

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LXIII

15 DE NOVIEMBRE DE 1956

NUMERO 3

REVISIONES DE CONJUNTO

IMPORTANCIA FISIOPATOLOGICA DEL COBRE

J. MANUEL DE PALACIOS MATEOS.

Instituto de Investigaciones Médicas. Prof.: C. JIMÉNEZ DÍAZ.
Clínica Médica Universitaria. Prof.: V. GILSANZ.

Dentro del amplio y mal conocido capítulo de los micronutrientes u oligoelementos, cuerpos a los que agrupamos arbitrariamente bajo esta denominación, por encasillarlos de algún modo, y basándonos no en una comunidad de funciones, sino en su común escasez (ya que su cuantía llega a ser de 1×10^{-12} gramos por gramo de tejido), figura y destaca el cobre, cuya existencia en los seres vivos fué demostrada por primera vez por HARLESS (1847), que lo encontró en la hemocianina existente en los moluscos. Desde entonces, y en especial desde los trabajos de ELVEHJEM y colaboradores en 1924, algunos autores han dedicado su atención al estudio de este elemento; pero su número ha sido en realidad escaso y sus trabajos no todo lo fructíferos que hubiera sido de desear, por lo que en la actualidad sabemos relativamente poco sobre el papel fisiológico del cobre y sobre la trascendencia que las alteraciones de su metabolismo pueden tener. Y, sin embargo, lo poco que sabemos indica que sus funciones metabólicas pueden poseer una importancia insospechada en la hora presente, acuciando así a practicar nuevas investigaciones sobre él.

El cobre está ampliamente representado en la naturaleza; así, el agua del mar lo contiene en cantidad de 1×10^{-11} , las plantas contienen de 3 a 40×10^{-6} , la sangre de los peces tiene de 3 a 23×10^{-5} , en la leche de los diversos animales hay de 2 a 5×10^{-1} , etc., etc. En los seres vivos entra a formar parte de una serie de metaloenzimas, es decir, de complejos del metal y una proteína en los que la unión de ambos se realiza fijándose una cantidad determinada de cobre a cada molécula proteica, de modo constante, y de manera lo suficientemente firme para que la diálisis no pueda separarlos. La especificidad del complejo se pone de manifiesto por la pérdida de toda su actividad biológica si se separa

el cobre de la proteína, demostrándose así que se trata de verdaderos enzimas cuyo cofactor es el cobre y no de complejos enzimo-cúpricos en los que la unión es más laxa y la función enzimática no requiere la presencia del cobre unido a la proteína.

Entre las cuproproteínas aisladas en los diversos seres vivos figuran: la *hemocianina*, existente en el *Helix pomatia*, *Octopus vulgaris*, *Loligo pealei*, etc., que contiene 2,45 gammas de cobre por gramo y en la que el cobre actúa igual que el hierro en la hemoglobina, de tal modo, que la capacidad de transporte de oxígeno es rigurosamente proporcional a su cuantía; la *hemocupreína* de los hematíes bovinos, que contiene 3,4 gammas de cobre por gramo; la *hepatocupreína* del hígado de algunos rumiantes, cuyo contenido en cobre es de 2,5 gammas por gramo; la *proteína portadora de cobre*, de la leche de vaca; la *butiril-Coenzima A dehidrogenasa*, que contiene un 0,35 por 100 de cobre y que es la encargada de catalizar el primer paso de la oxidación de los ácidos grasos de 3 a 8 átomos de carbono; la *tirosinasa*, con 0,25 por 100 de cobre, que cataliza la oxidación de la tirosina a dihidroxifenilalanina; la *uricasa*; la *ácido ascórbico oxidasa*; la *turacina*, pigmento existente en las plumas de un pájaro sud-africano y que contiene un 7 por 100 de cobre, y, por último, pero con máxima importancia, la *cérulo plasmina*, existente en el plasma humano.

METABOLISMO DEL COBRE.

