

Estudio de la actividad proteolítica del jugo gástrico en pacientes con gastritis crónica

Por los Dres.:

STOIL BORISOV ZHEREV, 19 MYRNA QUINTERO DÍAZ, 20 JORGE FERNÁNDEZ COSTA 21

Borizov Zherev, S. et al. *Estudio de la actividad proteolítica del jugo gástrico en pacientes con gastritis crónica*. Rev Cub Med 13: 5, 1974.

Se estudiaron 17 pacientes diagnosticados por biopsia como gastritis crónica superficial o atrófica. No hubo relación definida entre el tipo de gastritis y las curvas de actividad proteolítica, lo cual suponemos sea debido a que la biopsia distaba, en ocasiones del momento de la actividad proteolítica, y además que era hecha solamente bajo control fluoroscópico, no pudiendo predecir el estado del resto de la mucosa. Se observó que en eliminación máxima de ácido (EMA) no apareció paciente alguno con tres máximos de actividad, e inclusive, en los pacientes que los presentaban en residuo gástrico (RG) y/o eliminación basal de ácido (EBA) no lo presentaban en EBA o período posestimulación con histamina, lo que se atribuyó a un estado inhibitorio de las células efectoras; ello se explica por la teoría de Vedensky, según la cual la inflamación crónica cambia la reactividad de estas células efectoras, inhibiendo funcionalmente a las mismas. El hecho de que con pH bajo no había actividad, hace suponer que el grado de inhibición en las células exínticas no se produce tan definitivamente como en las principales. Por otra parte, el hecho de que con aclorhidria sí aparecía actividad a veces, se atribuía a que las células principales se atrofiaban más tardíamente que las parietales, por tanto, el pepsinógeno se seguía produciendo y se activaba artificialmente al añadir C1H según la técnica de Anson y Mirsky empleada.

INTRODUCCION

Desde principios de siglo y debido a los estudios hechos por varios autores (*Sorensen*, 1907; *Michaelis*, 1914 y *Northrop*, 1929) ^{1,3} se mantuvo durante muchos años la opinión de que la proteólisis realizada por la pepsina en el estómago de mamíferos se efectuaba solamente a pH cerca de 2. Esta opinión tenía como base el hecho de que utilizaban pepsina purificada, la cual digería las proteínas *in vitro* de modo óptimo a este pH, todo lo cual hizo que en muchos años no se investigara la actividad proteolítica a otros pH.

Al mismo tiempo otros autores (*Take-mura*, 1909; *Hirayama*, 1910, *Uillstatter*, 1929 y *Dyckerhof*, 1933) ^{4,7} describieron en el jugo gástrico y extracto de mucosa otro máximo de actividad proteolítica a pH 4, lo cual atribuyeron a otra enzima, una catepsina.

Estos dos máximos de actividad fueron estudiados y comprobados en distintas especies (*Pope, Stevens y Ramer* en el cerdo) ^{8,9} y (*Penitschka y Pfisterer* en el perro). ^{10,11}

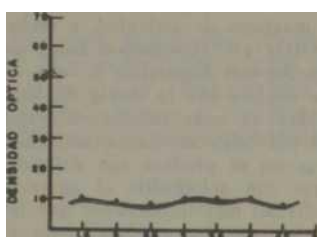
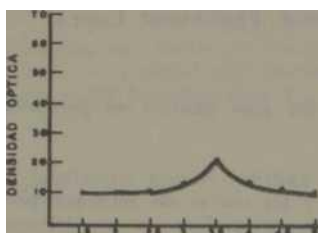
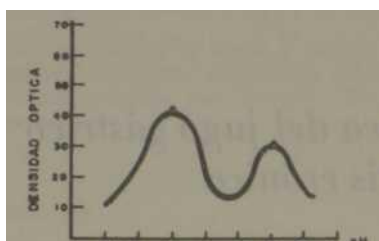
Sin embargo, la supuesta catepsina libre no llegó nunca a aislarse a pesar de los diferentes métodos utilizados, por lo que había entonces que explicar de otro modo el origen de los referidos dos máximos de actividad.

