

epícricos 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.  
 BEARN, A.; KUNKEL, H.—J. Clin. Invest., 33, 400, 1954.  
 BEARN, A.; KUNKEL, H.—J. Clin. Invest., 31, 616, 1952.  
 BEARN, A.—Am. J. Med., 443, 15, 1953.  
 BEARN, A.; KUNKEL, H.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 85, 44, 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.  
 DENNY, 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.; GUBLER, G.; CARTWRIGHT, G.; WINTROBE, M.—J. Clin. Invest., 32, 322, 329 y 405, 1953.  
 LANGE, J.—Verhandl. der Deut. Gesellsch. für Verdauungs und Stoff. Krank., 17, 78, 1953.  
 MAHONEY, J., y cols.—J. Lab. Clin. Med., 46, 702, 1955.  
 MATKOWITZ, 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.  
 SCHULTZE, 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.

## ORIGINALS

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

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

Clínica 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 alimenario, 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 Lautenschager, 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 fotocolorimetría, 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 substrato 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 milligramo de tirosina, de un substrato 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 anexial. 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

CUADRO I  
PH Y CONTENIDO DE CATEPSINA DEL JUGO DE AYUNAS EXPRESADO EN UNIDADES POR C. C.

Caso número	DIAGNÓSTICO	Catepsina u. p. c. c.	pH
1 (a)	Psiconeurosis	0,5	3,15
2 (a)	Hemiplejia (arter. luética)	0,5	7,3
3	Edema de hambre	0,58	8,0
4	Estenosis múltiple intestinal	0,7	—
5	Edema de hambre	0,6	7,7
6	Cáncer de estómago	0,8	8,0
7	Cáncer de estómago	0,86	7,7
8	Edema de hambre	0,9	8,55
2 (b)	Hemiplejia (arter. luética)	0,99	7,3
9	Ulcus gástrico	1,2	3,05
10	Ulcus duodenal	1,2	2,7
11	Neurosis	1,3	1,9
12	Convaleciente de sepsis	1,3	4,3
13	Cáncer gástrico	1,4	6,4
14	Ulcus duodenal (estenosis pilórica)	1,4	1,8
15	Ulcus duodenal	1,4	2,65
16	Tuberculosis pulmonar	1,46	3,7
17	Ulcus duodenal	1,5	1,4
18	Bronquiectasias	1,6	1,9
19	Tuberculosis pulmonar	1,7	5,0
20	NORMAL	1,7	1,75
21	Ulcus duodenal	1,7	2,3
22	Cirrosis hepática	1,7	2,2
23	NORMAL	1,75	2,0
1 (b)	Psiconeurosis	1,8	6,5
24	NORMAL	1,89	—
2 (c)	Hemiplejia (arter. luética)	1,9	2,1
25	Ulcus duodenal	1,9	2,0
26	Diabetes mellitus	1,9	4,6
27	Enfermedad de Addison	1,95	5,45
28	Convaleciente de neumonía	1,97	—
29	NORMAL	1,98	2,5
30	NORMAL	2,00	5,2
31	Ulcus gástrico	2,00	3,95
32	Tuberculosis pulmonar	2,04	2,3
33	Ulcus duodenal	2,04	1,7
34	Ulcus yuxtagipilórico	2,08	2,0
35	NORMAL	2,1	1,6
36	NORMAL	2,1	3,0
37	Ulcus duodenal	2,1	1,8
38	Ulcus duodenal	2,17	—
39	Ulcus duodenal	2,19	—
40	Ulcus gástrico	2,2	4,35
41	Gastritis. Esclerosis vascular	2,2	1,9
1 (c)	Psiconeurosis	2,2	3,1
42	Ulcus gástrico	2,29	1,95
43	Doble lesión mitral (inactiva)	2,3	2,25
44	Ulcus duodenal	2,3	1,75
45	Linfosarcoma mediastino	2,3	1,9
46	Gastroenterostomía por ulcer	2,32	—
47	Absceso trascavidad (ulcus perforado)	2,4	3,0
48	Ulcus duodenal	2,4	2,5
49	NORMAL	2,47	—
50	Neurofibromatosis	2,5	2,0
51	Ulcus duodenal	2,5	—
52	NORMAL	2,5	2,0
53	NORMAL	2,5	2,0
54	NORMAL	2,5	2,7
55	Gastritis. Cor pulmonale crónico	2,6	1,6
56	NORMAL	2,65	4,5
57	NORMAL	2,7	—
58	Ulcus duodenal	2,7	2,5
59	Ulcus duodenal	2,8	—
60	Tuberculosis pulmonar. Gastritis	3,0	5,5
61	Tuberculosis pulmonar	3,1	3,8
62	Ulcus duodenal	3,58	1,8
63	Síndrome digestivo de causa anexial	4,2	2,6

mínima de 0,8, y en los tres enfermos de edema de hambre que se exploró fueron las cifras aún menores, ya que la media era sólo de 0,69,

la máxima de 0,9 y la mínima de 0,58. Como en otro trabajo hemos visto, no cabe que la actividad catéptica del jugo en los enfermos can-

cerosos estuviese amortiguada por la presencia en cantidad de inactivadores naturales de la enzima, ya que éstos están también notablemente disminuidos en ellos. Por otro lado, y dado que en todos los casos que se exploró de ambos procesos, el pH del jugo fué, como era de esperar, francamente alto—entre 6,4 y 8,55—, cabría el pensamiento de una posible inactivación del fermento al variar el pH y sobre todo hacerse alcalino. Sin embargo, el hecho de que tales cifras bajas se den en un segundo extraído, tras un vaciamiento anterior del estómago, con un intervalo de tiempo inferior y con mucho al que es preciso para que la alcalinización inactive la enzima, y las bases anatómicas gástricas en ambos procesos, hace interpretar tal hipótesis y afermación del jugo como originada por una incapacidad de producción con patente base orgánica. La cifra sumamente baja de catepsina en jugo encontrada en el caso de estenosis múltiple intestinal, encuentra su explicación en tal orden de ideas, dada la carencia vitamínica y proteica secundaria que en él existía.

