

INSTITUTO NACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA

## *Estudio enzimoforético de la pepsina del jugo gástrico en pacientes operados de estómago*

Por los Dres.:

MYRNA QUINTERO DÍAZ,<sup>14</sup> STOIL. BORISOV ZHEREV,<sup>15</sup> ARCADIO SOTTO ESCOBAR,\*

JORGE FERNÁNDEZ COSTA<sup>16</sup>

Quintero Díaz. M. et al. *Estudio enzimoforético de la pepsina del jugo gástrico en pacientes operados de estómago*. Rev Cub Med 13: 5, 1974.

Se hace un estudio enzimoforético de la pepsina en 23 pacientes operados de estómago, los cuales fueron separados en tres grupos según el tipo de intervención quirúrgica realizada: gastroenterostomía con vagotomía; piloroplastia con vagotomía; y gastroenterostomía. Se aprecia en los resultados, que las fracciones 1 y 2 que aparecen en el 73% y 39% respectivamente, de pacientes ulcerosos, y en el 47% y 29% respectivamente, de sujetos normales, no aparecen en ninguno de los casos estudiados. Se analiza en cada grupo de factores que intervendrían en la producción de las fracciones que aparecen. Se hace un planteamiento prospectivo con vistas a tratar de planificar el tratamiento médico a imponer o la técnica quirúrgica a elegir.

### INTRODUCCION

Como se conoce bien, en la etiopatogenia de la úlcera péptica se lia tomado siempre en gran consideración la teoría del factor ácido péptico, al extremo de que, prejuzgando sobre su origen, las úlceras esofágicas bajas, gástricas y duodenales han sido genéricamente llamadas úlceras pépticas.

Nos proponemos estudiar el factor péptico desde el punto de vista electroforético. Una electroforesis de proteínas no es más que el comportamiento de dichas proteínas bajo un campo eléctrico, lo cual conlleva a la separación de las mismas. Cuando se hace una electroforesis de una enzima, se llama entonces enzimoforesis.

En el jugo gástrico, como en cualquier otro líquido biológico, hay diversas proteínas. El presente trabajo lo hemos enfocado en la pepsina, realizando enzimoforesis de la misma, descartando las proteínas restantes.

Al realizar estas enzimoforesis en jugo gástrico o extracto de mucosa gástrica, vemos que se llegan a obtener 7 fracciones o bandas proteolíticas, las cuales se han numerado, según la nomenclatura de *hthe- ringion-Taylor*<sup>1</sup> del 1 al en el orden de movilidad decreciente, (figuras 1, 21).

En los sujetos normales se observan siempre las fracciones 3 y 5.<sup>2</sup> Se ha podido comprobar que la fracción 1 se ve en el 73% y la fracción 2 en el 39% de los pacientes ulcerosos y en el 47% y 29%

R. C. M.

Septiembre-Octubre. 1974

<sup>14</sup> Especialista de primer grado en gastroenterología. Instituto de Gastroenterología.

<sup>15</sup> Fisiopatólogo, candidato en Ciencias Médicas. Departamento experimental. Instituto de Gastroenterología.

<sup>16</sup> Doctor en Ciencias Biológicas. Instituto de Gastroenterología.