Fue *Taylor*, de 1959 a 1962 ^{12,13} quien hizo un profundo estudio al respecto, sacando en conclusión que los dos máximos se debían a una sola pepsina, exponiendo la hipótesis de que la

19 Fisiopatólogo, candidato en Ciencias Médicas. Departamento Experimental. Instituto de Gastroenterología.

20 Especialista de 1er. grado en gastroenterología. Instituto de Gastroenterología.

21 Doctor en Ciencias Biológicas. Instituto de Gastroenterología.



molécula de pepsina contenía dos centros de actividad, cada uno de los cuales atacaba de modo óptimo a pH diferente en distintos lugares del sustrato y que en el hombre existían, por lo menos, dos pepsinas principales, una que predominaba en la mucosa pilórica y otra en la mucosa fúndica y cuerpo del estómago.

También observó Taylor en 7 de 11 pacientes con úlcera péptica, 3 máximos de actividad proteolítica por debajo de pH 5 (1,5-2), (2,5-3,) y (3,3-3,8) en el jugo gástrico estimulado con histamina.

Basado en lo anterior, nos proponemos, según el informe anatomopatológico, de los 17 estudiar la

actividad proteolítica en pacientes afectados de gastritis crónica, ya que dado que en esta patología existen cambios estructurales de la mucosa, comprobar si éstos se acompañan o no de cambios en la actividad proteolítica del jugo gástrico.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 17 pacientes de la consulta externa especializada del policlínico y de nuestro Instituto, diagnosticados por biopsia gástrica, por medio de la cápsula de Crosby. En algunos casos se les hizo también gastroscopia. En la mayoría de los pacientes la biopsia fue hecha solamente bajo control fluoroscópico, colocando el extremo de la sonda en la parte baja del cuerpo gástrico. El tiempo que medió entre la actividad proteolítica y la biopsia a veces fue de meses.

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 (ERA) y período de eliminación máxima de ácido (EMA) postestimulación con histamina.¹⁶ Se midió el pH en cada uno de los períodos y se realizó actividad proteolítica según el método de Ansen y Mirsky¹⁷ modificado por nosotros. Para ellos usamos *hujier* 0,2 M de glicina y cloruro de sodio y examinamos la actividad proteolítica de los jugos obtenidos en los tres períodos de la secreción gástrica, en una escala de pH desde 1,5 hasta 5. Utilizamos plasma lio-filizado elaborado por el banco de sangre de nuestro país (0,200 g en 100 ml de C1H 0,1 N). La incubación la hicimos durante 60 minutos a 37°C. Leimos en un espectrofotómetro Spekol a longitud de onda 617 mμ, con cuyos resultados se trazaron las curvas para su análisis. Las curvas se hicieron según las transmisiones de la densidad óptica.

RESULTADOS

Siete casos eran de gastritis crónicas superficiales y 10 gastritis crónicas atróficas. Vamos a analizar las curvas de actividad proteolítica bajo esta perspectiva.

a) *Gastritis crónica superficial*

De los 7 pacientes, se observaron las siguientes modificaciones en los distintos períodos:

El residuo gástrico: en 5 casos había dos máximos; en un caso 3 máximos y el otro paciente presentó una curva plana, sin máximos (en este caso el pH era de 7,4). El primer máximo, en la mayoría de los pacientes estaba situado a pH 2,5 y el segundo máximo entre pH 4 y 5. El paciente con los 3 máximos tenía el segundo máximo a pH 3,5 y el tercero a pH 4,5.

En EBA: 3 pacientes tenían 2 máximos, tres casos con 1 máximo y uno con curva plana sin máximos (es el mismo paciente que no tenía máximos en el RG, teniendo en EBA un pH de 7). El primer máximo se situaba entre pH 2 y 2,5 y el segundo entre pH 3,5 y 4,5. Los pacientes con un solo máximo, el mismo se situaba entre pH 3 y 3,5.