Tiene gran interés el hallazgo, dentro de tales estados de subfermencia, de casos en los cuales varía el contenido en catepsina del jugo de unos días a otros, a la vez que lo hace el pH, e incluso a pesar de mantenerse éste constante. Así en el caso número 2, un hombre joven con arteritis luética y hemiplegia por trombosis, mientras en una determinación (a) la cifra era francamente baja, de 0,5 unidades, ésta, aun siguiéndolo siendo, se dobló a 0,99 en otra hecha en día distinto (b), a pesar de ser el pH de 7,3 en ambas ocasiones. En cambio, en una investigación posterior con jugo de pH 2,1, existía una cifra normal de proteasa (c). Dada la independencia del lugar de producción de ambas secreciones, la de fermento y la de ClH, lo que puede explicar la diferente conducta de las muestras a y b en este caso, es justa la existencia de tales divergencias. Sin embargo, dado lo que sabemos respecto a la inactivación de la catepsina producida por alcalinización, es correcto asimismo pensar en este mecanismo como causa de las cifras bajas de dichas muestras, ante todo si se comparan con los datos de la última (c). Las diferencias entre las dos primeras podrían simplemente depender del tiempo de actuación. Los datos obtenidos en los jugos procedentes de estímulo confirman asimismo el papel de la alcalinización y su importancia para la clínica en este sentido.

En la ausencia de lesión orgánica gástrica no debe de pensarse, en razón de lo anterior, en la existencia en todos los casos de un paralelismo entre la altura del pH y cantidad de catepsina del jugo. Así en el caso número 1, un enfermo afecto de psiconeurosis, determinaciones en días distintos dieron resultados tan dispares como fué un contenido en catepsina de 0,5, 1,8 y 2,2 unidades, junto a pH, respectivamente, de 3,15, 6,5 y 3,1, expresivo de la falta de relación entre

ambos datos en determinados casos, y de que motivos puramente funcionales pueden causar variaciones no sólo del grado de acidez, sino de la cantidad de enzima segregada. Ello confirma, por otro lado, el que ambas secreciones serían producidas por células distintas y gobernadas en su formación en forma independiente, aunque coordinada.

De todo lo anterior, y en lo que se refiere a la secreción de catepsina, puede deducirse la existencia de *dos tipos de a- y subfermencia: el uno, primitivo, por fracaso en su producción, el cual puede tener lugar por motivos orgánicos y funcionales, y el otro, secundario, o hipofermencia por enmascaramiento, debida a la inactivación por jugo alcalino.*

Mientras los estados de hipofermencia quedan perfectamente perfilados, con cifras de catepsina inferiores a 1,7 unidades, siendo además frecuente su observación, y característicos de ciertos procesos como el cáncer gástrico y los estados carenciales y de desnutrición proteica, los casos de *hiperfermencia* no pueden separarse tan tajantemente. En todas nuestras observaciones sólo los encontramos en muy contadas ocasiones: en dos casos de tuberculosis pulmonar con gastritis intensa, en un *ulcus duodenal* y en una enferma con síndrome digestivo de naturaleza funcional motivado por una anexitis crónica. Tiene interés el que sean precisamente en estados de disfunción gástrica, sin base orgánica local alguna, en donde hemos encontrado las cifras más extremas de captesina en ayunas.

Muy especial es la conducta de la enzima en el *ulcus*. En cuatro casos de *ulcus gástrico*, la cifra media de catepsina fué de 1,92 unidades, y de 1,2 la mínima y 2,29 la máxima, cifras todas ellas las cuales se encuentran algo por debajo de las halladas en los normales. En los 17 casos de *ulcus duodenal* que se investigaron, el contenido del jugo en catepsina divergía notablemente de unos a otros casos, si bien la cifra media de su contenido—2,11 unidades—estaba próxima a la normal. En cambio, tanto la cifra mínima encontrada—1,2—como la máxima—3,58—se separaban notablemente de los normales. Ello nos quiere decir que el contenido en catepsina del jugo gástrico del enfermo de *ulcus duodenal* tanto puede ser normal como estar aumentado o disminuido. Lo primero sucedió en 11 de los 17 casos, o sea en la gran mayoría, estando disminuida en cuatro y elevada en uno, ya que en el restante estaba en los límites de la normalidad.

Es llamativo tal comportamiento en el *ulcus duodenal* y sobre todo el frecuente hallazgo de cifras bajas, incluso acusadamente bajas, a pesar de presentar a la vez un pH marcadamente ácido, observación la cual la hemos hecho ante todo en los *ulcus* antiguos y generalmente complicados. Un hallazgo similar ha sido también señalado por MILHAUD y EPINEY. En oposición

a ello, nuestro caso de úlcus duodenal con accusada hiperfermencia databa clínicamente de fecha muy reciente con acusados rasgos vegetativos.

