en un determinado tipo de receptor. Estos receptores, por el hecho de fijar también al opio y sus derivados, se habían denominado receptores opiáceos y por esa razón, los péptidos que se fijan en ellos pueden caracterizarse como morfinomiméticos.

las fases precoces de la misma; segundo, porque cuando en períodos más avanzados y da síntomas, éstos presentar una gran similitud con afecciones benignas de la vesícula biliar; y tercero, porque cuando se hace el diagnóstico clínico, la mayor parte de las veces ya ha pasado la oportunidad de un tratamiento radical, dadas las peculiares conexiones de titulación linfática y sanguínea. Ello hace que el pronóstico de esta enfermedad sea tan malo, así como que la supervivencia al cabo de 5 años de realizado el tratamiento, casi se considere como una curiosidad médica.

El propósito de nuestro trabajo es informar acerca de 30 pacientes, con diagnóstico de cáncer primitivo de vesícula y, además, hacer un estudio de este interesante tema de la medicina.

#### MATERIAL Y METODO

Se revisan los expedientes típicos codificados de neoplasia de vesícula en el período comprendido de 1973 a 1977, en el hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech", de Camagüey. El diagnóstico fue corroborado por estudios histopatológicos en los pacientes intervenidos quirúrgicamente y en los fallecidos, a quienes se les realizó la necropsia.

Se revisó: edad, sexo, color de la piel, síntomas y signos, operaciones empleadas, tipo hístico y tiempo de supervivencia.

#### RESULTADOS

El mayor número de enfermos correspondió a las edades comprendidas entre los 60 y 69 años, con 12 (40%); le siguió con 8 pacientes (26,6%) el grupo de los de 50 a 59 años.

En nuestra casuística existe un franco predominio del sexo femenino en relación con el masculino,, así encontramos que 24 enfermos (80%) eran hembras y sólo 6 (20%) varones.

La mayor incidencia fue entre los de la raza blanca con 25 pacientes (83,3%), sin que existieran diferencias significativas entre los de la raza negra y mestiza (cuadro I).

Todos los pacientes manifestaron algún tipo de síntoma que orientó hacia una afección vesicular. En 14 (46,6%), estos síntomas tenían entre 10 días y tres meses de evolución en el momento que se estableció el diagnóstico; en 10 pacientes (33%), la evolución era de varios años; y en 6 (20%), entre 3 meses y 1 año.

El síntoma más frecuente fue el dolor abdominal referido por 26 pacientes (86,6%), y después le siguieron: la anorexia en 25 pacientes (83,3%); la astenia y las náuseas en 20 pacientes (66,6%); y los vómitos en 14 (46,6%). Los tres signos más llamativos por su incidencia, fueron: el dolor a la palpación en hipocondrio derecho y la pérdida de peso

CUADRO I  
EDAD, SEXO Y COLOR DE LA PIEL

EDAD, SEXO Y COLOR DE LA PIEL	No. DE CASOS	%
Edad (años)	50 - 59 - 8	26,6
	60 - 69 - 12	40,0
	70 - 79 - 6	20,0
	80 - 89 - 4	13,4
Sexo	Femenino 24	80,0
	Masculino 6	20,0
Color de la piel	Blanca 25	83,3
	Negra 3	10,0
	Mestiza 2	6,7

Fuente: expedientes clínicos.

CUADRO II  
SINTOMAS Y SIGNOS

SINTOMAS Y SIGNOS	No.	%
Dolor abdominal	26	86,6
Anorexia	25	83,3
Astenia	20	66,6
Náuseas	20	66,6
Vómitos	14	46,6
Dolor a la palpación	27	90,0
Pérdida de peso	27	90,0
Ictericia	22	73,3
Tumor palpable	12	40,0
Fiebre	10	33,3
Hepatomegalia	5	16,6
Ascitis	4	13,3

Fuente: expedientes clínicos.

en 27 pacientes (90%) en cada uno; y la ictericia en 22 (73,3%). El tumor palpable se señaló en 12 enfermos (40%), y le siguieron en orden de frecuencia: fiebre, hepatomegalia y ascitis (cuadro II).