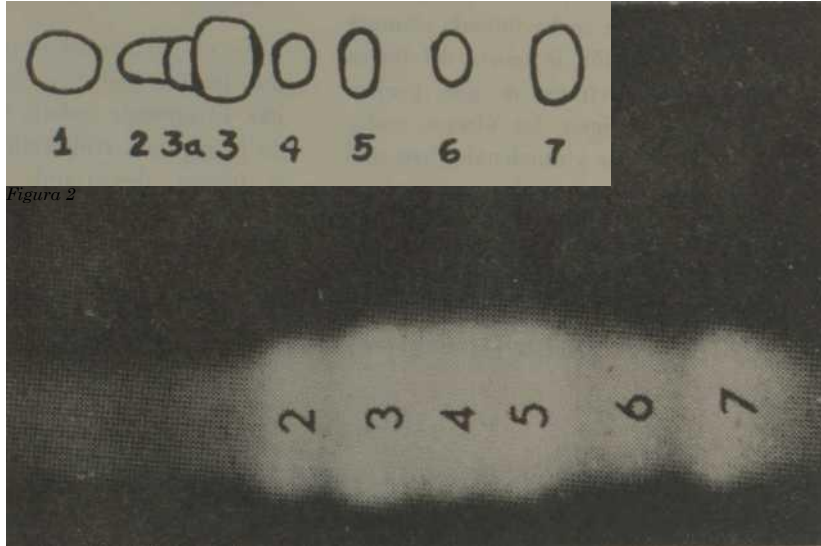


Figura 2

Figura 1

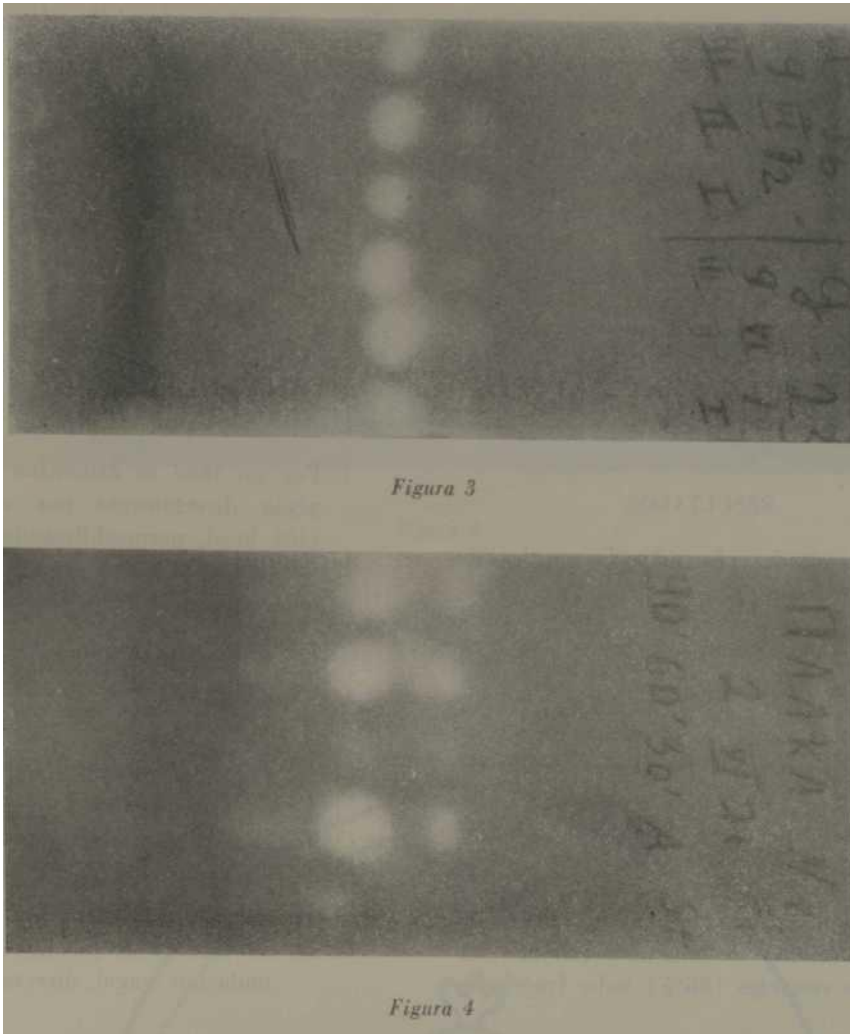
## REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LAS SIETE FRACCIONES ENZIMOFORETICAS DE LA PEPSINA (Etherington-Taylor

respectivamente en los sujetos normales<sup>3</sup> I figuras 3 y 1).

Basado en torio lo anterior hemos hecho un estudio del comportamiento de estas fracciones bajo el influjo nervioso extrínseco (vago) y el volumen de células antrales productoras de gastrina, y presentarlo como reporte preliminar.

### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 23 pacientes operados de estómago: 21 de ellos habían sido intervenidos por úlcera péptica, uno por neoplasia gástrica y uno por un síndrome pilórico después de la ingestión de cáusticos. 1.1 tiempo que medió entre la operación y la realización de la en zi mofo resis fue de



1 a 21 años y ninguno de los pacientes aquejaba úlcera recidivante en el momento del estudio.

Se dividieron los pacientes según el tipo de intervención quirúrgica practicada en tres grupos:

- Grupo I: Gastroenterostomía (Billroth I ó II) con vagotomía: 13 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 (KG), período de eliminación basal de ácido de una hora (EBA) y período de eliminación máxima de ácido (EMA) posestimulación con histamina.<sup>4</sup>

Se midió el pH en cada uno de los períodos y se realizó enzimoforesis en gel de agar según el método de *Uriol* modificado por *Taylor*: Para ello utilizamos gel de agar al 1,5% usando ionagar oxidado. El buffer era de acetato de sodio (1.1M con pH 5. El voltaje era de 0,95

V/cm<sup>2</sup> ó 190 V en ambos polos de las placas manteniéndose una fuerza eléctrica constante de 30 mA.

La electroforesis corría durante 3 horas; después las placas se incubaban en una solución de globina al 0,33% con *bujer* de glicina o en una solución de hemoglobina al 0,66% en C1H 0.1X durante 15 minutos, dejándose posteriormente 50 minutos en termostato a 37°C. La tinción se hizo con amidoblack 10B. aclarándose después con una solución de ácido acético al 7%.

### RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron los siguientes (figura 5):

1. No aparecieron fracciones 1 y 2 en caso alguno.
2. En el grupo I, en 5 casos (38%) no aparecieron fracciones en período alguno. En los 8 restantes (62%) solamente aparecieron fracciones 3 y 5 en EMA al disminuir el pH.
3. En el grupo II no se detectaron fracciones en un caso (14%). En los restantes (86%)

hubo fracciones en más de un período, siempre que el pH bajaba por debajo de 1. (figura 6).

4. En el grupo III hubo fracciones 3 y 5 en EBA y EMA siempre (100%) con pH inferior a 3 en todos los períodos.

### DISCUSION

La secreción gástrica se produce bajo la influencia de varios estímulos como puede verse en el esquema. I figura 7 I.

- I. Por un lado, la *histamina* la cual actúa directamente por estimulación local, permeabilizando las células parietales y principales, las cuales liberan C1H y pepsina.
- II. Por otro lado tenemos el *vago*, el cual actúa por los siguientes mecanismos:
  - A) Estimulación vagal central post-estímulo psíquico.
  - B) Reflejo vagal por estímulo gástrico al distenderse la parte alta del estómago por el alimento.
  - C) Liberación de gastrina por estimulación vagal directa.