Es evidente que para tales casos de hiperfermencia hay que aceptar una hipersecreción de fermento, motivada por una u otra razón, pero ante todo por excitación funcional de las células secretoras. El pensamiento de una posible menor producción de factor inhibidor de la catepsina, como responsable de la aumentada acción enzimática, puede ser desecharado dada la elevada acidez de dichos jugos. Como en otro lugar hemos señalado, existen motivos suficientes para afirmar que la producción de ClH y de tal factor inhibidor tiene lugar en el mismo tipo de células.

2. *Interrelación entre el pH y la cifra de unidades de catepsina en ayunas.*—Como se aprecia en la gráfica, existe una correspondencia muy estrecha entre los valores altos de pH con cifras bajas de catepsina, y ello de forma tal que ante un pH superior a 7 la cantidad de catepsina contenida en el jugo fué siempre inferior a una unidad por c. c. En cambio, una relación inversa, aunque existente en algunos casos, dista mucho de ser estrecha. Todo ello indica que el fracaso de ambas secreciones, catepsina y ClH, se nos ofrece habitualmente en forma simultánea, en razón de la base orgánica del proceso que suele determinarlo, pero nos pone a la vez de manifiesto cómo una alcalinidad mantenida del jugo es incompatible con una actividad catéptica, en virtud de la inactivación de la enzima producida por aquella.

En cambio, aunque las cifras altas de catepsina suelen acompañarse de pH bajo, no siempre que éste lo es la cantidad de aquella es elevada, siendo la norma que ésta sea normal e incluso baja. Ello prueba el diferente lugar de origen de ambas secreciones.

Para una expresión numérica de lo expuesto hemos separado en tres sectores la escala de los pH encontrados, calculando la cifra media de unidades de catepsina en cada uno de ellos. A continuación exponemos los datos correspondientes a ello:

Desde pH 1,4 a 4. Valor medio de catepsina, 2,07 unidades.

Desde pH 4,1 a 7,3. Valor medio de catepsina, 1,78 unidades.

Desde pH 7,4 a 8,55. Valor medio de catepsina, 0,75 unidades.

Como se aprecia, la diferencia entre el primero y segundo grupo, aunque existente, es pequeña, y más aún si se considera que la cifra mínima de catepsina, en ambos, fué de 0,5 unidades. La diferencia en el valor medio viene dada ante todo por las cifras máximas, que mientras fué de 3 en el segundo alcanzó la de 4,2 en el primero. La diferencia en el tercer grupo es acusada, no sólo por el valor tan bajo de la media,

sino por no llegar a la unidad en ninguno de los casos.

Observando en la figura 1 la situación de todos los casos de úlcus duodenal, se ve que en marcados todos en cifras bajas de acidez, los valores de catepsina se encuentran asimismo bajos o dentro de la normalidad y sólo en una ocasión francamente elevado. No debe suponer esto el que la proteólisis esté en defecto en estos enfermos, por menor producción de cat-

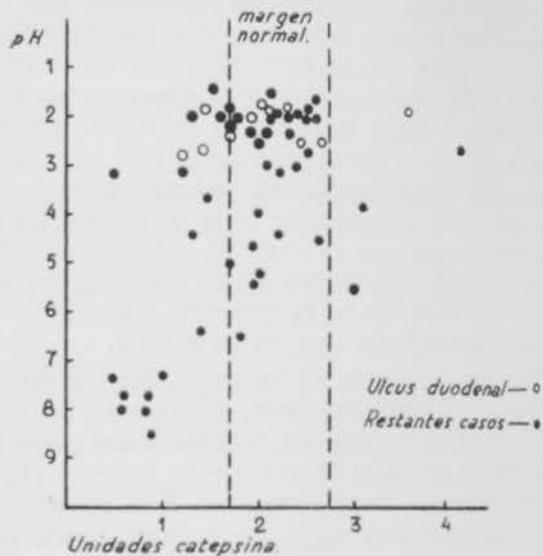


Fig. 1.

sina, ya que tales valores se refieren siempre a un volumen determinado de jugo, en nuestro caso a 1 c. c. Es por ello a tener en cuenta una vez más en estos enfermos la hipersecreción de jugo existente como factor de primerísimo orden, ya que lo fundamental para la proteólisis no es sólo la concentración, sino la cantidad total de enzima presente. En tal sentido es evidente que en todo ulceroso existiría, merced a la hipersecreción, un poder catéptico global sumamente elevado y más dado su pH.

En resumen, *no existe una correspondencia estrecha entre la cifra de pH y el contenido de catepsina del jugo, excepto cuando aquél es superior a 7, caso en el cual la cifra de catepsina es invariablemente muy baja. Aunque una cifra alta de esta última suele acompañarse de un pH bajo, no sucede esto en todos los casos, pudiendo coincidir un pH inferior a 4 y aun por debajo de 2, tanto con cifras altas como normales o bajas de catepsina.*

3. *Incitantes de la secreción; pruebas con histamina.*—La inyección de 1 mg. de histamina, subcutánea, produjo en todos los casos un aumento de la secreción y del contenido de ClH libre y de acidez total, más acusado, como es natural, en el úlcus duodenal. Junto a ello el pH del jugo experimentó un descenso de grado y duración variable, nunca intenso, y en modo alguno paralelo, como era de esperar con la modificación sufrida por la acidez libre, por lo que las curvas trazadas con ambos datos no son

siempre concordantes. El influjo de la histamina sobre el contenido en catepsina del jugo fué en todos los casos poco acusado o nulo, e incluso en alguna ocasión paradójico, pudiéndose afirmar que no influye sobre ella. Su ineffectividad tanto sobre la pepsina como sobre la catepsina del jugo es señalada también por BUCHS, así como por MILHAUD y EPINEY. Una expresión gráfica de diversos tipos de curva encontrados por nosotros la tenemos en la figura 2.