En EMA: 4 pacientes tenían 2 máximos y tres tenían curvas planas. Estos tres últimos pacientes en los períodos anteriores tenían curvas con dos máximos, y en EMA el pH que mostraron fue de 1,6, 1,9 y 2,5. El primer máximo se presentaba entre 1,5 y 2 y el segundo entre pH 3 y 4,5.

b) *Gastritis atrófica*

De los 10 pacientes, se observaron las siguientes modificaciones en los distintos períodos:

En RG: 2 pacientes tenían tres máximos, en 6 había 2 máximos y en 2 las curvas eran planas,

sin máximos. El primer máximo se situaba entre pH 2 y 2,5 y el segundo entre pH 4 y 4,5. En dos pacientes la actividad era muy débil, con curvas mal definidas.

En este período el pH, excepto en un paciente que era de 4,5, en los restantes era superior de 6,6 y llegaba hasta 8,4.

En EBA: En 2 pacientes se encontraron 3 máximos de actividad proteolítica (uno de estos también tenía tres máximos en RG).

En 6 pacientes existían dos máximos y en dos pacientes las curvas eran planas, (estos últimos pacientes en RG mostraban actividad proteolítica). El primer máximo se situaba entre pH 1,5 y 2,5; el segundo entre pH 3,5 y 5. El tercer máximo en los dos pacientes que lo presentaban estaba en pH 4 y 5. Dos pacientes del total tenían el pH del jugo gástrico en este período alrededor de 2 y los restantes lo presentaban mayor de 7.

En EMA: 7 pacientes presentaron curvas con 2 máximos, 1 con un máximo y 2 con curvas planas (uno de estos últimos tenía curva plana también en EBA). El primer máximo se encontraba entre pH 1,5 y 3 y el segundo entre pH 3 y 4,5. El paciente con un máximo, lo presentaba a pH 4. Tres del total de los pacientes tenían el pH del jugo gástrico cerca de 2 y los restantes lo tenían por encima de 6. (Figura 7, cuadro).

CUADRO

ACTIVIDAD PROTEOLITICA EN GASTRITIS

CRONICAS

No. casos	Superficial 7			Atrófica 10		
	RG	EBA	EMA	RG	EBA	EMA
Con 3 máx.	1	—	—	2	2	—
Con 2 máx.	5	3	4	6	6	7
Con 1 máx.	—	3	—	—	—	1
Sin máx.	1	1	3	2	2	2

El gastroacidograma informó que se trataba de un proceso gástrico avanzado en 9 de los pacientes y sólo en uno se informó como proceso gástrico ligero.

DISCUSION

Primeramente hemos de señalar que los resultados obtenidos desde el punto de vista anatomopatológico (gastritis crónicas superficiales y atróficas) no mostraron una diferencia definida entre sí, en las curvas de la actividad proteolítica y esto se puede atribuir a dos hechos principales: 1) que el tiempo que medió entre la biopsia y la realización de la actividad proteolítica fue a veces de meses y 2) que la cápsula de Crosby era situada solamente bajo control fluoroscópico en la gran mayoría de los pacientes; y es bien conocido la gastritis segmentaria, o sea, en algunas zonas más intensa que en otras o inclusive normal en unas zonas y patológica en otras.

La presencia de un tercer máximo de actividad en el 23% de los pacientes (4 casos) con gastritis

crónica, en los períodos de RG y/o EBA, similar a lo reportado en el 85% de los ulcerosos por Taylor¹ habla en favor de los planteamientos sobre mecanismos comunes fisiopatológicos para ambos procesos.

La desaparición de este tercer máximo en EMA, así como la desaparición del segundo y a veces de todos los máximos ante la estimulación máxima con histamina, permite pensar que las células productoras de las proteasas responsables de estos máximos se inhiben ante los estímulos, lo cual se explica por la teoría de Vvedensky² según la cual la inflamación crónica, presente en las gastritis, es un excitante permanente que cambia la reactividad de las células efectoras encargadas de producir el 3er. máximo principalmente. Al parecer, este fenómeno no afecta en el mismo grado a las células parietales u oxínticas, ya que se han observado casos en que existía acidez sin la presencia de actividad, aunque esto no siempre ocurre así, pues se ha observado actividad en pacientes con aclorhidria.

