

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE
GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
REPUBLICA DE GUATEMALA

**FLUORESCENCIA INDUCIDA POR LA
DEMÉTILCLORTETRACICLINA EN EL
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE
LESIONES BENIGNAS Y MALIGNAS
GASTRICAS**

TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS
DE GUATEMALA, POR:

CARLOS ENRIQUE AMAYA CARCAMO

En el Acto de su Investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO



Guatemala, Mayo de 1963.

PLAN DE TESIS

- I.— INTRODUCCION.
- II.— MATERIAL Y METODO.
- III.— TECNICA.
- IV.— RESULTADOS.
- V.— COMENTARIOS.
- VI.— CONCLUSIONES.



I.— INTRODUCCION

El diagnóstico precoz de Carcinoma Gástrico es sumamente difícil, y cuando éste se logra diagnosticar por Radiología desafortunadamente ya es en una fase muy avanzada.

La endoscopia es un método de examen del Estómago que es excelente coadyuvante en el diagnóstico. La citología Gástrica vino a abrir nuevos horizontes en descubrir enfermedades malignas del Estómago, éste es un valioso examen y se han reportado en centros médicos hasta un 85% a 90% de certeza en el diagnóstico, pero es indispensable un equipo de técnicos que consumen tiempo buscando las células sospechosas de malignidad y cuyas láminas son posteriormente vistas por el especialista para las células Neoplásicas, por lo tanto es un trabajo sumamente largo y minucioso.

Recientemente se ha descubierto que las drogas de Tetraciclina, pueden impartir Fluorescencia a tejidos de tumores y más aún la administración de esta droga oralmente puede producir Fluorescencia en el Sedimento Gástrico de pacientes con lesiones Malignas, lo que no sucede en afecciones de origen Benigno.

II.— MATERIAL Y METODO

El material de este trabajo fué obtenido de la experimentación hecha en 22 pacientes que presentaban sintomatología Gástrica.

La elección de los pacientes se realizó en casos sospechosos de lesión Neoplásica o bien afecciones Gástricas cuya benignidad era dudosa por la Historia Clínica, Radiología, Acidez Gástrica y otros exámenes de laboratorio.

PROCEDENCIA:

Todos los pacientes sometidos al examen se encontraban hospitalizados en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala.

SEXO:

De los 22 casos examinados se presentaron 13 casos Masculinos y 9 casos Femeninos.

Sexo Masculino	59%
Sexo Femenino	40%

EDAD:

La edad en los 22 casos osciló entre los 34 y 73 años incluyendo ambos sexos.

Sexo Femenino	Sexo Masculino.
3a. Década 1 caso	1 caso
4a. Década 2 casos	5 casos
5a. Década 1 caso	4 casos
6a. Década 3 casos	2 casos
7a. Década 2 casos	0 casos

**SINTOMAS Y SIGNOS MAS FRECUENTES
EN TODOS LOS PACIENTES QUE SE
SOMETIERON AL ESTUDIO.**

Dolor	90.9%
Náusea	63.6%
Vómitos	63.6%
Anorexia	50.0%
Pérdida de peso	31.8%
Hiper-Acidez	18.1%
Masa Palpable Epigástrica	13.6%
Hematemesis	13.6%

**EXAMENES COMPLEMENTARIOS POR LOS
CUALES SE SOSPECHO PATOLOGIA
GASTRICA.**

Los exámenes complementarios que se exponen a continuación fueron hechos antes de administrar la Demetilclortetraciclina. Los porcentajes indican la frecuencia de sospecha de Neoplasia Gástrica.

Examen Radiológico	63.6%
Anemia	59.0%
Acidez gástrica	41.6%
Endoscopia	25.0%

III.— TECNICA

Es una técnica sencilla y muy fácil de practicar pero que requiere llenar ciertos aspectos para que los resultados tengan valores exactos.

A todos los pacientes seleccionados para el estudio les fue administrada una dosis de 150 mgs. de Demetilclortetraciclina cada 6 horas por vía oral, durante 5 días consecutivos, dando así un total de 3 gramos de la droga. Se dió lugar a que transcurrieran aproximadamente 30 horas después de administrada la última dosis; los contenidos gástricos después de la dieta nocturna fueron aspirados y el estómago vigorosamente lavado con una solución estéril salina fisiológica. El lavado fué realizado en 4 diferentes posiciones: Supina, Ventral, lateral Derecha y lateral Izquierda, en cada posición se utilizó 200 cc. de la solución; obteniéndose material para su estudio. Al material aspirado se le determinó su pH. Si dicho pH resultaba ser menor de 6.5, se le agregaba una solución de bicarbonato de sodio al 5% gota a gota hasta llevarlo a un pH de 7. Determinado el pH o modificado, dicho material era centrifugado a 3200 revoluciones por minuto; a continuación se desechaba el sobrenadante y el sedimento fué untado en papel filtro corriente. Dicha muestra se secó al aire inmediatamente y se examinó bajo la luz de una lámpara corriente de rayos Ultravioleta emitiendo de 3200 a 3266 Unidades Angstrom. La visualización de una Fluorescencia amarillo intenso hasta muy leve fué tomada como Positiva y la au-

sencia completa de ella como un resultado negativo.