4. *Pruebas con cafeína y alcohol.*—Tras extracción total del contenido en ayunas, y de nuevo 10 minutos después de introducir la sonda, se introdujo a su través la solución de cafeína o el líquido de Ehrmann, en la forma y cantidad clásica, adicionada de azul de metileno para tener controlado en parte el vaciamiento. El número de casos explorados tras la cafeína fué de 31, y tras el alcohol, de 12.

Mientras MERTEN señala que la cafeína es un

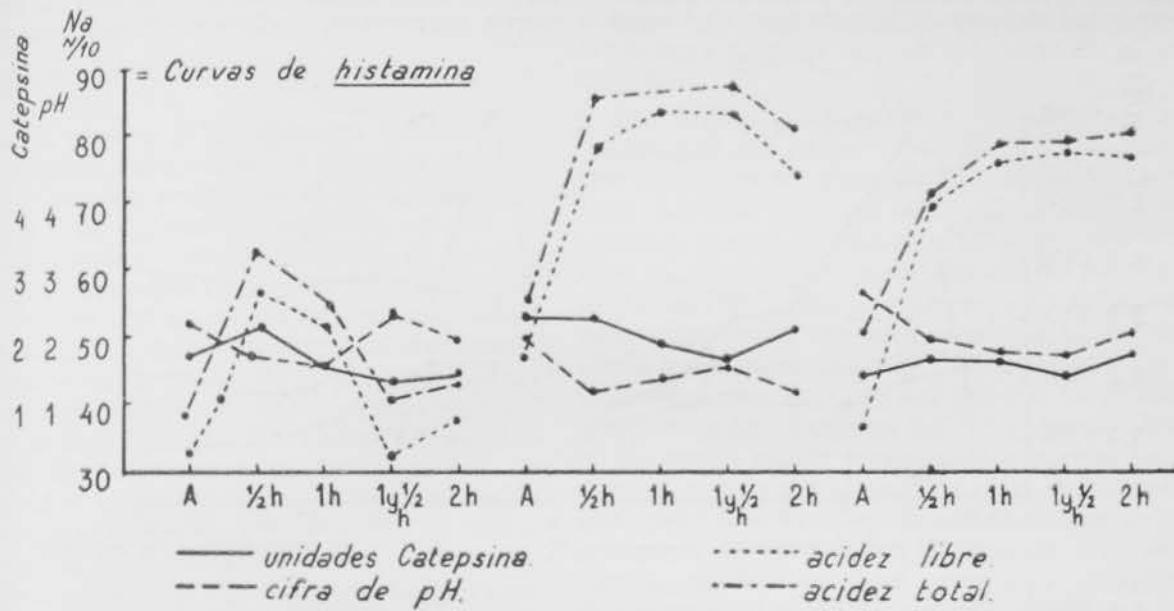


Fig. 2.

Tal constancia de la secreción de esta segunda proteasa, a despecho de la inyección de histamina, se observa no sólo en los normales, sino incluso en el ulcus duodenal. Por otro lado, comparando las curvas de catepsina y de pH en nuestros 17 casos así explorados, llama la atención el que, salvo en tres, en los que ambas curvas transcurren paralelas, en el resto se cruzan concordantemente, de tal forma que al elevarse la cifra de proteasa existe a la vez un descenso del pH y a la inversa. Tal conducta es la que se observa precisamente en el ulcus duodenal.

*La histamina es, pues, un excitante potente de la secreción de ClH, pero no de la de fermento,* como lo demuestra la conducta de la catepsina gástrica después de su inyección. Un hallazgo similar es señalado también por BUCHS. De ahí el interés que tiene su inyección, como hemos podido observar, para dilucidar en los casos de subfermencia si ésta se debe a un déficit de secreción de enzima o se trata de una hipofermencia enmascarada por inactivación por jugo alcalino. Ciento que tal supone la existencia previa de una subacidez o de una aclorhidria no histamin-resistente; la respuesta ácida en tales casos hace que la cifra de catepsina se eleve en las determinaciones subsiguientes, hecho que sucede no por una secreción de enzima, sino por desaparecer la situación de inactivación que por persistencia de un medio alcalino existía en ayunas.

buen estimulante de la secreción de fermento, considera BUCHS el que siéndolo de la secreción de ácido lo es mucho menos de la enzima, considerándola como un excitante débil de ésta. El alcohol, según este último autor, se comportaría a la inversa, siendo mucho más excitante de la secreción de fermento que de ácido. Según nuestros hallazgos, consideramos preciso para el análisis de la capacidad digestiva del jugo, tras dichos estímulos, separar en las curvas que se trazan dos momentos distintos: el uno, correspondiente a los momentos inmediatos al ingreso del líquido de prueba, durante los cuales el jugo se encuentra notablemente diluido por éste, como lo demuestra la concentración de azul, y el otro, posterior, ya muy diluido éste o inexistente. Es curiosa y sumamente interesante la conducta durante el primer período, ante todo durante sus primeros quince minutos, con la variación lógica en este tiempo que supone de unos casos a otros. Estudiado el valor catéptico de la mezcla jugo-líquido de prueba durante tal momento—y en el que en sus comienzos domina como es lógico la cantidad de éste—se observa, en contra de lo que era de esperar, el que el mismo se conserva, si bien esté disminuido respecto al del jugo puro de ayunas. Sin embargo, tal descenso es, como decimos, discreto, e incluso inexistente en algún caso, si bien en alguna contada ocasión sea marcado. Ello se ve tanto tras la solución de cafeína como

tras el alcohol, siendo aún menor la variación tras éste.