En la casi totalidad de los tejidos del hombre se encuentra cobre, en cantidades que varían entre 2 y 8 gammas por gramo. La riqueza máxima en cobre corresponde al hígado (7-8 gammas por gramo), siguiéndole el sistema nervioso, y siendo, en cambio, muy escasa su cantidad en los músculos y en el esqueleto, aunque la mayor cantidad de tejido de estos elementos haga que la cantidad absoluta de cobre en ellos supere a la del hígado. En total, el cuerpo humano contiene de 150 a 200 miligramos de cobre.

El contenido en cobre de una dieta normal oscila entre dos y diez miligramos diarios, de los cuales se retiene de un 5 a un 40 por 100, perdiéndose el

resto por las heces (CARTWRIGHT). Los balances efectuados en el hombre parecen indicar que basta con 2 miligramos diarios para que no pueda hablarse de carencia, salvo quizá en el embarazo, durante el cual las necesidades aumentan, puesto que el feto requiere 0,1 miligramos de cobre por kilo de peso; este aumento de necesidades se compensa fácilmente gracias a producirse en la embarazada una mayor absorción del cobre ingerido. Desconocemos aún de qué depende la absorción del cobre y cómo se regula.

El cobre absorbido se almacena parcialmente en el hígado en forma aún desconocida, ya que las distintas cupro-proteínas aisladas en él existen en cantidades tan ínfimas, que no justifican el alto contenido en cobre que antes hemos mencionado. Pasa también a los tejidos y a la sangre, uniéndose a la fracción ceruloplasmina. Respecto a la eliminación, se efectúa por la orina y por las heces. Por la orina se pierde una cantidad muy constante e independiente de la alimentación o de la sobrecarga, oral o parenteral, de cobre, cantidad que varía entre 0 y 70 gammas por veinticuatro horas (VAN RAVESTEIN encuentra eliminaciones de 0 a 12 gammas por 100 c. c., y en los niños, ROSS y RABINOWITCH, de 4 a 52 gammas por 100 c. c.). En contra de esta constante de la pérdida urinaria, la eliminación por las heces varía notablemente, siendo en general directamente proporcional al aporte. Gran parte de este cobre fecal procede del ingerido y no absorbido; pero otra fracción es de procedencia endógena, como lo demuestra el que la eliminación aumente después de la sobrecarga de cobre por vía parenteral. Los estudios de MAHONEY parecen probar que este cobre se elimina fundamentalmente por la bilis (de ahí la retención de cobre existente en la ligadura del colédoco) y también por el jugo intestinal.

En la sangre el cobre se encuentra repartido de modo prácticamente uniforme entre los hematíes y el plasma. La cifra normal de cobre en el suero varía ligeramente según unos y otros autores (cuadro I); en mi experiencia la cifra media para ambos sexos es de 137 gammas por 100 c. c. (126 en el hombre y 149 en la mujer), pudiendo variar, como límites extremos, entre 90 y 190 gammas por 100.

CUADRO I

Cifra normal de cobre en el plasma
(Gammas por 100)

VALLEE	100 a 140.
GUBLER	68 a 161.
BODANSKI	92 a 134.
DARBY	90 a 150 en el hombre.
	100 a 160 en la mujer.
NIELSEN	110 a 120 en el hombre.
	123 a 160 en la mujer.
PALACIOS	90 a 190 en ambos sexos.

Es notable la constancia de esta cifra, que no se influye de modo apreciable por la ingestión de alimento ni tampoco varía en el curso del día (CARTWRIGHT), ni es influenciada por la edad ni por el ciclo menstrual en la mujer. Otra característica es su extremada constancia en cada sujeto (fuera de circunstancias patológicas), de tal modo que al repetir la determinación al cabo de muchos meses las cifras obtenidas son exactamente las mismas (VALLEE, nosotros). Esta es una de las pruebas de que la cupremia ha de tener una considerable importancia, cuando tan rigurosa es su regulación.