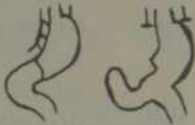


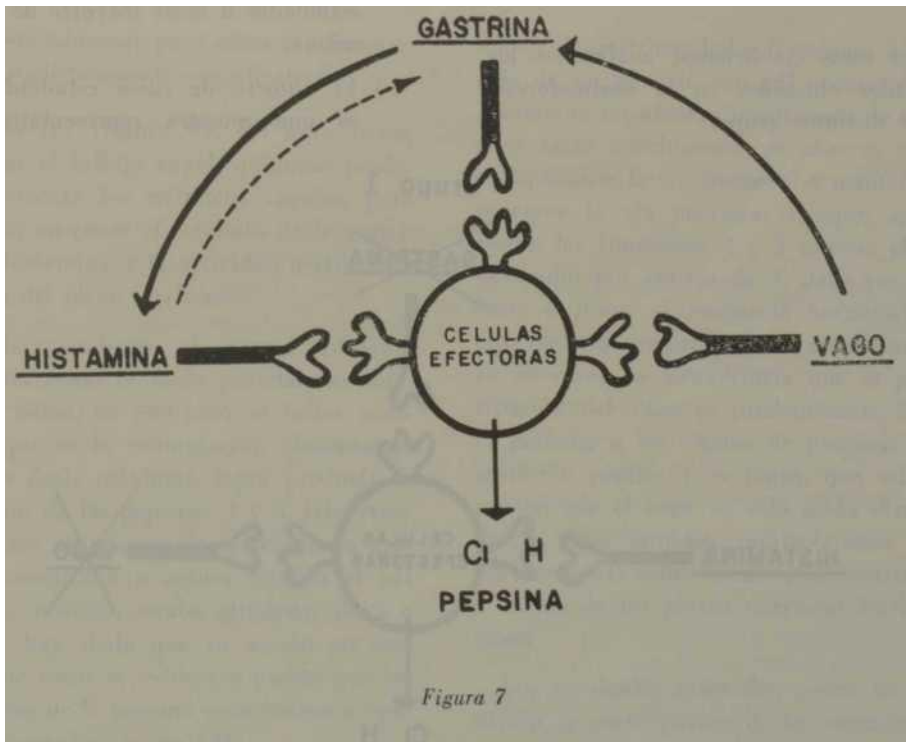
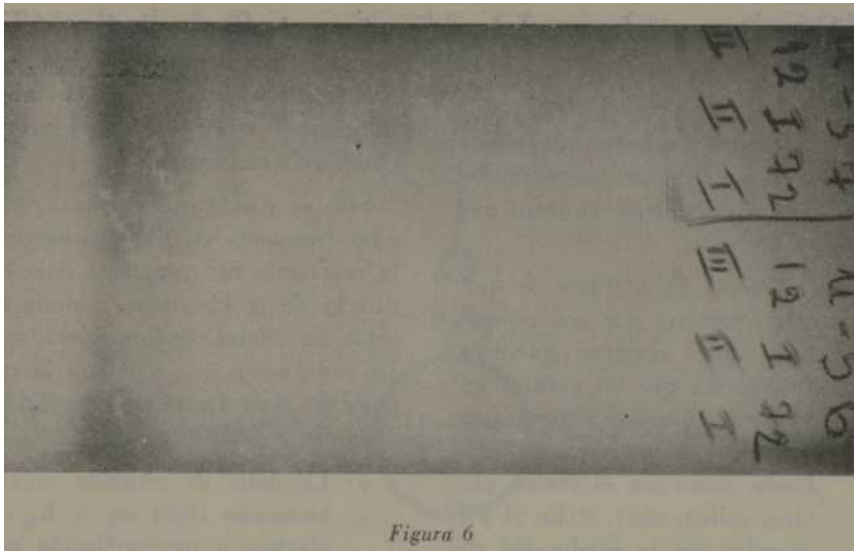
GRUPO QUIRURGICO		FRACCIONES
GRUPO I (Gastreenterostomía / Vagotomía)		No fracciones 38% 3 y 5 en EMA 62%
GRUPO II (Píloroplastia / Vagotomía)		No fracciones 14% 3 y 5 en más 86% de 1 período
GRUPO III (Billroth II)		3 y 5 en más 100% de 1 período