Si partiendo de la concentración del azul, medida fotocolorimétricamente, se calcula la proporción de jugo dentro de la mezcla de éste con el líquido de prueba, para así saber la cantidad que existía de aquél en el sistema digestivo "in vitro", se llega a la conclusión de existir en tal jugo una concentración sumamente alta de enzima, muy superior en todos los casos a la existente en el jugo de ayunas y a la que se encuentra momentos después. Tal conducta del estó-

que la concentración del azul disminuye lo hace la de la concentración de catepsina en el jugo propiamente dicho, por lo que la capacidad digestiva del extraído se mantiene próximamente al mismo nivel. En momentos ulteriores, una vez eliminado el azul, es frecuente observar, junto con el aumento de la acidez, un aumento de la cantidad de catepsina del jugo, pero siempre discreto, muy inferior a la de aquélla no existente además en todos los casos. Resumiendo, y si se prescinde de la conducta en los primeros momentos, podemos afirmar que la so-

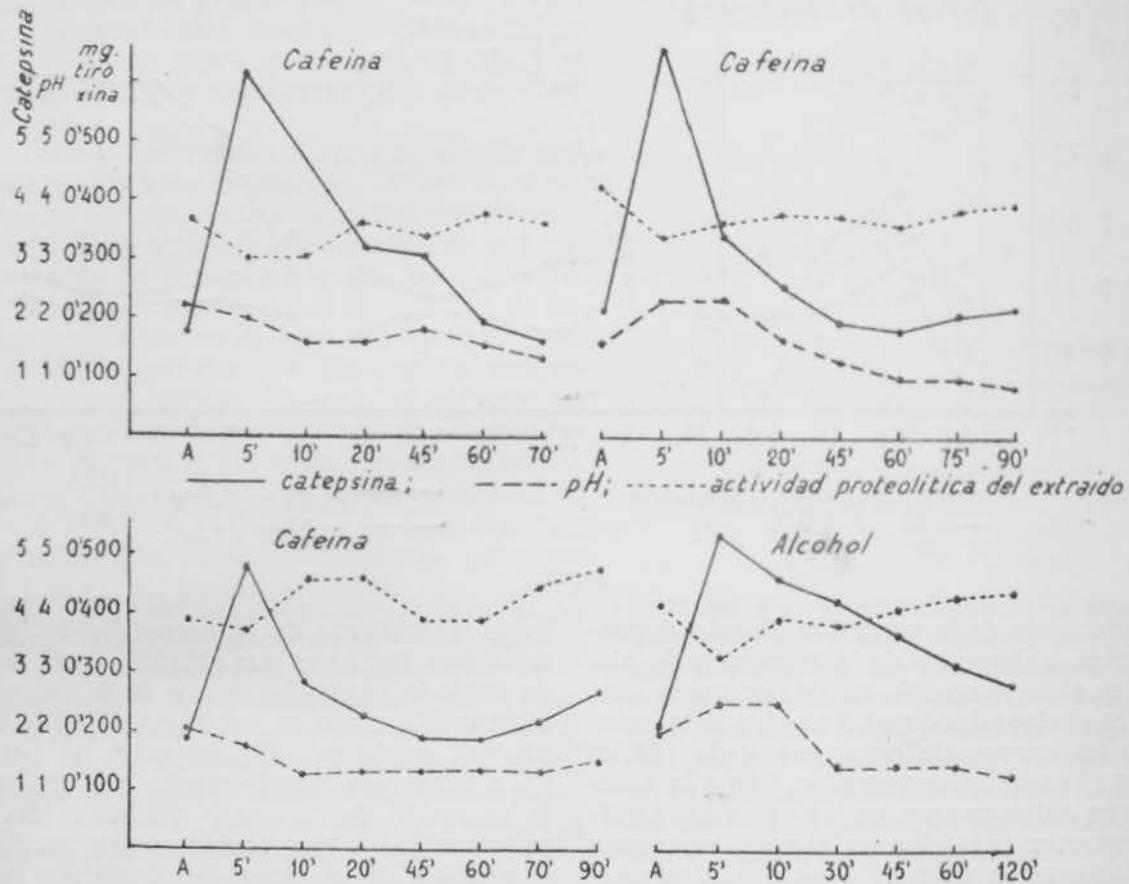


Fig. 3.

mago, al cual se le extrae la totalidad—en la medida que ello es posible—del jugo de ayunas y tras ello se le introduce la solución de cafeína, no se explica sino por una secreción intensa y rápida de una cantidad muy alta de fermento, lo que permite que no obstante la dilución que experimenta por el líquido de prueba se mantenga un nivel de catepsina en la mezcla muy poco descendido del normal. Si ello es así, o se debe a que siendo la secreción clorhídrica tras el estímulo mucho más tardía, y por lo tanto la de inhibidores de la catepsina, por lo que la acción catéptica se encontraría descarrizada en tales primeros momentos, exige ulteriores estudios. De uno y otro modo, no deja de tener gran interés la persistencia de la actividad catéptica en las proximidades de lo normal en los momentos que siguen a la introducción de la solución de cafeína.

Pasados los quince primeros minutos, a la vez

lución de cafeína es un excitante débil de la secreción de enzima, a diferencia del estímulo que origina en la producción de ácido. Tiene interés el que en aquellos casos en los que se originó una secreción más alta de fermento, eran enfermos de ulcer duodenal (fig. 3).