El 95 por 100 (GUBLER) del cobre existente en el suero se encuentra firmemente unido a una proteína de peso molecular 151.000, que se comporta como una globulina alfa-dos y que fué aislada por HOLMBERG y LAURELL, quienes le dieron el nombre de *ceruloplasmina*. Cada molécula de esta proteína va unida a 8 átomos de cobre, de tal modo, que contiene un 0,32 por 100 de éste, o sea, una cantidad equiparable a la de hierro en la hemoglobina.

El 5 por 100 restante aparece unido en forma laxa a la albúmina (y eventualmente a otras proteínas, según BEARN). Parece probado que, al absorberse, el cobre se une primero de esta forma laxa, siendo luego transferido, a las cuatro o seis horas, a la ceruloplasmina.

Los estudios con cobre radioactivo (Cu^{64}) parecen indicar que en el interior de los hematíes el cobre se encuentra también en dos formas, una fija y otra lábil; ésta mantendría un equilibrio con la fracción lábil del cobre sérico, mientras que las fracciones fijas, del plasma y de los hematíes, no podrían pasar a la membrana globular. Respecto a qué compuestos cúpricos serían los formados en el interior de los hematíes, poco es lo que en la actualidad se sabe. Parece muy dudoso que en los hematíes humanos exista hemocupreína, presente en los hematíes bovinos y en los de la oveja y el caballo (KEILIN y MANN).

Algunos autores consideran que el cobre se uniría también a la metaloglobulina beta-uno (fracción IV-7) del plasma que normalmente va unida al hierro. Pero aunque esto es posible "in vitro", parece difícil que ocurra "in vivo", pues al pH sanguíneo la afinidad de esta globulina por el hierro es muy grande.

FUNCIONES METABÓLICAS DE LOS COMPUESTOS CÚPRICOS.

Es aún muy poco lo que conocemos sobre las funciones que los compuestos de cobre ejercen en el metabolismo animal. Se sabe que la ceruloplasmina se comporta como una polifenoloxidasas, siendo capaz de oxidar a la parafenilendiamina y a la benzidina de modo tal, que por la capacidad oxidante de un suero sobre estas sustancias puede juzgarse acertadamente de su riqueza en cobre. Puede que el cobre intervenga en la actividad del sistema de la citocromooxidasas, aunque esto no esté aún demostrado; y es posible que juegue un papel en los fenómenos de mielinización de las fibras nerviosas.

La actividad mejor conocida es su participación en la absorción y el metabolismo del hierro y, seguramente por intermedio de éste, en los fenómenos de la eritropoyesis. Así, la anemia ferropénica que se produce en las ratas criadas con leche de vaca no se cura si se las da sólo hierro, cediendo, en cambio, si se adiciona al hierro cobre, en cantidad de 0,05 miligramos por cada 0,5 miligramos de hierro (WADDEL, STEENBOCK, ELVEHJEM y HART). Este fenómeno, observable sólo en ratas jóvenes (HEILMEYER), parece deberse a que el cobre es necesario para que el hierro se una a la porfirina en la formación del núcleo hem (HANDOVSKY). Quizá por ello, la carencia de cobre en la rata produce una anemia hipocrómica, generalmente microcítica, que coincide con una hiperplasia normoblástica de la médula ósea y se acompaña de debilidad general, despigmentación y disminución de las actividades de ciertos sistemas enzimáticos, especialmente citocromo, citocromo-oxidasas y catalasa. Cuadros semejantes se observan en otros animales, destacando por su gran sensibilidad a la carencia de cobre los herbívoros; basta que los

pastos sean pobres en cobre (DAVIS, 1947) o ricos en molibdeno (que se comporta, al igual que el cinc, como un antagonista del cobre) para que el ganado enferme, curando sólo mediante la administración de sales cúpricas.