PRECAUCIONES INDISPENSABLES EN LA TECNICA.

Para que la aparición de la Fluorescencia en el sedimento gástrico examinado con la luz Ultravioleta sea evidente, es necesario llenar ciertos factores de técnica y preparación del paciente y evitarse así en todo lo posible Falsos positivos y negativos: a) La cantidad de Demetilclortetraciclina que se da al paciente debe ser de 3 gramos en total, pues ésta tiene relación con el grado de fluorescencia en el tejido maligno. Mayores dosis pueden alargar el período de fluorescencia o viceversa trayendo como resultado lecturas falsas positivas. Es posible que pueda utilizarse menos cantidad por la vía endovenosa pero todavía no está evaluado. Por los resultados de esta experiencia indican que esta cantidad de droga separa satisfactoriamente tanto las lesiones Malignas como las Benignas del Estómago. b) El espacio de tiempo entre la última dosis y el lavado gástrico debe ser de 30 horas mínimo. La Fluorescencia en lesiones Benignas persiste muy poco tiempo, desapareciendo en un lapso aproximadamente de 24 horas o menos (haciéndose excepción de los huesos y dientes). En cambio en los tejidos Neoplásicos malignos la fluorescencia impartida por las tetraciclinas persiste por un tiempo bastante largo, 14 semanas o más. Por lo tanto este lapso de tiempo entre la discontinuación de la droga y el lavado gástrico, es de mucha importancia para hacer una buena diferenciación entre lesiones benignas y malignas. Este tiempo de espera también es muy

importante para que en el Estómago no queden residuos de la droga ingeridos anteriormente y por lo tanto de Falsos positivos. c) la presencia de Fluorescencia en el sedimento gástrico cuando existe una neoplasia depende en gran parte que la exfoliación celular sea suficiente, para apreciar la fluorescencia. Por lo tanto es importante el lavado vigoroso del Estómago en las 4 posiciones mencionadas acompañándose de masaje del Estómago a través de la pared abdominal. d) Cuando el contenido gástrico es muy alto en acidez, la Fluorescencia que pudiera existir (en caso de existir una Neoplasia Maligna), es inhibida por este alto grado de acidez. La elevación del pH de ese contenido a su punto neutral (pH 7), transformará en positivo un test aparentemente negativo. Es importante para esta reacción medir el pH del contenido gástrico aspirado y mantenerlo en su punto neutral y evitar así falsas negativas. e) El examen con luz Ultravioleta del sedimento untado en el papel filtro debe ser inmediatamente después de puesto en el papel y secado al aire, porque la Fluorescencia decrece muchas veces rápidamente y al ser examinado horas más tarde no se encuentra ninguna Fluorescencia y entonces se tomará como un test Negativo. f) La absorción de la Demetilclortetraciclina es disminuida por la concomitante ingestión de alimentos derivados de la leche y la leche misma, así como medicamentos alcalinos que se usan para combatir la hiper-acidez; este es un factor limitante muy importante y que debe tomarse muy en cuenta ya que muchos de los pacientes examinados están siendo tratados por lesiones del estómago cuya característica es la Hiper-acidez. La Fluorescencia en estos casos puede ser negativa en presencia de una lesión Neoplásica Maligna. g) Cuando el

Estómago es incapaz de poder vaciarse completamente ya sea por una atonía de su musculatura, o por una obstrucción pilórica, partículas de la droga Fluorescente son retenidas, dando así una lectura falsa positiva en el sedimento. Cuando ocurre esto sería aconsejable administrar a estos pacientes la droga por vía parenteral. h) En ciertas afecciones gástricas predomina la hemorragia y bien es sabido que la concentración de la droga Demetilclortetraciclina en la sangre, tiende a sostenerse por relativos períodos largos. La presencia de sangre en el sedimento gástrico puede dar falsos positivos con el test de Fluorescencia.