Todo lo anterior es trasladable a la conducta del jugo gástrico tras el ingreso del alcohol, y ello tanto a lo que atañe a los primeros momentos como a fases posteriores. Sin embargo, existe una diferencia, ya señalada por BUCHS, y la cual hemos confirmado, y es el tratarse de un estímulo más potente de la secreción de catepsina que el que produce la cafeína. Por lo demás, la modificación que produce en el medio, descendiendo el pH, es por lo menos tan acusada como la que origina aquélla (fig. 3).

La rápida e intensa secreción de fermento que produce en el estómago vaciado, tanto la introducción de la solución de cafeína como la de

alcohol, sobre lo que nos hemos parado antes, no lo consideramos debido a tales incitantes en sí. Una conducta totalmente similar la hemos obtenido repetidamente, introduciendo en lugar de aquéllas soluciones con tampones de pH distinto e incluso agua. Todo ello lo consideramos expresivo no sólo de la independencia de ambas secreciones, la de CIH y la de fermento, sino de la existencia de una regulación que hace mantener un cuantum constante de este último en el interior del estómago.

## RECAPITULACIÓN Y CONSIDERACIONES.

Siendo la pepsina y la catepsina un mismo y único fermento, cuyo efecto se ejerce a pH distintos y distantes, como son el de 2,2 para la primera y el de 3,3 para la segunda, cuando se emplea la edestina como substrato, el estudio por separado de ambas tiene gran interés por diversos motivos. En no pocos estómagos, sobre todo en subácidos, no se alcanza con frecuencia el pH óptimo de la acción de la pepsina y si en cambio el de la catepsina; además, aun logrado aquél en la superficie del bolo alimenticio, dista mucho de encontrarse en la intimidad de éste aun en el estómago normal. Por otro lado, aun en éste, la curva de acidez no es en todos los momentos la correspondiente al óptimo de acción de la pepsina, por lo que en la acción proteolítica normal intervienen una serie de momentos y lugares distintos de acción pepsinica y catepsinica. Finalmente, la diferente sensibilidad a la alcalinización de ambas acciones fermentativas, y dado que no es la acidez libre, sino el pH el que condiciona la capacidad enzimática, justifican el interés que tiene conocer el contenido en catepsina de los distintos jugos.

Existen motivos suficientes para afirmar que la secreción ácida y la de fermento son independientes y producidas por células diferentes, cosa que ya fué señalada por PAWLOW, REHFUSS, EHRENREICH y otros. El estudio de la conducta de la catepsina, en su relación a la de la secreción ácida, nos ha confirmado tal independencia del lugar de producción de ambas. Ello nos conduce a apreciar una falta de relación absoluta entre la cantidad de catepsina del jugo y el pH de éste, si bien las cifras más altas de aquélla es norma que se acompañen de valores bajos de pH. No obstante, no existe un paralelismo absoluto, viéndose a veces conductas paródicas. Por ello, y aunque es frecuente que coincidan hiperacidez e hiperfermencia, no deben considerarse ambos términos como sinónimos, de donde lo incompleto que es el enjuiciamiento de la función gástrica por el simple estudio de la acidez, expresada en CIH, y más dada la falta de relación absoluta entre ella y el pH del jugo, que es lo que en sí interesa para la acción proteolítica.

Tales estados de hiperfermencia no son frecuentes, e incluso existe el dato interesante de

que salvo en un caso de ulcer duodenal, en aquellos que hemos encontrado cifras más altas de catepsina se trataba de enfermos con disfunciones gástricas, estados de irritación funcional del estómago, de una u otra causa. Es más, en el ulcer duodenal, ante todo en los casos antiguos, es la norma hallar cifras de catepsina en los límites más bajos de la normal, e incluso a veces francamente bajas. Es posible que ello no estriba sino en la producción en exceso del factor inhibidor de la catepsina que hemos encontrado, y cuyo lugar de producción hay motivos para afirmar que es el mismo de la secreción ácida.

En cambio, se encuentra con absoluta constancia que las cifras bajas de catepsina coinciden con valores altos de pH. Existen motivos para afirmar que ello es debido a dos circunstancias, lo que origina dos tipos de subfermencia: el uno, debido a un déficit de producción de fermento, verdadera afermencia primaria, la cual si coincide con una ausencia de secreción ácida no se debe las más de las veces sino a la base orgánica de ello; tal sucede en el cáncer gástrico y en el edema nutricio, circunstancias en las cuales existe afermencia o intensa subfermencia con aclorhidria. Por otro lado, motivos funcionales, al igual que pueden causar una disminución de producción de una de tales secreciones, pueden motivar un déficit simultáneo de ambas; tal se ve en algunos enfermos psiconeuréticos y afectos de otros trastornos funcionales.

Junto a lo anterior existe otra afermencia no primaria, sino debida a inactivación por jugo alcalino, por la existencia de un pH de éste constantemente alto. Su desenmascaramiento puede conseguirse por varias vías, como es la reiteración en días distintos del estudio del jugo gástrico, la modificación del medio, tras vaciamiento previo del estómago, empleando tamponamientos de pH bajo, y tras el empleo de estímulos de la secreción ácida del estómago. La importancia para la clínica y la terapia del conocimiento de ambos tipos de sub- y afermencia es grande.