En el perro, VAN WYK y colaboradores (1953) observaron que la carencia de cobre causa una anemia normocítica y normocrómica, apareciendo en la médula indicios de una defectuosa maduración de la serie roja, cosa que les hace pensar que, aparte de que el cobre pueda ser necesario para la formación de la hemoglobina, en el perro al menos parece necesitarse para que se forme un número normal de hematíes y para que éstos maduren.

En el cerdo, WINTROBE y colaboradores encuentran que la carencia de cobre produce, además de alteraciones esqueléticas que luego comentaremos, una anemia microcítica e hipocrómica, acompañada de leucopenia con neutropenia, hiperplasia normoblástica de la médula y disminución de la sideremia, paralela a la baja de la cupremia.

Todos estos trabajos parecen coincidir en la apreciación de que en los animales la falta de cobre perturba el metabolismo del hierro, bien sea interfiriendo su absorción en el intestino (WINTROBE), bien sea impidiendo su utilización en la médula ósea. A ello se une, según todas las posibilidades, una alteración de los elementos eritro y leucopoyéticos. BUSH considera que en la carencia de cobre la vida de estas células hemopoyéticas se acorta considerablemente, al tiempo que poseen una actividad restringida o, al menos, una incapacidad para incrementar su función si surge la necesidad de hacerlo, siendo ambas cosas la causa de la anemia.

En el hombre no está probado que la carencia de cobre tenga consecuencia hematológica alguna, no siendo ni siquiera capaz de hacer disminuir la cifra de cobre en suero. Así, manteniendo a deficientes mentales seis meses a dieta láctea, de escasisimo contenido en cobre, no se logra producirles modificación alguna.

Cobre y metabolismo óseo.—Además de las alteraciones hematológicas que acabamos de mencionar, se observan en los animales en carencia de cobre alteraciones óseas, estudiadas fundamentalmente por BAXTER y VAN WYK en sus trabajos en perros. Los huesos del animal carente se caracterizan por su cortical delgada, sus finas trabéculas y el ensanchamiento de las epífisis, a lo que se suma la fácil producción de fracturas espontáneas. Microscópicamente se ve que hay una reabsorción ósea exagerada (sobre todo en las porciones internas de la cortical y en las metafisis) y una disminución de la formación de osteoide. La composición mineral del hueso es normal, siendo también normales las cifras sanguíneas de calcio, fósforo, fosfatasas y vitamina D. Se trata, por tanto, de una osteoporosis difusa, sin alteración primaria del mecanismo de la calcificación (BAXTER).

VARIACIONES FISIOLÓGICAS DE LA CUPREMIA.

En el recién nacido la cifra de cobre en el plasma es baja, alrededor de 50 a 75 gammas por 100, en tanto que en los hematíes la cifra es igual a la normal del adulto (120-140 gammas por 100) y el cobre tisular está elevado. Se alcanzan luego las cifras normales del adulto, que ya he mencionado y que, como decía, son muy constantes, no variando, fuera de enfermedad, sino durante el embarazo. En el curso de éste se va elevando el cobre sérico hasta lle-

gar en las últimas semanas a cifras de 250 a 300 gammas (NIELSEN), descendiendo a lo normal en los quince o veinte días que siguen al parto. Es interesante el hecho de que el cobre parece no atravesar la placenta, siendo pequeña su cifra en la sangre del cordón umbilical.

VARIACIONES PATOLÓGICAS.

Diversas enfermedades determinan variaciones de la cifra de cobre en el suero, que algunas veces disminuye, y otras, las más, aumenta.

HIPOCUPREMIAS.