El tipo de operación que más se realizó fue la colecistectomía (9 pacientes, 30%); en 6 (20%), respectivamente: la laparotomía exploradora y biopsia, y la colecistectomía y hepatectomía (cuadro III).

En 21 enfermos (70%), el tumor correspondió histopatológicamente a adenocarcinoma; en 8 (26,6%) a esclerosis y sólo en 1 enfermo (3,3%), al adenocantoma (cuadro IV).

En nuestra casuística, 21 enfermos (70%) fallecieron: 4 de ellos por otras causas; 2 en el acto quirúrgico; 4 en el período posoperatorio inmediato; y 11 entre los 14 y 34 meses de operados (cuadro V).

Es de señalar que no pocos pacientes concurrieron al acto quirúrgico en mal estado el único y con complicaciones, y en algunos de ellos nunca se pensó que se tratara de una afección neoplásica.

INTERVENCION QUIRURGICA	No.	%
Colecistectomía	9	30
Colecistectomía y hepatectomía atípica	6	20
Colecistectomía, extirpación del colédoco y anastomosis del hepático a un asa desfuncionalizada del yeyuno	5	16,7
Laparotomía exploradora y biopsia	6	20

Fuente: expedientes clínicos.

TIPO HISTICO	No.	%
Adenocarcinoma	21	70,0
Escirroso	8	26,6
Adenocantoma	1	3,3

Fuente: expedientes clínicos.

CUADRO V  
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA DE LOS OPERADOS

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA (DESDE LA OPERACION HASTA EL FALLECIMIENTO)	No.	%
En el acto quirúrgico	2	9,5
Posoperatorio inmediato	4	19,0
14 meses	5	23,8
26 meses	2	9,5
A los 34 meses	4	19,0

Fuente: expedientes clínicos.

#### DISCUSION

La incidencia del carcinoma de vesícula varía según los distintos autores: *Robbins*<sup>1</sup> señala que ocupa el quinto lugar entre los carcinomas gastrointestinales y que le corresponde del 1% al 3% de todos los tumores malignos. *Portis*<sup>2</sup> ubica al carcinoma de vesícula en el sexto lugar entre todos los carcinomas del tracto digestivo y refiere que representa del 3% al 6% de todos los procesos malignos del organismo. Opiniones similares comparten *Firmey*<sup>3</sup> y *Jones*<sup>\*</sup>.

Esta enfermedad es encontrada entre el 0,4% al 1% de las autopsias<sup>5</sup> y en el 1% al 5% de todas las operaciones de la vesícula biliar<sup>3,6</sup>. *Schinz* y *colaboradores*<sup>1</sup>, por su parte, señalan que estos tumores se hallan en el 1,5% de todas las autopsias. *Neiblying*<sup>8</sup> los informa 1 vez por cada 140 operaciones de vías biliares; y *Thorbjentanson*<sup>9</sup> 1 vez de cada 89 intervenciones quirúrgicas. En nuestro hospital encontramos, con diagnóstico confirmado, 30 cánceres primitivos de vesícula biliar en los últimos 5 años.

Aunque se citan casos excepcionales en personas jóvenes<sup>\*</sup>, el 80% de los enfermos tienen edades superiores a los 60 años<sup>1,2,7</sup>. Todos nuestros pacientes tenían más de 50 años, y el mayor número de ellos se hallaba comprendido entre los 60 y 69 años, que es la edad en que, según los autores<sup>1</sup>, se presentan estos tumores.

En cuanto al sexo, en nuestra serie existe un franco predominio del femenino, lo cual es también informado en otros estudios<sup>1,2,7,1#,n</sup>.

Asimismo encontramos un amplio predominio de la raza blanca sobre la negra, lo que ratifica en este sentido, lo señalado por *Robbins*<sup>1</sup> en cuanto a la mayor incidencia de este tipo de tumor en sujetos de la raza blanca.

La colecistitis calculosa influye considerablemente en la etiología de estas neoplasias, ya que en el 65% al 95% de las vesículas cancerosas se descubren cálculos.

