

INSTITUTO NACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA

## ***Estudio de la actividad proteolítica del jugo gástrico en pacientes operados de estómago***

Por los Dres.:

Stoil Rokisov Zherev,\* Myrna Quintero Díaz,\*\* Jorge Fernández Costa,\*\*  
Arcadio Sotto Escobar\*\*

Borisov Zherev, S. el al. *Estudio de la actividad proteolítica del jugo gástrico en pacientes operados de estómago*. Rev Culi Med 13: 5, 1974.

Se comprobó por los trabajos de *Taylor*, que en los parientes con úlcera péptica aparecían tres máximos de actividad proteolítica en el jugo gástrico, en vez de los dos máximos que se observan normalmente. Con posterioridad *Fernández Costa* comprobó que durante la formación de úlcera experimental con cincófeno en el perro, este tercer máximo aparecía antes de que la úlcera quedara establecida, lo cual permitía pensar que quizás fuera su causa y no su efecto. Se estudiaron 22 pacientes operados de estómago divididos en tres grupos según el tipo de operación realizada: gastroenterostomía con vagotomía; piloroplastia con vagotomía; y gastroenterostomía sin vagotomía. En conjunto se encontraron 3 máximos en el 71% de los casos (ninguno presentaba úlcera recidivante en el momento de realizar la prueba de actividad proteolítica), lo cual indica que la causa de este tercer máximo persiste aún después de la operación, aunque sin producir úlcera.

### INTRODUCCION

Estudios de varios autores (*Sorensen* 1907. *Michaelis* 1911, *Northrop*, 1929) mostraron que los preparados purificados de pepsina tenían su actividad proteolítica máxima, "in vitro", en un medio con pH alrededor de 2. Otros estudios análogos (*Willstater*, 1929. *Dyckerhoff*, 1933 y otros) mostraron que el jugo gástrico y los extractos de mucosa gástrica poseía 2 máximos de actividad proteolítica, el primero a pH cerca de 2 y el segundo cerca de 1. Estos dos máximos de actividad proteolítica también fueron observados

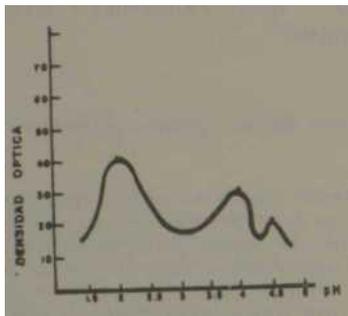
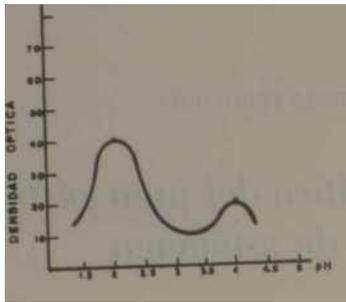
\* Fisiopatólogo. Candidato en Ciencias Médicas. Departamento experimental. Instituto de Gastroenterología.

\*\* Especialista de primer grado en gastroenterología. Instituto de Gastroenterología.

en distintas especies por varios autores (*I Pope*. *Sierras* y *Rumor* en el cerdo, *Penits'ha* y *Pfislere* en el perro).»<sup>9</sup>

Este segundo máximo, en un principio fue atribuido a la existencia de otra enzima, una catepsina. pero esta última nunca llegó a aislarse en forma pura del jugo gástrico.

Los estudios realizados al respecto por *Taylor* de 1959 a 1962<sup>111</sup> confirmaron que los dos máximos de actividad proteolítica se debían a la pepsina y que no intervenía otra enzima proteolítica. *Taylor* lanzó la hipótesis de que la molécula de pepsina contenía dos centros activos, cada uno de los cuales actuaba de modo óptimo a pH diferente en distintos lugares del sustrato. Concluyó también que en el hombre existían por lo menos, dos pepsinas principales, una fúndica y otra pilórica.



Al estudiar un grupo de 11 pacientes con úlcera péptica, *Taylor* encontró que en 7 de éstos se presentaban curvas de actividad proteolítica con tres máximos: este tercer máximo lo explicó como una consecuencia de la úlcera. Posteriormente, *Fernández Costa*<sup>14</sup> en su trabajo de tesis, en 1970 observó que durante la formación de úlcera experimental con cincófono en perros, este tercer máximo aparecía en la tercera parte del tiempo necesario para que la úlcera péptica crónica quedara establecida, lo cual permitía pensar que este cambio en la actividad proteolítica quizá pudiera ser el responsable de la úlcera, es decir su causa y no su efecto.