Se encuentra hipocupremia en:

a) *Las nefrosis.* Según demostraron CARTWRIGHT y GUBLER, en las nefrosis existe una amplia eliminación urinaria de cobre por perderse ceruloplasmina, junto a otras proteínas, por el riñón. La disminución de la cifra de cobre en plasma se considera un fenómeno secundario a esta pérdida.

b) *Hipoproteinemia idiopática;* en algunos casos de este infrecuente proceso se encuentra hipocupremia, que GUBLER atribuye a una incapacidad para la formación de ceruloplasmina.

c) *Sprue;* GUBLER encuentra hipocupremia, moderada, en algunos casos.

d) *Enfermedad de Wilson.* La única enfermedad indudablemente relacionada con el metabolismo del cobre (aunque esto no quiere decir que sea la alteración del cobre la causa del proceso), es la de Wilson, en la que, según demostró HAUROWITZ en 1930 y confirmaron luego GLAZEBROOK y CUMMINGS, etc., la cantidad de cobre en el cerebro y en el hígado llega a ser diez o más veces mayor de la normal, existiendo aumentos de menor cuantía en los demás tejidos, de modo que la cifra total de cobre en el cuerpo es hasta 30 veces la normal.

La eliminación urinaria de cobre se eleva de la cifra normal de 0 a 70 gammas a 100, a 500, incluso a 1.000 gammas por veinticuatro horas (EARL encuentra eliminaciones de 59 gammas por 100 c. c.; CUMMINGS, 400 gammas diarias, y GILSANZ, SEGOVIA y CASTRO MENDOZA, 348 y 210 por veinticuatro horas en los dos casos por ellos estudiados). En cambio, la cupremia es baja, según señalaron BEARN y KUNKEL y hemos confirmado muchos; así, en los casos estudiados por mí la cupremia fué, por término medio, de 61 gammas por 100 c. c. (34, 56 y 94 gammas, respectivamente, en los tres enfermos estudiados), o sea, claramente inferior a la normal. Parece demostrado que esta hipocupremia se debe a una falta de ceruloplasmina (SCHEINBERG y GITLIN), por lo que predomina el cobre unido laxamente a las proteínas (o cobre de reacción directa) sobre el más fijo, o de reacción indirecta. Esto hace pensar que la baja cupremia no se debe a la pérdida urinaria, puesto que el cobre eliminado por la orina no aparece unido a ceruloplasmina, sino combinado con aminoácidos.

La patogenia de este proceso es aún oscura. Los trabajos de ZIMDAHL, HYMAN y COOK hablan en favor de que el trastorno resida en un aumento de la absorción intestinal del cobre, ya que estos autores, dando una dieta que contenía de 3 a 6,8 miligramos diarios de cobre, encuentran que los normales retienen en tres días de 79 a 140 gammas, mientras que los enfermos de Wilson retenían de 600 a 1.800. Por su parte, MATTHEWS (1954), trabajando con co-

bre radioactivo (Cu^{64}) encuentra también un aumento de absorción intestinal en los casos de Wilson, pensando que esta alteración, asociada a alguna anomalía en el transporte plasmático del cobre, explica la producción de los depósitos cúpricos en el hígado y sistema nervioso.

Para otros autores el defecto fundamental sería una formación defectuosa de ceruloplasmina o una falta de cesión a ésta del cobre recién absorbido. EARL y colaboradores, y BEARN y KUNKEL, trabajando también con cobre radioactivo, no consiguen obtener ningún aumento de la absorción intestinal en los Wilson y encuentran que en ellos el cobre recién administrado (tanto por vía oral como por vía parenteral) se une, igual que en los normales, a la fracción albúmina, que llega a mantener unida a ella del 74 al 96 por 100 de cobre plasmático. Pero unas horas más tarde, en los normales, este cobre ha pasado a la ceruloplasmina (beta-globulina), mientras que en los enfermos de Wilson continúa unido a la albúmina. Puede que éste sea el trastorno fundamental de esta afección, ya que así como el cobre de la ceruloplasmina está firmemente unido a ésta y por ello es difícil que pase a los tejidos, el unido a la albúmina es fácilmente disociado de ella, pudiendo así unirse a las proteínas tisulares.