La frecuencia de cálculos vesiculares en la población general, basada en datos de autopsias de personas por encima de 20 años de edad, es variable, *Blumberg* señala el 2%; *Lenze*<sup>13</sup>, el 19%; y *Roleston* y *Me Nee* el 6%. La cifra más elevada (19,6%) fue hallada por *Torvik* y *Hoivij* en 11 129 autopsias en fallecidos de todas las edades.

Se han considerado varios factores para explicar la mayor frecuencia del carcinoma en las vesículas calculosas:

- A) Irritación e infección crónica provocada por los cálculos.
- B) Radiactividad de otros agentes carcinógenos en los cálculos.
- C) Existencia de un elemento irritante que actúa en presencia de una elevada concentración de colesterol.

En favor de la irritación e infección provocadas por los cálculos, están los trabajos de *Kazama*<sup>16</sup> y *Leitch*<sup>17</sup>. La influencia de la radiactividad de algunos cálculos, está apoyada por los estudios no confirmados por todos, de *Lazarus-Barlow*<sup>18</sup> y los de *Petrow* y *Krotkina*<sup>19</sup>. El último factor parece encontrar su base de apoyo en la administración por vía oral de sustancias carcinogénicas que eliminan y concentran bilis, de acuerdo con los estudios realizados por *Nelson* y *Woodward*<sup>20</sup>.

No existen síntomas típicos ni patognomónicos del cáncer de vesícula biliar, ya que éstos son, por lo menos al comienzo, los de cualquier proceso benigno. La enfermedad puede evolucionar hasta llegar a fases avanzadas, sin haber dado prácticamente síntomas ni signos, como ocurrió en 4 de nuestros pacientes, que fallecieron por otras causas, y en quienes el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar fue un hallazgo en la necropsia. *Jones*<sup>4</sup> informa sobre 2 casos similares en su casuística.

En relación con la duración de los síntomas, es decir, desde que fueron observados por el enfermo, hasta que acudió al médico, vemos que fueron más frecuentes entre 3 y 10 meses en 14 enfermos (46,6%); seguido por 10 (33,3%) que lo presentaron después de varios años. El dolor fue el síntoma de comienzo en 26 pacientes (86,6%), la mayoría de las veces referido en hipocondrio derecho, aunque en ocasiones se localizó en epigastrio. La anorexia la encontramos en 25 pacientes (83,3%), y nuestros resultados fueron similares a los de *Jones*<sup>4</sup>, y superiores a los de *Russel* y *Brown* (21), que la señalan en el 55% de sus enfermos.

La astenia, que constatamos en 20 enfermos (66,6%), *Jones*<sup>4</sup> la informa solamente en el 20% de sus pacientes. La pérdida de peso se halló en 27 pacientes (90%); si bien todos los autores<sup>1</sup> reseñan este síntoma, lo hacen de forma variable en cuanto a frecuencia e intensidad, sin embargo, *Marrsson*<sup>22</sup> lo refiere en el 70% y *Vadheim* en el 67% de sus respectivas series. En 22 pacientes (73,3%) se halló ictero. Para *Muller* esta manifestación fue la causa más frecuente en el hospital.

El carcinoma de vesícula puede comenzar como tumor palpable. En nuestros pacientes era de consistencia firme, casi leñoso y pocas veces sus límites eran netos. Lo corriente es que éstos fueran difusos y difíciles de observar. Estos tumores producen metástasis muy precozmente en los ganglios linfáticos, tanto del hilio hepático como de los territorios de desagüe peripancreáticos y mesentéricos

El dolor a la palpación fue un signo de gran frecuencia, la mayor parte de las veces circunscrito al cuadrante superior derecho y casi nunca generalizado en el abdomen. Si bien esto suele ser un dolor sordo y penetrante, en ocasiones pueden ocurrir exacerbaciones cólicas.

En cuanto a los exámenes radiográficos, éstos no fueron de gran valor en nuestro estudio, ya que en la mayor parte de los pacientes sólo encontramos una vesícula excluida. *Strauch*<sup>25</sup> encontró en todos sus enfermos, vesícula excluida y compresión extrínseca del estómago y duodeno. *Baistrocchi*<sup>26</sup> le da valor a la vesícula de "porcelana" y la considera como un índice sospechoso de carcinoma; sin embargo, no fue observada por nosotros en ningún paciente.