SUMMARY

Borisov Zhnev, S. et al. *A study on the proteolytic activity of gastric juice in patients with chronic gastritis.* Rev Cub Med 13: 5, 1974.

Seventeen patients with atrophic or superficial chronic gastritis diagnosed through biopsy were studied. There was no definite relationship between the type of gastritis and the curves of proteolytic activity which we assume. This is due to the fact that the biopsy was reinóte, occasionally in months, from the moment of the proteolytic activity, and that it was only performed under fluoroscopic control, without being able to predict the status of the remaining mucosa. It was observed that in the maximum elimination of the acid (MEA), no patient was found with three maximums of activity and, even in the case of the patients who showed them in the gastric residues (GR) and/or basal elimination of the acid (BEA), they did not show them in BEA or in histamine poststimulation period, which was imputed to an inhibitory status of the effector cells; it is explained by the Vedensky's theory, which establishes that chronic inflammation changes the reactivity of these effector cells, since it suppresses their function. The fact that there was no activity with a low pH compels us to assume that the degree of inhibition of the oxintic cells does not take place as definitely as in the main ones. On the other hand, the fact that there was activity with achlorhydria was sometimes imputed to the fact that the main cells were atrophied more lately than the parietal ones. Therefore, pepsinogen production continued and it was artificially activated by adding C1H, according to the Anson's and Mirky's technique.

Borisov Zherev, S. et al. *Elude de iactivité protéolitique du jus gnstriques chez des malades avec gastrite chronique*. Rev Cub Med 13: 5. 1974.

Les auteurs ont étudié 17 malades avec gastrite chronique superficielle ou atrophique. Il n'y a pas eu de rapport entre le type de gastrite et les courbes d'activité protéolitique. On sup- pose que cela soit dû à ce que la biopsie était faite très éloignée de l'activité proléolitique, et sous controle fluoroscopique, ne pouvant pas prédire l'état du reste de la muqueuse. Lorsqu'il y avait élimination d'acide (EMA), aucun malade avait 3 valeurs d'activité. Il est a noter que les malades présentant ces valeurs en (RG) et/ou élimination basal d'acide (EBA) ne pré- sentaient pas en EBA, ou la période de post-stimulation avec histamine, ce qui a été attribué á un état inhibitoire des cellules. Cela s'explique par la théorie de Vvedensky, selon laquelle l'inflammation chronique rchange la réactivité de ces cellules inhibant fnnelionnellement celle-li. Le fait qu'avec pH bas il n'y avait pas d'activité, fait supposer que le degré d'inhibition dans les cellules oxintiques ne se produit aussi définitivement que dans les cellules principales. Par ailleurs, le fait qu'avec achlorhydrie il y avait activité on l'attrihuaít á ce que les cellules principales s'atrophiaient plus tard que les cellules pariétales. Par conséquence. le pepsinogène rontinuait á se produire et on l'activait artificiellement en ajoutant C1H selon la technique d'Anson et Mirsky.

PESEME

Eopscob C., e flp. MsyieHHe npoxeojiHTJnecKofl aKTHBHOCra sejyiffoHHoro cosa y Oojibhxx xpoHinecKaM raetphtom. Eev cub Med 13: 5, 1974-