Por tanto, según estos autores, el depósito cúprico en los tejidos es secundario a la falta de cesión del cobre absorbido, a la ceruloplasmina. Esto, a su vez, podría deberse o bien a una escasa formación de ésta, o bien al fracaso de los sistemas encargados de separar el cobre de la albúmina y cederlo a la globulina, sistemas que es muy posible que residan fundamentalmente en el hígado. Según este orden de ideas, la enfermedad de Wilson no sería sino una *hepatopatía* en la que las alteraciones de estos elementos perturban el metabolismo del cobre, que secundariamente se deposita en los tejidos para los que tiene mayor afinidad, produciéndose así las lesiones extrapiramidales.

Finalmente, para UZMAN el hecho central sería una alteración en los sistemas enzimáticos encargados del metabolismo de los aminoácidos dicarboxílicos, que daría lugar a la formación de péptidos con gran afinidad para el cobre, al que arrastrarían a los tejidos.

HIPERCUPREMIAS.

Los procesos en los que aumenta el cobre en el plasma (y no en los hematíes), son mucho más numerosos que aquellos en que disminuye. En todos ellos, por lo hasta ahora sabido, el aumento se hace a expensas de la ceruloplasmina o fracción indirecta.

Entre ellos figuran:

a) *Las cirrosis hepáticas.* En mi experiencia, que coincide con los datos de la literatura, todos los tipos de cirrosis hepática se acompañan, salvo rara excepción, de una elevación de la cupremia, que de la cifra normal de unas 137 gammas, asciende a una media de 277, llegando en algunos casos a 400 gammas por 100 c. c.

b) *Las hepatitis infecciosas.* Diversos autores han encontrado hipercupremias moderadas en las hepatitis. En los casos estudiados por mí, la cifra media fué de 172 gammas por 100 c. c., encontrándose, por tanto, dentro del límite normal de variación. Precisamente esta escasa elevación, asociada a la gran subida de la sideremia (que en cambio es mucho menor en las cirrosis) hacen que, juzgando por los datos que hasta hoy poseo, considere estas determina-

ciones de considerable valor en el diagnóstico entre hepatitis de evolución tórpida y cirrosis ya establecida.

c) *En las ictericias obstructivas* suelen encontrarse cifras altas de cobre en suero, aunque no de modo tan constante como algunos autores han afirmado.

d) *En la hemocromatosis.* Coincidiendo con lo ya visto por otros, en los casos de hemocromatosis que he estudiado he encontrado cifras sumamente elevadas de cobre, con una media de 337 gammas.

e) *En la amaurosis familiar* (atrofia óptica de LEBER). No he encontrado en la literatura referencia alguna a la existencia de hipercupremia en este raro proceso; y, sin embargo, en los dos casos estudiados por mí (gracias a la amabilidad del Dr. LEY) las cifras fueron altas, 200 y 262 gammas, respectivamente.

Este proceso es de carácter hereditario recesivo ligado al sexo, ya que es transmitido por la mujer y padecido casi únicamente por el hombre, aunque no falten casos femeninos descritos, como los de HORMUTH, los de BELL, etc. Suele comenzar en la adolescencia o poco después, iniciándose de modo lento unas veces y agudo otras, y en forma casi siempre bilateral. El enfermo aqueja visión borrosa que aboca a una ambliopía central con visión periférica conservada, demostrándose en la exploración un escotoma central, que a veces es sólo unilateral, existiendo en el otro ojo sólo pérdida de visión para los colores.