El tratamiento es forzosamente quirúrgico, ya que tanto el radioterápico como el quimioterápico se han mostrado casi ineficaces. El tratamiento quirúrgico puede ser profiláctico, diagnóstico o curativo. El profiláctico, mediante la extirpación sistemática — como recomiendan muchos autores— de toda colelitiasis, especialmente si el paciente es mayor de 45 años. El diagnóstico, mediante la observación por laparotomía de la vesícula cancerosa, por visión directa o por biopsia en los casos no resecables, que desgraciadamente son muchos, pues hay autores que afirman que el cáncer de vesícula es operable solamente mientras permanece mudo, y se hace inoperable desde que comienza a dar sus primeras manifestaciones clínicas.

El grado de resecabilidad después de la laparotomía es reducido; así, *Muller*<sup>2\*</sup> en su serie de 28 pacientes, sólo informa 7 operados.

En nuestros pacientes, 26 fueron intervenidos quirúrgicamente; y en 7, el tumor fue resecable. En los casos resecables las operaciones efectuadas fueron: colecistectomía con resección del lecho hepático; colecistectomía y extirpación del cístico, el colédoco y anastomosis de un asa yeyunal desfuncionalizada al hepático común: colecistectomía con lobectomía hepática derecha y pancreaticoduodenectomía. Teóricamente y de acuerdo con la circulación linfática y sanguínea del hígado, esta última sería la operación ideal, según *Warren y Hardy*<sup>21</sup>.

Las intervenciones empleadas fueron: en 9, colecistectomía simple; en 6, colecistectomía y hepatectomía atípica; en 5, colecistectomía, hepatectomía atípica, extirpación del colédoco y anastomosis de un asa desfuncionalizada del yeyuno al hepático común. Los 6 restantes fueron inextirpables por metástasis hepática y peritoneal y grave estado de los mismos.

En nuestros 30 pacientes: 8 estaban circunscritos a la vesícula sin que existiera invasión microscópica del hígado; en 7 el tumor vesicular se extendía por contigüidad al hígado, pero sin que existiera en éste; distante al lecho de la vesícula.

formaciones macroscópicas tumorales. En 10 pacientes el hígado apareció sembrado de múltiples nodulos metastásicos, especialmente visibles en su cara anterosuperior; y en los 5 restantes, la vesícula tumoral se extendía a parte del colédoco o avanzaba por todas las vías biliares invadiendo el duodeno.

En la mayoría de los pacientes la pared estaba engrosada, rígida y endurecida; sólo en algunas en que se conservaba la flexibilidad de la pared, el hallazgo del tumor fue inasospecha del estudio anatomopatológico realizado (figura 1).

En todas las piezas se conservaba, más o menos reducida, la cavidad vesicular, excepto algunos casos en que la vesícula estaba considerablemente retraída y engastada en el lecho hepático y el engrasamiento de sus paredes había borrado su luz.

El estudio anatomopatológico de la vesícula fue realizado en los 30 pacientes; en 21 de los mismos al tumor fue el adenocarcinoma (figura 2), el cual es el tumor más frecuente según los autores<sup>11</sup>; en 8 pacientes fue el escirro (figuras 3 y 4); y en 1, el adenocantoma (figura 5), que es un tumor raro, en el que se observan caracteres escamosos y adenomatosos que justifican el nombre que se da a este tipo de tumor<sup>1</sup>

En 26 pacientes se encontraron cálculos; en la mayoría se trataban de cálculos múltiples y sólo 4 enfermas tenían un cálculo único y voluminoso. Estos hallazgos coinciden