üpoBejioc* i3yqeHHe 17 (Sojibhxx noBepxHocTHHM ara aTpo\$aHeCKEM xpoHa- 'jecKui racTpaTOM, aaarHOB kotophx ohji nocTa&neH npa noMoma íaoncaa. He <5hjio onpése^eHHofl cb«3h uejsj \$opMofl racTpaTa a KpaBHMa nnoTeo- JIETB^fICKOñ aKTHBHOCrB, *ITO HOJiaraeTCH CBHcaHO C TeM \$aKTOM, HTO BO **MHorax** aayiaHX, Meajy nnoa3BepeHaeM óaoncaa a momchtom nnoTeoJiHTa- 'lecKofi aKTHBHOCrB npoxojnuio HecKOJibKO MecneB. KpoMe Toro, óaoncan nncasBojaJiaci jibuib non (JunoopocKomraecKaM KOHTpojieM, a sto He ho3bo- jihjio cocTasaTB npecTaB^eHiie o cocTOHHaa octsuibhoM racTa c.ra3HCTQO. Haó^Bfla^oci», 'ito npa MaKcaiajiBHOM BHflejieHha kbcjiOTH (MBK) He y oji- Horo as tíojüHHX He oTMeTa^ocB TpeX MaKcaMajiBHix BejnrqaH aKTHBHOCrH, npa^eM b c^y^ae íojibhxx y kotojhx ohh óhjib xejijio^HOM ocTarae a <5a3éüü>HOM BujiejieHHH khcjioth , He oTMeTBjmct npa da3aJiBHOM BHfle^eHaa kbcjiOTH ara b nepaoj nocjiejameñ cTino^yjiHixaH racTaiciHOM, *ito cbh3u- BaJia c aHraóHTopHHM cocToaHaeM 3\$eKTopHHX mietoK. 3to oñHcaaeTca Teopaefl BBejieHOKoro, corjiacHO KOTofo xpoHmecKoe BOcnaneHae Mean- eT pe aKTHBHOCrB 3TKX 9\$ieKT0pHHX JÜieTOK, (JyHKUHOHaJIBHO TOIWO3H KX. Tot \$aKT, HTO npa hb3kom pH He óhjio aKTHBHOCra, BeneT k npejmojiioxe- HHD, 'ITO CTeneHB ToPMOXSHH OKHHTH8JIBHHX KJieTOK He B03HHKaeT CT0JIB oiipejie;ieHHO KaK b c^ynae iviaBHXX. C ípyrofe ctopoh, tot \$aKT, *ito npa ax^oprapaz aKTHBHOCrB oraenajiacB aHorife, cbH3UBajia c TeM, hto rjiaBHue KJieTKa noimepraracB aTpo\$aB tíojiee n03jH0, nem napaeTajiBHue a cJiejiOBaTejiBHO, nnoa3BOjicTBO nencaHorena npojiojDKajioCB a cTaHOBH- jioCB aKTabHee npa homoihb acKycTBHHoro cnocoda - jodaB^eHiia coiviachO MeTOjnace AncoHa a MapcKoro.

BIBLIOGRAFIA

1. —Sorensen, S. P. 1907. Citado por Taylor, 4.—Takemura, M. 1909. Citado por Taylor, W. H. *Physiol Rev* 42 : 519, 1962.
2. —Michaelis, L. 1914. Citado por Taylor, 1962.
3. —Northrop, J. H. *J Gen Physiol* 13: 73, 1929-1930. Citado por Taylor, 1962.
7. —Dyckerhof, H. and G. Tewes. 1933. Citado por Taylor, 1962.
8. —Pope, C. G. and M. F. Stevens. 1951. Citado por Taylor, 1962.
- 5.—Hiravama, K. 1910. Citado por Taylor, 1962.
- 6.—Willstatter, K. and E. Bamann. 1929. Ci-
9. —Rnmer. 7.. 1954. Citado for Taylor, 1962.
10. —Penitschka. W. 1953. Citado por Taylor, 1962.
11. —Püsterer, H. G. 1955. Citado por Taylor, 1962.

12. —Taylor, W. H. *Biochem J* 71: 73, 1959.
13. —Taylor, W. H. *Biochem J* 71: 373, 1959.
14. —Taylor, W. H. *Biochem J* 71: 384, 1959.
15. —Taylor, U. H. *Physiol Rev* 42: 519, 1962.
16. —Kay, A. W. *Br Med J* 2: 77, 1953.
17. —Anson, M. L. and A. E. Mirsky. *J Gen Physiol* 16: 59, 1932.
18. —Vvedensky, N. E. Estímulo, inhibición y narcosis. Monografía 1901.