Mientras los incitantes de la secreción habitualmente empleados como la histamina, la cafeína y el alcohol influyen claramente la secreción ácida, no lo hacen de una forma evidente, salvo el último, sobre la secreción de catepsina. Por de pronto la acción de la histamina en este aspecto es nula, discreta la de la cafeína y más acusada la del alcohol. Ello hace que las acusadas fluctuaciones que ofrece la acidez tras los distintos estímulos, e incluso espontáneamente, esté en oposición con la tendencia a la constancia del contenido de fermento del estómago, incluso después del empleo de incitantes. Ello exige una regulación que hace que sea difícil tanto la producción de una hiperfermencia transitoria como una hipofermencia. Es muy ilustrativo el que una vez extraído el contenido total de

jugo del estómago—en la medida que ello es posible—la introducción de la solución de prueba va seguida indiferente de su calidad—solución de cafeína, alcohol o simplemente agua—de una respuesta secretora de enzima rápida e inmediata, que hace que la mezcla jugo-líquido de prueba posea una capacidad proteolítica—incluso a los cinco minutos de la administración del líquido de prueba—muy poco por debajo de la que previamente tenía el estómago. Tales pequeñas variaciones que experimenta el contenido en catepsina de un mismo estómago, a despecho de las acciones deprimentes y excitantes, son expresivas de la coordinación en la producción de la secreción de fermento, de ácido y de inhibidor de la catepsina, a pesar del distinto lugar de producción de ambas. Sólo acciones muy aisladas, como hemos visto para el alcohol, son capaces de producir una acusada secreción de fermento.

#### RESUMEN.

Mientras el número de casos con cifras de catepsina gástrica por encima de los límites normales es reducido, es en cambio frecuente encontrar valores bajos. Esto supone la existencia de estados de subfermentación, lo que se encuentra en el cáncer gástrico, edema nutricio y en ciertos trastornos funcionales. En todos los casos con cifras bajas de catepsina, los valores de pH son altos, lo que unas veces se debe al fracaso simultáneo de la secreción de fermento y de ácido y otras a la inactivación de la catepsina producida por la alcalinización del medio. De ahí la existencia de dos tipos de hipofermen-tación: primaria y secundaria o por inactivación.

Fuera de ello no existe una relación absoluta entre la cifra de catepsina y el pH, lo que se aprecia ante todo en el área de las cifras bajas de éste. De ahí que no puedan considerarse como coincidentes la hiperacidez y la hiperfermentación. Los valores de catepsina en el úlcus duodenal tanto pueden ser bajos como altos, o lo que es más frecuente, normales.

La acción de la histamina como estímulo de la secreción de fermento es nula, discreta la de la cafeína y más patente la del alcohol; sin embargo, ni aun éste produce respuestas exageradas en cualquier proceso que se explora. En cambio, la administración de cualquier líquido de prueba, incluso de agua, al estómago al que previamente se le ha extraído el jugo, va seguida de una secreción inmediata e intensa de enzima, lo que hace recuperar prontamente al estómago su capacidad catéptica.

#### BIBLIOGRAFIA

- BUCHS.—Die Biologie des Magenkathepsins. S. Karger. Basilea, 1947.  
 DÍAZ-RUBIO y cols.—Rev. Clín. Esp., 63, 81, 1958.  
 FREUDENBERG y BUCHS.—Schweiz. Med. Wschr., 1, 249, 1940.  
 MERTEN.—Gastroenterología, 76, 63 y 255, 1950-1951 y 77, 33 y 145, 1951.  
 MILHAUD y EPINAY.—Gastroenterología, 77, 193, 1951.

PAWLLOW, REHFUSS y EHRENREICH.—Cit. KATSCH en Handbuch der Inneren Medizin, t. III-1. Krankheiten der Verdauungsorgane (Magen). Springer. Berlin, 1938.

#### SUMMARY

While the number of cases with gastric cathepsin values higher than normal is limited, low levels are frequently found. This implies the existence of hypoenzymic conditions, which are found in gastric cancer, nutritional oedema and in certain functional disturbances. When the cathepsin levels are low, the pH values are high: this is due to either the simultaneous failure of enzyme and acid secretion or the inactivation of cathepsin owing to alkalinization of the medium. There are, therefore, two types of hypoenzymic condition, primary and secondary or due to inactivation.

There is no absolute relationship between cathepsin levels and pH; hyperacidity and hyperenzymic activity cannot, therefore, be regarded as coincident. In duodenal ulcer, cathepsin levels may be high, low or, more frequently, normal.

On stimulation of enzyme secretion, histamine does not induce any effect; the caffeine effect is mild, and that of alcohol more evident. However, the administration of any test liquid, even water, is immediately followed by a marked secretion of enzyme which soon makes the stomach recover its catheptic capacity.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Fälle bei welchen die Werte des gastrischen Kathepsins die normalen Grenzen überschreiten sind beschränkt, hingegen sind niedere Werte häufig zu finden. Daraus kann auf das Vorhandensein von einem Zustand von Unterfermentation geschlossen werden, wie es beim Magenkrebs, Hungeroedem und gewissen funktionellen Störungen vorkommt. Sind die Kathep-sinwerte niedrig, so sind die pH Werte hingegen hoch; die Ursache liegt in einem gleichzeitigen Versagen der Ferment- und Säuresekretion oder in einer Inaktivierung des Kathepsins durch Alkalisierung des Mediums. Sonach gibt es also zwei Typen von Hypofermentation, d. h. eine primäre und sekundäre oder durch Inaktivierung bedingte.