Figura 5



III. Por último, la *gastrina antral*. Los estímulos que originan la misma son:°

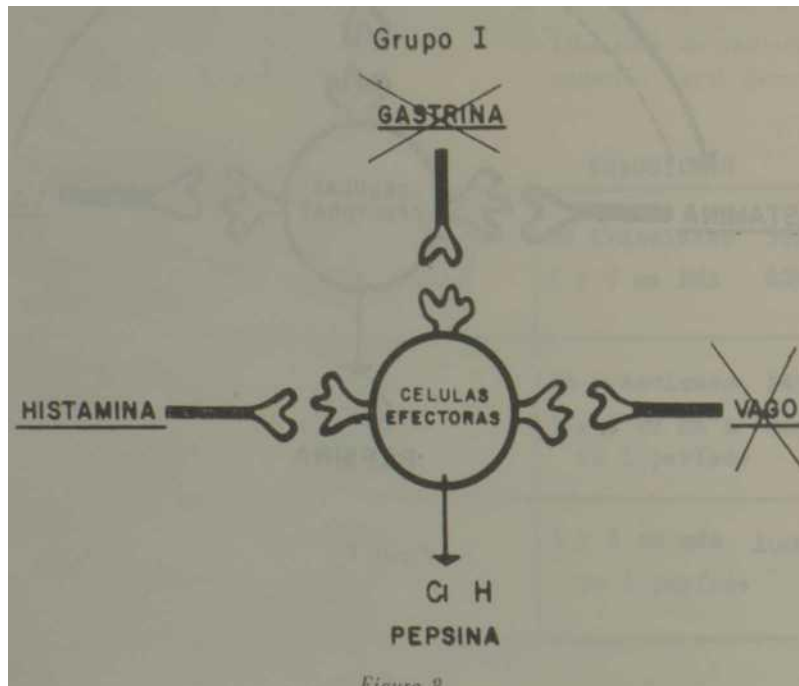
- A) *Mecánicos*: a través de mecanorreceptores que son estimulados al distenderse el antro por el alimento.
- I5] *Químicos*: 1) a través de quimiorreceptores que son estimulados por agentes químicos (sustancias que en general en su fórmula química tienen en su cadena carbonada 2 ó 3 carbonos, como son el etanol, glicina, colina, etc.). 2) En el pH se sabe que la producción de gastrina comienza cuando éste es alrededor de 3-3,5 obteniéndose las máximas secreciones con pH entre 5,5 y 6,5.
- C) El *vago*: como ya se señaló anteriormente.

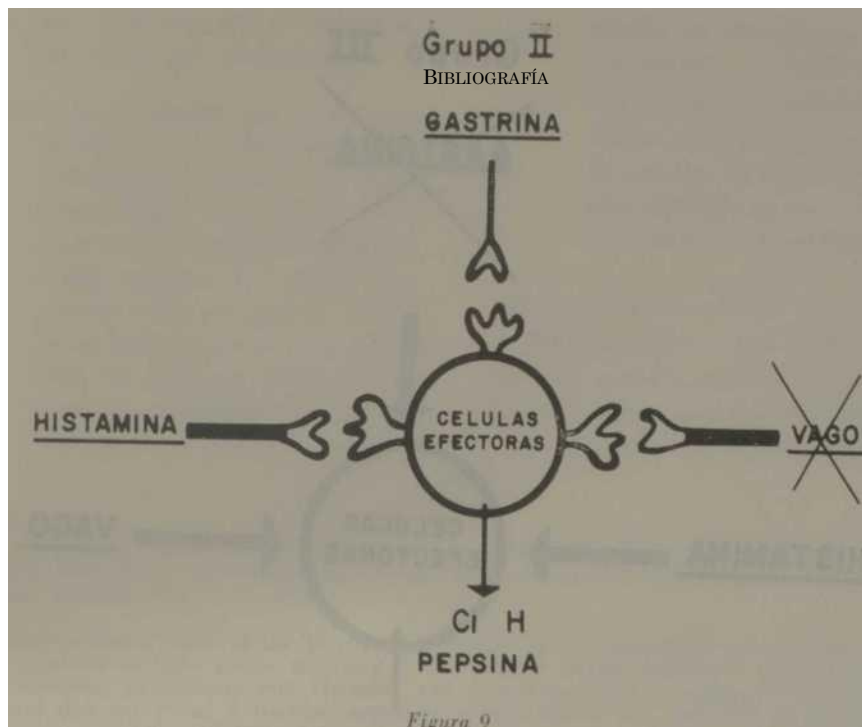
Bajo estas condiciones, analicemos los resultados obtenidos en la enzimoforesis en los distintos grupos.

En este grupo se suprimen la gastrina y el vago. En la enzimoforesis solamente se obtuvieron las fracciones 3 y 5 y en 8 casos, siempre bajo el estímulo con histamina.