IV.— RESULTADOS

Un total de 22 pacientes fueron examinados cuyo diagnóstico final están resumidos en la tabla siguiente:

DIAGNOSTICO CONFIRMADO POR EXAMEN HISTOLOGICO

Caso. No.	Historia Clínica	Fluorescencia	Diagnóstico Histológico
1.....	42764—59.....	Positiva	Adenocarcinoma
2.....	03138—63.....	Positiva	Adenocarcinoma
3.....	06470—63.....	Positiva	Adenocarcinoma
4.....	03912—63.....	Positiva	Adenocarcinoma
5.....	04073—63.....	Positiva	Adenocarcinoma
6.....	00285—62.....	Negativa.....	Adenocarcinoma
7.....	123051—62.....	Positiva	Estómago Normal
8.....	01046—63.....	Negativa.....	Adherencias.
9.....	06167—63.....	Negativa.....	Gastritis Hiper.
10.....	04261—63.....	Negativa.....	Hernia Epigástrica
11.....	02222—63.....	Negativa.....	Estómago Normal
12.....	02931—63.....	Negativa.....	Estómago Normal

DIAGNOSTICO NO CONFIRMADO POR EXAMEN HISTOLOGICO

13.....	06514—63.....	Positiva	Pendiente
14.....	00543—63.....	Positiva	Pendiente
15.....	04582—63.....	Negativa.....	Estómago Normal.
16.....	06165—63.....	Negativa.....	Estómago Normal.
17.....	04121—63.....	Negativa.....	Gastritis Hiper.
18.....	07283—60.....	Negativa.....	Úlcera Gástrica
19.....	02145—63.....	Negativa.....	Gastritis Hiper.

20.....	00464—63.....	Negativa.....	Gastritis Hiper.
21.....	06061—54.....	Negativa.....	Gastritis Hiper.
22.....	11633—62.....	Negativa.....	Estómago Normal

V.— COMENTARIOS

El Diagnóstico Clínico fué histológicamente comprobado en 12 pacientes. Un resultado de Fluorescencia Positiva se obtuvo en 5 casos de los 6 de malignidad gástrica. El test de Fluorescencia en los 5 pacientes restantes, con lesiones comprobadas benignas fueron negativos. Esta falta de observación de Fluorescencia es particularmente notoria ya que el diagnóstico de lesiones malignas se había hecho clínicamente y por otros medios diagnósticos en 2 de ellos (Casos Nos. 8 y 9 de la tabla anterior) antes de la operación. El diagnóstico no fue confirmado por examen histopatológico en los 10 pacientes restantes. Ocho pacientes que tienen diagnóstico de lesiones benignas y estómago normal tuvo como base ciertos aspectos clínicos por los buenos resultados en un estudio radiográfico periódico del tracto gastro duodenal, la respuesta clínica y radiográfica de la terapia médica y en algunos pero no en todos los casos examen gastroscópico. Dos de los pacientes examinados y que tienen examen histológico dieron tests falsos negativos y positivos. El primer caso de falso Negativo (caso No. 6 de la tabla), fue un error de Técnica debido a que el paciente continuó con su tratamiento médico a base de dieta de leche, derivados y alcalinos, disminuyendo estos la absorción de la droga. No fue posible repetirle el examen. El segundo caso con falsa Positiva (caso No. 7 de la tabla), se trataba de un paciente a quien se le había practicado meses anteriores una gastrectomía por Carcinoma y se investigaba una recidiva del tumor; la fluorescencia fue

positiva y fue debido a que varias de las cápsulas ingeridas penetraron en el muñón duodenal de la gastroentero-anastomosis y por lo tanto habían sido retenidas, siendo aspiradas en el momento del lavado gástrico. El caso No. 14 de la tabla se trató de un paciente de Sexo femenino, cuyos exámenes complementarios no revelaron nada, únicamente había sospecha clínica y cuya fluorescencia fue positiva; no se comprobó histológicamente porque las condiciones físicas no eran adecuadas para una intervención quirúrgica y además ella la rechazó categóricamente. El caso No. 13 clínicamente, por gastroscopía y radiología hay sospechas de malignidad y se encuentra pendiente de intervención quirúrgica.

RESUMEN:

Malignidad Gástrica comprobada histológicamente	83.3%
Lesiones Benignas o Estómago Normal comprobado	83.3%
Falsos Positivos y Negativos Comprobados	16.4%

Nota: los porcentajes anteriores son únicamente de los casos comprobados histológicamente.

Este estudio tiene por objeto contribuir en una mínima parte a los métodos ya conocidos para el diagnóstico de lesiones Malignas y Benignas del Estómago.

El Método se encuentra en su fase experimental en lo que respecta a lesiones Gástricas, después de haber hecho estudios de lesiones y tumores de la piel y tumores malignos de otra

localización, cuyos pacientes que lo padecían habían sido sometidos a tratamiento intenso con tetraciclinas previamente a los exámenes histopatológicos.