*Borisov Zharev, Fernández Costa y Quintero*, en 1973<sup>15</sup> encontraron 3 máximos de actividad proteolítica en 12 de 13 pacientes con úlcera gástrica y en 17 de 18 pacientes con úlcera duodenal.

En el presente trabajo, nos proponemos hacer un estudio de la actividad proteolítica en pacientes operados de estómago, para ver si aparecen cambios de la misma después del tratamiento quirúrgico.

#### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 22 pacientes operados de estómago de la consulta especializada de nuestro Instituto: 21 de ellos habían sido intervenidos por úlcera péptica y uno por neoplasia gástrica. El tiempo que medió entre la operación y la realización de la actividad proteolítica fue de 1 a 21 años; ninguno de los pacientes presentaba úlcera recidivante en el momento del estudio.

Los pacientes se dividieron, según el tipo de intervención quirúrgica practicada en tres grupos:

Grupo I: Gastroenterostomía (Billroth I ó II) con vagotomía 12 casos.

Grupo II: Píloroplastia con vagotomía: 7 casos.

Grupo III: Billroth II sin vagotomía: 3 casos.

Se estudió la secreción gástrica por medio de la técnica de la estimulación máxima con histamina, en la cual esta secreción se recoge en tres períodos: residuo gástrico (RG); período de eliminación basal de ácido de una hora (EBA); y período de eliminación máxima de ácido (EMA) posestimulación con histamina.<sup>16</sup> Se midió el pH en cada uno de los períodos con un electro-pHmetro. Se realizó actividad proteolítica en cada uno de los períodos señalados, según el método de *Anson y Mirsky*<sup>17</sup> modificado por nosotros. Para ello usamos buffer 0,2 M de glicina y cloruro de sodio y examinamos la actividad proteolítica en una escala de pH desde 1,5 a 5. Utilizamos

plasma liofilizado elaborado por el banco de sangre de nuestro país (0.200 g en 100 ml de CIH 0,1N). La incubación la hicimos durante 60 minutos a 37°C. Leimos en un espectrocolorímetro Spekol a longitud de onda de 617 nm y con resultados de las transmisiones de la densidad óptica y el pH correspondiente, trazamos las curvas.

## RESULTADOS

Se analizan por separado en los distintos grupos establecidos.

a) Grupo I: Gastroenterostomía con vagotomía. De los 12 pacientes, 2 presentaron curvas con dos máximos en los tres períodos de la secreción gástrica, 9 tenían tres máximos de actividad proteolítica (7 de ellos en un solo período y 2 pacientes en dos períodos; en los otros períodos tenían dos máximos). El caso restante presentó un solo máximo en RG y EBA y curva plana, sin máximos, en EMA.

Ninguno de los pacientes presentó tres máximos en los tres períodos de la secreción gástrica. Llama a la atención que los tres máximos se presentaron preferiblemente en los períodos antes de la estimulación con histamina (RG y EBA, 7 casos) y que solamente en dos pacientes los tres máximos se encontraron en EMA. En los distintos períodos de la secreción gástrica, varios pacientes mostraron curvas con actividad proteolítica débil (como actividad proteolítica débil o baja calificamos aquella en la cual las transmisiones de la densidad óptica eran menores de 0,1).

El pH del residuo gástrico en todos los pacientes estaba comprendido entre 6, 5 y 8. En EBA, excepto un paciente con pH 4,5, los restantes lo tenían superior a 6,5. En el EMA, tres pacientes presentaban pH 2 a 3 y los restantes lo tenían mayor de 6.

En este último período, los pacientes con pH bajo mostraron curvas de actividad proteolítica con 2 máximos.

Cuando aparecían dos máximos, el primero se situaba en pH alrededor de 2; y el segundo, entre pH 4 y 4,5.

En los casos con tres máximos, los mismos se encontraban a pH 2, 3-3, y 4, 5-5.

b) Grupo II: Píloroplastia con vagotomía. De los 7 pacientes de este grupo 4 mostraron curvas de actividad proteolítica con tres máximos y 3 con dos máximos. Los tres máximos estaban presentes en los

3 períodos en 1 paciente, en dos períodos en dos pacientes y en un solo período en un caso (en conjunto en dos pacientes de este grupo aparecieron tres máximos en EMA). Algunos casos mostraron actividad proteolítica débil en algunos períodos.