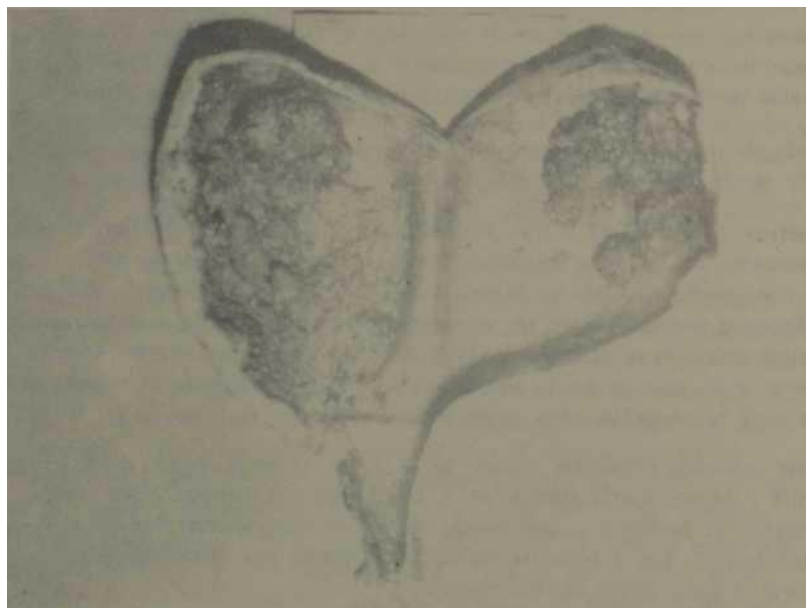


Figura 1.  
Carcinoma de la vesícula biliar que forma cuerpo y fondo, con infiltración de la pared.





Figura 2.  
Adenocarcinoma de vesícula con estructuras glandulares bien desarrolladas y abundante estroma fibroso.



Figura 3.  
Carcinoma de vesícula de tipo esclerótico. Células tumorales entre el estroma fibroso abundante.



Figura 4.  
Carcinoma escirroso.



Figura 5.  
Adenocarcinoma vesicular. Porción escamosa del tumor.

con los de *Ferris* y *Sterling*<sup>2\*</sup>, quienes informan que la asociación de cáncer de vesícula y cálculos, oscila entre el 80% y el 90%.

La supervivencia en estos pacientes es francamente mala por una serie de razones:

- A) Por lo tardío que se hace el diagnóstico.
- B) Por sus conexiones anatómicas que permiten su fácil extensión a las áreas próximas.
- C) Por incidir en personas de edad avanzada y casi siempre con asociación de enfermedades de otro tipo.

*Appleman*<sup>19</sup> señala que es rara una supervivencia de 5 años; y *Ram*<sup>30</sup> destaca que el 70% de un grupo de 47 operados había fallecido antes del año.

En nuestra casuística, 11 fallecieron durante los primeros 12 meses y 10 entre los 26 y 34 meses de operados.

La generalidad de los autores está de acuerdo en que sólo en los casos incipientes, en que el carcinoma está localizado a una pequeña zona de la vesícula y es conocido como hallazgo histopatológico, es posible una larga supervivencia.

#### SUMMARY

Pila Pérez, R. et al. **Gallbladder primitive carcinoma. Report of 30 cases.** Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Thirty patients with verified diagnosis of gallbladder primitive cancer are investigated at the "Manuel Ascunce Domenech" Teaching Hospital, Camaguey, from 1973 to 1976. Age; sex; race; signs and symptoms; surgery used; hystical types, and survival time are reviewed. Subject is reviewed and results are compared with those from other authors.

#### RESUME

Pila Pérez, R. et al. **Carcinome primitif de la vésicule. A propos de 30 observations.** Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Une recherche est faite chez 30 patients porteurs de cancer primitif de la vésicule, confirmé à l'hôpital provincial d'enseignement "Manuel Ascunce Domenech", de Camagüey, pendant la période comprise entre 1973 et 1977. On révisé l'âge, le sexe, la couleur de la peau, les symptômes et signes, les opérations employées, les types tissulaires et le temps de survie. La littérature concernant ce sujet est revue, et les résultats sont comparés avec ceux d'autres auteurs.