Da zwischen Kathepinwerten und pH keine absolute Beziehung besteht, kann man die Hyperazidität und Hyperfermentation nicht als zusammen treffend betrachten. Bei Duodenalgeschwüren beobachtet man sowohl niedere als auch hohe Kathepinwerte, jedoch am häufigsten normale Werte.

Der auf die Sekretion des Fermentes ausübte Reiz des Histamins hat keine Wirkung. Koffein hat nur eine geringe und Alcohol eine etwas ausgeprägtere. Hingegen hat die Verabreichung einer Probeflüssigkeit, einschliesslich Wasser, eine heftige Sekretion des Enzyms

unmittelbar zur Folge, wodurch der Magen seine kathpsische Fähigkeit bald wieder gewinnt.

## RÉSUMÉ

Pendant que le nombre de cas ayant des chiffres de catépsine gastrique au dessus des limites normales est réduit, on trouve, par contre, fréquemment des valeurs basses. Ceci représente l'existence de sousfermence, ce qui se trouve dans le cancer gastrique, œdème nouvotionnel et dans certains troubles fonctionnels. Lorsque les chiffres de catépsine sont bas, les valeurs de pH sont élevées; ceci se doit, bien à l'échec simultané de la sécrétion de ferment et acide, ou à l'inactivation de la catépsine par l'alcalinisation du milieu. Il existe donc deux types d'hypofermences: primaire et secondaire, ou par inactivation.

Il n'existe aucun rapport entre le chiffre de catépsine et de pH, c'est pourquoi on ne peut pas considérer comme coïncidents l'hyperacidité et l'hyperfermence. Dans l'ulcus duodénal la catépsine peut être basse ou élevée ou, ce qui est plus fréquent, normale. En stimulant la sécrétion du ferment, l'histamine n'exerce aucun effet; celui de la caféine est discret et plus ostensible celui de l'alcool. Par contre, l'administration de n'importe quel liquide de preuve, même l'eau, est suivie d'une sécrétion immédiate et intense de l'enzyme, ce qui fait récupérer rapidement sa capacité catépsinique à l'estomac.

cos hemos elegido un antibiótico de amplio espectro como la oxitetraciclina, debido a que a pesar de que los enfermos de que se trata se encuentran en un tratamiento con antibióticos como la estreptomicina y la penicilina, en el curso postoperatorio de los mismos observamos complicaciones e infecciones que no respondían a la penicilinoterapia. Por ello, y por la respuesta favorable en la profilaxis postoperatoria obtenida en el tratamiento quirúrgico en un enfermo con tuberculosis pulmonar fibrocáscosa con oxitetraciclina, decidimos generalizar la administración profiláctica preoperatoria y postoperatoria con dicho antibiótico en este tipo de enfermos y recoger las observaciones clínicas motivo de este trabajo, y con el fin de comprobar que no se trataba de un hecho aislado en este tipo de pacientes y de cirugía torácica.

Por otro lado, ciertos gérmenes latentes en el organismo humano son capaces de desarrollar la infección cuando por la acción de un antibiótico, en este caso la estreptomicina, ha sido destruida la flora bacteriana que se oponía a su proliferación, y es precisamente en la estreptomicinoterapia donde se observan a veces sobreinfecciones estafilococicas que pueden evitarse asociando a la estreptomicina un antibiótico de amplio espectro.

## MATERIAL Y MÉTODO.

La oxitetraciclina para inyección intramuscular nos fué cedida por cortesía de Pfizer, S. C. E., y consistía en un polvo seco, estéril, de color amarillento, en frascos de cristal, de los que cada uno contenía 100 mg. del antibiótico de amplio espectro con 2 por 100 de procaína. Se preparó disolviendo el contenido de un frasco en 2,1 c. c. de agua estéril, obteniéndose de esta forma una concentración final de 50 mg. de oxitetraciclina por c. c. Las inyecciones se hicieron profundas en el músculo glúteo, alternando el lugar de la inyección en cada dosis.

Se ha empleado en el tratamiento y profilaxis del curso postoperatorio de ocho enfermos de cirugía de tórax, seis toracoplastias por tuberculosis pulmonar fibrocáscosa, otro en el que se hizo una lobectomía por bronquiectasias del lóbulo inferior izquierdo y otro en el que se practicaron punciones repetidas como tratamiento de un neumotórax extrapleural con empiema.

Unos enfermos han recibido dosis de 250 miligramos de terramicina por vía oral y otros 100 mg. de terramicina intramuscular cada seis horas (TIM). En tres enfermos la administración de terramicina fué mixta, o sea, por vía oral y por vía intramuscular, y en otros dos enfermos se les administró tetraciclina (Tetracyna) por vía oral en grageas de 250 mg. cada seis horas junto con la terramicina intramuscular a la dosis de 100 mg. cada doce horas, sin

## ALGUNAS OBSERVACIONES CLÍNICAS SOBRE LA TERRAMICINA INTRAMUSCULAR EN CIRUGIA DE TORAX

J. ALIX ALIX y J. DE LA HOZ FABRA.

Centro de Colapsoterapia. P. N. A.  
Director: J. ALIX ALIX.

Muchos de los trabajos publicados en la literatura médica indican que los antibióticos representan en manos del clínico y del cirujano un recurso de gran eficacia para la prevención de las infecciones y de los procesos infecciosos en evolución.

Es importante tener presente que tanto las infecciones de las heridas quirúrgicas como de las lesiones traumáticas son frecuentemente de naturaleza mixta, ocasionadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas, pudiendo también estar presentes microorganismos aerobios y anaerobios. Para atacar simultáneamente a esta posible variedad de agentes etiológicos