Los máximos, cuando eran dos, se situaban a pH entre 2 y 2,5 el primero y entre 3,5 y 4 el segundo. Las curvas con tres máximos los tenían en el siguiente orden: el primero entre pH 1,5 y 2; el segundo entre pH 3 y 4; y el tercero entre pH 4,5 y 5.

La pH metría mostró que dos pacientes tenían pH superior a 6,5 en los tres períodos; otro tenía pH alto solamente en RG y EBA y los restantes tenían pH menor de 2,5 en los tres períodos de la secreción gástrica.

c) Grupo III: Billroth II sin vagotomía. De los 3 pacientes de este grupo, uno presentó curvas con 2 máximos y 2 presentaron curvas con 3 máximos (uno en los tres períodos y el otro en EBA y EMA, o sea, que en ambos aparecían los tres máximos después de la estimulación histamínica).

Los dos máximos se situaban a pH 2 y 4. Cuando había tres máximos, éstos se situaban a pH 2-2,5 3-3,5 y 4-5. El pH del jugo gástrico en los distintos períodos siempre fue inferior a 3. No se observaron relaciones entre los valores de pH y 1º máximos de actividad proteolítica en los distintos períodos. (Figura).

## DISCUSION

La presencia de un tercer máximo de actividad proteolítica en sujetos operados de estómago (71% I por distintas técnicas, e incluso vagotomizados y que ninguno de ellos presentaba úlcera recidivante en el momento del examen, refuerza la hipótesis de que este tercer máximo no es una consecuencia de la úlcera,<sup>11</sup> aunque deja pendiente la hipótesis contraria de que esta actividad pudiera ser la causa de la úlcera bajo ciertas condiciones. De igual modo resulta evidente que la causa de este tercer máximo se mantiene presente aunque sin producir úlcera, después que el paciente ha sido operado, lo cual pudiera explicarse de acuerdo con *Taylor*,<sup>10,13</sup> quien al observar su presencia en un 10% de sujetos no ulcerosos<sup>18</sup> planteó la posibilidad de que determinados grupos de humanos tuvieran una predisposición heredada o adquirida para

producir este fenómeno, lo que guardaría relación con el fenómeno semejante, observado de la relación significativa que existe entre el grupo sanguíneo 0 y la úlcera.<sup>1</sup>

Llama a la atención que en los casos del grupo I y II, donde se ha realizado en común una vagotomía, el tercer máximo, presente en 13 de 19 casos (68%), no aparecía en 9 de ellos después del estímulo máximo con histamina. Conociendo que la secreción gástrica es estimulada tanto por vía nerviosa vagal como hormonal, así como las relaciones que existen entre ambas vías, sólo cabe plantear que la histamina, simulando el efecto gástrico promueva una secreción hidrolítica, pobre en enzimas, en la cual está prácticamente ausente la actividad del tercer máximo o que se produzca algún cambio fisicoquímico que lo haga desaparecer.

## SUMMARY

Borisov Zharev, S., et al. *A study on the proteolytic activity of gastric juice in stomach-operated patients.* Rev Cub Med 13: 5. 1974.

It was proved, by means of the Taylor's works, that there appeared three peaks of proteolytic activity in the gastric juice of patients with peptic ulcer, instead of the two peaks commonly observed. Later, *Fernández Costa* showed that, during the formation in dogs of experimental ulcer with cinchophen, this third peak appeared before the establishment of the ulcer, thus suggesting that it perhaps might be its cause and not its effect. Twenty two stomach-operated patients, which were divided into three groups according to the type of surgery performed: gastroenterotomy with vagotomy, pyloroplasty with vagotomy and gastroenterostomy without vagotomy, were studied. Three peaks were found in 71% of the cases (none of them had recidivant ulcer when the proteolytic activity test was performed), indicating that the cause of this third peak still persists after operation, although it does not produce ulcers.

## RESUME

Borisov Zharev, S. et al. *Etude de l'activité protéolytique du jus gastrique chez des malades opérés de l'estomac.* Rev Cub Med 13 : 5. 1974.

On a constaté par les travaux de Taylor que chez les malades avec ulcère peptique on trouve trois valeurs maximales d'activité protéolytique dans les jus gastriques au lieu des 2 valeurs observées normalement. Postérieurement, *Fernández (Costa)* constata que pendant la formation d'ulcère expérimentale avec cinchophène chez le chien, on trouvait cette troisième valeur avant l'ulcère, ce qui pouvait être la cause et non l'effet. On a étudié 22 malades opérés de l'estomac employant trois différentes techniques opératoires: gastroentérostomie avec vagotomie; piloro-plastie avec vagotomie et gastroentérostomie sans vagotomie. Dans 71% on a trouvé 3 valeurs (aucun ne présentait ulcère récidivante au moment de réaliser l'épreuve de factivité protéolytique, ce qui indique que la cause de la 3e valeur persiste malgré l'opération, mais sans ulcère.