Se comprobó en dichos estudios que la Fluorescencia impartida por las tetraciclinas era mucho más notoria en los tejidos Neoplásicos Malignos Persistiendo esta en ellos hasta 14 semanas después de administrada la última dosis de la droga; por el contrario en tejidos de origen inflamatorio y tumores benignos la fluorescencia del medicamento es transitoria y su duración no es mayor de 24 horas. El mecanismo de la localización de la Fluorescencia es desconocido, actualmente. La Fluorescencia impartida por las tetraciclinas es invariablemente absorbida por los Histiocitos, dentro de los tejidos que forman el estroma de los Tumores Malignos. Observándose con mucha atención que las propias células Malignas invariablemente no demostraron fluorescencia. Como teoría se puede decir que dicho mecanismo puede ser objeto de exudación y trasudación de la Tetraciclina ya sea libre o ligada a una proteína en las áreas de los tejidos activos. El tejido óseo y sobre todo en su período de crecimiento absorbe grandes cantidades de Tetraciclina y por lo tanto la Fluorescencia es muy notoria y persistente sin tener lesiones Neoplásicas Malignas. Esto es explicado por lo siguiente: La precipitación del complejo tetraciclino-lipoproteína se efectúa en presencia de iones de calcio. Las Tetraciclinas también se localizan temporalmente en el sistema Retículo-endotelial del cuerpo.

La Demetilclortetraciclina (°) fue usada para este experimento después de haber sido com-

(°) Demetilclortetraciclina: nombre comercial Ledermicina proporcionada por los laboratorios Lederle.

parada con las otras tetraciclinas in vitro; se comprobó que la propiedad fluorescente de la Demetilclortetraciclina era mucho mayor que las otras, necesitándose 250 mgs. de Tetraciclina y solo 150 mgs. de Demetilclortetraciclina para producir la misma intensidad de Fluorescencia in vitro. La vía que se usó para este trabajo fue la oral y la impregnación de la Fluorescencia en el tejido tumoral siempre se hace por vía sanguínea es decir por absorción y no por vecindad.

VI.— CONCLUSIONES

- 1.— La investigación se practicó en 22 pacientes de ambos sexos, en quienes se sospechaba una lesión maligna del Estómago o la Benignidad era dudosa.
- 2.— El examen Radiológico llevado a cabo en los 22 pacientes dió un porcentaje de 63.6% de Diagnóstico y la Fluorescencia inducida por la Demetilclortetraciclina de 83.3%.
- 3.— El Método de la Fluorescencia de la Demetilclortetraciclina es inocuo, económico y fácil de practicarse.
- 4.— El equipo necesario para practicarlo es de uso corriente en cualquier centro hospitalario y laboratorio por pequeño que sea.
5. Para la interpretación de los resultados no es necesario la intervención de un especialista.
- 6.— Si la preparación del paciente y el proceso de la Técnica son satisfactorios, el diagnóstico de Malignidad o Benignidad es definitivo y no simplemente de sospecha.
- 7.— Consideramos que por ser un método inocuo, fácil de practicar, económico, con un 83,3% de positividad, que no necesita personal técnico entrenado, que la interpretación de los resultados es inmediata y categórica, debe ser incluido en los exámenes de rutina de los pacientes con padecimientos gástricos.

CARLOS ENRIQUE AMAYA CARCAMO.

BIBLIOGRAFIA

1. Berk, J. E. and Kantor, S. M. The indentification of Gastric Cancer by Means of Fluorescence of Gastric Sediment Induced by Demethylchlortetracycline, *Clin. Res.* 9: 237 (Oct. 1961).
2. Berk, J. E. and Kantor, S. M. Demethylchlortetracycline Induced Fluorescence of Gastric Sediment; Use to diferentiate Benign and Malignant Gastric Lesions. *J.A.M.A.* 179: 997-1000 (Mar. 31, 1962).
3. Klinger, J. and Katz, R.: Tetracycline Fluorescence in the Diagnosis of Gastric Carcinoma; Preliminary report, *Gastroenterology* 41:29-32 (July 1961).
4. McLeay, J. F.: The Use of Systemic Tetracyclines and Ultra-violet in Cancer Detection, *Amer. J. Surg.* 96: 415-419 (Sept. 1958).
5. Owen, L.N., Fluorescence of Tetracyclines in Bone Tumours, Normal Bone and Teeth, *Nature* 190: 500-502 (May 6, 1961).
6. Vassar, P. S.; Saunders, A. M.; Culling C.F.A.: Tetracycline Fluorescence in Malignant Tumours, *Arch. Pathol.* 69: 613-616 (June 1960).