#### PE3KME

**Ilana** llepec, **P. H ap. IlpejraTHBHaJT KapniiHOMa sejiyao^Ka.** Cooô meHHe 30 CJTRaeB. Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

ilpoBOÄHTcaoócjieíOBaHae 30 namieHTOB

BnarH030M npnMHTHBHoro **para** se.Tijjio^Ka p KJinHzqecKoff npoBnminajiBHof Öo^HHie HM@a **Ha** Hysjls AckVHce HoMHHen ropoia %Mary3fl b Teheran necaoaa 1373 k 1977 rr. ÍisyqaroTCii: B03pacT,ynoji, uBeT *kowm*, cemiitomn h npB 3HBKH, nepeHecéHHHe one **paiaH**, racTiweckHe thiik 0 newioa bhxh- BSHHfl. IipOCT/aTpHB^eTCH TeMa H *usm* nesylIBTaTH UpSBHHBaK)TCX!! c pesyjBTaTaMa npyrax asTopoB.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Robbins, S.L.* Hígado y Vías Biliares. Pág. 1013-1016. Anatomía patológica. Tomo único. Editorial Interamericana. México, 1975.
2. *Portis, S.A* Enfermedades del aparato digestivo. Pág. 572-573. Editorial UTE HA. México, 1955.
3. *Finney, J.M.T.; M.L. Johnson.* Ann Surg 121,425, 1945.
4. *Jones, C.M.* Ann Surg 132, 110, 1950.
5. *Walkers, W.; A.M. Snell.* Diseases of the Gall Bladder and Bile ducts. Philadelphia, W.B. Saunders, Co. 1950.
6. *Brow, C.H.* Ann Surg 132, 121, 1950.
7. *Schinz, H.R.* Tratado de Roentgen Diagnóstico. V Tomo, pp. 393. Edit-nijj Científico-Médica. Barcelona, España, 1969.
8. *Neiblying, H.A. et al.* Surg Gynecol Obstet 89, 499, oct. 1949.
9. *Thorbjemarson, B.* Ann Surg Vol 151, No. 2, pág. 241, Feb. 1960.
10. *Gerst, P.H.* Ann Surg 153, 3 marzo, 1961.
11. *Ghess, W.* Enfermedades de las vías biliares y del páncreas. Editorial Cien- tífico—Medica, pág. 144. Barcelona, 1963
12. *Blumberg, N.L.; Zissemian.* Rev Gastroenterol Mex 9, 318, ,9/2.
13. *Lenze, F.A.* Beitr Klin 137, 38, 1926.
14. *Raleeston II; Me Nee.* Diseases of Liver Goll Bladder and Bile duct 3a ed. New York, Me Millan, 1929.
15. *Toniky Hoivij.* Citados por Bockus en Gastroenterology. Tomo II, pp. 797 Editorial Sal vat, 1968.
16. *Kazama, Y.* Japan M World 2, 309, 1922.
17. *Leitch, A.* Br Med J 2, 451, 1924.

18. **Iazartis-Barlow**, IKS. Proc R Soc Med 11, 1, 1917.
19. **Petrow, N.N.; N.A. Krotkina**. Ann Surg 125, 241, 1947.
20. **Nelson, A.A.; G. Woodward**. J Natl Cancer Inst 13, 1497, 1963.
21. **Russell, P.W.; CH. Brown**. Ann Surg 132, 1, 121, julio, 1950.
22. **Marrsson, H**. Minn Med 25, 985, 1942.
23. **Vadheim, J.L. et al**. Ann Surg 63, 173, 1945.
24. **Muller, V**. Med Klin número 82, pág. 72, Julio, 1968.
25. **Strauch, G**. Primary carcinoma of the Gallbladder. Surgery 47: 568—583, marzo, 1960.
26. **Baistrocchi, J.; A. Viale**. Cáncer primitivo de vesícula biliar. J Intern Coll Surg 266: 57, 61, Jan., 1962.
27. **Warren, K.W.; K.J. Hardy**. Surg Gynecol Obstet 126 (5): pág. 1036, mayo, 1968.
28. **Ferris, O.D.; W.A. Sterling**. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica, pág. 861. Editorial Interamericana. México. Agosto, 1967.
29. **Appleman, R.N. et al**. Surg Gynecol Obstet 17 (4): pág. 460, Oct., 1963.
30. **Ram, M.D**. Surg Gynecol Obstet 132 (4): pág. 1044. Junio, 1971.

Recibido: septiembre 15, 1980.

Aprobado: junio 20, 1981.

Dr. **Rafael Pila Pérez**

Hospital provincial docente "M. Ascunce

Domenech"

Carretera Central Oeste. Camagüey.