Еоруро В Сепо В С. т. h ap. W3y<ieHHe nnoTeojníTEreecKoií aKTHBHOCTh xejiy-  
HO'iHoro coica y ÓQJIBHHX, onepapoBaHHHX no n0BO,ny xe^yjma.  
**Rev Cub Med 13: 5, 1974.**

üo TpyjaM TañJiopa, nnoBepmiocB hto y óojibhxx nenTüræcKOñ hsoí ot-  
Me^ajIHCB TPH MaKCHMajIBHHe BeJH\*IHHe IpOTeOJIZTirafjCKOS  
aKTHBHOCTh B sejiypo'iHOM coKe, BMCTO OÓUHHeX jiByx. Ho3xe, íepHaHflec KocTa  
nno- Bepuji, 'ITO B Te'qeHae \$opMHpoBaHHH sKcnepaMeHTairbHoft H3BH njiHKO\$e-  
HOM y cotiaK, yKa3aHHaa TpeTtH MaKcumBHaaH BejmHHa BO3HEaxia EO  
Otipa30BaHiw H3BH, a 3TO n03B0JiHeT npe^nojiaraTi), HTO oi-ia MOXCT HBJHTBCH  
npHHHHoa, a He cuiejxcTBK6M. Mgyqajm 22 tíoJiLKHX» onepnoBa- HHHX no noBojiy  
sejiyioa H pa3flejieHHHx na Tpn rpypra corjiacu THny nnoH3Be5eHHofi onepamH -  
raeTpo9HTepocTOMHH C BaroiomeS; namopo- njacTHH c BaroTOMneñ, H  
racTpoSHLeocTOMüH de3 EapoTOMEn. B oómeñ cymae otíHapyxeHH Tpy  
MSKCEMBJIBHHS B 71% cjiy^aes (He y ojiEoro He ÓHJO permmiBa H3BH K MCMHTy  
upoBejenaíi TecTa nnoTeojfflTíTiscKoa aF-  
THBHOCTh) t 'STO II03B0JifleT SakSBHTB, HTO npBreHHa 8TOÍÍ Tpe^BGá MaKCB-  
MajüHo2 coxpaHHeTCH eme DOJÍs onepauaa, xota Ee Bú3Hbaet EOSEKKHO-  
BeHKH H3BH.

#### BIBLIOGRAFIA

1. —Sorensen, S. P. 1907 Citado por Taylor, W. H. *Physiol Rev* 42: 519, 1962.
2. —Michaelis, L. 1914. Citado por Taylor, W. H. 1962.
3. —Northrop, J. H. .1 *Gen Physiol* 13: 739, 1929-30.
4. —Willstatter, R. 1929. Citado por Taylor, W. H., 1962.
5. —üyckerhof. 11. y G. Tewes. Citado por Taylor, W. H., 1962.
6. —Stevens, M. F. 1953. Citado por Hirschowitz, B. I. *La úlcera péptica*. Ed. Toray S. A. Barcelona, 1967.
7. —Ramer, Z. 1954. Citado por Taylor, W. H. 1962.
8. —Penitschka, W. 1953. Citado por Taylor, W. H., 1962.
9. —Pfisterer, H. G. 1955. Citado por Taylor, W. H., 1962.
10. —Taylor, W. H. *Biochem J* 71: 73, 1959.
11. —Taylor, W. H. *Biochem J* 71: 373, 1959.
12. —Taylor, W. H. *Biochem J* 71: 384, 1959.
- 13.—Taylor, W. H. *Physiol Rev* 42: 519, 1962.
14. —FernándezCosta, J. (Tesis de grado) *Revista CENIC Parte II*, 1971.
15. —Zlierev, S. et al. (No publicado).
- 16.—Kay, A. W. *Br Med J* 2: 77, 1953.
17. —Anson, M. L. y A. E. Mirsky. *J Gen Physiol. J Gen Physiol* 16: 59, 1932.
18. —Taylor, W. H. *i Clin Pathol* 12: 338, 1959.
19. —Clarke, C. A. et al. *Br Med J* 1: 603, 1959.