Sólo se puede explicar la aparición de estas fracciones en EMA (suponiendo que la vagotomía fue completa) bajo la acción directa de la histamina a dosis máximas sobre las células efectoras clorhidropépticas. La explicación que damos a la no aparición de estas fracciones en EMA en los restantes 5 casos es:

- a) La dosis de estímulo máximo con histamina (0,04 mg X Kg de peso) obedece a una población promedio, por lo tanto, estos 5 casos que no tuvieron aparición de fracciones a dicha dosis, podríamos pensar que para ellos, ésta, en realidad, no sea su dosis máxima de estimulación clorhidropéptica (estos casos serán estudiados a dosis mayores de histamina).
- b) El número de casos estudiados no es una muestra representativa en





este momento para sacar conclusiones estadísticamente significativas.

*Grupo II:* (figura 9). En estos casos, al quitar el influjo vagal, quitamos predominantemente los estímulos vagales, pero persisten en parte el estímulo de la gastrina, la histamina y la actividad acetilcolina por vía del plexo intrínseco.

Al dejar indemne el sistema hormonal puro, así como la masa parietal, se comprueba cómo, en este caso, el factor constante, que es la estimulación histamínica, aún sin dosis máximas, logra producir la aparición de las pepsinas 3 y 5. Obsérvese que, como anteriormente se señaló, la gastrina comenzaba a actuar cuando el pH del jugo gástrico estaba alrededor de 3 a 3,5, no hay duda que su acción en este grupo de casos se evidencia puesto que las fracciones de la pepsina comenzaron a aparecer alrededor de un pH<sup>1</sup>.

*Grupo III:* (figura 10). En estos tres casos solamente se eliminó el antro productor de

gastrina: hubo fracciones 3-5 en más de un período con pH menor de 3. Aunque es un número insuficiente de casos para sacar conclusiones, se observa cómo al suprimirse la vía hormonal y mantenerse indemne la vía nerviosa, siempre aparecieron las fracciones 3 y 5 cuando el pH descendió por debajo de 3, dato que descarta *a priori* el fenómeno hormonal. Si esto pudiera comprobarse en mayor número de casos, se demostraría que la participación del vago es predominante sobre la gastrina a los efectos de producir una secreción péptica y es lógico que así sea puesto, que el vago no sólo actúa directamente, sino también indirectamente por vía hormonal estimulando a la gastrina y a través de los plexos nerviosos intramurales.

Los resultados obtenidos ponen en evidencia la participación de los mecanismos nerviosos y hormonales involucrados en la secreción gástrica y sobre todo la interrelación entre los mismos, ya que la supre-