Con frecuencia estas alteraciones se asocian a epilepsia (LEBER, etc.), defectos mentales, sindactilia, etcétera, habiéndose observado formas de transición a las ataxias heredo-familiares. ¿Qué relación puede tener con todo ello la hipercupremia encontrada en mis casos? Sólo un estudio detenido de nuevos casos, que no he tenido ocasión de hacer, podrá contestar a esta pregunta, quitando o confirmando a mi hallazgo su hipotética importancia.

e) *Nefritis.* En contraste con su descenso en las nefrosis, el cobre se eleva en las nefritis, quizá como una manifestación más del fracaso de la función renal.

f) *En las infecciones* se encuentra una hipercupremia, acentuada en mis casos (299 gammas de cifra media) y menos acusada en los de otros autores como GUBLER.

g) *En las hemopatías;* tanto en las leucemias (agudas y crónicas) como en las anemias perniciosas y aplásicas se han descrito cifras altas de cobre en sangre.

h) *En la esquizofrenia* se ha encontrado una hipercupremia que desaparece si el enfermo mejora mediante un tratamiento de electroshock.

i) En otros muchos procesos: carcinomas, Hodgkin, linfoma, anemia mediterránea, hipertiroidismo, artritis reumatoide, etc., se han encontrado también elevaciones, más o menos marcadas, del cobre sérico.

* * *

Parece seguro que las alteraciones de un elemento normalmente tan estable como el cobre en el suero deben de tener una significación; pero, desgraciadamente, en la actualidad no sabemos cuál puede ser ésta. Son varias las hipótesis que pueden formularse; pero ninguna cuenta con hechos que la apoyen y, por lo tanto, no pasan de ser ejercicios mentales, de dudosa utilidad actual. En realidad, en tanto no sepamos qué funciones cumplen los fermentos

empíricos en el metabolismo normal, nos será difícil poder valorar y enjuiciar debidamente sus variaciones patológicas.

BIBLIOGRAFIA

- BAXTER, J.; VAN WYK, J.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 93, 31, 1953.
BRAN, A.; KUNKEL, H.—J. Clin. Invest., 33, 400, 1954.
BRAN, A.; KUNKEL, H.—J. Clin. Invest., 31, 616, 1952.
BRAN, A.—Am. J. Med., 443, 15, 1953.
BRAN, A.; KUNKEL, H.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 85, 4, 1954.
BUSH, J.—J. Exper. Med., 103, 701, 1956.
CARTWRIGHT, G.—En Copper Metabolism. Baltimore, 1950.
CARTWRIGHT, G.—Blood, 2, 111 y 256, 1947.
CARTWRIGHT, G.—Blood, 3, 501, 1948 y J. Clin. Invest., 33, 1487, 1954.
DANBY, W.—Jour. Am. Med. Ass., 142, 1288, 1950.
DENNY-BROWN, D.; PORTER, H.—New England J. Med., 245, 917, 1951.
DUCCI, H.; SPOERER, A.; KATZ, R.—Gastroenterology, 22, 1, 1952.

- EARL, C.; MOULTON, M.; SERVENSTONE, B.—Am. J. Med., 17, 205, 1954.
EARL, C.—Lancet, 1, 234, 1954.
ELVEHJEM, C.—Physiol. Rev., 15, 471, 1935.
GILSANZ, V.; SEGOVIA, J.; CASTRO MENDOZA, H.—Rev. Clin. Esp., 54, 212, 1954.
LAHEY, M.; GURLER, G.; CARTWRIGHT, G.; WINTROBE, M.—J. Clin. Invest., 32, 322, 329 y 405, 1953.
LANGE, J.—Verhand. der Deut. Gesellsch. für Verdauungs- und Stoff. Krank., 17, 78, 1953.
MAHONEY, J., y cols.—J. Lab. Clin. Med., 46, 702, 1955.
MARKOWITZ, H.—J. Clin. Invest., 34, 1498, 1955.
MATTHEWS, W.—J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 17, 242, 1954.
NIELSEN, A.—Acta Med. Scand., 118, 84, 87 y 92, 1944.
PORTER, H.—Arch. Biochem., 31, 262, 1951.
ROSS, R.; RABINOVITCH, D.—J. Biol. Chem., 111, 753, 1935.
SCHEINBERG, I.; GITLIN, D.—Science, 116, 484, 1952.
SCHULTZ, M.—Physiol. Rev., 20, 37, 1940.
SPILLANE, J.; KEYSER, J.; PARKER, R.—J. Clin. Pathol., 5, 16, 1952.
SURGENOR, D., y cols.—J. Clin. Invest., 28, 73, 1949.
VAN RAVESTEIN, A.—Acta. Med. Scand., 118, 163, 1944.
VAN WYK, J.; BAXTER, J., y cols.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 93, 41, 1953.
WINTROBE, M.—Blood, 7, 2, 1952.