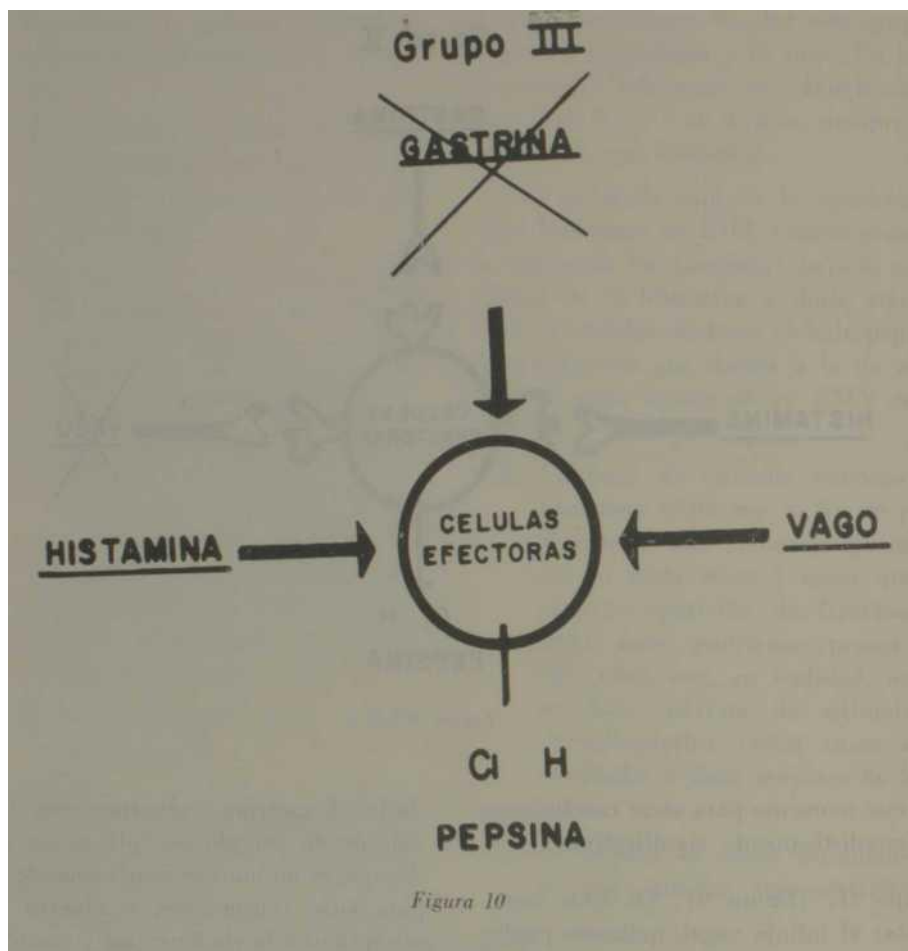


Figura 10

sión de uno de ellos, cualquiera de los dos, no logra hacer desaparecer las fracciones con actividad péptica de manera absoluta.

El hecho de que aún en el 47% y 29% de los sujetos normales, como ya se dijo, aparecen las pepsinas 1 y 2 respectivamente y sin embargo en los 23 pacientes estudiados no aparecieron estas fracciones, nos obliga a pensar que la vagotomía o la antrectomía, juntas o por separado, en alguna forma interfieren en el mecanismo de secreción de las mismas. El hecho de que en el tiempo de realizada la enzimo-foresis no aparecieran estas fracciones unido a que ninguno de los pacientes presentaba recidiva ulcerosa, refuerza la hipótesis de que las pepsinas 1 y 2 pudieran ser agresivas y la causa de la úlcera.<sup>7</sup>

Como hemos señalado en la introducción de este trabajo, debido a la poca cantidad de casos examinados, es sólo un reporte preliminar. Cuáles son, pues, las perspectivas futuras que nos planteamos.

1. Estudiar los pacientes ulcerosos con la prueba de estimulación máxima con histamina simple.
2. Hacer una prueba de estimulación máxima con histamina administrando previamente atropina u otro vagolítico: así abolimos el vago y en parte la gastrina. Pueden suceder dos casos:
  - a I si los resultados que se obtienen son menores a los obtenidos con la prueba de estimulación máxima con histamina simple, esto



nos traduciría que el influjo vagal era el que predominaba.

- b) si los resultados que se obtienen se acercan a los de la prueba de estimulación máxima con histamina simple, como hemos eliminado con el vagolítico el factor vagal, entonces los valores altos pueden explicarse por el influjo de la histamina o de la gastrina. Esto lo podemos dilucidar haciendo un *Hollander*: si los resultados se acercan a los de la prueba de estimulación

máxima con histamina en la que habíamos suministrado vagolíticos previamente, nos indica que predomina la gastrina. Próximamente podremos dosificar gastrina en sangre por métodos inmunológicos.

Teniendo ya controlado el estudio de los distintos factores que influyen en la secreción gástrica, quizás podríamos planificar el tratamiento médico a imponer o el procedimiento quirúrgico a elegir.

#### SUMMARY

Quintero Díaz, M., et al. *Enzymophoretic study of the gastric juice pepsine in stomach-operated patients*. Rev Cub Med 13: 5, 1974.

An enzymophoretic study of the gastric juice pepsine in 23 stoniach-operated patients, which were separated in three groups according to the kind of surgery performed: gastroenterostomy with vagotomy, pyloroplasty with vagotomy, and gastroenterostomy. is made. In the results we observed that the 1 and 2 fractions appearing respectively in 73% and 39% of the ulcerous patients, and in 47% and 29% of normal subjeets, did not appear in any of the cases studied. ; he factors that would participate in the production of the appearing fractions are analizad III each group. The possibility of planning the medical treatment to be imposed, or the surgical technique to be selected, is considered.

#### RESUME

Quintero Díaz, M. et al. *Elude enzimophorétique de la pepsine du jus gastrique chez des ma- lades operes de lestomac*. Rev Cub Med 13: 5, 1974.

Les auteurs ont fait une étude enzimophorétique de la pepsine chez 23 malades operes de lestomac, lesquels ont été separees en Irois groupes, selon le type d'intervention chirurgicale: gastroentérostomie avec vagotomie; pyloroplastie avec vagotomie et gastroentérotomie. Les resultáis démontrent que les fractions 1 et 2, trouvées dans 73% et 39% des malades ulcéreux respectivement et dans 47% et 29% des sujets normaux n'apparaissent pas dans des cas étudiés. lis analysent les facteurs que pourraient intervenir dans la production des fractions. On essaye de planifier soit le traitement soit la technique chirurgicale.

#### PE3KME

KHHTepo M., H íip. 3H3ÛMO\$OpeTiraeCKoe, H3yqeHiie nenemía sejiy-flo^Horo coks y Óojibhbx 3a(5ojieBaHHHMii sejiyinca. pqy ou.1) m©cL X3s 5» 1974.\*

üpoBOOTTCCH 3H3HM0<|)opeTK<sup>r</sup>ieckoe H3jnjeHHe nencHHa y 23 Cojibhbx, one- pupoBaHHHx no noBo^y sejiyjuca, icoTopue óujm OTheceHH k TpeM rpyннаM corjacHO THny npoH3seaeHHoro xapypriraecKoro BMemaTejiBCTBa: racipo- 3HTepOCTOMHH c BaroTOMnefi, nMoponjacTEH c BaroTOMneli, O racpocH- TepocTosiHH. Iio pe3y:iBTaTам bhhko, ^to \$paKmui I O 2, Koiojie oraje- iaKTCfl c00TBeTCTBeHH0 y 73 e 39% óojibhbx H3BeHHoñ <5ojie3HLD h y 47 h 29% cooTBeTCiBeiHO HopM8jn>HHX mu. He npacyTCTByBT He b ojhom H3 H3y>ieHHHX cjiy^?aeB. B Kaxuoü rpynne nposojiHTCfl aHajms cpaKTopoB, ysac TBynnHX b BHpatioTKe npHeyTCTByKHHX \$paKiüz. üpejuiaxaeTcfl npa- HaTHe uep, HanpaBJieHHHX Ha miaHapoBaHae MejumHHCKoro jie^eHHH mia XHpyprHqecKoro cnocoóae kotophS cJie^yeT npHMeRHTB.

—Etherington, O. J. and H. H. Taylor. Nomenclature of pepsins Nature (London) 216: 279, 1967.

Etherington, D. J. and W. H. Taylor. The pepsins of normal gastric juice Biochem J 113: 663, 1969.

Taylor W. H. Pepsins of patients with peptic ulcer. Nature (London) 227: 76. 1970.

Key, A. IT. Effect of large doses of his-

7.

5. temine on gastric secretion of HCl and augmented histamina test. Br Med J 2: 77. 1953.

Taylor, W. // Handbook, of Physiology, Section 6: Alimentary Canal 5, 2567, 1968 (Edited by C. F. Code, Washington Amer. Physiological Society).

Orrego Malte, H. Mecanismos que regulan la secreción de ClH por el estómago. Conferencia del Curso de Fisiología Digestiva. Escuela de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Habana, Cuba Enero 1972.

Fernández Costa, J. Cambios en la actividad proteolítica del jugo gástrico durante la formación de úlcera experimental. Tesis de Doctorado, 1970.