ORIGINALES

LA CATEPSINA GASTRICA EN AYUNAS Y TRAS EL ESTIMULO EN NORMALES Y ENFERMOS

M. DÍAZ-RUBIO, F. SEGOVIA y A. DE LAS MORENAS.

Clinica Médica Universitaria de Sevilla.
Catedrático: Doctor M. DÍAZ-RUBIO.

La importancia de la segunda proteasa gástrica, considerada por FREUDENBERG y BUCHS como una catepsina, y cuya cinética hemos expuesto en otros trabajos, se deduce no sólo de su propia naturaleza, sino del pH en el cual actúa. En efecto, no pocas veces en sujetos normales, y con mayor motivo en estados patológicos, el pH del jugo dista mucho del óptimo de actuación de la pepsina propiamente dicha, y más aún en la intimidad del bolo alimenticio, a pesar de lo cual la proteólisis no se altera. Era por ello preciso, una vez considerada la cinética de dicha proteasa, estudiar su contenido en los jugos gástricos en ayunas y tras estímulos distintos, así como su conducta en relación al grado de acidez del jugo. Ello es lo que exponemos en este trabajo.

MÉTODO.

Las medidas de pH se hicieron con el ionómetro de Lautenschlager, empleando como electrodos los de quinidrona y calomelanos saturados. Para la determinación de catepsina se utilizó el reactivo del fenol de Folin y Ciocalteu, haciéndole obrar sobre el filtrado del jugo previamente tratado con ácido tricloroacético, siguiendo la técnica señalada en otro trabajo. La lectura se hizo por fotolorimetría, a favor de la curva de calibración obtenida con una solución de tirosina. Todas

las determinaciones con el sistema completo—tampón pH 3,3, más 1 c. c. de sol. de edestina, más 0,2 c. c. de jugo—fueron testificadas con dos pruebas en blanco, ambas en el mismo sistema, sin adición de jugo una y sin sustrato la otra. Dada la cinética de esta proteasa se hizo la digestión "in vitro" durante 10 minutos a 40 grados.

La cantidad de fermento contenida en cada muestra de jugo la expresamos en unidades, considerando como *unidad de catepsina la cantidad de enzima que libera un miligramo de tirosina, de un sustrato de edestina tamponado a pH 3,3, en las condiciones de la experiencia.*

RESULTADOS.

1. *Conducta de la catepsina gástrica en ayunas.*—Como se ve en el cuadro I, la cifra de esta proteasa en ayunas se movió en nuestros casos entre 0,5 unidades la mínima y 4,2 la máxima, correspondiendo aquélla a un enfermo afecto de psiconeurosis y ésta a un síndrome gastroenterocólico de punto de partida anxial. Ambas cifras sobrepasan ampliamente, y en ambas direcciones, las cifras límite encontradas en los normales. En efecto, en los 13 sujetos sanos explorados osciló entre 1,7 unidades y 2,7 como cifras extremas, con una media de 2,2. Ello supone, por consiguiente, la existencia de estados tanto de subfermencia como de hiperfermencia, en lo que atañe al contenido en catepsina del jugo gástrico en ayunas.

Un estado de franca *subfermencia*, con cifras francamente bajas de catepsina en ayunas, lo hemos encontrado con absoluta constancia en nuestros casos de *cáncer gástrico* y de *desnutrición proteica con edema de hambre* más o menos intenso. En el primero, la cifra media fué de 1,02 unidades, con una máxima de 1,4 y